



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

**NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERDE GÜNCEL TNM
EVRELEMESİ İLE DERECELENDİRMEDE
KULLANILAN KI-67 PROLİFERASYON İNDEKSİNİN
UYUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sinan DEMİR

KAYSERİ-2014



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERDE GÜNCEL TNM
EVRELEMESİ İLE DERECELENDİRMEDE
KULLANILAN KI-67 PROLİFERASYON İNDEKSİNİN
UYUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sinan DEMİR

Danışman
Prof. Dr. Kadri GÜVEN

KAYSERİ-2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime destek olan tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Kadri Güven'e, her türlü bilgi ve desteğini esirgemeyen değerli abim ve hocam Doç. Dr. Halit Karaca'ya ve değerli abim Uzm. Dr. Ersin Özaslan'a, Patoloji bölümünden Prof. Dr. Figen Öztürk'e, tezimin değerlendirmesi konusunda yardımcı olan Doç. Dr. Mehmet Çelikkilek'e, hekimlik sanatını bize öğreten tüm değerli bölüm hocalarımıza ve tüm uzmanlarımıza, uzmanlık eğitimi süresi boyunca yardımlarını ve dostluklarını esirgemeyen sevgili asistan arkadaşlarıma, her türlü desteğinden dolayı aileme ve yoldaşım, dostum, sırdaşım, beni benden daha çok düşünen canım eşime çok teşekkür ederim.

Dr. Sinan Demir

Ekim 2014, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER (GEP- NET).....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe.....	4
2.1.3. Sınıflandırma ve Evrelendirme	5
2.1.4. Epidemiyoloji.....	11
2.2. LOKALİZASYONLARINA GÖRE GEP-NET'LER	13
2.2.1. Gastrik Nöroendokrin Tümörler	13
2.2.3. Distal Jejunum ve İleum Nöroendokrin Tümörleri.....	15
2.2.4. Apendiks Nöroendokrin Tümörleri.....	15
2.2.5. Kolon ve Rektum Nöroendokrin Tümörleri.....	16
2.2.6. Pankreatik Nöroendokrin Tümörler (PNET)	16
2.2.6.1. Fonksiyonel Pankreatik Nöroendokrin Tümörler	16
2.2.6.2. Non-fonksiyonel Pankreatik Nöroendokrin Tümörler	18
2.3. BİYOKİMYASAL TANI	19
2.4. NÜKLEER TIP YÖNTEMLERİ VE RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME	20
2.4.1. GEP-NET tanısında kullanılan nükleer tıp inceleme yöntemleri.....	20
2.4.1.1. Somatostatin Reseptör Sintigrafisi (SRS)	21

2.4.1.2. Kemik Sintigrafisi	22
2.4.1.3. MIBG (Metiliodobenzilguanidin)	22
2.4.1.4. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)	22
2.4.1.5. Gama Prob ile İntraoperatif Tanı	23
2.4.2. Radyolojik Tanı Yöntemleri	23
2.4.2.1. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	23
2.4.2.2. Endoskopik Ultrasonografi	23
2.4.2.3. Visseral Anjiyografi	23
2.4.2.4. Magnetik Rezonans (MR)	23
2.4.2.5. İntraoperatif Ultrasonografi	23
2.4.2.6. Diğer.....	23
2.5. TEDAVİ.....	24
2.5.1. Octreotid Tedavisi	24
2.5.2. Kemoterapi ve Hedefe Yönelik Ajanlar.....	25
2.5.3. İnterferon Tedavisi	26
2.5.4. Radyonüklid Ablasyon.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	41
KAYNAKLAR	43
TEZ ONAY SAYFASI.....	51

KISALTMALAR

5-HIAA	: 5-Hidroksiindolasetik asit
5-HTP	: 5-hidroksitriptofan
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CgA	: Kromogranin A
CgB	: Sekretogranin I
CgC	: Sekretogranin II
DNES	: Diffuz Nöroendokrin Sistem
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E	: Evre
E/K	: Erkek/Kadın
ENETS	: The European Neuroendocrine Tumor Society
F-18-FDG	: Flor-18-florodeoksiglukoz
G	: Grade
GEP	: Gastroenteropankreatik
GEP-NET	: Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümör
GİS	: Gastrointestinal Sistem
IFN-α	: İnterferon-alfa
IGF	: Insulin-like Growth Factor
M	: Uzak organ metastazı
MEN	: Multiple Endokrin Neoplazi
MIBG	: Metaiyodobenzil Guanidin
MR	: Manyetik rezonans
mTOR	: The mammalian Target of Rapamycin
N	: Lenf nodu metastazı
NET	: Nöroendokrin tümör
NSE	: Nöron spesifik enolaz
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PNET	: Pankreatik nöroendokrin tümör
PP	: Pankreatik polipeptid
PPi	: Proton pompa inhibitörü
SEER	: Surveillance, Epidemiology and End Results

SPECT	: Single-photon Emission Computed Tomography
SRS	: Somatostatin reseptör sintigrafisi
SS	: Standart Sapma
Ssr	: Somatostatin Reseptörü
T	: Tümör boyutu
TGF	: Transforming Growth Factor
TNM	: Tümör boyutu (T), Lenf nodu metastazı (N) ve Uzak organ metastazı (M)
USG	: Ultrasonografi
VIPoma	: Verner-Morrison Sendromu
VİP	: Vazoaktif İntestinal Peptid
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
ZES	: Zollinger Ellison Sendrom
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
DTPA	: Diethylene triamine pentaacetic acid
DOTA	: 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-Tetra asetik asit
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
hCG	: human Chorionic Gonadotropin

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. GEP endokrin hücreler, salgıladıkları peptidler ve lokalizasyonlar.....	4
Tablo 2. GEP-NET Sınıflandırılması (DSÖ 2000).....	6
Tablo 3. GEP-NET sınıflandırması (DSÖ 2010)	6
Tablo 4. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	31
Tablo 5. Ki-67 ile prognostik parametrelerin ilişkisi	33
Tablo 6. Grade'e göre hastaların evre olarak sayısal ve yüzde olarak dağılımları.....	33
Tablo 7. Hastaların grade ve evre olarak sayısal oranları (%)	34
Tablo 8. Grade ile ortalama sağ kalım ilişkisi (%).....	35
Tablo 9. Evre ile ortalama sağ kalım ilişkisi (%)	36
Tablo 10. Prognostik parametrelerin sağ kalım üzerine etkisi	37

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Grade'e göre ortalama sağ kalım eğrisi	35
---	----

ÖZET

Amaç: Nöroendokrin tümörler, çeşitli nöroendokrin hücrelerin malign transformasyonunun sonucu olarak vücudun hemen her lokalizasyonunda gelişebilen, nadir görülen, heterojen bir grup tümördür. Bu tümörlerde tedavi planı için evreleme ve derecelendirme yapılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılanlardan biri ENETS (The European Neuroendocrine Tumor Society) tarafından belirli aralıklarla yayınlanan Tümör boyutu (T), Lenf nodu metastazı (N) ve Uzak organ metastazını(M) içeren TNM evrelemesi ile bu tümörlerin derecelendirilmesinde kullanılan Ki-67 proliferasyon indeksidir. Bu çalışmada, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji, Gastroenteroloji ve Endokrinoloji polikliniklerinde tanı konulan veya takip edilen GEP-NET’li hastaların klinik ve patolojik özelliklerine bakıldı. Çalışmanın amacı, hastaların prognozunun belirlenmesinde kullanılan güncel TNM evrelemesi ile yine aynı şekilde bu tümörlerin derecelendirmesinde kullanılan Ki-67 proliferasyon indeks değerinin birbirini ile ne kadar uyumlu olduğunun gösterilmesi ve bunlardan hangisinin daha güvenilir bir parametre olduğunun araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde tanı konulan veya takip edilen GEP-NET’li hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek, bu hastaların demografik özellikleri (yaş ve cinsiyet), metastaz özellikleri, sağkalım süreleri, bu tümörlerin evresi ve patolojik olarak bakılan Ki-67 değerleri, bu tümörlerin makroskopik ve mikroskopik patolojik özellikleri kaydedilerek istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma grubumuzdaki tüm hastaların (n=141) ortalama yaşı $53,09 \pm 14,6$ (yaş aralığı 16-85) idi. Hastaların %51,1’i kadın (n=72), %48,9’u erkekti (n=69) (Tablo 4). Erkek/kadın oranı 0,95 idi. En sık görülen primer bölgesi mide (%33,3) sonra sırasıyla pankreas (%27), kolon-rektum (%15,6), ince barsak (%12,8) ve en az görülen apendiks (%11,3) olarak bulundu. Hastaların %73’ü G1 (n:103), %17’si G2 (n:24), %10’u G3 (n:14) idi. Hastaların %46,8’i Evre 1 (n:66), %9,9’u Evre 2 (n:14), %8,5’i Evre 3 (n:12) ve %34,8’i Evre 4 (n:49) idi. G1 olan hastaların %61,16’sı Evre 1 (n:63), %12,62’si Evre 2 (n:13), %7,76’sı Evre 3 (n:8), %18,44’ü Evre 4 (n:19) idi. G2 olan hastaların %12,50’si Evre 1 (n:3), %4,16’sı Evre 2 (n:1), %4,16’sı Evre 3 (n:1), %79,16’sı Evre 4 (n:19) idi. G3 olan hastaların ise %21,42’si Evre 3 (n:3) ve %78,57’si Evre 4 (n:11) idi. Yapılan istatistiksel analizde Ki-67 arttıkça evre artıyor olarak tespit edildi ($p < 0,001$).

Evre 1 ile Evre 4 arasında ve Evre 2 ile Evre 4 arasında Ki-67 değerlerinde anlamlı farklılıklar vardı ($p<0,001$). Evre 1 ile Evre 2 arasında, Evre 2 ile Evre 3 arasında ve Evre 1 ile Evre 3 arasında Ki-67 değeri olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Takipte exitus (n:31) olan hastaların Ki-67 değerleri hayatta olan hastaların (n:110) Ki-67 değerlerine göre anlamlı bir şekilde daha yüksekti ($p<0,001$). Ki-67 arttıkça ortalama sağ kalım azalıyor olarak bulundu ($p=0,01$) ve Ki-67 %1 oranında arttıkça, hastaların sağ kalım oranları 1,027 kat azalıyor idi. Hastaların 5 yıllık ortalama sağ kalım oranları G1’de %88, G2’de %44, G3’de %24 olarak bulundu. Grade 2 olan hastaların Grade 1 olan hastalara göre yaşam olasılığı 6,67 kat daha az , G3 olan hastaların G1 olan hastalara göre yaşam olasılığı 12,38 kat daha az olarak bulundu.

Hastaların hastalık evresi arttıkça ortalama sağ kalım 5,64 kat azalıyor olarak bulundu ($p<0,001$). Hastaların 5 yıllık ortalama sağ kalım oranları E1’de %90, E2’de 100, E3’de %47, E4’te %46 olarak bulundu.

Tek değişkenli analizde yaş, grade, evre, lenf nodu metastazı genel sağ kalımı etkileyen parametreler olarak bulunurken, cinsiyet ve tümörün primer kaynaklandığı organ ile sağ kalım arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Çok değişkenli analizde ise; grade ile yaş ortalama sağ kalımda anlamlı çıktı, hastalık evresi ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Sonuç olarak her ne kadar bizim çalışmamızda veya başka çalışmalarda düşük grade olup evresi yüksek olan hastalar olsada Ki-67 değerinin arttıkça tümörün evresi de istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artmaktadır. Grade arttıkça ortalama sağ kalım oranının azalması, evre arttıkça ortalama sağ kalım oranının azalmasından daha fazla olarak bulundu. Bu da bize GEP-NET’lerde prognozu belirlemede Ki-67 değerinin evrelemeye göre daha önemli bir değerlendirme faktörü olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Nöroendokrin tümör, Ki-67, derece, evre

ABSTRACT

Aim: Neuroendocrine tumors are malign transformation of various neuroendocrine cells. These tumors can develop in any part of the body, are rare, and are heterogeneous in nature. In the treatment of these kind of tumors staging and grading are important. The most common treatment plans are TNM staging (stage1, stage2, stage3, and stage 4; where T refers to primary tumor, N refers to lymph node metastasis, and M refers to distant metastasis) and Ki-67 proliferation indexes (G1, G2, G3), which were classified by the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). The purpose of the study was to compare TNM staging and Ki-67 proliferation index grading of patients who were diagnosed with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NET) in Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Oncology, Gastroenterology and Endocrinology. Specifically, the research questions were: “Which one of the treatment plans (TNM staging or Ki-67 proliferation index) has more reliable parameter ?” and “Are TNM staging and Ki-67 proliferation index compatible with each other?”

Materials and methods: The medical files of 141 patients diagnosed with GEP-NET, who were treated at Erciyes University Faculty of Medicine were analyzed retrospectively. Specifically, the patients files were reviewed systematically and demographic characteristics (age and gender), metastasis characteristics, TNM stages, pathologically examined Ki-67 index grading values, macroscopic and microscopic pathological features of these tumors were analyzed statistically

Results: The mean age of the patients was $53,09 \pm 14,6$ years (range 16-85 years). 51,1% of patients were female (n:72), and 48,9% were male (n:69) (Table 4). The ratio of men to women for the study was 0.95. The primary tumor site was stomach (33,3%), followed by pancreas (27%), colon-rectum (15,6%), small intestine (12,8%) and appendix (11,3%). 73% of the patients were G1 (n:103), 17% were G2 (n:24) and 10% of them were G3 (n:14). 46,8% of patients were at Stage 1 (n: 66), 29,9% of them were at Stage 2 (n:14), 8,5% of them were at Stage 3 (n:12) and 34,8 % of them were at Stage 4 (n:49). In G1 patients 61,16 % of them were at Stage 1 (n:63), 12,62 % of them were at Stage 2 (n:13), 7,76% of them were at Stage 3 (n:8) and 18,44% of them were at Stage 4 (n:19). In G2 patients 12,50% of them were at Stage 1 (n:3), 4,16% of them were at Stage 2 (n:1), 4,16% of them were at Stage3 (n:1) and 79,1% of them were at Stage 4 (n:19). In G3 patients 21,42 % of them were at Stage3 (n:3) and 78,57 % of

them were at Stage4 (n:11). Statistical analysis showed that as Ki-67 grading value was increasing, the stage was also increasing ($p<0,001$). There were no statistical differences in Ki-67 values between Stage 1 and Stage 2, Stage 2 and Stage 3, Stage 1 and Stage 3.

The Ki-67 grading values of exitus patients were significantly higher than Ki-67 values of patients who were alive ($p<0,001$). The higher the Ki-67 grading value, the lower the survival rate was in patients with GEP-NET ($p=0,01$). When the value of Ki-67 increased by 1% , the survival rate of the patients were decreased 1,027 times. The 5 year survival rate of the patients were 88%, 44% and 24%, in G1,G2 and G3 respectively. The survival analysis indicated that G2 patients had 6.67 times less survival rate than G1 patients and G3 patients had 12.38 times less survival rate than G3 patients.

As the stage increased the average survival rate decreased 5.64 times in current study ($p<0,001$). The average 5 year survival rate was 90% in stage 1, 100% in stage 2, 47% in stage 3 and 46% in stage 4.

In univariate analysis; age, grade, stage, lymph node metastasis were the parameters that affected overall survival. No significant relationship was found between sex, primary tumor and survival rate. In multivariate analysis; there were significant relationship between grade, mean age and survival rate but no significant relationship with stage was found.

Conclusion: Although there were patients with low grade value and high tumor stage, results of the current study indicated that, as in previous studies, there was a significant relationship between the Ki-67 grading value and the TNM stage (the higher the Ki-67 grading value, the higher the tumor stage was). The average survival rate was higher as the grade increased than as the tumor stage increased. Therefore, the results of the current study indicates that for the prognosis of patients with GEP-NET, Ki-67 proliferation index grading is a better tool than TNM staging.

Keywords: Neuroendocrine tumors, Ki-67, grade, stage

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöroendokrin tümörler, çeşitli nöroendokrin hücrelerin malign transformasyonunun sonucu olarak vücudun hemen her lokalizasyonda gelişebilen heterojen bir grup tümördür. Nadir görülmekle birlikte görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır.

Gastrointestinal sistemde (GİS) gelişenler en sık görülenleridir (1). Gastrointestinal sistem dışında da bu tümörlere rastlanmaktadır. Derinin Merkel hücreli tümörü, medulloblastom, feokromasitoma, tiroid medüller kanseri gastrointestinal sistem dışı nöroendokrin tümörlere örnek olarak sayılabilir.

Yavaş büyüme hızları, farklı diferansiyasyon dereceleri, bazılarının fonksiyonel olarak aktif olmaları, aşırı hormon salınımı ile klinik semptomlara yol açmaları, diğer tümörler ile karşılaştırıldığında daha düşük malignansi potansiyelleri gibi özellikleri vardır.

Gastroenteropankreatik (GEP) nöroendokrin sistem, GİS mukozası ve pankreas adacıklarındaki spesifik nöronal ve endokrin özellik taşıyan hücrelerden oluşur. Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler (GEP-NET) ise bu sistemin olası immatür kök hücrelerden kaynaklanan tümörlere denir. Endokrin hücreler yerine nöroendokrin denilmesinin nedeni ise beraberinde nöral kökenli hücrelere (özellikle embriyojenik olarak ektodermden kaynaklanan) ait özellikleri sinaptofizin, nöron spesifik enolaz (NSE) ve kromagranin A (CgA) gibi proteinleri olmasıdır (2).

GEP-NET'ler önce üç genel gruba ayrılmış, daha sonra da prognozu belirlemede kullanılan klinik ve histolojik özelliklere göre alt gruplara ayrılmıştır. Klinik olarak daha anlamlı gruplar oluşturabilmek için organlara göre tümör boyutu, metastaz varlığı, farklılaşma, lokal organ invazyonu, anjiyoinvazyon, proliferatif aktivite, hormon salgılayıp salgılamadığı, klinik bir sendrom (karsinoid sendrom) oluşturup

oluşturmadığı veya hastalık eşlik edip etmediğine göre daha detaylı tanımlamalar yapılmıştır.

Fonksiyonel sınıflamada belirli bir klinik sendrom oluşturup oluşturumamasına göre iki farklı gruba ayrılır. Eğer tümörden salgılanan peptid, klinik bir semptom veriyorsa bu gruba **Fonksiyonel Tümörler** denilir. Tümör peptid salgılıyor fakat klinik bir bulgu yok (asemptomatik) ise bu durumda **Non-fonksiyonel Tümör** olarak adlandırılır.

Nöroendokrin tümörlerde evreleme yöntemlerinden en sık kullanılanlardan biri The European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) tarafından belirli aralıklarla düzenlenen Tümör boyutu (T), Lenf nodu metastazı olup olmadığı (N) ve Uzak organ metastazının olup olmadığını (M) içeren TNM evrelemesidir.

Bu tümörlerin derecelendirilmesinde kullanılan ve yine tedavi planı için kullanılan parametre Ki-67 proliferasyon indeksidir (3,4).

Bu çalışmada, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji, Gastroenteroloji ve Endokrinoloji polikliniklerinde tanı konulan veya takip edilen GEP-NET’li hastaların klinik ve patolojik özelliklerine bakılarak, prognozunun belirlenmesinde kullanılan güncel TNM evrelemesi ile yine aynı şekilde bu tümörlerin derecelendirmesinde kullanılan Ki-67 proliferasyon indeks değerinin biribiri ile uyumlu olup olmadığının gösterilmesi ve aynı hastada farklı organlarda gerek primer gerekse de metastaz olarak bulunan nöroendokrin tümörlerdeki Ki-67 değerlerinin birbirleriyle ne kadar uyum sağladığının gösterilmesi amaçlandı ve dolayısıyla tedavi planı için kullanılan Ki-67 değerinin ne kadar güvenilir bir parametre olduğunun gösterilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER (GEP-NET)

2.1.1. Tanım

Gastrointestinal sistem (pankreas dahil) vücudumuzun en büyük endokrin sistemi olan ‘Diffüz Nöroendokrin Sistem (DNES)’in en önemli parçasıdır. DNES hücrelerinden kaynaklanan benign veya malign tümörler genel olarak insidansı düşük, yavaş büyüyen, nonspesifik, hiç semptom ve bulgu vermeyen ve de sıklıkla tespit edilmesi zor olan tümörlerdir. Gastrointestinal DNES’den kaynaklanan tümörlere ‘Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörler’ denmektedir. Bu tümörlerdeki hücrelerin nöral kökenli hücrelere ait özellikler göstermeleri ve salgı yapmalarından dolayı nöroendokrin tümörler denmektedir (2). GEP-NET’ler, DNES’in erken evredeki kök hücrelerinden kaynaklanan tümörlerdir.

Çoğunlukla peptid hormonlar ve amin üretirler. Farklı hormonlar üreten ve GEP-NET gelişimi için potansiyel kaynak olabilen 14’den fazla gastroenteropankreatik endokrin hücre tipi vardır (Tablo 1) (5).

Bu hücreler çoğunlukla kromogranin A (CgA), sinaptofizin ve nöron spesifik enolaz (NSE) gibi proteinler salgırlar ve bunlar da bu tümörlerin klinik ve morfolojik tanımlarında kullanılabilir (6).

GEP-NET’ler bir peptid yapılı hormonun aşırı sekrete edilmesine bağlı nöroendokrin sendromlara yol açtıklarında ‘Fonksiyonel GEP-NET’, herhangi bir klinik patolojiye neden olmuyorsa ‘Non-fonksiyonel GEP-NET’ olarak adlandırılırlar (6).

Tablo 1. GEP endokrin hücreler, salgıladıkları peptidler ve lokalizasyonlar

LOKALİZASYON	PEPTİD	HÜCRE TİPİ
Mide	Gastrin Somatostatin	G D
Duodenum ve Jejunum	Sekretin Kolesistokinin Gastrik inhibitör peptid Somatostatin	S I K D
İleum/Kolon Distal ileum ve kolon	Enteroglukagon Peptid YY Somatostatin GLP-2	L L D
Pankreas	İnsülin Glukagon Pankreatik polipeptid (PP) Somatostatin	B A D1 D

GEP-NET grubundaki tümörlerin ortak özellikleri

1. Histolojileri tipiktir (uniform görünümlü, glandüler yapılı, yuvarlak hücreler).
2. Seyrek görülen tümörler olmaları.
3. Nispeten yavaş seyirli ve tedaviye cevaplı tümörler olmaları.
4. Nöroendokrin sendromlara yol açan vakaların genellikle karaciğer metastazı yapmış olmaları.
5. CgA, sinaptofizin veya nöron spesifik enolaz gibi ortak glikoproteinler için nonspesifik immunohistokimyasal boyanma.
6. Salgıladıkları peptidler ile neden oldukları özgün klinik tablolar olması. Sendromlar: İnsülinoma, Vipoma, Gastrinoma, Karsinoid Sendrom gibi.

2.1.2. Tarihçe

Karsinoid tümörler ilk olarak 1888’de otopsi esnasında iki hastada distal ileumda multiple tümörler bulan Alman patolog Otto Lubarsch tarafından tanımlanmıştır. 1890’da ise Ranson ilk olarak ileum karsinoidi tanımını yapmıştır. Karsinoid terimi, ilk

defa Alman patolog Siegfried Oberndorfer'in 1907 yılında kullandığı 'karzinoide' (karsinoma benzer) kelimesinin İngilizce çevirisidir. Bu terimi kullanmasının sebebi bu tümörlerin görüntüleri karsinoma benzemesine rağmen davranışlarının karsinom kadar agresif olmadığını düşünmesidir. Masson 1928'de karsinoidlerin endokrin tümörler olarak kabul edilmesi gerektiğini belirtmiştir. Lembech 1953'de karsinoid tümörlerde serotonin varlığını göstermiş ve 1955'de Page ve ark. karsinoid sendromlu hastalarda idrarda artmış 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) varlığını tespit etmişlerdir (7).

2.1.3. Sınıflandırma ve Evrelendirme

İntestinal sistem nöroendokrin tümörler için ilk sınıflandırma Williams ve Sandler (1,7) tarafından 1963'de yapılmıştır. Bu sınıflamaya göre bu tümörler embriyolojik olarak üç gruba ayrılmıştır.

- Foregut(ön bağırsak): Bronkus, mide, duodenum, pankreas, timus
- Midgut (orta bağırsak): Jejunum, ileum, çekum, apendiks, karaciğer
- Hindgut (arka bağırsak): Distal kolon ve rektum

GEP-NET'lerin prognozunu öngörmeye en yararlı sınıflandırmalardan biri 1995'de Capella ve ark. tarafından yayınlanan revize edilmiş pankreas, akciğer ve barsak nöroendokrin tümörlerinin sınıflandırmasıdır. Buna göre tümörler histopatolojilerine, lokalizasyonlarına ve fonksiyonel olup olmadıklarına göre değerlendirilmişlerdir. 2000 yılında bu sınıflandırma Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)= The World Health Organization (WHO) tarafından tekrar düzenlenmiştir (Tablo 2). Benzer kaynaklı karsinoidler farklı davranış gösterdiklerinden, bu tümörlerin biyolojik davranışını tanımlayan nöroendokrin tümör ve nöroendokrin karsinoma terimleri DSÖ sınıflandırmasında kullanılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre, iyi diferansiye nöroendokrin tümörler benign veya malign potansiyeli belirsiz tümörler için, iyi diferansiye nöroendokrin karsinoma düşük dereceli malignansiler için ve az diferansiye nöroendokrin karsinoma (çoğunlukla küçük hücreli) yüksek dereceli malignansiler için kullanılır. Karsinoid teriminden de tamamen vazgeçilmemiştir. İyi diferansiye nöroendokrin tümör terimi karsinoid ile, iyi diferansiye nöroendokrin karsinoma terimi de malign karsinoid ile eş anlamlı olarak kullanılır (1,2,7).

Tablo 2. GEP-NET Sınıflandırılması (DSÖ 2000)

1A	İyi-diferansiye nöroendokrin tümör
1B	İyi-diferansiye nöroendokrin karsinom
2	Az diferansiye nöroendokrin karsinom

İyi diferansiye NET'ler benign veya malign olabilirler. Senkron metastaz veya invazyon mevcut ise malignite söz konusudur. Metastaz olmadığı durumlarda, tümör boyutu (>2 cm daha agresiftir), submukoza yanında duvar invazyonu, komşu dokuya invazyon, anjiyoinvazyon, perinöral invazyon, nekroz ve aşikar atipik hücre varlığı, >2 mitoz/10 BBA, Ki-67 proliferasyon indeksinin > %5 (> % 2: kesin olmayan malignansi potansiyeli) olması maligniteyi destekler.

2010 yılında bu sınıflandırma DSÖ tarafından yeniden düzenlenmiştir(Tablo 3) (3). Nöroendokrin tümörler iyi differansiye NET'ler(< 2 cm büyüklükte, < %2 Ki-67 indeks), iyi diferansiye nöroendokrin karsinomlar(> 2 cm büyüklükte, > %3 Ki-67 indeks veya angioinvazif) ve kötü differansiye nöroendokrin karsinomlar (Ki-67>20%) olarak 3 grupta sınıflandırılır.

Tablo 3. GEP-NET sınıflandırması(DSÖ 2010)

	İyi diferansiye NET (G1)	İyi diferansiye Nöroendokrin karsinoma (G2)	Kötü diferansiye Nöroendokrin karsinoma (G3)
Biyolojik davranış	Selim/düşük malignite	Düşük malignite	Yüksek malignite
Metastaz	-	+/-	+
Ki-67 indeks (%)	< 2	3-20	>20
Histolojik farklılaşması	iyi	iyi	kötü
İnfiltrasyon/anjioinvazyon	-	+	+
Tümör büyüklüğü	<2	> 2	Herhangibir büyüklük

G : Grade

G1: İyi diferansiye NET

G2: Orta diferansiye NET (İyi diferansiye nöroendokrin karsinom)

G3: Kötü diferansiye NET (Kötü diferansiye nöroendokrin karsinom)

Ki-67

MKI67 geni tarafından kodlanan MKI67 veya Ki-67 olarak bilinen bir proteindir.

Proliferasyon için hücrel bir belirleyicidir. İlk kez Almanya'nın Kiel isimli şehrinde bulunduğu için 'Ki' kısaltmasını buradan almıştır. Ki-67 proteini dinlenen hücreler (G0) haricinde hücrenin iki mitoz arasındaki hazırlık fazı olarak tanımlanabilecek interfaz (G1, S, G2) sırasında hücre nükleusunda bulunur ve mitoz sırasında kromozomların yüzeyinde yer alır.

Ki-67, bugüne kadar patolojide birçok alanda kullanılmış ve prognozla ilişkisi birçok tümörle araştırılmıştır. Ki-67 günümüzde en fazla nöroendokrin tümörlerin standart bir şekilde sınıflamasında kullanılmaktadır (8). Bir nöroendokrin karsinomaya hangi tür tedavi verileceğini veya adjuvan kemoterapi yapılıp yapılmayacağını Ki-67 oranı belirlemektedir.

Nöroendokrin Tümörlerde TNM evrelemesi (The European Neuroendocrine Tumor Society=ENETS)

Günümüzde nöroendokrin tümörlerde en güncel olarak kullanılan TNM evrelemesi 2010 yılında ENETS tarafından düzenlenen evremeledir. Buna göre GEP-NET'ler şu şekilde evrelendirilmektedir (4,9,10):

Mid NET

TNM

Primer Tümör (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümörle ilgili herhangi bir kanıt yok

Tis: Karsinoma in situ/displazi (Tümör 0,5 cm den daha küçük), mukozaya sınırlı

T1: Tümör lamina propria veya submukozaya invaze ve 1cm veya daha küçük tümör

T2: Tümör muskularis propriaya invaze ve 1 cm'den daha büyük

T3: Tümör subserozaya penetre

T4: Tümör visseral peritona(serozaya) veya diğer organlara invaze

Rejyonel Lenf Nodu Metastazı (N)

Nx: Rejyonel lenf nodu metastazı değerlendirilemiyor

N0: Rejyonel lenf nodu metastazı yok

N1: Rejyonel lenf nodu metastazı var

Uzak Metastaz (M)

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Duodenum/Ampulla/Jejunum/Ileum NET**TNM****Primer Tümör (T)**

Tx: Primer tümör değerdendirelemiyor

T0: Primer tümörle ilgili herhangi bir kanıt yok

T1: Tümör lamina propria veya submukozaya invaze ve 1cm veya daha küçük tümör(küçük intestinal tümörlerde); tümör boyutu 1 cm veya daha küçük(ampulla tümörlerinde)

T2: Tümör muskularis propriaya invaze ve 1 cm'den daha büyük(küçük intestinal tümörlerde); tümör boyutu 1 cm'den daha büyük(ampulla tümörlerinde)

T3: Tümör serozaya penetre olmaksızın subserozal doku içinde muskularis propriaya invaze (jejunal ve ileal tümörlerde) veya pankreasa invaze veya retroperitona invaze(ampulla ve duodenal tümörlerde) veya tümör peritonealize olmayan doku içinde

T4: Tümör visseral peritona(serozaya) veya diğer organlara invaze

Rejyonel Lenf Nodu Metastazı (N)

Nx: Rejyonel lenf nodu metastazı değerdendirilemiyor

N0: Rejyonel lenf nodu metastazı yok

N1: Rejyonel lenf nodu metastazı var

Uzak Metastaz (M)

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Kolon ve Rektum NET**TNM****Primer Tümör (T)**

Tx: Primer tümör değerlendiremiyor

T0: Primer tümörle ilgili herhangi bir kanıt yok

T1: Tümör lamina propria veya submukozaya invaze ve 2 cm veya daha küçük tümör

T1a: Tümör en büyük boyutu 1 cm'den daha küçük

T1b: Tümör en büyük boyutu 1-2 cm arasında

T2: Tümör muskularis propriaya invaze ve 2 cm'den daha büyük lamina propria veya submukoza invazyonu olan tümör

T3: Tümör subserozada muskularis propriaya invaze penetre veya perikolik peritonize olamayan dokuda veya perirektal dokuda

T4: Tümör peritona veya diğer organlara invaze

Rejyonel Lenf Nodu Metastazı (N)

Nx: Rejyonel lenf nodu metastazı değerlendirilemiyor

N0: Rejyonel lenf nodu metastazı yok

N1: Rejyonel lenf nodu metastazı var

Uzak Metastaz (M)

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Anatomik Evre/ Prognostik Gruplar**Mide, Duedonum, Ampulla, Jejunum, İleum, Kolon ve Rektum**

Evre 0:	Tis	N0	M0
Evre 1A:	T1	N0	M0
Evre 2A:	T2	N0	M0
Evre 2B:	T3	N0	M0
Evre 3A:	T4	N0	M0
Evre 3B:	T1,T2,T3,T4	N1	M0
Evre 4:	T1,T2,T3,T4	N1,N2,N3	M1

Pankreas NET**TNM****Primer Tümör (T)**

Tx: Primer tümör değerlendiremiyor

T0: Primer tümörle ilgili herhangi bir kanıt yok

Tis: Karsinoma in situ

T1: Tümör pankreasa sınırlı, 2 cm veya daha küçük tümör

T2: Tümör pankreasa sınırlı, 2-4 cm tümör

T3: Tümör pankreasa sınırlı, 4 cm'den büyük tümör veya duodenuma veya safra kanalına invaziv tümör

T4: Komşu organlara invazyon mevcut (Mide, dalak, kolon, adrenal bez) veya büyük damar tutulumu mevcut (Çölyak arter veya superior mezenterik arter)

Rejyonel Lenf Nodu Metastazı (N)

Nx: Rejyonel lenf nodu metastazı değerlendirilemiyor

N0: Rejyonel lenf nodu metastazı yok

N1: Rejyonel lenf nodu metastazı var

Uzak Metastaz (M)

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Anatomik Evre/ Prognostik Gruplar**Pankreas**

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2A	T2	N0	M0
Evre 2B	T3	N0	M0
Evre 3A	T4	N0	M0
Evre 3B	T1,T2,T3,T4	N1	M0
Evre 4	T1,T2,T3,T4	N1,N2,N3	M1

Apendiks NET**TNM****Primer Tümör (T)**

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümörle ilgili herhangi bir kanıt yok

T1: Tümör en büyük boyutu ≤ 1 cm; muskularis propria invazyonu mevcut

T2: Tümör boyutu ≤ 2 veya < 3 mm subseroza veya mezoapendiks invazyonu mevcut

T3: Tümör boyutu > 2 veya > 3 mm subseroza veya mezoapendiks invazyonu mevcut

T4: Tümör direkt olarak diğer organlara veya peritona invaze

Rejyonel Lenf Nodu Metastazı (N)

Nx: Rejyonel lenf nodu metastazı değerlendirilemiyor

N0: Rejyonel lenf nodu metastazı yok

N1: Rejyonel lenf nodu metastazı var

Uzak Metastaz (M)

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Anatomik Evre/ Prognostik Gruplar**Apendiks**

Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2,T3	N0	M0
Evre 3	T4	N0	M0
	T1,T2,T3,T4	N1	M0
Evre 4	T1,T2,T3,T4	N1,N2,N3	M1

2.1.4. Epidemiyoloji

Bu tümörler sindirim sistemi malignitelerinin %2'sinden sorumludurlar. Amerikan Ulusal Kanseri Enstitüsünün SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) programı verilerinin Norveç Kanseri kurumu verileri ile karşılaştırıldığı sonuçlara göre 2000-2004 yılları arasında NET insidansının geçmiş yıllara göre belirgin arttığı (%37-40) gösterilmiştir. Beyaz ırkta tüm nöroendokrin tümör insidansı bu çalışmada 4.44/100.000 bulunmuştur. Tüm nöroendokrin tümör insidansının bu son çalışmaya

göre erkekler için 4.72/100.000 ve kadınlar için 4.28/100.000 olduğu tahmin edilmektedir. Otopsilerde insidans hızının daha yüksek olduğu görülmüştür. İsveç'te bu insidans otopsi serileriyle birlikte 100000'de 8,4 olarak hesaplanmıştır (11).

GEP-NET lokalizasyonları mide, duodenum (ve proksimal jejunum), ileum (distal jejunumu içeren), apendiks, kolon-rektum ve pankreasır. Sindirim sisteminde görülen nöroendokrin tümörlerin en sık görüldüğü yer ince barsak olmasına rağmen, farklı bölgelerde anatomik yer açısından insidanslar çeşitlilik göstermektedir (12,13).

National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results program (1973-1997) verilerine göre 11427 vaka analizinde son 25 yılda karsinoid tümör insidansında artış meydana gelmiştir. Bu seride gastrointestinal sistem karsinoidleri tüm karsinoidlerin %54,5'ini oluşturmuştur. İnce barsakta %44,7, rektumda %19,6, apendikte %16,7, kolonda %10,6 ve midede %7,2 olarak bulunmuştur. Ortalama yaş 60,9 ve cinsiyete göre görülme oranı kadınlarda %54,2, erkeklerde %45,8'dir. Beş yıllık sağ kalımlara bakıldığında midede %75,1, ince barsakta %76,1, apendikte %76,3, rektumda ise %87,5 olarak bulunmuştur (12).

Karsinoid tümörler genellikle 5. veya 6. dekatta görülürler. Karsinoidler için ortalama yaş 61'dir (14,15).

Bazı tümörler multiple endokrin neoplazi tip I'in (MEN-I) parçası olabilirler ve bu aile üyeleri 20-30 yaşlarında non-fonksiyonel pankreatik nöroendokrin tümör (PNET) ile prezente olabilirler. Daha nadir olarak Von Hippel Lindau hastalığına PNET eşlik edebilir (16).

Non-fonksiyonel nöroendokrin pankreas tümörleri fonksiyonel pankreatik endokrin tümörlere göre daha sık görülmektedir. Fonksiyonel pankreatik nöroendokrin tümörlerden en sık görülenleri insülinomalar ve gastrinomalardır (16).

Gastrinoma ve insülinoma sırasıyla %20-61 ve %12-21 oranında MEN-I sendromunun bir parçası olarak görülebilirler.

GEP-NET'lerin etyolojisi MEN-I sendromlu veya kronik atrofik gastritli bazı gastrik ve duodenal nöroendokrin tümörlerin dışında tam olarak bilinmemektedir (17).

Farklı alanlar için 5 yıllık sağkalım tahminlerine göre, pankreas en kötü sağkalıma ve tanı anında en ileri hastalığa sahip lokalizasyon olarak saptanmıştır. Karsinoid tümörlerde prognoz hastalığın yerine ve yayılımına bağlıdır. Lokalize hastalıkta 5 yıllık

sağkalım hızı yaklaşık %65, ileri hastalıkta ise %36'dır. Kadın cinsiyet ve tanı anında genç yaş daha iyi prognozla ilişkilidir. Metastaz varlığı, yüksek CgA düzeyi ve yüksek proliferasyon indeksi kötü prognozun göstergeleridir (13).

Embriyolojik kökenlerine göre bakıldığında, son barsak NET'leri en iyi 5 yıllık hastalıksız sağkalıma sahiptir (18).

PNET'ler ve diğer gastrointestinal karsinoidler genetik açıdan farklı görünmektedirler ve moleküler açıdan ayırt edilebilirler. Özellikle kromozom 18q kaybı karsinoid tümörler için karakteristik iken, MEN-I'deki mutasyonlar PNET'de daha sık görülmektedir (19).

2.2. LOKALİZASYONLARINA GÖRE GEP-NET'LER

2.2.1. Gastrik Nöroendokrin Tümörler

Tüm GEP-NET'lerin %11-41'inden sorumlu olduğu düşünülmektedir (20).

Az diferansiye NET de eklendiğinde, 4 tip gastrik NET'den bahsedilir.

TİP 1

Tip I en sık görülen tiptir ve tüm vakaların %70-75'ini oluşturur (21). Tip I gastrik NET'ler kronik atrofik gastrit ile ilişkilidirler ve hastaların yarısından çoğunda pernisiyöz anemi vardır (22). Kadınlarda ve 6-7. dekatta daha sık görülür. Hiçbir semptom vermeyebilir. Genellikle anemi veya karın ağrısı için tanısal amaçlı yapılan endoskopide tespit edilirler (23). Korpus mukozasında bulunan parietal hücrelerin otoimmün kaybı nedeniyle hipoklorhidri ve hipergastrinemi gelişir. Sıklıkla çapları 1 cm'den küçük, multifokal tümörlerdir. Çoğunlukla midenin korpus veya fundusunda yerleşimlidirler (24). Prognozu iyidir. Genellikle çok küçük olduklarından endoskopik olarak çıkarılırlar. Çok nadir vakalarda (>2 cm ve muskularis propria infiltrasyonu varsa) rejyonel lenf nodu metastazı görülebilir (25). 1 cm'den küçük birkaç adet polip için endoskopik rezeksiyon ve izlem önerilir. Birden fazla, >1 cm poliplere, muskularis propria uzanımı olanlara ve/veya sık rekürrensi olanlara cerrahi önerilir. Malign gelişim veya lokal cerrahi rezeksiyona rağmen rekürrens varsa, lenf nodu diseksiyonu ile parsiyel veya total gastrektomi önerilir.

TİP 2

Tip 2 gastrik NET'ler çoğunlukla Zollinger Ellison Sendromu (ZES)'na sebep olan MEN-I ile ilişkilidir. Kronik atrofik gastrit ile ilişkili karsinoidler gibi ZES ile ilişkili karsinoidlerin de hipergastrinemili hastalarda enterokromafin benzeri hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Kadın ve erkeklerde eşit olarak ve ortalama 50'li yaşlarda görülür. Genellikle <1.5 cm, mukoza ve submukozaya sınırlı, multifokaldır ve mide korpusunda gelişir. Vakaların yaklaşık %10'unda olduğu gibi eğer anjiyoinvazyon varsa veya tümör çapı >2 cm ve/veya muskularis propriayı invaze etmişse metastaz olasıdır. Prognozu ve tedavisi tip I gastrik NET ile benzerdir (21).

TİP 3

Tip 3 (sporadik) gastrik NET'ler soliterdir. Ortalama 55 yaşında ve erkeklerde daha sık görülürler. Midede herhangi özel bir yerleşimleri yoktur. Tanıda üçte biri >2 cm'dir. Histolojik olarak enterokromafin-benzeri hücrelerden oluşurlar ve iyi diferansiyedirler (26). Primer olarak flushing ile karakterize, histamin aracılı olduğu düşünülen atipik bir karsinoid sendrom ile ilişkilendirilmiştir (21). Bazen de hastalar kanama, obstrüksiyon gibi belirtilerle başvurabilirler. Çoğunluğu başvuru anında metastatiktir.

TİP 4

Tip 4 gastrik NET küçük-orta boyutta hücrelerden oluşan, az diferansiye solid bir karsinomdur. Erkeklerde daha sık görülür. Tanı anında çoğu ileri evrededir (>4 cm) ve metastatiktir. Prognozu kötüdür ve gastrik karsinomalar gibi tedavi edilmelidir (20).

2.2.2. Duodenum ve Proksimal Jejunum Nöroendokrin Tümörleri

Tüm GEP-NET'lerin %22'sinden sorumludurlar (26). Genellikle 5. ve 6. dekatta görülürler ve erkek/kadın (E/K) oranı 1.5/1'dir. Duodenum ve proksimal jejunumda 5 tip NET görülür. Bunlar gastrinomalar, somatostatinomalar, nonfonksiyonel serotonin veya kalsitonin üreten tümörler, az diferansiye nöroendokrin karsinomalar ve gangliositik paragangliomalardır. Üçte ikisi gastrinomalardır. En nadir görülenler, az diferansiye nöroendokrin karsinomalar ve gangliositik paragangliomalardır (17). Sıklıkla kanamaya neden olurlar. Ampuller veya periampuller yerleşimli olanlar sarılığa neden olabilirler.

Duodenal gastrinomalar sporadik veya MEN-I ile ilişkili olabilirler. Her iki durumda da, genellikle 1 cm'den büyük değildirler ve duodenumun 1. kısmına lokalizedirler. MEN-I

ile ilişkili olanlar genellikle birden fazladır. Tanı anında bazen rejiyonel lenf nodlarında metastazlar bulunabilir. Karaciğer metastazları daha geç gelişir (17).

Somatostatinomalar sıklıkla periampuller bölgede yerleşim gösterirler ve somatostatin salınımı nadiren klinik bir sendroma neden olur. Serotonin/ kalsitonin salgılayan tümörlerin karaciğer metastazları karsinoid sendroma neden olabilir. Az diferansiye karsinomlar genellikle periampuller bölgede yerleşirler. Tanıda çoğunlukla uzak metastazları vardır ve kötü prognozludurlar. Gangliositik paragangliomalar diğer tümörlerlere göre daha genç yaşta, papilla vateri çevresinde görülürler ve genellikle benignirler (26).

2.2.3. Distal Jejunum ve İleum Nöroendokrin Tümörleri

Tüm GEP-NET'lerin yaklaşık %25'inden sorumludurlar (26). Kadınlar ve erkekler eşit olarak etkilenir. En sık da 6. dekatta görülürler. Genellikle terminal ileumda gelişirler ve ileoçekal valvi de içererek komşu çekuma ilerlerler. Karın ağrısı, kusma, intestinal obstrüksiyon, kilo kaybı en sık başvuru sebepleridir. Tanı anında sıklıkla >2 cm'dirler ve muskularis propriayı invaze etmişlerdir. Bu rejiyonel lenf nodlarına metastaz yapmış anlamına gelir. Karsinoid sendrom sadece karaciğer metastazı olan hastalarda görülür. Lenf nodu ve karaciğer metastazı sıktır fakat karsinoid sendrom sadece %5-7 hastada görülür (27). Kemik ve akciğer metastazı da görülebilir.

Karsinoid Sendrom

Serotonin karaciğerde inaktive edilir ve sadece karaciğer metastazı varsa dolaşıma katılır. Bu şekilde klinik ortaya çıkar. Karsinoid sendromda tipik bulgular, flushing, diyare, karın ağrısı, pellegra benzeri deri bulguları, bronkospazm, sağ kalp yetmezliğidir. Tanı koymak için en önemli test, 24 saatlik idrarda 5- HIAA düzeyinin ölçümüdür.

2.2.4. Apendiks Nöroendokrin Tümörleri

Tüm GEP-NET'lerin yaklaşık %20'sinden sorumludurlar (28). Apendikte görülen en sık tümörlerdir. Kadınlarda daha sık görülür ve sıklıkla 3-5. dekatta tanı alırlar. Çoğu zaman apendisit nedeniyle apendektomi yapılan hastalara rastlantısal olarak tanı konulur. Prognozları ileal tümörlerden daha iyidir (29). Genellikle apendiks distalinde lokalizedirler. Tümör çapı ve mezoapendiks invazyonu en önemli prognostik

faktörlerdir. %95'inden fazlasının çapı <2 cm'dir. Çapı >2 cm tümörü olan hastaların yaklaşık 1/3'ünün nodal veya uzak metastazı vardır (30).

2.2.5. Kolon ve Rektum Nöroendokrin Tümörleri

Çekum ve transvers kolonda yerleşimli tümörler tüm GEP-NET'lerin %8'inden, inen kolon ve rektosigmoidde yerleşimliler ise %20'sinden sorumludurlar (26). Kolon ve rektum NET'leri genellikle 5. ve 6. dekatta görülürler. Kadın erkekte eşit oranda görülür. Kolon NET'leri az diferansiye nöroendokrin karsinomalardır. Tanı anında genellikle metastaz yapmışlardır ve prognozları kötüdür. Hastaların % 5'inden azında karsinoid sendrom gelişebilir. Karın ağrısı ve kilo kaybı görülebilir. (26). Rektal NET'ler daha sıktır ve prognozları kolon yerleşimli olanlara göre biraz daha iyidir. Çoğunlukla asemptomatikler ve karsinoid sendrom görülmez. Semptomu olan hastalar ise genellikle rektal kanama, ağrı veya konstipasyon ile başvururlar. Çoğu <1 cm'dir. Metastazlar genelde ≥ 2 cm ve muskularis propria invazyonu olan tümörlerde görülebilir. Az diferansiye nöroendokrin karsinomaların prognozu ise kötüdür (31).

2.2.6 Pankreatik Nöroendokrin Tümörler (PNET)

Tüm pankreatik neoplazmların %1-2'sini oluştururlar (32). Çapları genellikle 1-5 cm'dir. Non-fonksiyonel olanlar çoğunlukla ≥ 5 cm'dir. >3 cm olanlar genellikle maligndir. Büyük çoğunluğu iyi diferansiye tümörlerdir (33).

2.2.6.1. Fonksiyonel Pankreatik Nöroendokrin Tümörler

Uyumsuz hormon salınımına bağlı klinik sendrom oluşmasına neden olurlar.

İnsülinoma

Tüm fonksiyonel PNET'lerden en sık görülenidir. İnsülinomaların %90'ından fazlası benignidir. Kadınlarda daha sık görülür. Çoğu vaka 30-70 yaşları arasında gelişir (34).

%90'ından fazlası 1-2 cm boyutundadır. Malign olanları genellikle ortalama 6 cm'dir. Yaklaşık %85'i soliterdir. Hastaların %5'i tanı anında metastatiktir. Genellikle karaciğer ve lenf noduna metastaz olur (35).

Çoğunluğu pankreas parankiminde, baş, gövde ve kuyrukta eşit oranlarda görülür. Ekstrapankreatik insülinoma çok nadir görülür ve en çok duodenum duvarında görülür.

Tanıda Whipple triadına bakılır ve doğrulanması gereklidir.

- Hipoglisemiye ilişkin semptomlar,
- Plazma glukoz düzeyinin <40-45 mg/dl olması
- Belirtilerin glukoz alımını takiben kaybolması

Tanıda en yaralı test, hastane koşullarında gerçekleştirilen 48-72 saat süreli uzamış açlık testidir. İnsülinomalı hastaların %30'unda semptomlar ilk 12 saat içinde, %80'inde ilk 24 içinde, hemen tamamında ise ilk 72 saat içinde gelişir. Bu test sırasında nöroglükopenik semptomların (başağrısı, letarji, baş dönmesi, çift görme, görme bulanıklığı, amnezi) gelişmesine eşlik eden hipoglisemi (glukoz <40mg/dL) ve serum insülin (>6 mU/ml) ve c-peptid düzeyleri (>300 pmol/L) hipoglisemiye uyumsuz olarak yüksek bulunur ve tanı koydurucudur (36).

Gastrinoma

İnsülinomadan sonra en sık ikinci tümördür. Genelde 'gastrinoma üçgeni' denilen, pankreas boyun-korpus bileşkesi, duodenum ikinci-üçüncü kısmın birleştiği yer ve ana safra kanalı ile sistik kanalın birleştiği nokta arasında kalan bölgede yerleşimlidirler. Yaklaşık %45'i pankreas orijinli iken, %35-40'ı duodenum, yaklaşık %10-15'i ise periduodenopankreatik lenf nodlarından kaynaklanmaktadır. Mide, proksimal jejunum, akciğer, over ve safra yollarında da gelişebilmektedir. Gastrinoma genelde malign seyirli bir tümördür ve vakaların %22-50 si MEN-1 sendromunun bir parçasıdır. Sıklıkla birden fazladır ve eş zamanlı olarak pankreas, duodenum ve rejonel lenf nodlarında lokalizedirler (37).

Hipergastrinemi ve hiperasidite ZES'den sorumludur ve karın ağrısı, ciddi ve rekürren peptik ülser, ishal, üst gastrointestinal sistem kanaması ve özefajite neden olur. Jejunum gibi olağan olmayan lokalizasyonlarda ülser gelişebilir. Nadiren antrum, omentum, karaciğer, lenf nodu ve diğer yerlerde de bulunabilir.

Tanı, bazal açlık gastrin düzeyinin >1000 pg/ml olması ve sekretin ile stimüle edildiğinde gastrin düzeyinin >200 pg/ml artması ile konfirme edilir. Gastrik pH'nın >3.0 olması da ZES tanısından uzaklaştırır. İlk basamak tedavisi proton pompa inhibitörleridir. Asit kontrolü amacıyla gastrinomalı hastalarda birçok nöroendokrin tümörde kullanılan somatostatin kullanımının yeri yoktur. Çünkü somatostatinin asit azaltıcı etkisi PPI'den çok daha azdır.

Glukagonoma

Glukagonomalar, pankreasın alfa hücrelerinden kaynaklanan seyrek rastlanan, yavaş büyüyen tümörlerdir. Dermatit (nekrolitik migratuar eritem), diabet, derin ven trombozu ve depresyon ile karakterizedir. Sıklıkla pankreas kuyruğunda gelişirler ve malign seyir gösterirler. Hastalar genellikle 40-70 yaş arasındadır ve kadınlarda biraz daha sık görülür. Yaklaşık %60-70'i tanı anında karaciğere veya lenf nodlarına metastaz yapmıştır (16). MEN-I'in parçası olarak görülebilirler. Tanı için klinik bulgulara ek olarak serum glukagon düzeyinin >50 pmol/L olması gerekmektedir.

VIPoma (Verner-Morrison Sendromu)

Sulu diare, dehidratasyon, hipokalemi ve aklorhidri ile karakterizedir. Tanıda %60'ından fazlası metastatiktir. %10'u pankreas dışı yerleşimlidir (38). Pankreasta ise daha çok kuyruk yerleşimlidir. Ortalama 48 yaşında ve kadınlarda daha sık görülür. Tanı plazma vazoaaktif intestinal peptid (VIP) düzeyinin >60 pmol/L olması ile konulur (16). MEN-I'in parçası olarak görülebilirler. Oktreotid tedavisi son derece etkilidir. Rezeksiyona uygun tümörlerde (primer ve/veya hepatik odak) cerrahi tedavi esastır ve küratif olabilir (39).

Somatostatinoma

Somatostatinoma, pankreas D hücrelerinden köken alan endokrin tümördür. Genel olarak inhibitör bir hormon olan somatostatinin pankreasta lokal regülatör rolü vardır.

Pankreas yada duodenumdan kaynaklanabilirler. Malign tümörlerdir ve tanı anında genellikle metastatiktir. En sık metastazlarını; lenf nodu, karaciğer ve kemiğe yapar. Klinik olarak bu hastalarda diabetes mellitus, anemi, kilo kaybı, kolelityazis, diare, steatore, hipoklorhidri görülebilmektedir (40).

Diğer Nadir Fonksiyonel Pankreatik Nöroendokrin Tümörler

ACTHoma vb.

2.2.6.2. Non-fonksiyonel Pankreatik Nöroendokrin Tümörler

Belirli bir hormonal sendroma neden olmayan fakat serumda yükselmiş hormon seviyesi veya dokuda hormonal immünreaktivite gösterebilen nöroendokrin tümörlere denir. Genellikle büyüktürler ve MEN-I haricinde unifokaldirler. Pankreasta sırasıyla en çok baş, korpus ve kuyrukta bulunurlar (41).

Nonfonksiyonel tümörler genellikle büyük çapa ulaşınca veya metastazları ortaya çıkınca klinik belirti verirler. Genelde kitle etkisine bağlı olarak bası veya obstruksiyon bulguları olur. İlk bulgular ağrı (%36) ve sarılıktır (%28); %16'sı insidental olarak saptanır. Sıklıkla 50 yaşlarında ortaya çıkarlar (14). Tanıda gecikme nedeniyle teşhis edildiklerinde çoğunlukla metastatiklerdir.

2.3. BİYOKİMYASAL TANI

Gastrointestinal nöroendokrin tümörlü hastaların dolaşımındaki tümör belirteçlerinin ölçümü tanıyı destekleme, hastalık progresyonunu ve tedaviye yanıtı takip etme amacıyla kullanılır (42).

Tümör belirteçleri değişik anatomik bölgelerden kaynaklanmasına göre farklılık gösterir. Mide, pankreas ve duodenumda yerleşimli olanlar genelde peptid hormonlar olan insülin, gastrin, glukagon, VIP) sekrete ederken, jejunum, ileum ve çekum yerleşimliler serotonin ve taşikininler sekrete ederler. Distal kolon ve rektumda yerleşimli olanlar ise non-fonksiyoneldir. Genellikle metastatik hastalıkla prezente olurlar. Bu tümör belirteçlerinden bazıları, plazmakromograninleri, serotonin, idrarda 5-HIAA, NSE, insülin, glukagon, gastrin, 5-hidroksitriptofan (5-HTP), ACTH, C-peptid, VIP, PP, substance P, taşikininler, ghrelin, somatostatin, nöropeptid K, α -hCG ve β -hCG'dir.

Kromograninler veya sekretograninler hidrofilik proteinlerdir ve nöroendokrin ve endokrin hücrelerin granüler veziküllerinde depolanırlar. Üç üyesi vardır: CgA, CgB (sekretogranin I) ve CgC (sekretogranin II). CgA bu ailenin ilk tanımlanan, en çok bilinen ve en çok çalışılan üyesidir.

Kromogranin A

CgA, 48 kDa tek zincirli, 439 aminoasit içeren, asidik bir glikoproteindir (43). CgA'yı kodlayan gen kromozom 14'de bulunmaktadır (44).

Metastatik nöroendokrin tümörlü hastaların yaklaşık %90'ında yüksek bulunur. Plazma CgA düzeyleri tanı için ve tedaviye cevabı değerlendirmek için kullanılabilir (45).

CgA hem fonksiyonel hem de non-fonksiyonel nöroendokrin GEP-NET lerde yüksek bulunmuştur. CgA duyarlılığı fonksiyonel tümörlerde non-fonksiyonel tümörlere göre daha fazladır.(46).

Serum CgA düzeyleri ile tümör kitlesi arasında anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur. Buna göre serum CgA düzeyi arttıkça tümör kitlesi de artmaktadır (47). Bu durum gastrinomalar için geçerli değildir çünkü plazma CgA düzeyleri bu hastalarda metastaz yokluğunda bile genellikle yüksektir (48).

Proton pompa inhibitörü kullanan ve fiziksel stres de CgA düzeylerinde iki kat kadar artışa neden olabilir (49).

Plazma CgA düzeyleri postmenapozal kadınlarda, renal veya hepatik yetmezliği olanlarda, tedavi edilmemiş esansiyel hipertansiyonda, kronik atrofik gastritte, prostat adenokarsinomada, kolorektal, pankreatik adenokarsinom veya küçük hücreli dışı akciğer kanseri gibi nöroendokrin hücre içeren tümörlerde de yüksek bulunabilir.

5-HİAA

Serotoninin yıkım ürünü olan 5-HİAA'nın 24 saatlik idrarda tayin edilmesi karsinoid tümörlerde özellikle de orta barsak orijinli olanlarda önemli bir belirteçtir. 5-HİAA karsinoid dışı nöroendokrin tümörlerde de yükselebilmektedir (50).

Nöron Spesifik Enolaz (NSE)

Birçok endokrin hücrede ve periferik otonomik sinirlerde yer alan bir enzimdir. Daha sonra gastrointestinal sistem ve pankreasta yer alan endokrin ve sinir hücrelerinde NSE varlığı gösterildi. Daha sonra önceleri argentafin ile boyanan normal nöroendokrin ve tümör hücrelerinin genel sitozolik belirteci olarak kullanılmaya başlandı.

2.4. NÜKLEER TIP YÖNTEMLERİ VE RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

GEP-NET'lerde primer tümör küçük olduğundan lokalizasyonu güçtür. Hastalığın yaygınlığını tespit etmek ve tedavi sonrasında progresyonu takip etmek açısından tümör görüntülemesi önemlidir. Nükleer tıpta kullanılan sintigrafik incelemeler tüm vücudu tarayabilen ve dokuların fonksiyonu hakkında bilgi veren incelemelerdir.

2.4.1.GEP-NET tanısında kullanılan nükleer tıp inceleme yöntemleri

- 1- Somatostatin reseptör sintigrafisi (SRS)
- 2- Kemik sintigrafisi
- 3- MIBG sintigrafisi
- 4- PET ile görüntüleme
- 5- Gama prob ile intraoperatif görüntüleme

2.4.1.1. Somatostatin Reseptör Sintigrafisi (SRS)

Somatostatin reseptörü, feokromasitoma, nöroblastoma, ön hipofiz tümörleri, paraganglioma, medüller tiroid kanseri, lenfoma, meme ca, küçük hücreli akciğer kanseri, over kanseri ve GEP-NET'lerde bulunur. SRS'nin en duyarlı olduğu tümörler GEP-NET'lerdir.

Doğal somatostatinin yarı ömrü çok kısadır (1-2 dakika), bu nedenle sentetik somatostatin analogları (octreotid, lanreotid, vapreotid, depreotid) üretilmiştir. Bu analoglar bir radyonüklid (indium-111, teknesyum-99m) ile işaretlenerek kullanılır. Indium daha fazla tercih edilir. Sintigrafide en çok kullanılan radyofarmasötik Indium 111 DTPA octreotid (indium yarı ömrü 67 saat) olup ssrt2 kuvvetli, ssrt5'e zayıf bağlanır; fakat bununla beraber Galium PET-BT ise şu anda en iyi bağlanma ve görüntüleme olanağına sahiptir (51).

Sintigrafik inceleme ve tedavi amacı ile verilen analogun etkinliği reseptör tipine, reseptör yoğunluğuna ve radyofarmasötiğin bu reseptörlere afinitesine bağlıdır.

Sintigrafide tümörün lokalizasyonu, yaygınlığı belirlendiği gibi canlı-nekrotik doku ayırımı da yapılabilir. Eğer pozitif ise ilacın etki edeceği reseptörlerin olduğunu, negatif ise hastanın prognozunu kötü olacağını gösterir. Fonksiyonel ve nonfonksiyonel tümörlerin lokalizasyonunda SRS duyarlılığı pek değişmemektedir (insulinoma dışında). Sintigrafinin negatif olması NET'den uzaklaştırmaz.

Sintigrafinin negatif kaldığı durumlar görüntülemenin uygun şekilde yapılmaması, tümör boyutunun çok küçük olması (<1 cm) gibi sebepler sayılabilir. SRS yapılması planlanıyorsa, hasta kısa etkili analog somatostatin kullanıyorsa mümkünse tedaviye 1 gün, uzun etkili analog kullanıyorsa tedaviye 3-4 hafta ara verilmelidir. Çünkü oktreotid tedavisinin tümördeki farmasötiğin tutulumunu inhibe etmesinden daha çok normal dokulardaki tutulumu azalttığından hedef organ oranlarını değiştirdiği tahmin edilmektedir (52).

Kemoterapi alan hastalarda reseptörler azalabilir veya kaybolabilir. Bu nedenle kemoterapi sonrasında yapılan sintigrafinin negatif olması tümör regresyonu olarak değerlendirilmemelidir.

SRS'nin fizyolojik tutulumu olan organlar hipofiz, tiroid, dalak, böbrek, mesane, karaciğer ve barsaktır. Endikasyonları, metastaz ile başvuran hastalarda primer tümör

odak araştırılması, evreleme, tedavi protokolunun belirlenmesi (somatostatin analog kullanımı veya radyonüklid tedavi düşünülen hastalar için) ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesidir. Karsinoid tümörlerde başarısı %85 civarındadır. Karaciğer ve mezenterik metastaz saptanmasında BT'den daha duyarlıdır (53).

Gastrinomada duyarlılık %60-90, glukagonoma ve VIPoma da % 75 (54) iken insülinoma %50'dir. Bunun sebebi insulinomaların çoğunun 1 cm altında olması ve %60-70'inde tip 2 reseptör olmasıdır (55).

Sonuçta SRS yüksek duyarlılık ve özgüllük nedeni ile GEP-NET'lerde ilk görüntüleme yöntemi olarak önerilmektedir.

2.4.1.2. Kemik Sintigrafisi

Artmış osteoblastik aktivite sonucu kemiklerde artan tutulumla bağlı kemik metastazlarını göstermede kullanılır.

2.4.1.3. MIBG (Metiliodobenzilguanidin)

Metiliodobenzilguanidin (MIBG) bir katekolamin analogudur. İşaretli metiliodobenzil guanin kullanılarak sempatomedüller dokularda aktif olarak tutulur ve sitoplazmada veziküller içinde depolanır. Feokromasitoma, nöroblastomada ve metastazlarını bulmada yüksek duyarlılık ve özgüllüğü sahiptir. Pankreas endokrin tümörlerinde %50, karsinoidlerde %70 duyarlılığı olduğundan diğer tetkiklerin negatif kaldığı durumlarda tamamlayıcı tetkik olarak kullanılabilir (56).

MIBG sintigrafisi ile SRS karşılaştırıldığında, SRS duyarlılığının NET tespitinde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (57).

2.4.1.4. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Pozitron Emisyon Tomografisi radyofarmasötiği olan Flour-18-florodeoksiglukoz (F-18-FDG) ile kanser dokusunda olan proliferatif aktivite, canlılık ve diğer biyolojik parametreler gibi metabolik görüntülemeyi sağlar. SRS negatif GEP-NET'lerde önerilmektedir (58).

F-18-FDG tüm dünyada en fazla kullanılan PET radyofarmasötiğidir. F-18-FDG proliferatif aktivitesi düşük olan iyi diferansiye tümörlerin görüntülenmesinde yetersiz kalmaktadır ancak proliferatif aktivitesi yüksek, somatostatin reseptörü taşımayan az diferansiye GEP-NET'lerde pozitif sonuçlar alınabilmektedir(59).

Galium PET-BT ise günümüzde en iyi bağlanma ve görüntüleme olanağına sahip görüntüleme yöntemidir.

2.4.1.5. Gama Prob ile İntraoperatif Tanı

Tümöre spesifik radyofarmasötik enjeksiyonundan sonra operasyona alınarak direkt lezyona temas eden gama prob ile primer tümörün lokalize edilmesine ve tam olarak rezeke edilmesine yardımcı olur.

2.4.2. Radyolojik Tanı Yöntemleri

2.4.2.1. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

1 cm altındaki tümörler için sınırlı bilgi verir. Cerrahi öncesinde tümör lokalizasyonu için kullanılır.

2.4.2.2. Endoskopik Ultrasonografi

Duyarlılığı %80-90 civarındadır. İnsulinomalar için en duyarlı yöntemdir. Pankreas başında olan 5 mm'lik lezyonları gösterebilir.

2.4.2.3. Visseral Anjiyografi

Pankreas arterinde kalsiyum stimülasyonu sonrasında venöz örnekleme yapılır. 1 cm'den küçük tümöral boyanmanın görüldüğü tümörlerde kullanılır.

2.4.2.4. Magnetik Rezonans (MR)

Karaciğer metastaz tespitinde daha duyarlı olması nedeni ile BT'ye tercih edilir. Onun dışında BT ile endikasyonları benzerdir.

2.4.2.5. İntraoperatif Ultrasonografi

Operasyon sırasında özellikle küçük tümör lokalizasyonunda kullanılır.

2.4.2.6. Diğer

Karaciğer metastazları için en duyarlı metot ultrasonografidir (USG). Rektal veya gastroduodenal tümörler kolonoskopi veya gastroskopi ile tespit edilebilirler.

2.5. TEDAVİ

Cerrahi Tedavi

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerin lokalizasyonları, fonksiyonel kapasiteleri ve uzak metastaz durumları tedavinin planlanmasında en önemli olan faktörlerdir. Tümör lokalize ise cerrahi tedavi ilk seçenektir. Obstrüksiyon gelişen metastatik tümörlerde de cerrahi yararlıdır. Non-fonksiyonel pankreas nöroendokrin tümörlü hastalarda, primer tümör saptanmadan karaciğer metastazları ile tanı alabilirler. Uygun hastalarda metastazektomi amaçlı karaciğer rezeksiyonu hastalarda küratif olabilmektedir. Karaciğer rezeksiyonu birçok seride 5 yıllık sağkalımı artırmış olup metastatik hastada debulking amacıyla da önerilir (60).

PNET'lerde cerrahi endikasyon semptomlara, hormon üretimine, tümör büyüklüğüne, sayısına ve yayılımına göre karar verilir.

Medikal Tedavi

Medikal tedavide somatostatin analogları, kemoterapi ve interferon-alfa (IFN- α) seçenekleri vardır.

2.5.1. Octreotid Tedavisi

Somatostatin reseptörü G proteini ile eşleşmiş bir membran reseptörüdür, 1973 yılında keşfedilmiştir. 5 alt tipi sst1, sst2, sst3, sst4, sst5 vardır. Çoğu nöroendokrin tümör sst2 reseptörüne sahiptir. GİS'de en çok bulunan somatostatin reseptörü sst2, sst3, sst5'tir. GEP NET'lerinin %80 oranında somatostatin reseptörü eksprese ettikleri bildirilmektedir. Barsaklar üretimin %65'inden sorumludur. Somatostatin analoglarının reseptör afinitelerine bakıldığında octreotid sst2, sst3 ve sst 5'e etkilidir. Diğer bir analog olan lanreotidin GİS'te çok bulunan sst3'e afinitesi çok daha azdır. Bu analogların sst1 ve sst4'e afinitesi yoktur (61). Bu nedenle nöroendokrin tümörlerde daha fazla reseptöre bağlanabilmesi açısından octreotid daha iyi bir tercihtir. Genel olarak sst2 subtipini içermeyen tümörlerin somatostatin analog tedavisine cevap vermediği kabul edilmektedir. Metastatik NET'lerde octreotide sintigrafisi pozitif olanlarda kullanım endikasyonu vardır. Tedavi dozu konusunda genelde standart yaklaşım 4 haftada bir 30 mg octerotide intramuskuler şeklindedir. Diğer seçenekler ise yavaş salınımlı lanreotid formu 30 mg/10-14 gün dozu ya da lanreotid autogel 60-120 mg/ay şeklinde bildirilmiştir. Metastatik ya da inoperabl tümörlerde octreotide tedavisi

ile tam yanıt sağlanamaz. Burada amaç iyi diferansiye (Ki-67<%10) tümörlerde daha az toksik olan bir ajanla hayat kalitesini sürdürebilmektir. Analog tedavisi GİS nöroendokrin tümörlerde semptomatik iyileşme, tümör kitlesinde ve metastazlarda küçülme sağlamaktadır. Somatostatin analogları antiproliferatif, antimitotik etkileri mevcuttur, anjiogenezi inhibe ederler, immunomodulator etkileri mevcuttur (62). Octreotidin hücre proliferasyonunu etkileyen IGF 1, IGF II, epidermal growth faktör, fibroblast growth faktör ve transforming growth faktör α gibi büyüme faktörlerinin üzerinde inhibitör etkisi mevcuttur (63). Böylece tedavi ile hem somatostatin reseptör stimülasyonu hem de tümörden salgılanacak olan büyüme faktörlerinin azalmasına bağlı olarak metastazlarda gerileme olmaktadır. Ek olarak splenik alanda kan akımını azaltarak portal sistem basıncını da azaltır.

Somatostatin Analoglarının Yan Etkileri

Yan etkiler arasında en çok bilinen kolesistokinin salınım inhibisyonuna bağlı olarak safra taşı oluşumudur. Safra asidi kaybına bağlı diyare oluşur. Diğer yan etkiler enjeksiyon yerinde ağrı, bulantı, abdominal ağrı, şişkinlik, karaciğer yağlanması, hiperglisemi, alopesi, bradikardi, transaminaz yükselmesidir. Taşıflaksi olabilir. Ortalama olarak metastatik karsinoidlerde 12 ayda taşıflaksi olmaktadır.

2.5.2. Kemoterapi ve Hedefe Yönelik Ajanlar

Anaplastik veya yüksek dereceli nöroendokrin tümörlerde kemoterapi daha etkilidir. Tek ajan kemoterapilerle cevap çok düşük olduğu için kombinasyon kemoterapileri tercih edilmektedir (51). Kemoterapi duyarlılıkları yüksek olmadığı için ve yavaş seyirli tümörler olmaları nedeniyle progresyon gösteren iyi diferansiye NET'lerde kemoterapi kullanılmalıdır. Pankreas kökenli iyi diferansiye NET'lerde streptozotosin ve fluorourasil/doksorubisin veya doksorubisin ve fluorourasil içeren kombinasyonlar kullanılmaktadır. Streptozotosin, fluorourasil $\pm$ doksorubisin kombinasyonu ile en yüksek yanıt oranları sağlanmaktadır. Az diferansiye NET'lerde ise sisplatin ve etoposid kombinasyonuna cevap daha iyidir (64).

Yeni tedavi ajanları ise moleküler hedefli tedavilerdir. Bunlar tirozin kinaz inhibitörleri (sunitinib, sorafenib, pazopanib), büyüme hormonu inhibitörü olan monoklonal antikolar (VEGF inhibitörü bevacizumab), sinyal iletim yolağında görev alan, serin-treonin kinaz ailesi üyesi olan mTOR'a (The mammalian Target of Rapamycin) yönelik inhibitor ajanlardır (mTOR inhibitörü-everolimus).

Somatostatin analoglarının antimitotik, antiproliferatif ve immünmodulator etkileri vardır. Anjiyogenezi inhibe ederler, hormon ve büyüme faktörlerinin salınımını engeller. Somatostatin analogları semptomatik cevap, biyokimyasal cevap, daha az oranda tümör regresyonu ve büyük oranda tümör büyümesinde geçici stabilizasyon sağlarlar (65).

İnterferon tedavisinin oktreotid tedavisine eklenmesinin sadece oktreotid dirençli olan hastaların semptomlarının kontrolünde etkin olduğu gösterilmiştir (66).

2.5.3. İnterferon Tedavisi

IFN- α tek başına ya da somatostatin analogları/kemoterapi ile birlikte kullanılabilir. IFN- α semptom kontrolü, biyokimyasal kontrol ve daha az oranda büyüme kontrolü sağlar (67).

Tümör proliferasyonunu inhibe edici etkisi yanında özellikle metastazlarda fibrozis gelişimini kolaylaştırıcı ve de immünmodulator etkisi mevcuttur. Apoptozisi uyarır, yerine fibröz doku oluşur. Klinikte kullanımı ise, fonksiyonel olan tümörlerde özellikle insülinoma, VIPoma'da hormonal salgıyı azaltmak için kullanılır. Metastatik non-fonksiyonel tümörlerde ise kullanımı oktreotide tedavisi altında progresyon olduğunda ardışık, okterotide ile birlikte verilmesi düşünülebilir. Aditif ve sinerjik etkileri olduğu düşünülmektedir. Beraber kullanıldığında taşifilaksi gelişimini azalttığı ifade edilmektedir.

2.5.4. Radyonüklid Ablasyon

En çok kullanılan ajan ¹⁷⁷ Lutesyum'dur. DTPA (Diethylene triamine pentaacetic acid) şelat yapıcı ajan olarak, DOTA (1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-Tetra asetik asit) ise radyoaktif işaretlemede stabilizör olarak kullanılır. Octreotidin 3 numaralı aminoasidi değiştirilerek elde edilir (Tyr3-Octreotate). Bunun sağladığı avantaj sst2'ye spesifik bağlanmasıdır. Dez avantaj ise tümör eğer sst2 dışı reseptörleri içeriyorsa bunlara etki edemez. Hastalar oldukça fazla oranda radyasyon almaktadır. Bundan dolayı hastalık dışı normal organlar da oldukça fazla dozda radyasyon almaktadır. Bu nedenle ENETS klavuzunda sadece okteroscan pozitif midgut endokrin karsinomlara bu tedavi şekli önerilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 2006-2014 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinde tanı konulmuş veya takip edilmiş GEP-NET'li hastalar alınmıştır. Çalışmaya başlamadan önce etik kurul onayı alınmıştır (Etik kurul onay no: 2014/332), etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır.

Çalışma grubu 141 GEP-NET tanısı konmuş hastalardan (69 erkek, 72 kadın) oluşmakta idi. Bu hastaların klinik ve patolojik özellikleri hasta dosyalarından retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri (yaş ve cinsiyet), patolojik özellikleri, metastaz özellikleri ve sağkalım süreleri kaydedildi. Tümörlerin makroskopik ve mikroskopik patolojik özellikleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilimdalı'nın patoloji raporlarına dayanılarak kaydedildi. Patoloji raporlarında 2010 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün benimsediği terimler olan nöroendokrin tümör, karsinoid tümör, iyi diferansiye nöroendokrin karsinom, orta derecede diferansiye nöroendokrin karsinom, az diferansiye nöroendokrin karsinom, mikst nöroendokrin karsinom ve endokrin tümör terimleri geçen tüm olgular çalışmaya alındı. İncelenen patolojik özellikler; tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, invazyon derinliği, çıkarılan lenf nodu sayısı ve tutulan lenf nodu sayısı, cerrahi sınır durumu, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı, metastaz durumu gibi özellikler, primerden mi metastazdan mı tanı aldığı, primerden veya metastazdan bakılan Ki-67 değeri ayrı ayrı kaydedildi. Bunlara ek olarak evrelemek için yardımcı olabilecek USG, BT, PET-BT gibi görüntüleme yöntemleri hasta dosyalarından veya hastane otomasyon sisteminden bulunarak kaydedildi. Tümörlerin derecelendirilmesi için DSÖ'nün son sınıflama

kriterleri 2010 sınıflandırma sistemi kullanılarak, evreleri ise ENETS tarafından 2010 yılında yayınlanan kılavuza göre belirlendi.

Tüm veriler IBM SPSS Statistics 21.0 istatistik paket programında değerlendirildi. Verilerin özet istatistikleri birim sayısı yüzde, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak verildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiye Spearman korelasyon analizi ile bakıldı. İki grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile, ikiden fazla grup karşılaştırmaları Kruskal-Wallis analizi ile değerlendirildi. Çoklu karşılaştırma testi olarak Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sağ kalım analizleri ise Cox Regresyon, Kaplan-Meier ve Yaşam Tabloları analizleri ile yapıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Demografik özellikler

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlü tüm hastaların (n=141) ortalama yaşı $53,09 \pm 14,6$, en genci 16 en yaşlısı 85 yaşında idi. Hastaların %51,1'i kadın (n=72), %48,9'u erkekti (n=69) (Tablo 4). Erkek/kadın oranı 0,95'ti.

Klinik ve patolojik özellikler

Klinik ve patolojik özellikler Tablo 4'de verilmiştir.

En sık görülen lokalizasyonlar sırasıyla mide %33,3 (n:47), pankreas %27 (n:38), kolorektal %15,6 (n:22), ince barsak %12,8 (n:18), apendiks %11,3 (n:16) olarak bulundu.

Ki-67 değerine göre yapılan sınıflandırmaya göre iyi diferansiye NET (G1) %73 (n:103), orta diferansiye NET (G2) %17 (n:24), nöroendokrin karsinom (G3) %10 (n:14) olarak bulundu.

Hastalar evrelere göre değerlendirildiğinde en sık görülen Evre1 % 46,8 (n:66), ikinci sıklıkta görülen Evre4 %34,8 (n:49), daha sonra Evre2 %9,9 (n:14) ve Evre3 %8,5 (n:12) olarak sıralanmakta idi.

Hastalar tümör boyutuna (T) göre değerlendirildiğinde T1: %53,2 (n:75), T2: %15,6 (n:22), T3:%12,8 (n:18), T4: %18,4 (n:26) olarak bulundu.

Toplam hastaların %65,2'sinde (n:92) uzak organ metastazı tespit edilmezken, %34,8'inde (n:49) uzak organ metastazı var idi.

Hastaların %74,5'inde (n:105) lenf nodu metastazı yok iken, %25,5'inde (n:36) lenf nodu metastazı tespit edildi.

Hastaların %78'i (n:110) dosyaların taranması esnasında hayatta, %22'si (n:31) ex olarak tespit edildi.

Tablo 4. Tüm Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Kadın	72	51,1
	Erkek	69	48,9
Tümör Lokalizasyonu	Mide	47	33,3
	Pankreas	38	27
	Kolorektal	22	15,6
	İncebarsak	18	12,8
	Apendiks	16	11,3
Grade	G1	103	73
	G2	24	17
	G3	14	10
Evre	E1	66	46,8
	E2	14	9,9
	E3	12	8,5
	E4	49	34,8
Tümör Boyutu (T)	T1	75	53,2
	T2	22	15,6
	T3	18	12,8
	T4	26	18,4
Lenf Nodu Metastazı (N)	N0	105	74,5
	N1	36	25,5
Uzak Metastaz (M)	M0	92	65,2
	M1	49	34,8
Son Durum	Hayatta	110	78
	Ex	31	22

Ki-67 ile prognostik parametrelerin ilişkisi Tablo 5’te verilmiştir.

Yapılan istatistiksel analizde yaş ile Ki-67 arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi. Yaş arttıkça Ki-67 değerinin arttığı bulundu ($p=0.027$). Cinsiyet olarak erkeklerde Ki-67 değeri biraz daha yüksek bulundu fakat cinsiyet ile Ki-67 arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,086$).

Ki-67 değeri ile tümör boyutu (T) arasında anlamlı fark vardı. T arttıkça Ki-67 değeri de artıyor olarak bulundu ($p<0,001$). T’ler arasındaki Ki-67 değeri açısından yapılan karşılaştırmada T1 ile T2 arasında ve T1 ile T4 arasında anlamlı fark bulundu. T1 ile T3, T2 ile T3, T3 ile T4 ve T2 ile T4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Lenf nodu metastazı(N) açısından değerlendirildiğinde N0 ile N1 arasında Ki-67 değeri açısından anlamlı fark vardı. N arttıkça Ki-67 değeri de artıyor olarak bulundu ($p=0,001$).

Uzak metastaz (M) açısından bakıldığında M1 arttıkça Ki-67 değeri de artmaktaydı ($p=0,001$).

Tümörün kaynaklandığı primere göre değerlendirildiğinde apendiks ile mide ve apendiks ile pankreas arasında anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Primeri apendiks olan GEP-NET’lerdeki Ki-67 değeri, primeri mide veya pankreas olan GEP-NET’lerdeki Ki-67 değerine göre anlamlı bir şekilde düşük bulundu. Diğer primerler Ki-67 değeri olarak karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı fark yoktu.

Çalışma grubumuzda toplam 141 hastanın 124 tanesinde primer tümörün Ki-67 değerleri mevcuttu ve yine bu 141 hastanın vücudun herhangi bir yerine metastaz yapmış olduğu 28 tanesinde Ki-67 değerleri tespit edilmişti. Bakılan primer ile metastaz tümörlerdeki Ki-67 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,589$).

Tablo 5. Ki-67 ile prognostik parametrelerin ilişkisi

	Var	Yok	p değeri*
Yaş	+		(p=0.027)
Cinsiyet		+	(p=0,086)
Tümör boyutu(T)	+		(p<0,001)
Lenf Nodu Metastazı(N)	+		(p=0,001)
Uzak Metastaz(M)	+		(p=0,001)
Primer Organ	+		(p<0,001)
Primer organ-Metastazdan bakılan değer		+	(p=0,58)

* p< 0.05 anlamlı

Ki-67 ile evre arasında anlamlı ilişki var olarak bulundu. Ki-67 arttıkça evre artıyor olarak bulundu (p<0,001)

G1 olan hastaların %61,16'sı Evre 1 (n:63), %12,62'si Evre 2 (n:13), %7,76'sı Evre 3 (n:8), %18,44'ü Evre 4 (n:19) idi. G2 olan hastaların %12,50'si Evre 1 (n:3), %4,16'sı Evre 2 (n:1), %4,16'sı Evre 3 (n:1), %79,16'sı Evre 4 (n:19) idi. G3 olan hastaların ise %21,42'si Evre 3 (n:3) ve %78,57'si Evre 4 (n:11) idi (Tablo 6).

Tablo 6. Grade'e göre hastaların evre olarak sayısal ve yüzde olarak dağılımları

	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Grade 1	%61,16 (n:63)	%12,62 (n:13)	%7,76 (n:8)	%18,44 (n:19)

	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Grade 2	%12,50 (n:3)	%4,16 (n:1)	%4,16 (n:1)	%79,16 (n:19)

	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Grade 3	0	0	%21,42 (n:3)	%78,57 (n:11)

Tüm hastalardan %44,68'i G1-Evre 1, %9,22'si G1-Evre 2, %5,674'ü G1-Evre 3, %13,48'i G1-Evre 4 idi. G2 ve Evre 1 olan hastaların oranı %2,128, G2 ve Evre 2 olanların oranı %0,709, G2 ve Evre 3 olanların oranı %0,709, G2 ve Evre 4 olan

hastaların oranı ise %13,48 idi. G3-Evre 1 olan ve G3-Evre 2 olan hiç hasta yoktu. G3-Evre 3 olan hastaların oranı %2,128 ve G3-Evre 4 olanların oranı ise %7,801’idi (Tablo 7)

Evreler arasında yapılan karşılaştırmada Evre 1 ile Evre 4 arasında ve Evre 2 ile Evre 4 arasında Ki-67 değerlerinde anlamlı farklılıklar bulundu ($p<0,001$). Diğer evreler arasında yapılan karşılaştırmada Ki-67 değeri olarak anlamlı farklılık yoktu (Evre 1 ile Evre 2 arasında, Evre 2 ile Evre 3 arasında ve Evre 1 ile Evre 3 arasında).

Tablo 7. Grade ve Evre olarak hastaların sayısal oranları (%)

	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Grade 1	44,68	9,22	5,674	13,48
Grade 2	2,128	0,709	0,709	13,48
Grade 3	0	0	2,128	7,801

SAĞ KALIM

Son durum olarak değerlendirildiğinde ex olan hastaların Ki-67 değerleri hayatta olan hastaların Ki-67 değerlerine göre anlamlı bir şekilde daha yüksekti ($p<0,001$).

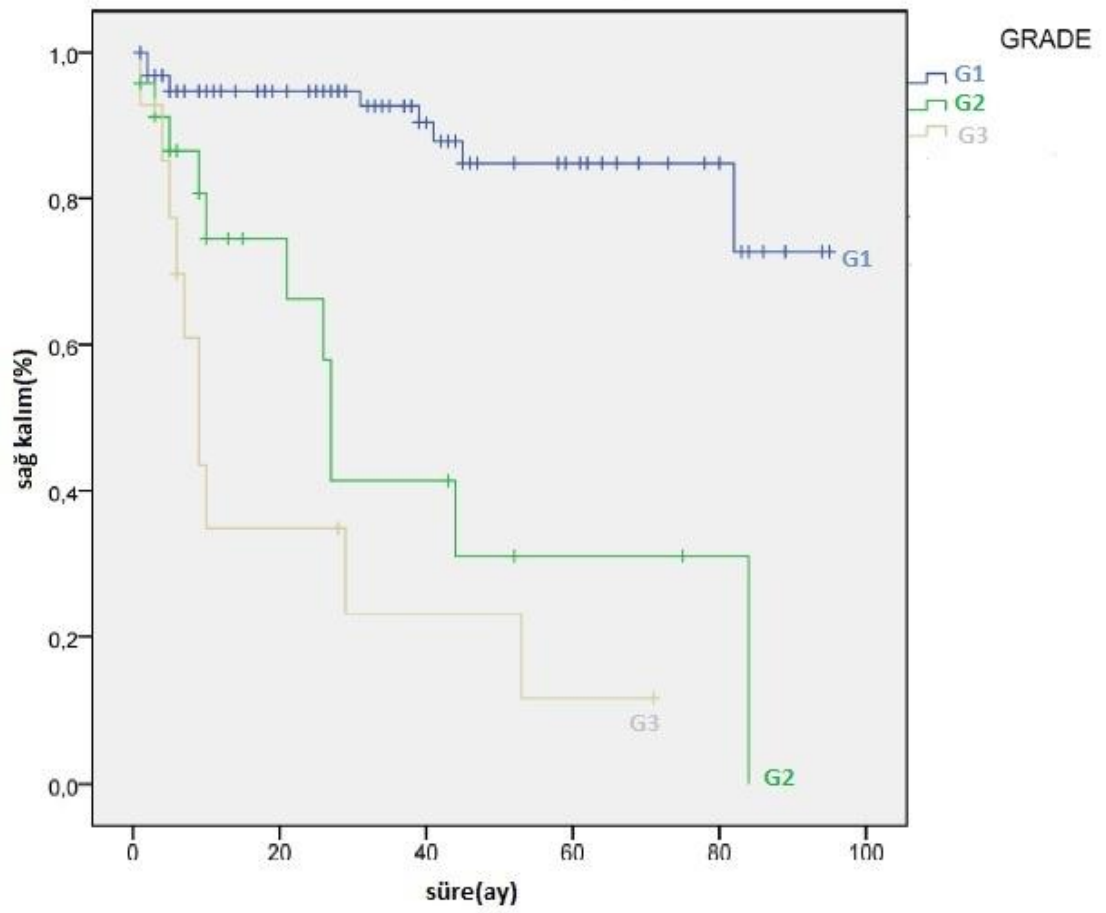
Takip süremiz boyunca hayatta olan hastaların %84,5’i(n:93) G1, %11,8’i(n:13) G2, %3,6’sı(n:4) G3 idi. Ex olan hastaların ise %32,3’ü (n:10) G1, %35,5’i (n:11) G2, %32,3’ü (n:10) G3 idi.

Bizim takip ettiğimiz hastalardan en uzun takip süresine sahip olan ve hala hayatta olan 95 aylık ortalama sağ kalıma sahipti. En kısa süreli ortalama sağ kalım 1 aydı. Takip süremiz yeterli olmadığı için hastalarla ilgili genel ortalama sağ kalım oranlarına ulaşamadık.

Ki-67 arttıkça ortalama sağ kalım azalıyor olarak bulundu ($p=0,01$)(Şekil 1). Hastaların 1 yıllık ortalama sağ kalım oranları % olarak Grade 1(G1)’de %95, Grade 2(G2)’de %75, Grade 3(G3)’de %40 olarak hesaplandı. Hastaların 3 yıllık ortalama sağ kalım oranları G1’de %93, G2’de %53, G3’de %31 idi. Hastaların 5 yıllık ortalama sağ kalım oranları G1’de %88, G2’de 44, G3’de %24 olarak bulundu(Tablo 8). Ki-67 %1 oranında arttıkça, hastaların sağ kalım oranları 1,027 kat azalıyor olarak bulundu.

Tablo 8. Grade ile ortalama sağ kalım ilişkisi (%)

	1 yıllık	3 yıllık	5 yıllık
Grade 1	95	93	88
Grade 2	75	53	44
Grade 3	40	31	24



Şekil 1. Grade ile ortalama sağ kalım eğrisi

G2 olan hastaların G1 olan hastalara göre yaşam olasılığı 6,67 kat daha az olarak bulundu.

Yine aynı şekilde G3 olan hastaların G1 olan hastalara göre yaşam olasılığı 12,38 kat daha az olarak bulundu.

Hastaların hastalık evresi arttıkça ortalama sağ kalım 5,64 kat azalıyor olarak bulundu($p<0,001$). Hastaların 1 yıllık ortalama sağ kalım oranları % olarak Evre 1(E1)'de %95, Evre 2(E2)'de %100, Evre 3(E3)'de %71 ve Evre 4(E4)'te %72 olarak bulundu. Hastaların 3 yıllık ortalama sağ kalım oranları E1'de %93, E2'de %100, E3'de %60 ve E4'te %58 olarak hesaplandı. Hastaların 5 yıllık ortalama sağ kalım oranları E1'de %90, E2'de 100, E3'de %47, E4'te %46 idi (Tablo 9). Evre 2 olan hastaların hiçbiri 5 yıl boyunca ex olmadığı için ortalama sağ kalım %100 olarak bulundu.

Tablo 9. Evre ile ortalama sağ kalım ilişkisi(%)

	1 yıllık	3 yıllık	5 yıllık
E1	95	93	90
E2	100	100	100
E3	71	60	47
E4	72	58	46

Cinsiyet ile ortalama sağ kalım arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0,086$).

Hastaların yaşı 1 yıl arttıkça sağ kalım oranı 1,02 kat azalıyor olarak bulundu ($p=0,005$).

Hastalardaki lenf nodu metastazı arttıkça yaşam olasılığı 3,54 kat azalıyor olarak tespit edildi ($p=0,001$).

Primer tümörün hangi organda olduğu ile ortalama sağ kalım arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Tek değişkenli analizde (Univariate) yaş, grade, evre, lenf nodu metastazı genel sağ kalımı etkileyen parametreler olarak bulunurken, cinsiyet ve tümörün primer kaynaklandığı organ ile genel sağ kalım arasında anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo 10). Çok değişkenli (Multivariate) olarak değerlendirildiğinde ise; grade ile yaş ortalama sağ kalımda istatistiksel olarak anlamlı bulundu, hastalık evresi ise anlamlı bulunmadı.

Tablo 10. Prognostik parametrelerin sağ kalım üzerine etkisi

	Sağ kalıma etkisi	
	Var	Yok
Yaş	+	
Cinsiyet		+
Grade	+	
Evre	+	
Primer Organ		+
Lenf nodu metastazı	+	
Uzak metastaz	+	

5. TARTIŞMA

GEP-NET'ler nadir olmalarına karşın, görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile giderek daha sık tanı konulan ve tedavi edilebilen tümörlerdir. En sık gastrointestinal sistemden kaynaklanır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 100,000'de 4-5 olgu görülürken Avrupa'daki otopsi serilerinde 100,000'de 8,4 olguya yakın insidans bildirilmiştir. İnsidansları düşük olmasına rağmen prevalansları yüksektir (68,69).

Bu çalışmada, hastanemizde tanı koyulan veya tedavi edilen GEP-NET hastalarının demografik, klinikopatolojik ve sağkalım özelliklerinin tanımlanmasına, bu hastaların tedavisinde kullanılan Ki-67 değerine göre yapılan derecelendirme ile en güncel kullanılan ENETS tarafından yayınlanan evrelemenin birbirleriyle uyumlu olup olmadığı ortaya konulmaya çalışılmıştır.

GEP-NET'lerle ilgili yapılan çalışmalarda görülme sıklığı kadınlarda erkeklerden daha fazladır. Caldarella ve ark. yaptığı çalışmada görülme sıklığı önceden erkeklerde daha fazla iken bu çalışmada kadınlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir. Scarpa ve ark. yaptığı çalışmada da %55 oranında kadın, %45 oranında erkek hastada NET tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak görülme sıklığı kadınlarda daha fazla bulunmuştur (70,71).

Genel olarak NET'lerin ortalama görülme yaşı 5-6. dekattadır. Bizim çalışmamızda ortalama yaş 53 olarak bulunmuştur. Bu da diğer çalışmalarla uyumlu olarak tespit edilmiştir (15,71,72).

Maggard ve arkadaşlarının 11,427 olguluk analizinde en sık yerleşim yeri %44,7 ile incebarsaktı. Diğer sık yerleşim yerleri rektum (%19,6), apendiks (%16,7), kolon (%10,6) ve mide (%7,2) idi (12). Türkiyeden yapılan 71 olguluk NET'ler ilgili başka bir çalışmada en sık yerleşim yeri akciğerden sonra ikinci olarak mide olarak bulunmuştur (15). Başka bir çalışmada da GEP-NET'lerde en sık yerleşim yeri olarak mide bulunmuştur (73). Bizim olgularımızda en sık yerleşim yeri mide (%33,3) olarak bulundu (Tablo 3). NET'lerin günümüzde görülme sıklığı daha da arttığı için önceki çalışmalara göre en sık görülme yerleri de değişebilmektedir. Yakın zamanlı yapılan çalışmalarda midede görülme sıklığı artmakta ve apendikte ise azalmaktadır. Bizim çalışmamız da yakın zamanlı yapılan çalışmalarla benzer bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda G1 oranı %73, G2 oranı %17, G3 oranı %10 olarak bulunmuştur. Literatürde bizim çalışmamızdaki gibi G1 oranı G2'den, G2 oranı da G3'den fazla olarak geçmektedir (72,74,75,76).

Bizim çalışmamızda evre arttıkça Ki-67 değeri artıyor olarak bulundu. Diğer çalışmalarda da benzer bulgular bulunmuştu. Tümör boyutu ile grade arasında anlamlı ilişki var olarak bulundu. Bu literatür ile uyumlu değildi. Deepti ve ark. yaptığı çalışmada T değeri arttıkça grade artıyordu fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştı fakat evre arttıkça Ki-67 değerinin artması anlamlı olarak bulunmuştu (72). Untch ve ark. yaptığı 75 hastalık çalışmada ise tümör boyutu arttıkça grade artıyor olarak bulunmuştu ve istatistiksel olarak anlamlı idi (79). Dhall ve ark. yaptığı çalışmada ise tümör boyutu ile Ki-67 arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştı (85).

Yaptığımız çalışmada hastaların evrelerine göre görülme sıklığı en sık görülen Evre 1 % 46,8 (n:66), ikinci sıklıkta görülen Evre 4 %34,8 (n:49), daha sonra Evre 2 %9,9 (n:14) ve Evre 3 %8,5 (n:12) olarak sıralanmakta idi. Ito ve ark. yaptığı çalışmada ise görülme sıklığı en sık Evre 4 sonra Evre 1, Evre 2 ve Evre 3 olarak bulunmuştu. Her iki çalışmada da Evre 1 ve Evre 4 görülme sıklığı birbirine yakın değerlerdedir. Ito ve ark. yaptığı çalışmada en sık Evre 4 olmasının sebebi bu çalışmalarda hasta sayısının az olması ve hasta sayısının az olmasından dolayı çalışmanın yapıldığı yerin popülasyonundan etkilenmesi olarak düşünülmüştür. Ayrıca bu çalışma sadece PNET'lerde yapıldığından dolayı böyle bir farklılık çıkmış olabilir. Ayrıca bu çalışmada Evre 3 ve Evre 4 olan hastalardan hiçbiri G1 değildi ve G3 olan hastalardan hiçbiri Evre1 veya Evre 2 değildi, %93 oranında Evre 4 idi. Bu bulgular da bizim

çalışmamızda olduğu gibi evre arttıkça grade artması bulgusuyla paraleldi. Fakat bizim çalışmamızda G3 olan hastalardan Evre 1 ve Evre 2 olan olmamasına rağmen, G1 olan hastalardan Evre 3 ve Evre 4 olan vardı. Bunun sebebi bizim çalışma gurubumuzda G1 olan hastaların G2 ve G3 olan hastalara göre sayısal olarak daha fazla olması olabilir (77).

Bizim çalışmamızda yaş ile Ki-67 arasındaki ilişki, yaş arttıkça Ki-67 değerinin arttığı şeklinde bulundu ($p=0.027$). Yaş ve Ki-67 değeri arttıkça da aynı zamanda ortalama sağ kalım azalıyor olarak bulundu. Bu da bize yaşın artmasının ve Ki-67 değerinin artmasının kötü prognostik faktör olduğunu göstermektedir. Yao ve ark. yaptığı çalışma da bizim bu bulgumuzu destekler nitelikte idi (7).

Çalışmamızda cinsiyet olarak erkeklerde Ki-67 değeri biraz daha yüksek bulundu fakat cinsiyet ile Ki-67 arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Salama ve ark. toplam 112 hastalık yaptığı çalışmada da bizim çalışmamızla benzer olarak cinsiyet ile grade arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştı (78).

Yao ve ark yaptığı çalışmada NET olan kadın hastalarda ortalama sağ kalım anlamlı şekilde yüksek bulunmuştu. Bizim çalışmamızda ise cinsiyet ile ortalama sağ kalım arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Bunun sebebi olarak hastaların yaş vb. gibi özelliklerinin farklı olması ve hasta sayısının farklı olması olabilir (7).

Çalışmamızda Ki-67 arttıkça ortalama sağ kalım azalıyor olarak bulundu ($p=0,01$). Ki-67 değeri %1 oranında arttıkça, hastaların sağ kalım oranları 1,027 kat azalıyor olarak bulundu. Scarpa ve ark. yaptığı çalışmada bizim çalışmamızla aynı şekilde Ki-67 değeri arttıkça ortalama sağ kalım azalıyor ve yine yanı şekilde evre arttıkça ortalama sağ kalım anlamlı şekilde azalıyor olarak bulundu. Hastaların hastalık evresi her bir artışta ortalama sağ kalım 5,64 kat azalıyor olarak bulundu. Bu çalışmada bizim çalışmamızla uyumlu olarak lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı arttıkça ortalama sağ kalım anlamlı şekilde azalıyor olarak bulundu (71). Pape ve ark. yaptığı çalışmada evre arttıkça ortalama sağ kalım azalıyor ve grade arttıkça ortalama sağ kalım anlamlı şekilde azalıyor olarak bulundu. Bu da bizim bulgularımızla uyumlu idi (80).

Çalışmamızda hastalardaki lenf nodu metastazı arttıkça yaşam olasılığı 3,54 kat azalıyor olarak tespit edildi($p=0,001$). Bununla ilgili literatürde farklı bulgular vardı. Chung ve Schurr çalışmalarında lenf nodu metastazının genel sağkalım ile ilişkisiz olduğunu bildirmişlerdir (81,82). Ferrone ve ark. 2007 yılında yaptığı daha büyük serilerinde ise

lenf nodu metastazının sağkalıma etkili olduğunu bildirmişlerdir (83). Bizim çalışmamızda bu çalışma ile uyumlu idi.

Yaptığımız bu çalışmada primeri apendiks olan GEP-NET'lerdeki Ki-67 değeri, primeri mide veya pankreas olan GEP-NET'lerdeki Ki-67 değerine göre anlamlı bir şekilde düşük gelmekteydi. Nadler ve ark. yaptığı çalışma da bizim bulgularımızı destekler şekildeydi (75).

Tümörün kaynaklandığı organ genellikle karsinoid epidemiyolojisinde sağkalımı belirleyen önemli bir faktör olup apendikte en iyi sağ kalımlar elde edilirken, orta barsak (jejunum, ileum, çekum, apendiks, karaciğer) ve arka barsak tümörlerinde (distal kolon ve rektum) en kötü sonuçlar elde edilmiştir (84). Von Gompel ve ark. yaptığı çalışmada ve Modlin ve ark. yaptığı SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) çalışmasında NET'lerde 5 yıllık hastalıksız sağ kalım en az ön barsak (bronkus, mide, duodenum, pankreas, timus) sonra orta barsak ve en fazla da arka barsak tümörlerinde olduğu bildirilmiştir (13,18). Bizim olgularımızda ise primer tümörün hangi organda olduğu ile ortalama sağ kalım arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Bunun sebebi olarak bu çalışmalarda hasta sayılarının bizim çalışmamıza göre oldukça fazla olması olabilir. Yeterince büyük bir çalışmada primer tutulan organ ile ortalama sağ kalım arasında bir ilişki bulunması beklenebilir.

Bizim çalışmamızda primer organ ile metastatik tümörden bakılan Ki-67 değeri arasında anlamlı fark bulunamadı. Miller ve ark. yaptığı çalışmada primer tümör ile metastazdan bakılan Ki-67 değerleri arasında %35,3 olguda farklılık gözlenmiş (74). Yine Dhall ve ark. yaptığı çalışmada ise primer ve metastatik tümörlerden bakılan Ki-67 arasında anlamlı farklılıklar bulunmuş (85). Bizim çalışma grubumuzda metastazdan bakılan Ki-67 değeri yeterli sayıda olmadığından böyle bir sonuç çıkmış olabilir.

6. SONUÇLAR

NET'ler tanısal yöntemlerin gelişmesiyle insidansı her geçen gün artan oldukça nadir görülen hastalıklardandır. Bundan dolayı NET'ler ile ilgili yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu yaptığımız çalışmada NET'lerde özellikle tedavi planı kullanılan Ki-67 proliferasyon indeksinin başta bu tümörlerin evresi olmak üzere diğer prognostik faktörlerle ilişkisinin nasıl olduğunu araştırdık.

1. Her ne kadar düşük grade olan fakat metastatik hastalık veya evresi yüksek olan hastalar bulunsa bile istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde grade arttıkça evrenin arttığını bulduk.
2. Evreyi oluşturan tümör boyutu, lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı gibi faktörler yanında yaş ve primer organ tutulumunun neresi olduğunun da Ki-67 değerini etkilediğini; cinsiyet ile primer organ veya metastaz olan yerden bakılan Ki-67 değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde Ki-67 değerini etkileyen faktörler olmadığını bulduk.
3. Tek değişkenli analizde yaş, grade, evre, lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı gibi faktörlerin ortalama sağ kalım ile anlamlı ilişkisi varken, cinsiyet ve primer hangi organın tutulduğunun ortalama sağ kalıma etkisi olmadığını bulduk.
4. Çok değişkenli analizde; yaş ve grade ortalama sağ kalımı anlamlı şekilde etkilerken, evrenin ise ortalama sağ kalımı etkilemediği sonucuna ulaştık.

5. Grade arttıkça ortama sağ kalım oranının azalması, evre arttıkça ortalama sağ kalım oranının azalmasından daha fazla olarak bulundu. Bu da bize GEP-NET'lerde prognozu belirlemede Ki-67 değerinin evrelemeye göre daha önemli bir değerlendirme faktörü olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M et al. Neuroendocrine Tumor Epidemiology Contrasting Norway and North America. *Cancer*. 2008 Nov 15;113(10):2655-64.
2. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Apr;1014:13-27.
3. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D et al. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors A Review of Nomenclature, Grading, and Staging Systems. *Pancreas*. 2010 Aug;39(6):707-12.
4. Capelli P, Fassan M, Scarpa A. Pathology – Grading and staging of GEP-NETs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012 Dec;26(6):705-17.
5. Rindi G, Leiter AB, Kopin AS et al. The ‘normal’ endocrine cell of the gut. Changing concepts and new evidences. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Apr;1014:1-12.
6. Schott M, Klöppel G, Raffel A et al. Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(18): 305–12.
7. Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One Hundred Years After ‘Carcinoid’: Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. *J Clin Oncol* 26:3063-3072.
8. Van Eeden S, Quaedvlieg PF, Taal BG et al. Classification of low-grade neuroendocrine tumors of midgut and unknown origin. *Hum Pathol* 2002;33:1126-32.
9. Rindi G, Kloppel G, Alhman H et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* (2006) 449:395–401.
10. Rindi G, Kloppel G, Couvelard A et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* (2007) 451:757–762.
11. Modlin IM, Oberg K, Chung DC. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008 Jan;9(1):61-72.

12. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg.* 2004 Jul;240(1):117-22.
13. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003 Feb 15;97(4):934-59.
14. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: Small tumor or larger problem?. *Am J Gastroenterol.* 2004 Jan;99(1):23-32.
15. Dogan M, Yalcin B, Ozdemir NY et al. Retrospective analysis of seventy-one patients with neuroendocrine tumor and review of the literature. *Med Oncol.* 2012 Sep;29(3):2021-6.
16. Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005 Oct;19(5):753-81.
17. Kloppel G, Anlauf M. Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005 Aug; 19(4): 507-17.
18. Van Gompel JJ, Sippel RS, Warner TF et al. Gastrointestinal Carcinoid Tumors: Factors that Predict Outcome. *World J Surg.* 2004 Apr;28(4):387-92.
19. Duerr EM., Chung DS. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;21(1):1-14.
20. Klöppel G, Clemens A. The biological relevance of gastric neuroendocrine tumors. *Yale J Biol Med.* 1996 Jan-Feb;69(1):69-74.
21. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M et al. Three types of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: A clinicopathologic study. *Gastroenterology.* 1993 Apr;104(4):994-1006.
22. Gough DB, Thompson GB, Crotty TB et al. Diverse clinical and pathologic features of gastric carcinoid and the relevance of hypergastrinemia. *World J Surg.* 1994 Jul-Aug;18(4):473-9; discussion 479-80.
23. Thomas RM, Baybick JH, Elsayed AM et al. Gastric carcinoids: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 104 patients. *Cancer.* 1994 Apr 15;73(8):2053-8.

24. Rindi G, Bordi C, Rappel S et al. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology and behavior. *World J Surg.* 1996 Feb;20(2):168-72.
25. Rappel S, Altendorf-Hofmann A, Stolte M. Prognosis of gastric carcinoid tumours. *Digestion.* 1995;56(6):455-62.
26. Hamilton SR, Aaltonen LA. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. 2000. Lyon: IARC Press.
27. Moertel CG, Sauer WG, Dockerty MB et al. Life history of the carcinoid tumor of the small intestine. *Cancer.* 1961 Sep-Oct;14:901-12.
28. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer.* 1997 Feb 15;79(4):813-29.
29. Gorman B, Reading CC. Imaging of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Semin Ultrasound CT MR.* 1995 Aug;16(4):331-41.
30. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM et al. Carcinoid tumor of the appendix: Treatment and prognosis. *N Engl J Med.* 1987 Dec 31;317(27):1699-701.
31. Eriksson B, Oberg K. Neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Surg.* 2000 Feb;87(2):129-31.
32. Lam KY, Lo CY. Pancreatic endocrine tumour: A 22-year clinicopathological experience with morphological, immunohistochemical observation and a review of the literature. *Eur J Surg Oncol.* 1997 Feb;23(1):36-42.
33. Service FJ, McMahon MM., O'Brien PC et al. Functioning insulinoma incidence, recurrence and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc.* 1991 Jul;66(7):711-9.
34. Soga J, Yakuwa Y, Osaka M. Insulinomas/hypoglycemic syndrome: A statistical evaluation of 1085 reported cases of Japanese series. *J Exp Clin Cancer Res.* 1998 Dec;17(4):379-88.
35. Soga J, Yakuwa Y. The gastrinoma / Zollinger Ellison syndrome: Statistical evaluation of a Japanese series of 359 cases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1998;5(1):77-85.

36. Service FJ. Hypoglycemia Med Clin North Am 79: 1-8, 1995.
37. Roy PK, Venzon DJ, Shojanesh H et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 216 patients. Medicine (Baltimore) 2000; 79: 379.
38. Friesen S.R. Update on the diagnosis and treatment of rare neuroendocrine tumors. The Surg Clin North Am. 1987 Apr;67(2):379-93.
39. Lunstedt C, Linjawi T, Amin T. Liver vipoma: report of two cases and literature review. Abdom imaging 1994; 19: 433-37.
40. Vinik AI, Strodel WE, Eckhauser FE et al: Somatostatinomas, PPomas, neurotensinomas. Semin Oncol. 1987; 14: 263–281.
41. Ardill JE, Eriksson B. The importance of the measurement of circulating markers in patients with neuroendocrine tumours of the pancreas and gut. Endocr Relat Cancer. 2003 Dec;10(4):459-62.
42. Hendy G.N., Bevan S., Mattei M.G., Mouland A.J. Chromogranin A. Clin Invest Med. 1995 Feb;18(1):47-65.
43. Wu HJ, Rozansky DJ, Parmer RJ et al. Structure and function of the chromogranin A gene. Clues to evolution and tissue specific expression. The Journal of Biological Chemistry July15;266(20):13130-4.
44. Seregini E, Ferrari L, Bajetta E et al. Clinical significance of blood chromogranin A measurement in neuroendocrine tumours. Ann Oncol. 2001;12 Suppl 2:S69-72.
45. Tomassetti P, Migliori M, Simoni P et al. Diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumours. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001 Jan;13(1):55-8.
46. Panzuto F, Severi C, Cannizzaro R et al. Utility of combined use of plasma levels of chromogranin A and pancreatic polypeptide in the diagnosis of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. J Endocrinol Invest. 2004 Jan;27(1):6-11.
47. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Bouillon R et al. Chromogranin A: its clinical value as a marker of neuroendocrine tumours. Eur J Clin Invest. 1998 Jun;28(6):431-40.
48. Goebel SU, Serrano J, Yu F et al. Prospective study of the value of serum chromogranin A or serum gastrin levels in the assesment of the presence, extent or growth of gastrinomas. Cancer. 1999 Apr 1;85(7):1470-83.

49. Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion*. 2000;62 Suppl 1:33-8.
50. Onaitis MW, Kirshbom PM, Hayward TZ et al. Gastrointestinal carcinoids: Characterization by site of origin and hormone production. *Ann Surg*. 2000 Oct;232(4):549-56.
51. Oberg K. Carcinoid tumors: Current concepts in diagnosis and treatment. *The Oncologist*, 3, 339-345, 1998.
52. Dörr U, Rāth U, Sautter-Bihl ML et al. Improved visualization of carcinoid liver metastases by indium -111 Pentetreotide scintigraphy following treatment with cold somatostatin analogue. *Eur J Nucl Med* 1993;20: 431-433.
53. Krausz Y, Bar-Ziv J, de Jong RB et al. Somatostatin-receptor scintigraphy in management of gastroenteropancreatic tumors. *Am J Gastroenterol* 1998;93:66-70.
54. Bombardieri E, Maccauro M, Deckere E et al. Nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2001;12(suppl.2):S51-61.
55. Lamberts SW, Bakker WH, Reubi JC et al. Somatostatin receptor imaging in the localization of endocrine tumors. *N Engl J Med* 1990;1;323:1246-1249.
56. Seregini E, Chiti A, Bombardieri E. Radionuclide imaging of neuroendocrine tumors: biological basis and diagnostic results. *Eur J Nucl Med* 1998;25:639-658.
57. Kaltsas G, Korbonits M, Heintz E et al. Comparison of somatostatin analog and metaiodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Feb;86(2):895-902.
58. Adams S, Baum R, Rink T et al. Limited value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for imaging of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med* 1998;25:79-83.
59. Adams S, Baum R, Rink T et al. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med*. 1998 Jan;25(1):79-83.
60. Sutton R, Doran HE, Williams EM et al. Surgery for midgut carcinoid. *Endocr Relat Cancer*. 2003;10:469-81.

61. Patel YC. Molecular pharmacology of somatostatin receptor subtypes. *Jendocrinol Invest* 1997;20:348-67.
62. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB, The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 25:458-511,2004.
63. Imtiaz KE, Monteith P, Khaleei A. Complete histological regression of metastatic carcinoid tumour after treatment with octreotide. *Clin Endocrinol* 53:755-758,2000.
64. Toumpanakis C, Meyer T, Caplin ME. Cytotoxic treatment including embolization/chemoembolization for neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;21(1):131-44.
65. Rubin J, Antonuzzo A, Galli L et al. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label sc octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *Journal of Clinical Oncology*, 1999 Feb;17(2):600-6.
66. Fjallsko ML, Sundin A, Westlin JE et al. Treatment of malignant endocrine pancreatic tumours with combination of alpha-interferon and somatostatin analogs. *Medical Oncology*, 19, 35-42, 2002.
67. Oberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumors--a condensed overview of diagnosis and treatment. *Annals of Oncology*, 10 (Suppl 2), S3-8, 1999.
68. Berge T, Linell F. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12- year period. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1976;84:322-30.
69. Kulke MH, Benson AB 3rd, Bergsland E et al. Neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012 Jun 1;10(6):724-64.
70. Caldarella A, Crocetti E, Paci E. Distribution, incidence, and prognosis in neuroendocrine tumors: a population based study from a cancer registry. *Pathol Oncol Res.* 2011 Sep;17(3):759-63.
71. Scarpa A, Mantovani W, Capelli P et al. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Modern Pathology* (2010) 23, 824–833.
72. Deepti Dhall MD, Richard Mertens MD, PhD, Catherine Bresee MS et al: Ki-67 proliferative index predicts progression-free survival of patients with well-differentiated ileal neuroendocrine tumors. *Human Pathology* (2012) 43, 489–495.

73. Yucel B, Babacan NA, Kacan T et al. Survival analysis and prognostic factors for neuroendocrine tumors in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(11):6687-92.
74. Miller HC, Drymoussis P, Flora R et al. Role of Ki-67 Proliferation Index in the Assessment of Patients with Neuroendocrine Neoplasias Regarding the Stage of Disease. *World J Surg*. 2014 Jun;38(6):1353-61.
75. Nadler A, Cukier M, Rowsell C et al. Ki-67 is a reliable pathological grading marker for neuroendocrine tumors. *Virchows Arch*. 2013 May;462(5):501-5.
76. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analyses based on prospectively collected parameters. *Endocrine-Related Cancer*. 2010;17:909-918.
77. Ito H, Abramson M, Ito K et al. Surgery and Staging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A 14-Year Experience. *J Gastrointest Surg* (2010) 14:891–898.
78. Salama A, Badawy O, Mokhtar N. Ki-67 is a powerful tool for grading neuroendocrine tumors among Egyptian patients: a 10-year experience. *J Cancer Res Clin Oncol* (2014) 140:653–661.
79. Untch BR, Bonner KP, Roggin KK et al. Pathologic Grade and Tumor Size are Associated with Recurrence-Free Survival in Patients with Duodenal Neuroendocrine Tumors. *J Gastrointest Surg* (2014) 18:457–463.
80. Pape UF, Jann H, Muller-Nordhorn J et al:Prognostic Relevance of a Novel TNM ClassificationSystem for Upper Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Cancer* 2008;113:256–65.
81. Chung JC, Choi DW, Jo SH et al. Malignant nonfunctioning endocrine tumors of the pancreas: Predictive factors for survival after surgical Treatment. *World J Surg*. 2007 Mar;31(3):579-85.
82. Schurr PG, Strate T, Rese K et al. Aggressive surgery improves long-term survival in neuroendocrine pancreatic tumors: an institutional experience. *Ann Surg* 2007; 245(2): 273-281.

83. Ferrone CR, Tang LH. Determining Prognosis in Patients With Pancreatic Endocrine Neoplasms: Can the WHO Classification System Be Simplified? *J Clin Oncol* 2007; 25: 5609-5615.
84. Shebani KO, Souba WW, Finkelstein DM et al. Prognosis and Survival in Patients With Gastrointestinal Tract Carcinoid Tumors. *Ann Surg*. 1999;229:815-2.
85. Dhall D, Mertens R, Bresee C et al. Ki-67 proliferative index predicts progression-free survival of patients with well-differentiated ileal neuroendocrine tumors. *Hum Pathol*. 2012 Apr;43(4):489-95.

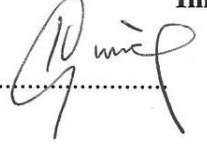
T.C.

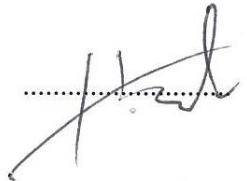
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

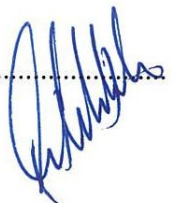
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Sinan DEMİR'e ait "Nöroendokrin Tümörlerde Güncel Tnm Evrelemesi İle Derecelendirmede Kullanılan Ki-67 Proliferasyon İndeksinin Uyumunun Değerlendirilmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 16/1/2014

Başkan : Prof. Dr. Kadir Gıven  İmza

Üye : Doç. Dr. Halit Karaca 

Üye : Doç. Dr. Mehmet Çelikle 
Bozok Üniversitesi
Araştırma ve Uygulama Hast.
Doç. Dr. Mehmet ÇELİKBİLEK
İç Hast. ABD. Gastroenteroloji Bilim Dalı
Dip. No: 116916