



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
NÜKLEER TIP KLİNİĞİ

GA⁶⁸ DOTATATE PET/BT GÖRÜNTÜLEMENİN
NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİN TANISINA VE
TEDAVİ YAKLAŞIMINA OLAN ETKİSİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Selman Süreyya SUNGUR

İSTANBUL-2018



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
NÜKLEER TIP KLİNİĞİ

GA⁶⁸ DOTATATE PET/BT GÖRÜNTÜLEMENİN
NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİN TANISINA VE
TEDAVİ YAKLAŞIMINA OLAN ETKİSİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Selman Süreyya SUNGUR

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Tamer ÖZÜLKER
(Tıpta Uzmanlık Tezi)

İSTANBUL-2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesini esirgemeyen, gösterdiği yakınlık ve hoşgörü ile asistanlık sürecini keyifli hale getiren, tezimin her aşamasında tavsiyeleri ile beni yönlendiren, saygıdeğer hocam ve eğitim sorumlumuz Doç Dr. Tamer ÖZÜLKER'e, ve güleryüzlü tavrı ile PET/BT konusunda oldukça yararlandığım değerli eşi Dr. Filiz ÖZÜLKER'e,

Asistanlık sürecimin en başından beri nükleer tıp nosyonumun oluşmasında engin bilgi ve birikiminden yararlandığım, hoşgörüsü, sabrı ve insani yaklaşımıyla kliniğimizde yarattığı geleneğin bir parçası olmaktan onur duyduğum klinik şefimiz sayın Dr. Mehmet MÜLAZIMOĞLU'na,

Dinamizmi ve iyimserliği ile nükleer tıp eğitimini eğlenceli hale getiren, bilgi ve tecrübesini paylaşmaktan hiçbir zaman imtina etmeyen, çalışkanlığı ve azmi ile örnek olan ve ayrıca tezime yaptığı kıymetli katkıları nedeniyle sayın Doç. Dr. Savaş KARYAĞAR'a,

Klinik rotasyonumda bilgi ve tecrübesini esirgemeyen, yoğun iş temposunda sorularıma babacan tavrıyla daima sabır ve hoşgörü ile cevap veren ve hekimlik anlayışını benimsediğim sayın Dr. Ercan UYANIK'a,

İşine gösterdiği özen ve hassasiyet ile nükleer tıbbı bakışımı etkileyen, eğitimim boyunca iyi niyeti ve samimi tavrı ile öğrendiklerini bir sorumluluk edasıyla bizlerle paylaşmaktan çekinmeyen, sayın Dr. Şeyma EKMEKÇİ'ye

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve çok şey öğrendiğim, kliniğimizin değerli uzman doktorlarına, asistan arkadaşlarıma, teknisyen, hemşire ve sekreterleri ile tüm nükleer tıp personeline,

Sevgisi, özverisi ve fedakârlığını ilk günden beri hiç esirgemeyen, iyi ve kötü her anımda yanımda olan, hayatıma değer katan canım eşim, hayat arkadaşım Dr. Mehtap SUNGUR'a

Koşulsuz sevgi ve desteklerini daima hissettiğim; fedakârlık, dua ve sonsuz emekleriyle beni yetiştiren, sevgili annem Dürdane SUNGUR'a, babam Hasan SUNGUR'a ve kardeşlerime sonsuz şükranlarımı sunuyorum.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Sınıflandırma.....	5
2.1.4. Biyokimyasal ve Histopatolojik Belirteçler	9
2.2. GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER 10	
2.2.1. Lokalizasyonlarına Göre GEP-NET'ler	10
2.2.1.1. Özofagus Nöroendokrin Tümörleri.....	10
2.2.1.2. Gastrik Nöroendokrin Tümörler	11
2.2.1.3. Duodenum Ve Proksimal Jejunum Nöroendokrin Tümörleri.....	12
2.2.1.4. Distal Jejunum Ve İleum Nöroendokrin Tümörleri	13
2.2.1.5. Apendiks Nöroendokrin Tümörleri.....	13
2.2.1.6. Kolon Ve Rektum Nöroendokrin Tümörleri.....	13
2.2.1.7. Pankreatik Nöroendokrin Tümörler	14
I. Fonksiyonel Pankreatik Nöroendokrin Tümörler	14
II. Nonfonksiyonel Pankreatik Nöroendokrin Tümörler.....	16

2.3. BRONKOPULMONER NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER	16
2.4. TİMİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER.....	18
2.5. ADRENAL MEDULLA NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİ	18
2.5.1. Feokromasitoma Ve Paraganglioma	18
2.5.2. Nöroblastom.....	19
2.6. MEDÜLLER TİROİD KARSİNOMU	19
2.7. DİĞER NADİR NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER.....	20
2.8. MOLEKÜLER GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ VE DAYANDIĞI PRENSİPLER	20
2.8.1. Somatostatin Reseptörleri	20
2.8.2. Somatostatin Reseptör Sintigrafisi (SRS)	21
2.8.3. Metaiodobenzylguanidine (MIBG) Sintigrafisi	22
2.8.4. Ga ⁶⁸ DOTA Bileşikleri İle PET/BT Görüntüleme	22
3. MATERYAL VE METOD.....	24
3.1. ETİK İLKELER	24
3.2. HASTA SEÇİMİ	24
3.3. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ.....	24
3.4. Ga ⁶⁸ DOTATATE BİLEŞİĞİNİN SENTEZLENMESİ	25
3.5. HASTA HAZIRLIĞI VE PET/BT ÇEKİM PROTOKOLÜ	25
3.6. GÖRÜNTÜLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	26
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	54
KAYNAKLAR.....	55
ÖZGEÇMİŞ.....	67

EKLER.....	69
-------------------	-----------

EK-1: Etik Kurul Karar Belgesi.....	69
--	-----------



KISALTMALAR

5-HIAA	:5-hidroksi indol asetik asit
ACTH	:Adrenokortikotropik hormon
APUD	:Amin prekürsör uptake ve dekarboksilasyon
CEA	:Karsinoembriyonik antijen
DNES	:Diffüz nöroendokrin sistem
DOTANOC	:DOTA-NaI-octretotide
DOTATATE	:DOTA- Tyr ³ -octreotate
DOTATOC	:DOTA- Tyr ³ -octreotide
EC	:Enterokromaffin
ECL	:Enterokromaffin like
ENETS	:European Neuroendocrine Tumor Society
FDG	:Florodeoksiglukoz
G	:Gastrin hücre
Ga	:Galyum
Ge	:Germanyum
GEP-NET	:Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör
GHRH	:Growth hormon releasing hormon
GİS	:Gastrointestinal sistem
LNEC	:Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
MCI	:Milicurie
MEN	:Multiple endokrin neoplazi
MİBG	:Metaiyodobenzylguanidin
MIP	:Maximum intensity projection
MRI	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTK	:Medüller tiroid karsinom
NEC	:Nöroendokrin karsinom
NET	:Nöroendokrin tümör
NSE	:Nöron spesifik enolaz
PET/BT	:Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
SCLC	:Küçük hücreli akciğer kanseri

SSER	:Surveillance Epidemiology and End Result
SST	:Somatostatin
SSTR	:Somatostatin reseptörü
SUV	:Standardised uptake value
VHL	:Von Hippel Lindau
VIP	:Vazoaktif intestinal peptid
WHO	:Dünya sağlık örgütü
ZES	:Zollinger Ellison Sendromu



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Nöroendokrin Tümörlerin Histopatolojik Sınıflandırma Kriterleri	7
Tablo 2: WHO'nün 1980, 2000 ve 2010 NET sınıflamalarının karşılaştırmalı gösterimi.....	7
Tablo 3: WHO 2010 ve 2017 yılları NET Sınıflamaları.....	8
Tablo 4: Bronkopulmoner NET'lerin klinik ve histopatolojik özellikleri	18
Tablo 5: Somatostatin reseptörü eksprese eden tümörler ve reseptör dağılımları	21
Tablo 6: Olguların genel özellikleri.....	28
Tablo 7: Ga ⁶⁸ DOTATATE PET/BT sonrası tüm hastalardaki tedavi değişikliği ve hasta bazı sonuçların NET'ler arasında dağılımı.....	30
Tablo 8: GEP-NET olgularının genel özellikleri.....	32
Tablo 9: Tüm olguların Ga ⁶⁸ DOTATATE PET/BT görüntülemelerinde saptanan tutulumların lezyon bazı analizi.....	34
Tablo 10: Ga ⁶⁸ DOTATATE PET/BT'nin NET görüntülemelerde lezyon bazı duyarlılık analizi	36
Tablo 11: Olguların WHO 2017 gradelerine göre malignite pozitif tutulumların genel özellikleri ve grade grupları arasında SUVmax ortalamalarının değerlendirilmesi.....	36
Tablo 12: Medüller tiroid karsinomu olgularının genel özellikleri.....	37
Tablo 13: MTK olgularının kalsitonin düzeylerinin dağılımı.....	38
Tablo 14: MTK olgularında Ga ⁶⁸ DOTATATE PET/BT görüntülemelerde saptanan tutulumların lezyon bazı analizi.....	39
Tablo 15: Ga ⁶⁸ DOTATATE PET/BT'nin MTK görüntülemelerde lezyon bazı duyarlılık analizi	40
Tablo 16: MTK olgularında malignite pozitif tutulum sayıları ile kalsitonin düzeyleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi.....	41
Tablo 17: Histopatolojik incelemesi mevcut olan (lezyon) ve Ga ⁶⁸ PET/BT'de ilgili lezyonun izlendiği olguların genel özellikleri (Ki-67 - SUVmax ilişkisi)	42
Tablo 18: Ki-67 indeksi ve lezyon, lezyon/karaciğer ve lezyon/gluteus kası SUVmax değerleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi.....	43

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: James C. Yao ve arkadaşlarının ABD'de SEER veritabanı üzerinde yürüttükleri epidemiyoloji çalışmasından uyarlanmış NET'ler (mavi) ve tüm malignitelerin (kırmızı) yıllara göre insidanslarının karşılaştırmalı gösterimi(16).....	4
Şekil 2: Lokalizasyonlarına göre NET'lerin 1973-2004 yılları arasındaki insidans değişimleri(16)	5
Şekil 3: Gastrinoma lokalizasyonları. (*K. Martin Hoffmann ve ark.'nın ilgili çalışmasından uyarlanmıştır).....	15
Şekil 4: NET'lerin primer bölgelerine göre dağılımı	29
Şekil 5: NET'lerin tiplerine göre tedavi değişim yüzdeleri	31
Şekil 6: Visseral organ lezyonlarının organlara göre dağılım yüzdeleri.....	35
Şekil 7: Lezyon SUVmax ve ki-67 indeksi arasındaki ilişkinin gösterimi	43

ÖZET

AMAÇ: Nöroendokrin tümörler (NET) gittikçe artan bir insidansa sahiptir. Yüzeylerinde yoğun SSSTR bulundurmaları sayesinde hedefe yönelik görüntülemeler yapılabilmektedir. Ga⁶⁸ ile işaretli DOTA bileşikler ile NET'ler geleneksel SPECT yöntemlerinden daha duyarlı ve iyi şekilde PET/BT ile görüntülenebilir. Çalışmamızda Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT'nin NET'lerin tanısında etkinliğini ve tedavi yönetiminde klinik kararları ne düzeyde etkilediğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Hastanemiz Nükleer Tıp Kliniği'ne herhangi bir nedenle Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT çekimi için başvuran NET tanılı (52 histopatolojik, 1 klinik) 53 hastanın çekim öncesi ve sonrası tedavi öyküsü ve laboratuvar parametreleri (kalsitonin) retrospektif olarak değerlendirildi. Fizyolojik tutulum bölgelerinin dışında ve arka plandan daha yüksek her tutulum patolojik olarak kabul edildi ve SUVmax değerleri ölçüldü. Diğer görüntüleme yöntemleri, klinik ve histopatoloji ile birlikte değerlendirildi. Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT'nin lezyon bazlı sensitivitesi ve PPD'i hesaplandı. Ki-67 indeksi ve SUVmax ilişkisi, lezyonların gradelere göre dağılımı ve SUVmax değerleri araştırıldı.

BULGULAR: NET tanılı 53 hastanın Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT görüntüleri değerlendirildi. Lezyon bazlı sensitivite %96,8 olarak saptandı (PPD:%64,2, yanlış negatif: %2). G1 olgularda saptanan metastazların SUVmax ortalaması G3 olgulardaki lezyonlarınkinden anlamlı derecede yüksekti. PET/BT'de izlenenebilen lezyon SUVmax'ı ile ki-67 arasında ters yönde ilişki saptandı (p>0,05). MTK olgularında lezyon bazlı sensitivite %96,8 olarak saptandı (PPD:%60 Yanlış negatif: %1,9) Kalsitonin düzeyi ile lenf metastazı ve toplam lezyon sayısı arasında pozitif yönde korelasyon saptandı (p:0,007 p:0,006). Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT sonrası olguların %57,7'sinde tedavi kararı değişti. En sık değişiklik cerrahi, ikinci sıklıkta SSA başlama kararında görüldü. Bunu PRRT kararı takip etti.

SONUÇ: Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT NET'lerin ve MTK'nın görüntülenmesinde lezyon bazlı yüksek duyarlılığa sahiptir (ikisi de %96,8) G1 olguların lezyonları G3 olgulardan yüksek SUVmax'a sahiptir (p:0,033). Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT tedavi

kararında etkilidir. Lezyona ait ki-67 ve Ga⁶⁸ DOTATATE SUV_{max}'ı arasında ters yönlü ilişki mevcuttur ancak istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p>0,05). Kalsitonin düzeyi ile lenf nodu metastazı ve toplam lezyon miktarı arasında anlamlı korelasyon mevcuttur (p:0,007 p:0,006).

ANAHTAR KELİMELEER: Ga⁶⁸ DOTATATE, tedavi yönetimi, nöroendokrin tümör, ki-67, etkinlik



ABSTRACT

OBJECTIVE: Neuroendocrine tumors have an increasing incidence. Targeted imaging can be performed depending on the intense SSTR expression on the cell surface. Gallium labeled DOTA peptides are more sensitive and accurate than conventional SPECT agents for NET's imaging. We aimed to evaluate the effectiveness of Ga⁶⁸ DOTATATE PET/CT imaging on NET and to determine its contribution of treatment decisions.

MATERIAL AND METHOD: We evaluated 53 (52 histopathologically, 1 clinical) patient's Ga⁶⁸ DOTATATE PET/CT scans, treatment history before and after imaging and calcitonin levels (if it's available) retrospectively. Each uptake that is higher than background and outside of the physiological region was accepted as pathological and their SUVmax values were measured. They were evaluated with clinical, histopathological and other imaging. Sensitivity and PPD were calculated. The relationship between ki-67 index and SUVmax, distribution of lesions according to grade and their SUVmax were investigated.

RESULTS: The lesion based sensitivity of Ga⁶⁸ DOTATATE PET/CT was %96,8 (PPD:%64,2 false negative:%2) Mean SUVmax of tumors of G1 patients was significantly higher than tumors of G3 patients statistically ($p=0,033$). We found a negative correlation between SUVmax and ki-67 index of lesions that detected on PET/CT but it wasn't significant statistically ($p>0,05$). The lesion based sensitivity in medullary thyroid carcinomas was %96,8 (PPD:%60, false negative:%1,9) There was a positive correlation between calcitonin level and count of malignant lymph lesions and the total number of malignant lesions that were detected on PET/CT. Treatment changes were %57,7 for all patient. The most common decision was surgery, secondly was SSA initiation. PRRT followed them thirdly.

CONCLUSION: Ga⁶⁸ DOTATATE PET/CT has high sensitivity for evaluation NET and MTC lesion based. Lesions of G1 patients have higher SUVmax than G3 patients have ($p=0,033$). Ga⁶⁸ DOTATATE PET/CT has an important impact for treatment decision. There is a negative relation between the ki-67 index and Ga⁶⁸ DOTATATE SUVmax but it's not significant ($p>0,05$). There is a significant

correlation between the calcitonin level and the number of metastatic lymph nodes and the total number of malignant lesions ($p=0,007$, $p=0,006$). High calcitonin levels can be a predictor for lymph node metastasis.

KEYWORDS: Ga⁶⁸ DOTATATE, treatment management, neuroendocrine tumor, ki-67, effectiveness



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöroendokrin tümörler(NET), nöral crest kaynaklı endokrin hücrelerden köken alan ve oldukça çeşitli klinik davranış gösteren heterojen bir tümör grubudur(1). Bu tümörler cilt, akciğer, hepatobiliyer sistem, ürogenital sistem, tiroid ve gastrointestinal sistemde (GİS) bulunan 17 farklı tipten nöroendokrin hücreden kaynaklanabilmektedir(2). NET'ler ilk defa 1888 yılında Otto Lurbarsch tarafından tanımlanmıştır(3). 1907'te Oberndorfer bu tümörler için "karsinoid" kavramını kullanmıştır ancak 1914'e gelindiğinde Gosset ve Mason, NET'lerin endokrin sistemle ilişkisini tariflemiştir(4). NET'ler, nadir görülen maligniteler olarak düşünülse de son yıllarda yapılan birçok çalışmada artan bir insidans gösterilmiştir(2). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) kayıtları incelenerek yürütülen bir çalışmada 1973-2004 yılları arasında 1,09/100.000 olan NET insidansının artış göstererek 5.25/100.000'e ulaştığı saptanmıştır(5). Genellikle nadir ve düşük insidans göstermesine rağmen NET'ler, yaygın agresif maligniteler olan pankreas ve gastrik adenokarsinomlardan daha yüksek prevelansa sahiptir(6).

NET'lerin değişik klinik prezentasyona sahip olmaları tanı koymayı güçleştirebilmektedir. Spesifik bir semptomu sahip olmamaları nedeniyle tanı öncesinde uzun bir dönem(5-7 yıl) bulunabilmektedir(7). İyi diferansiye olduğunda bile NET'ler sıklıkla metastatik evrede tanı alır. Pankreatik, ince bağırsak ve kolonik NET'lerin %40-45'inde; apendiks, gastrik ve rektal NET'lerin ise %5-15'inde tanı anında karaciğere olan uzak metastaz tespit edilmektedir(8). Günümüzde NET'lerin tedavisinde tam kür şansına sahip olan en iyi tedavi seçeneği cerrahidir. Uygun hastalık yönetimi için hastalığın kapsamının doğru olarak belirlenmesi önemlidir. Görüntüleme yöntemleri lokal ve uzak metastazları göstererek evrelemede önemli rol oynar(6).

NET'ler hücre yüzeylerinde yüksek düzeyde somatostatin reseptörü (SSTR) eksprese ederler. Günümüzde tanımlanmış 5 farklı SSTR tipi bulunmaktadır. NET'lerin ağırlıklı olarak SSTR-2 olmak üzere değişik seviyelerde SSTR ekspresyonu yaptıkları gösterilmiştir. Bu durum, radyoizotop işaretli somatostatin

(SST) analogları ile reseptöre yönelik fonksiyonel görüntülemeyi ve hedefe yönelik radyonüklid tedaviyi mümkün kılmaktadır(9). Galyum⁶⁸ (Ga) işaretli DOTA bileşikleri ile yapılan pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) görüntülemenin NET'lerin tanısında oldukça etkili ve Somatostatin Reseptör Sintigrafisi (SRS) ve bilgisayarlı tomografiye (BT) göre daha üstün olduğu gösterilmiştir(6,10).

Bu tez çalışmamızda kliniğimizde yürütülen Ga⁶⁸ DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotate (DOTATATE) PET/BT görüntülemenin NET'lerin tanısına ve tedavi yaklaşımına etkisini araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

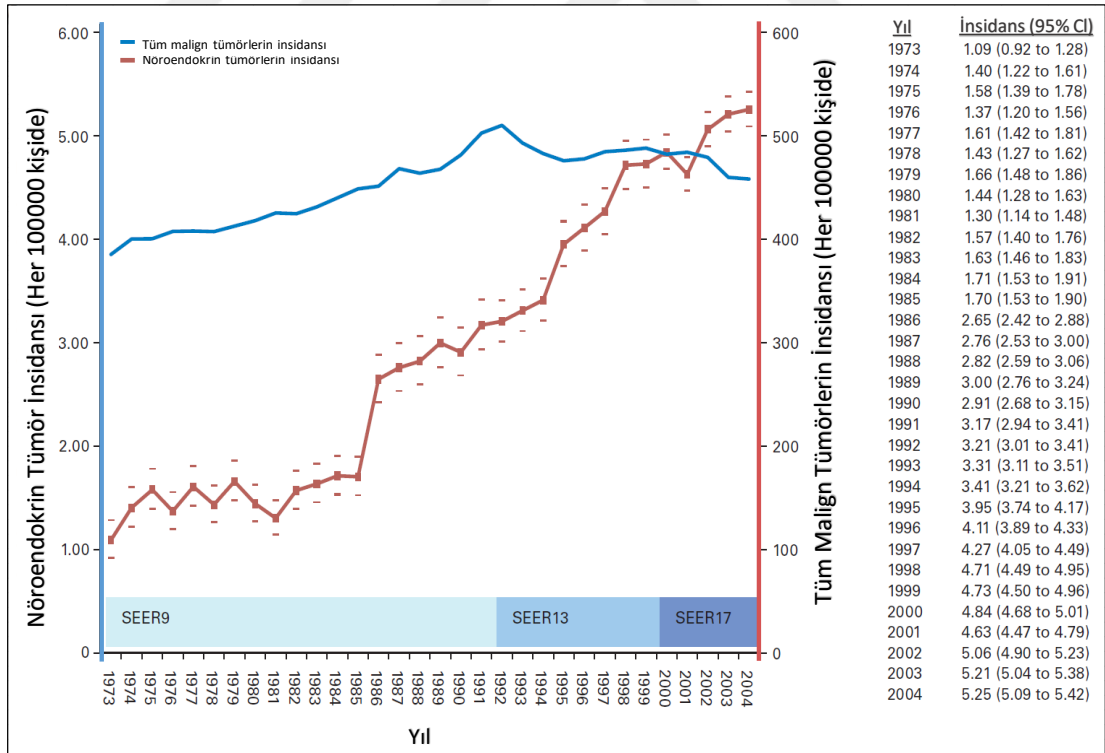
2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Nöroendokrin tümörler (NET), nöral crest kaynaklı endokrin hücrelerden köken alan ve oldukça çeşitli klinik davranış gösteren heterojen bir tümör grubudur(1). İlk defa 1888 yılında Otto Lurbarsch tarafından tanımlanmıştır(3). 1907’te Oberndorfer karsinom benzeri özellikler göstermesine rağmen selim karakterde olmalarından ötürü bu tümörler için “karsinoid” kavramını kullanmıştır. 1914’e gelindiğinde Gosset ve Mason, bu tümörlerin endokrin sistemle ilişkisini tariflemiştir(4,7). 1969 yılında ise Pearse insan vücudunda nöronlara benzer şekilde polipeptid hormon ve biyojenik amin üreten hücreleri tanımlamak için Amin prekürsör uptake ve dekarboksilasyon (APUD) kavramını önermiştir(11). İlerleyen yıllarda barsak ve pankreas hücrelerinde saptanan birçok hormonal polipeptidin nöronlar ile özdeş formlarda olduğu görülmüştür. Nöronlar ve endokrin hücrelerin birçok özelliğini bulundurmaları nedeniyle bu hücreler için “nöroendokrin” kavramı ortaya atılmıştır(12). Genel kabul gören nöroendokrin kavramı; akson ve sinapsı bulunmayan ancak ürettiği nörotransmitter ve nöromodülatör hormonal peptidleri sitoplazmik granüllerinden sekrete ederek hem nöral hem de endokrin özellikler gösteren hücreleri ifade etmektedir(13). Yıllar içerisinde NET’lerin kökeni Diffüz nöroendokrin sistem (DNES), Amin prekürsör uptake ve dekarboksilasyon (APUD) hücreler gibi farklı isimler ile anılsa da, günümüzde “nöroendokrin tümör” olarak sınıflandırılmaktadır.

NET’ler oldukça heterojen bir tümör grubudur. Gastroenteropankreatik tümörler [GEP-NET: insülinoma, gastrinoma, Vasoaktif intestinal peptid (VIP)oma]; katekolamin sekrete edenler (feokromasitoma, paraganglioma, ganglionöroma, ganglionöroblastoma, nöroblastom); meduller tiroid karsinomu, kromofob pituiter adenom, küçük hücreli akciğer kanseri, Merkel hücreli tümörler olarak gruplandırılabilir(14). Salgıladıkları hormonal peptidler tanısal biomarker olarak kullanıldığı gibi diyare ve flushing gibi semptomlara da neden olabilmektedir(2).

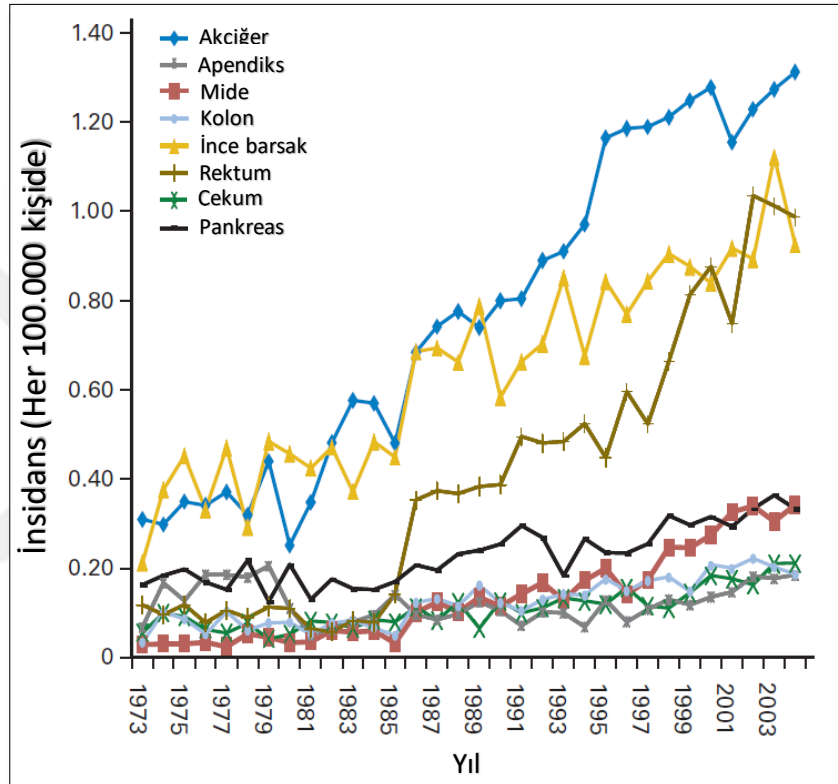
2.1.2. Epidemiyoloji

NET'ler nadir görülen ve yavaş büyüyen tümörlerdir. Literatürde NET insidansının 2,5-5/100.000 arasında değişen seviyelerde olduğu belirtilmektedir(15). Ancak son yıllarda giderek artan bir insidans gözlenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri SEER kayıtları incelenerek yürütülen bir çalışmada NET insidansının 1973-2004 yılları arasında artış göstererek 1,09'dan 5,25/100.000'a ulaştığı belirtilmiştir (Şekil 1) (16). Kanada'da yürütülen bir başka epidemiyoloji çalışmasında da NET insidansının 1994-2009 yılları arasında 2,36 kat katlanarak 5,86/100.000'a ulaştığı saptanmıştır. Aynı yıllar arasında tüm kanserlerin insidansında ise 1,13 kat artış gözlenmiştir(17). NET'ler nadir görülmelerine rağmen artış göstermesi dikkat çekicidir. Bu artışa; hastalık farkındalığının artmasının ve görüntüleme ve tanı yöntemlerindeki gelişmelerin katkıda bulunduğu düşünülmektedir(16,17).



Şekil 1: James C. Yao ve arkadaşlarının ABD'de SEER veritabanı üzerinde yürüttükleri epidemiyoloji çalışmasından uyarlanmış NET'ler (mavi) ve tüm malignitelerin (kırmızı) yıllara göre insidanslarının karşılaştırmalı gösterimi(16)

NET'ler tüm gastrointestinal ve akciğer malignitelerinin sadece %0,46'sını oluşturmaktadır. En sık gastrointestinal sistemde (%57,8) görülmekle birlikte akciğer (%25) ve diğer organlardan (%17,3) da gelişebilmektedir(17). SEER verilerine göre yıllar içerisinde tüm NET'lerde insidans artışı görülürken ilk sırayı akciğer NET'ler almaktadır. Bunu ince barsak ve rektum NET'leri takip etmektedir (Şekil 2) (16).



Şekil 2: Lokalizasyonlarına göre NET'lerin 1973-2004 yılları arasındaki insidans değişimleri(16)

2.1.3. Sınıflandırma

NET'lerin tek bir organ sisteminden köken almamaları, endokrin ve sinir sistemi hücrelerine benzer özellik göstermeleri sınıflandırılmalarını güçleştirmiştir. İlk defa 1963 yılında Williams ve Sandler NET'leri embriyolojik kökenlerine göre 3 kategoriye ayıran bir sınıflama önermiştir. Buna göre;

Foregut: Bronş, mide, pankreas, duodenum, üst jejunum

Midgut: Alt jejunum, ileum, apendiks, çekum

Hindgut: Kolon, rektum

şeklindeki sınıflandırma GEP-NET'leri tasnifte hala güncelliğini korusa da diğer NET'ler için kapsayıcı olamamıştır. Ayrıca tümörlerin biyolojik davranışları ve klinik özellikleri gözardı edilmektedir. Özellikle foregut grubunda yer alan tümörlerin morfolojik, fonksiyonel ve biyolojik açıdan oldukça geniş farklılıklar sergilemesi nedeniyle bu sınıflama klinik pratikte kabul görmemiştir. 1980 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) NET'lerin büyük bir kısmını “karsinoid” kavramı ile nitelendiren bir sınıflama geliştirmiştir. Pankreas adacık tümörleri, tiroid, deri NET'leri ve paraganglioma bu sınıflamada yer almamıştır. Karsinoidler, enterokromaffin cell (klasik karsinoid), gastrin cell ve diğer olmak üzere alt gruplarda değerlendirilmiştir(12,18). Karsinoid kavramı, patologlar için nöroendokrin özellikleri belirtirken klinisyenler için serotonin üreten tümörler anlamına gelmekteydi. Ayrıca karsinoid terimi benign karakteri de çağrıştırmaktaydı ancak NET'ler, malign potansiyele sahip ve karaciğere metastaz yapan tümörlerdi(18). Histopatolojik tekniklerdeki gelişmeler bu tümörlerin oldukça heterojen özellikler içerdiğini gösterdi. Böylece 2000 yılına gelindiğinde yeni WHO sınıflamasında karsinoid kavramı yerini klasik karsinoidlerden undiferansiye malign tümörlere kadar tüm NET'leri kapsayan “nöroendokrin tümör” kavramına bıraktı(18).

2000 yılında yayınlanan WHO sınıflamasında NET'ler histopatolojik özelliklerine göre; iyi diferansiye-benign veya belirsiz, iyi diferansiye-düşük grade malign ve az diferansiye-yüksek grade malign olarak gruplandırıldılar(19). Bu sınıflamada nöroendokrin karsinom kavramı yalnızca lokal invazyon veya metastaz gibi özellikler gösteren tümörleri tanımlıyordu. Ancak aynı tümör, metastaz yokluğunda iyi diferansiye olarak tanımlanmaktaydı(20). Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği (European Neuroendocrine Tumor Society-ENETS) bu sınıflandırmayı geliştirerek yeni bir öneri sundu. 2010 yılında WHO, NET sınıflandırmasını ENETS'in tavsiyeleri çerçevesinde revize etti. Bu sınıflamada tümörler ki-67 proliferasyon indeksi, nekroz varlığı ve mitotik aktivitelerine göre düşük (G1) , orta (G2) ve yüksek grade (G3) olarak kategorize edilmiştir (Tablo 1).

Nöroendokrin karsinom (NEC) kavramı sadece az diferansiye NET'leri tanımlamak için kullanılmıştır. Böylece tümör patolojisi ile klinik özellikler arasındaki çelişki giderilmiştir (Tablo 2).

Tablo 1: Nöroendokrin Tümörlerin Histopatolojik Sınıflandırma Kriterleri

Grade	<u>Akciğer, Timus</u> (WHO)	<u>GEP-NET</u> (ENETS ve WHO)	<u>Akciğer, Timus</u> (Moran ve ark.)	<u>Pankreas</u> (Hochwald ve ark.)
Düşük (G1)	<2 mitoz/10BBA, nekroz yok	<2 mitoz/10BBA, <u>Ki67 indeksi <%3</u>	≤3 mitoz/10BBA, nekroz yok	<2 mitoz/50BBA, nekroz yok
Orta (G2)	2-10 mitoz/10BBA veya nekroz odağı	2-20 mitoz/10BBA, veya <u>Ki67 indeksi %3-20</u>	4-10 mitoz/10BBA, nekroz yok	2-50 mitoz/50BBA veya nekroz odağı
Yüksek (G3)	>10 mitoz/10BBA	>20 mitoz/10BBA, veya <u>Ki67 indeksi >%20</u>	>10 mitoz/10BBA, nekroz varlığı	>50 mitoz/10BBA

*BBA: Büyük büyütme alanı, WHO: Dünya Sağlık Örgütü, ENETS: Avrupa Nöroendokrin Derneği. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd R V., Suster S. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors. Pancreas 2010;39(6):707–12

Tablo 2: WHO'nün 1980, 2000 ve 2010 NET sınıflamalarının karşılaştırmalı gösterimi

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
-Karsinoid	-İyi Diferansiye Nöroendokrin Tümör (WDNET)	-Nöroendokrin tümör (NET) Grade 1
	-İyi Diferansiye Nöroendokrin Karsinom (WDNEC)	-Nöroendokrin tümör (NET) Grade 2
	-Az Diferansiye Nöroendokrin Karsinom/Küçük hücreli karsinom (PDNEC)	-Nöroendokrin karsinom (NEC) Grade 3 (büyük hücreli ya da küçük hücreli tip)
Mukokarsinoid Karsinoid-adenokarsinom mikst formları	Mikst ekzokrin-endokrin karsinom	Mikst adenonöroendokrin karsinom (MANEC)

Son yıllarda yapılan çalışmalarda pankreas nöroendokrin karsinomlarının iyi ve az diferansiyasyon özellikler gösteren heterojen bir tümör grubu olduğu belirtilmektedir(21). Baştürk ve ark. yürüttüğü çalışmada WHO 2010 NET sınıflamasına göre mitoz sayısı ve ki-67 indeksi uyumlu (mitoz: G2, Ki-67: G2) olan tümörlerin diskordans (mitoz: G2, Ki-67: G3) gösteren tümörlere göre daha iyi prognoza sahip olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak nöroendokrin karsinom (yüksek grade-G3) olarak nitelendirilen tümörler içerisinde iyi diferansiye ve daha iyi prognoz gösteren tümörlerin yer aldığı görülmüştür. NEC kavramının sadece az diferansiye NET'ler için kullanılması önerilmiştir(22). 2017 yılında WHO, NET sınıflamasını güncellemiş ve “yüksek grade NET (G3)” kategorisini eklemiştir (Tablo 3).

Tablo 3: WHO 2010 ve 2017 yılları NET Sınıflamaları

WHO 2010 NET Sınıflaması		
<u>İyi Diferansiye Nöroendokrin Tümör</u>	<u>Ki-67 indeksi</u>	<u>Mitoz sayısı</u>
-Nöroendokrin Tümör (NET) G1	<%3	<2 mitoz/10BBA
-Nöroendokrin Tümör (NET) G2	%3-20	2-20 mitoz/10BBA
<u>Az Diferansiye Nöroendokrin Tümör</u>		
Nöroendokrin Karsinom (NEC) G3	>20	>20 mitoz/10BBA
WHO 2017 NET Sınıflaması		
<u>İyi Diferansiye Nöroendokrin Tümör</u>	<u>Ki-67 indeksi</u>	<u>Mitoz sayısı</u>
-Nöroendokrin Tümör (NET) G1	<%3	<2 mitoz/10BBA
-Nöroendokrin Tümör (NET) G2	%3-20	2-20 mitoz/10BBA
<i>-Nöroendokrin Tümör (NET) G3</i>	>20	>20 mitoz/10BBA
<u>Az Diferansiye Nöroendokrin Tümör</u>		
Nöroendokrin Karsinom (NEC) G3	>20	>20 mitoz/10BBA

*BBA: Büyük büyütme alanı, NET: Nöroendokrin tümör, NEC: Nöroendokrin karsinom

2.1.4. Biyokimyasal ve Histopatolojik Belirteçler

Nöroendokrin hücrelerin içerdikleri sekretuar veziküller ve sitozolik proteinler tümörlerin fenotiplerini tespit etmede belirteç olarak kullanılmaktadır. Kromogranin A, seratonin, sinaptofizin, nöron spesifik enolaz (NSE) bunlardan birkaçıdır.

Kromogranin A: Güçlü bir nöroendokrin doku belirtecidir. Sekretuar veziküllerde depolanan değişik büyüklükte monomerik asidik glikoprotein ailesinin bir üyesidir(12). Fonksiyonel-nonfonksiyonel pankreatik NET, karsinoidler, feokromasitoma, MTK'nın tanı ve takibinde oldukça kullanışlıdır(23). Tümör miktarı ile korelasyon gösterir.

Sinaptofizin: Sinir hücrelerinin küçük sinaptik membranlarında yer alan temel nöronal proteindir. Nöroendokrin diferansiyasyonu gösteren, genel histolojik bir belirteçtir(24).

Nöron spesifik enolaz (NSE): Özellikle küçük hücreli akciğer karsinomu ve nöroblastom için kullanılan bir belirteçtir. GEP-NET'lerin tanısında da kullanılmaktadır. Nöroendokrin diferansiyasyonu gösterir(23).

Seratonin ve metabolitleri olan 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA), 5-hidroksitriptofan fonksiyonel NET'lerden salgılanan peptid hormonlardır. Özellikle midgut NET'ler için idrarda 5-HIAA önemli bir belirteçtir(23).

Ki-67 indeksi ve mitoz oranı: Literatürde, proliferasyon oranının NET'lerin prognozu hakkında oldukça kıymetli bilgi verdiği birçok çalışmada gösterilmiştir(25,26). Ki-67, hücre siklusunun aktif fazında eksprese edilen bir nükleer proteindir. Proliferasyon oranı, neoplastik hücrelerin ki-67 markırı boyalarla işaretlenme yüzdesi ile değerlendirilir(27). Ki-67 indeksi arttıkça tümörün diferansiyasyon derecesi azalmaktadır. Mitoz oranı ile çoğunlukla korelasyon gösterir. Ancak bazı olgularda mitoz oranı ile ki-67 indeksi diskordans gösterebilir. Ki-67 indeksi, mitoz oranına göre proliferasyonu daha doğru belirlemektedir. Bu nedenle diskordans durumunda grade, ki-67 indeksine göre belirlenir(20). WHO ve ENETS yönergelerine göre NET'lerin diferansiyasyonu ve evrelemesi mikroskop altında ki-67 proteini ve mitoz oranı ile tespit edilmektedir. WHO 2017

sınıflandırmasına göre NET'ler; ki-67 indeksi; <%3 G1, %3-20 G2, ≥20 G3 olarak sınıflandırılır.

2.2. GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

1869 yılında Paul Langerhans ilk defa pankreas adacıklarında nöroendokrin hücreleri keşfetmiştir. Birkaç yıl sonra Heidenhain mide mukozasında asidofilik granüller içeren ve günümüzde histamin salgıladığı anlaşılan enterokromaffin hücreleri tanımlamıştır. 1897'de ise Kulchitzky benzer özellikte hücreleri barsak mukozasında tanımladı(12,28). 1888'de Otto Lurbarsch bir otopside ilk defa ileumda multiple NET keşfetti(3,28). 1907'de ise Oberndorfer bu tümörleri “karsinoid” olarak adlandırdı(29).

Gastrointestinal sistem ve pankreasta hormon üretebilen 15 farklı hücre tipi tanımlanmıştır. Bunlardan şimdiye kadar 8 tanesi GEP-NET'lerle ilişkili bulunmuştur(30). GEP-NET'ler nöroendokrin tümörlerin yaklaşık %58'ini oluşturmaktadır(17). Özofagus, mide, duodnum, pankreas, ileum, jejunum, apendiks, kolon ve rektumdan köken alabilirler(19). 50-60 yaşlarında görülür. Asemptomatik olduğunda teşhis etmek güçtür ve bazen bir başka cerrahi esnasında rastlantısal olarak keşfedilebilir(31).

2.2.1. Lokalizasyonlarına Göre GEP-NET'ler

2.2.1.1. Özofagus Nöroendokrin Tümörleri

Özofagus NET'leri oldukça nadir görülen tümörlerdir. GEP-NET'lerin yaklaşık %0,05'ini oluşturur(32). Büyük çoğunluğu özofagus duvarını infiltre eden geniş ülsere lezyonlarla gelişen az diferansiye nöroendokrin karsinomlardır(30). İyi diferansiye özofagus NET'leri Barret özofagus ve adenokarsinomla ilişkili bulunmuştur(32).

2.2.1.2. Gastrik Nöroendokrin Tümörler

GEP-NET'lerin yaklaşık %5'i mideden köken almaktadır(17,33). Gastrik NET'lerin büyük çoğunluğu enterokromafin like (ECL) hücreler içerir. Enterokromafin (EC) veya gastrin hücreli (G) NET'ler oldukça nadirdir. Gastrik NET'ler üçü iyi diferansiye ve biri az diferansye olmak üzere 4 alt tipe ayrılır.

Tip 1: Gastrik NET'lerin %70-80'ini oluşturur. Genellikle 50-60 yaş arası kadınlarda görülür. ECL hücrelerden köken alır(34). Oksintik mukozanın otoimmün kronik atrofik gastriti ve hipergastrinemi ile ilişkilidir. Oksintik mukozanın atrofisi parietal hücre kaybına neden olur. Buna bağlı olarak B12 eksikliği, hipoklorhidri gelişir ve antral G hücreleri uyarılarak gastrin üretimi artar. Hipergastrinemin ECL hücrelerinin büyümesini uyardığı düşünülmektedir(35). İyi prognozlu ve iyi diferansiye tümörlerdir. Erken evrede endoskopik olarak tedavi edilebilir.

Tip 2: Kalıtsal bir hastalık olan Multiple endokrin neoplazi tip 1 (MEN-1) zemininde gelişen Zollinger-Ellison Sendromu (ZES) ile ilişkilidir(36). ECL hücrelerden kaynaklanır. Tip 1'e benzer şekilde hipergastrinemi ve G hücre hiperplazisi ile ilişkilidir. Ancak Tip 1'den farklı olarak oksintik mukoza atrofisi değil hipertrofisi mevcuttur(37). Kadın ve erkekleri benzer oranda etkiler.

Tip 3: Sporadik gelişen soliter tümörlerdir. Mide boyunca görülebilir. MEN-1, ZES veya hipergastrinemi ile ilişkili değildir(35). Olguların büyük bir kısmında ECL hücreler bulunur. EC ve G hücreleri oldukça nadir görülür(38). Bazı nadir vakaların histamin ve 5-hidroksitriptofan salınımına bağlı flushing ile karakterize atipik karsinoid sendrom ile ilişkili olduğu belirtilmektedir(39).

Tip 4: Midenin az diferansiye NEC'leridir. 60-70 yaşları arasında görülür(39). Adenokarsinomlara benzer şekilde hemoraji ve obstrüksiyona neden olan büyük ülser lezyonlar şeklindedir. Hormon ilişkili semptomlar yoktur(30). Olguların çoğu tanı aldığı anda ileri evrededir. Kötü prognozludur(40).

2.2.1.3. Duodenum Ve Proksimal Jejunum Nöroendokrin Tümörleri

Tüm GEP-NET'lerin yaklaşık %21-28'i ince barsak NET'lerinden kaynaklanmaktadır(15,19). Duodenum NET'leri nadir görülen tümörler olup yapılan bir çalışmada NET'lerin %5,6'sını oluşturduğu belirtilmektedir(19). Genellikle 6. dekatta görülürler. Duodenal NET'lerin %90'ı fonksiyonel klinik sendromla ilişkisizdir ve %90'ı duodenumun birinci ve ikinci kısmından gelişmektedir. Bu nedenle genellikle mekanik semptomlarla veya şans eseri tanı almaktadır(41). Duodenal NET'ler 5 farklı tipe ayrılır. Bunlar; duodenal gastrinoma, duodenal somatostatinoma, nonfonksiyone duodenal NET, duodenal gangliositik paraganglioma ve yüksek grade-az diferansiye NEC'lardır.

Gastrinoma: Duodenal NET'lerin yaklaşık üçte ikisini oluşturmaktadır(12). Büyük çoğunluğu sporadik gelişmekle birlikte %25-30'unu MEN-1 ile ilişkilidir(42). Duodenal gastrinomaların yaklaşık üçte birinin ZES ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Bunların bir kısmında altta yatan neden MEN-1'dir(12). Sporadik duodenal gastrinomalar çoğunlukla soliter olarak izlenirken MEN-1 ilişkili olanların çoğu multiple görülmektedir. Duodenal gastrinomalar çoğunlukla <2cm polipoid lezyonlar şeklindedir. Boyutları küçük olmasına rağmen vakaların %60-80'i tanı anında bölgesel lenf nodlarına metastaz yapmıştır(32,42).

Somatostatinoma: Duodenum NET'lerinin %15-20'sini oluşturur. Çoğunlukla periampuller bölgede yerleşir ve genellikle malign tümörlerdir. Histokimyasal olarak somatostatin ile boyanmalarına rağmen fonksiyon göstermezler(12). Olguların üçte biri Nörofibromatozis Tip 1 (NF1) ile ilişkilidir(32).

Nonfonksiyone duodenal NET: Gastrin, somatostatin, serotonin ve kalsitonin gibi peptid hormon üreten duodenal NET'lerdir. Ancak klinik sendroma veya plazmada hormon artışına neden olmazlar(42). Oldukça nadir görülen iyi diferansiye benign tümörlerdir(12).

Gangliositik paraganglioma: Genellikle ampulla çevresinde görülen tümörlerdir. Histolojik olarak pankreatik polipeptid (PP) ve somatostatin eksprese eden epitelial, ganglia ve spindle hücreler içerirler(12). İnfiltratif davranış göstermesine rağmen benign karakterde tümörlerdir(42).

Az diferansiye NEC: Oldukça nadir görülen tümörlerdir(12). En sık papilla vateri bölgesinde bulunurlar. Yaklaşık 2-3 cm boyutunda ülser kabarıklık lezyonlardır. Hormonal olarak inaktiftir(32). Lenf nodlarına ve özellikle karaciğere metastaz yaparlar. Histolojik olarak bu tümörler sıklıkla undiferansiye görünümde küçük hücreli karsinomlardır(42).

2.2.1.4. Distal Jejunum Ve İleum Nöroendokrin Tümörleri

Distal jejunum ve ileumun iyi diferansiye NET'leri 0,5-3 cm boyutunda sesil nodüllerdir. Büyük çoğunluğu ileoçekal valvin yakınında terminal ileumdan köken alır(32). 1 cm'den küçük tümörlerde lenf nodu metastazı nadir görülürken 2 cm'den büyük tümörlerin %85'inde lenf nodu metastazı mevcuttur(12). Histopatolojik olarak ECL hücrelere benzer şekilde serotonin ile pozitif boyanırlar(30). Ancak jejunum ve ileum NET'lerinin çoğu nonfoksiyonel olmakla birlikte yaklaşık %5-7'sinde karsinoid sendrom gelişebilmektedir(43,44). Karsinoid sendrom genellikle karaciğer metastazı bulunan hastalarda görülmektedir(32).

2.2.1.5. Apendiks Nöroendokrin Tümörleri

Tüm GEP-NET'lerin yaklaşık %20'sini oluşturur(19). Apendiksin primer tümörlerinin %50'den fazlası apendiks NET'leridir. Asemptomatik seyreder. Olguların büyük çoğunluğu insidental olarak apendektomi sonrası tanı alır(45). Çoğunlukla apendiksin distal kısmında lokalizedir(32). Karsinoid sendrom gelişimi çok nadirdir(<%1)(44,45).

2.2.1.6. Kolon Ve Rektum Nöroendokrin Tümörleri

NET'lerin görülme sıklığı rektumda daha fazla iken NEC'ler kolonda daha sık görülürler(46). GEP-NET'lerin yaklaşık %7'si kolon yerleşimlidir(19). Kolon NET'leri; histolojik olarak tanı anında metastaz yapmış, kötü prognozlu, az diferansiye NEC'lerdir(15,18). En sık çekum yerleşimlidir(18). Genellikle 7. dekatta görülürler. Klinikte kanama, ağrı ve obstrüksiyon bulguları görülür(44). 5 yıllık

sağkalım lokal hastalıkta %70'lerde iken uzak metastatik hastalıkta %20 civarındadır(44).

Rektum NET'leri GEP-NET'lerin yaklaşık %14-20'sini oluşturmaktadır(19). İmmünohistokimyasal olarak glukagon, glicentin ve PP ile pozitif boyanırlar. Kolon NET'lerine göre daha iyi prognozlidir(18). Karsinoid sendroma yol açmazlar(44). Boyutu <1cm rektal NET'lerin metastaz ihtimali oldukça düşüktür ve endoskopik olarak çıkarılabilir. >2cm rektal NET'ler submukozaya invaze ise bölgesel lenfatik metastaz muhtemeldir(32). Az diferansiye tümörlerin tanı anında metastatik olma ihtimali yüksektir(30).

2.2.1.7. Pankreatik Nöroendokrin Tümörler

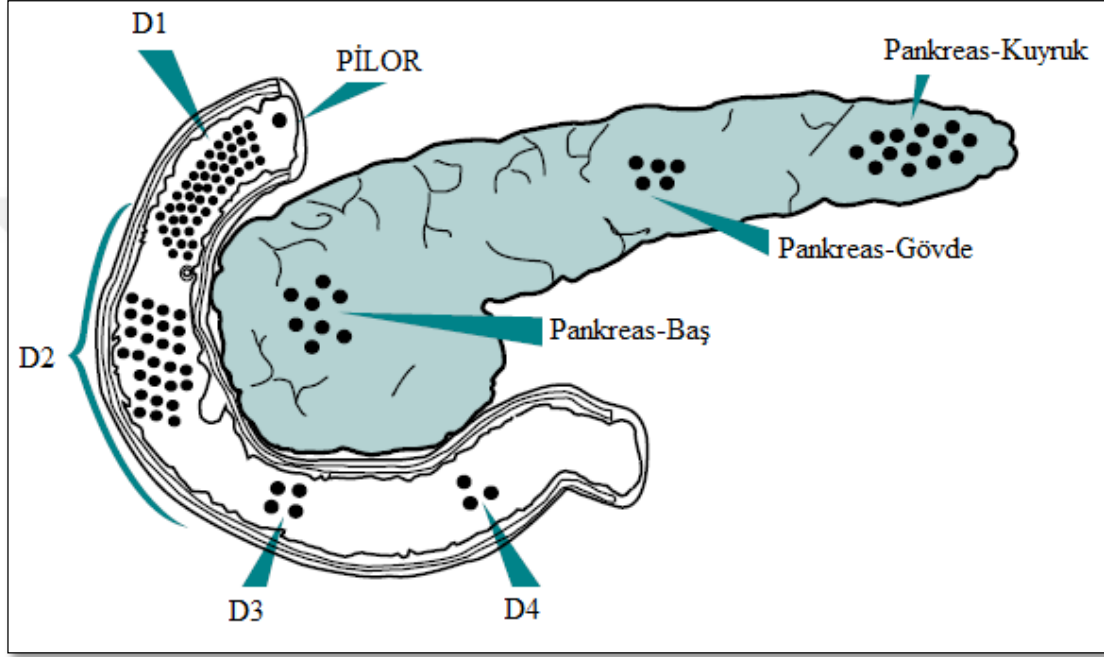
Tüm pankreas neoplazmlarının %1-3'ünü pankreatik NET'ler oluşturur(47). GEP-NET'lerin ise yaklaşık %9'u pankreastan kaynaklanmaktadır(17). Pankreatik NET'lerin çoğu iyi diferansiye NET veya NEC'lerdir(18). Hemen hepsi malign karakterlidir. Pankreatik NET'lerin büyük çoğunluğu sporadik gelişmekle birlikte MEN-1, Von Hippel Lindau (VHL), tuberoskleroz, NF1 ile ilişkili tümörler de mevcuttur. Klinik olarak hormonal semptomlara sebep olmalarına göre fonksiyonel ve nonfonksiyonel olarak gruplandırılır(47).

I. Fonksiyonel Pankreatik Nöroendokrin Tümörler

Vazoaktif intestinal peptid (VIP), gastrin, insülin, glukagon ve nadir olarak da somatostatin, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve büyüme hormonu (BH) salgılayarak spesifik klinik semptomlara neden olan iyi diferansiye NET'lerdir.

- a. İnsülinoma:** Benign karakterde en yaygın görülen pankreatik NET'dir. Yaklaşık %8'i maligndir(32). Olguların %4-7'si MEN-1 ilişkilidir(30). Pankreas β adacık hücrelerinden köken alır. Klinikte aşırı insülin üretimine bağlı hipoglisemi ve hipokalemiye neden olur(31).
- b. Gastrinoma:** Pankreas ve duodenum kaynaklı mide G hücrelerine benzer şekilde gastrin üreten NET'lerdir. ZES'dan sorumludurlar(48).

Olguların %25'i ise MEN-1 ilişkilidir. İnsülinomadan sonra ikinci sıklıkta görülür(31). Olguların %80-90'ı gastrinoma üçgeni denilen pankreas başı, duodenum ve porta hepatisi içine alan bölgeden kaynaklanır(49) (Şekil 3). Gastrinomaların %60-90'sı malign karakterli olup yaklaşık %50'sinde tanı anında karaciğere metastaz görülmektedir(48).



Şekil 3: Gastrinoma lokalizasyonları. (*K. Martin Hoffmann ve ark.'nın ilgili çalışmasından uyarlanmıştır).

**Hoffmann, K. Martin, Masayuki Furukawa, and Robert T. Jensen. "Duodenal neuroendocrine tumors: classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment." Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 19.5 (2005): 675-697.*

- c. **Glukagonoma:** Aşırı glukagon üretimi ile karakterize oldukça nadir görülen tümörlerdir. Tanı anında yaklaşık %60-70'i karaciğer ve lenf nodlarına metastaz yapmış durumdadır. Klinikte; deri döküntüsü (nekrolitik migratuar eritem), depresyon, derin ven trombozuna eğilim, glukoz intoleransı ve diyare ile karakterizedir(32).
- d. **VIPoma:** Aşırı VIP hormonu üreterek sulu diyare, hipokalemi, hipoklorhidri, alkaloz ile karakterize Verner-Morrison Sendromu adı verilen klinik tabloya yol açan pankreatik NET'lerdir. Pankreasın

sıklıkla kuyruk kısmında yerleşir. Olguların çoğu tanı anında - karaciğer ve lenf nodlarına başta olmak- üzere metastatiktir(30,31).

- e. Diğer pankreatik NET'ler:** Oldukça nadir görülen tümörlerdir. Somatostatin, ACTH, Growth hormon releasing hormon (GHRH), kalsitonin ve seratonin üreten tümörlerdir. ACTHoma'lar cushing sendromuna, GHRHoma'lar akromegaliye, kalsitonin üretenler diyareye ve seratonin üretenler ise karsinoid sendroma neden olabilirler(32).

II. Nonfonksiyonel Pankreatik Nöroendokrin Tümörler

Büyük boyutlu ve sıklıkla malign tümörlerdir. Değişik hormonlar üretebilmelerine rağmen klinik olarak herhangi bir hormonal sendroma yol açmazlar(32). Kanda yükselmiş hormon seviyelerine veya basıya bağlı obstrüksiyon bulgularına yol açabilirler. Sıklıkla pankreas başı yerleşimlidir. Pankreatit ve kolestaza neden olabilirler(30).

2.3. BRONKOPULMONER NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

GEP-NET'lerden sonra ikinci en sık görülen (%25) nöroendokrin tümörlerdir(50). Tüm akciğer neoplazilerinin ise yalnızca %2'sini oluşturur(51). Bronş mukozasında bulunan Kulchitzky hücrelerinden köken alır(31). Klinik belirtiler tümörün yerleşim yeri ve agresifliğine bağlı olarak değişiklik gösterir. Tipik-atipik karsinoid, küçük hücreli akciğer karsinomu (SCLC) ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom (LCNEC) olmak üzere dört kategoride değerlendirilir(47). Bronkopulmoner NET'lerin klinik ve histopatolojik özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

SCLC, en yaygın görülen bronkopulmoner NET'dir. Ağır sigara içiciliği ile ilişkilidir(47). Bilgisayarlı tomografide (BT) mediastinal ve hiler lenf nodlarında büyüme tipiktir. Kemik, beyin, karaciğer ve adrenal bezler gibi toraks dışı gölgelere metastaz yapabilir(31). SCLC, akciğer tümörleri içerisinde en agresif seyirli ve ölümcül olanıdır. 5 yıllık sağ kalımı %7'den az olup metastatik hastaların büyük

çoğunluğu 12 ay içerisinde hayatını kaybetmektedir(52). SCLC, antidiüretik hormon ve ACTH gibi hormonlar üreterek paraneoplastik sendromlara da neden olabilmektedir(31).

LCNEC, SCLC ile benzer klinik özelliklere sahiptir. Sigara ile ilişkili ve yüksek grade bir tümördür(47). SCLC'den farklı olarak daha çok perifer yerleşimli, sınırlı ve hastalık sıklığı daha fazladır(31).

Tipik karsinoidler akciğer NET'lerinin %2'sini oluşturan iyi diferansiye tümörlerdir(31). Çoğunlukla boyutları <3cm ve cerrahi rezeksiyon sonrası prognoz oldukça iyidir(12). 5 yıllık sağkalım %87-90 olarak belirtilmektedir(51). Ortalama 45-50 yaşlarında görülürler. Cinsiyet ve sigara ile ilişkisizdir. Çoğunlukla santral yerleşimlidir ve klinikte tekrarlayan pnömoni, göğüs ağrısı, öksürük ve dispne gibi semptomlar görülür. Karsinoid sendrom daha nadirdir ve özellikle karaciğer metastazlı hastalarda görülür(31).

Atipik karsinoidler daha seyrek görülen ve daha perifer yerleşimli, intermediate grade-iyi diferansiye tümörlerdir(12,31). Bronkopulmoner NET'lerin %0,2'sini oluşturur. Tipik karsinoid ve SCLC arasında orta bir form olarak değerlendirilir. Tipik karsinoidlere göre 10 yıl daha geç yaşta görülür. 5 yıllık sağkalım %44-75 olarak belirtilmektedir(51). Karsinoid sendrom daima karaciğer metastazı ile birlikte gelişir(53).

Tablo 4: Bronkopulmoner NET'lerin klinik ve histopatolojik özellikleri

	<u>Grade</u>	<u>Mikrokopi</u>	<u>Nekroz</u>	<u>Lenf nodu</u> <u>metastazı</u>	<u>Uzak</u> <u>metastaz</u>	<u>Paraneoplastik</u> <u>Sendrom</u>
Tipik Karsinoid	Düşük (G1)	<2 mitoz/10BBA, Ki67 indeksi <%5	Yok	%10-15	%3-5	+
Atipik Karsinoid	Orta (G2)	2-10 mitoz/10BBA, Ki67 indeksi %5-20	Fokal	%50	%20-25	++
SCLC	Yüksek (G3)	>10 mitoz/10BBA, Ki67 indeksi >%20	Yaygın	%60-80	%40	+
LCNEC	Yüksek (G3)	>10 mitoz/10BBA, Ki67 indeksi >%20	Yaygın	%60-80	%60-70	++++

G: Grade, BBA: Büyük büyütme alanı, SCLC: Küçük hücreli akciğer karsinomu, LCNEC: Büyük hücreli nöroendokrin karsinom. *Rossi G. ve Oronsky B.'nin ilgili makalelerinden adapte edilmiştir.

*Rossi, Giulio, et al. "Molecular alterations of neuroendocrine tumours of the lung." *Histopathology* 72.1 (2018): 142-152.

Oronsky, Bryan, et al. "Nothing but NET: A review of neuroendocrine tumors and carcinomas." *Neoplasia* 19.12 (2017): 991-1002.

2.4. TİMİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

Timik NET'ler nadir görülen ve agresif karakterli tümörlerdir. Erken dönemde asemptomatik seyretmekle birlikte tanı anında sıklıkla metastatiktir(54). Olguların %25'i MEN-1 ilişkilidir. Erkeklerde kadınlara göre 3:1 oranında görülür. %40-50'si ACTH başta olmak üzere hormon sekrete edebilir(55).

2.5. ADRENAL MEDULLA NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİ

2.5.1. Feokromasitoma Ve Paraganglioma

Kromaffin hücrelerden köken alan nadir tümörlerdir. Feokromasitoma adrenal medulladan köken alırken paraganglioma sinir sistemi boyunca yerleşik sempatik ve parasempatik ganglionlardan köken alır. Paraganglioma ekstraadrenal feokromasitoma olarak da bilinir. Katekolamin sekrete eden tümörlerdir. Paraganliomalar sadece norepinefrin üretebilirken feokromasitoma epinefrin de

üretebilmektedir. Ancak paragangliomaların büyük çoğunluğu nonfonksiyoneldir(56).

Feokromasitoma olgularının %90'ında hipertansiyon atakları görülmektedir. MEN 2A ve 2B, VHL, NF1 ile ilişkili olabilmektedir. %10'u hipertansiyon ile ilişkisizdir, %10'u malign ve %10'u bilateral olarak görülür(57).

Parasempatik paragangliomalar baş-boyun bölgesinde bulunurken sempatik paragangliomalar sıklıkla retroperitonda lokalize olmakla birlikte, kalp, zuckerandl cisimciği, safra kesesi, spinal kord ve mesanede de görülebilir(56).

2.5.2. Nöroblastom

Nöroblastomlar, primitif nöral krest hücrelerinden kaynaklanan ve en sık adrenal medulladan köken alan, çocukluk çağıının en sık görülen ekstrakranial tümörleridir. Ganglionöroma ve ganglionöroblastomaları da içine alır. Olguların %90'ı hayatın ilk beş yılında görülür(58). Düşük ve orta riskli tümörlerde prognoz iyi iken yüksek riskli grup kötü prognozludur(50).

2.6. MEDÜLLER TİROİD KARSİNOMU

Medüller Tiroid Karsinomu (MTK) tiroid parafoliküler C hücrelerinden köken alan bir nöroendokrin tümördür. Tiroid kanserlerinin %5-10'unu oluşturmaktadır. Kalsitonin, serotonin ve VIP gibi peptid hormonlar üretebilir(59). Olguların büyük çoğunluğu sporadik gelişirken %25'i MEN 2A ve 2B'nin bir parçasıdır. En sık 5. dekada görülür. 10 yıllık sağkalım %75 civarındadır(60). Tanı anında %30-50 oranında lenf nodu metastazı görülmektedir. MTK tanısında ve takibinde serumda yükselmiş kalsitonin ve karsinoembriyonik antijen (CEA) seviyeleri yol göstericidir. Kalsitonin, CEA'ya göre daha spesifik bir belirteçtir. Kanda 100pg/ml kalsitonin düzeyi MTK tanısı için güçlü bir göstergedir. Kalsitonin düzeyi tümör miktarı ile koreledir(59). Yüksek kalsitonin düzeyi (>1000pg/ml) uzak metastaz ile ilişkilidir. Kısa doubling time, ileri yaş, preoperatif yüksek kalsitonin ve CEA seviyeleri, lenf nodu metastazı ve tiroid dışı yumuşak dokulara invazyon kötü prognoz göstergesidir(60,61).

2.7. DİĞER NADİR NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

Ovarian NET'ler, deride Merkel hücreli karsinom, meme NET, prostatın nöroendokrin diferansiyasyon gösteren adenokarsinomları nadir görülen NET arasında sayılabilir(33).

2.8. MOLEKÜLER GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ VE DAYANDIĞI PRENSİPLER

2.8.1. Somatostatin Reseptörleri

Somatostatin, büyüme hormonunu inhibe eden, 14 veya 28 aminoasitten oluşan ve ilk defa 1973 yılında koyun hipotalamusundan izole edilmiş olan bir polipeptittir(62). Daha sonra yapılan çalışmalarda somatostatinin santral ve periferik sinir sistemi, endokrin bezler, gastrointestinal sistem ve immün sistem hücreleri gibi vücudun birçok yerindeki birçok hormonu inhibe ettiği saptanmıştır(63). Vücut genelinde hormon salınımını engellemenin yanı sıra hücre proliferasyonunu ve angiogenezi de inhibe etmektedir(9). Bu etkilerini hücre membranında yer alan G-protein reseptör kompleksi üzerinden gösterir. İnsan vücudunda beş tipte somatostatin reseptörü (SSTR) tanımlanmıştır. Beyin, hipofiz, gastrointestinal organlar, pankreas, immün sistem hücreleri ve periferik sinir sistemi gibi normal dokularda çeşitli düzeylerde eksprese edilmektedir(64). İnsan vücudunda birçok tümörün değişik düzeylerde SSTR eksprese ettiği bilinmektedir (Tablo 5). NET'ler de hücre yüzeyinde SSTR-2 başta olmak üzere yoğun somatostatin reseptörü eksprese eder. Her bir NET tipi, farklı oranlarda SSTR ekspresyonu yapmaktadır. GEP-NET'lerde %80 oranında SSTR ekspresyonu mevcuttur(65). İyi diferansiye olanlarda reseptör ekspresyonu yüksek iken, kötü diferansiye NET'ler daha az oranda reseptör eksprese ederler(2). Hatta aynı tümör kitlesi içerisinde bile SSTR miktarı heterojenite gösterebilmektedir(66). NET'lerin yüksek miktarda SSTR eksprese etmesi, görüntüleme ve tedavide SSTR'leri ideal bir hedef yapmaktadır(2)

Tablo 5: Somatostatin reseptörü eksprese eden tümörler ve reseptör dağılımları

Tümör	SSTR-1	SSTR-2	SSTR-3	SSTR-4	SSTR-5
Nöroblastom	-	+++	-	-	-
Menenjiom	-	+++	-	-	-
Medulloblastom	-	+++	-	-	-
Meme karsinomu	-	+++	-	-	-
	+++	-	-	-	-
Lenfoma	-	+++	-	-	-
	-	+++	-	-	+
Renal hücreli karsinom	-	+++	-	-	-
Paraganglioma	-	+++	-	-	-
	+++	-	-	-	-
SCLC	-	+++	-	-	-
Hepatoma	-	+++	-	-	-
Prostat Kanseri	+++	-	-	-	-
Sarkomlar	+++	-	-	-	-
	-	++	-	++	-
Hipofiz adenomu	-	++	-	-	++
GEP-NET	-	++	-	-	-
	+++	-	-	-	-
	++	++	-	-	-
Feokromasitoma	-	+++	-	-	-
Mide karsinomu	+++	-	-	-	-
Ependimoma	+++	-	-	-	-

SCLC: Küçük hücreli akciğer karsinomu. *Reubi ve ark. ilgili çalışmasından uyarlanmıştır.

*Reubi, J., Waser, B., Schaer, JC. et al. Eur J Nucl Med (2001) 28: 1433.
<https://doi.org/10.1007/s002590100598>

2.8.2. Somatostatin Reseptör Sintigrafisi (SRS)

İnsan vücudundaki somatostatinin yarı ömrü oldukça kısadır (<2dk.) Bu nedenle daha uzun yarı ömre sahip sentetik somatostatin analogları (SSA) üretilmiştir. SSA'ların Tc^{99m} , In^{111} , Ga^{68} gibi radyonüklidlerle işaretlenmesi

NET'lerin moleküler görüntülenmesini mümkün kılmıştır(63). Ticari olarak üretilen ilk SSA olan "okreotid" 2 saat yarı ömre sahiptir. SSTR2 için yüksek afiniteye sahipken, SSTR3 ve SSTR5'e düşük afinite ile bağlanır. 1990'lı yılların başında okreotid molekülü In^{111} ile işaretlenerek günümüzde halen kullanılmakta olan In^{111} -DTPA-okreotid (OctreoScan®) üretilmiştir(2). Daha sonra $\text{Tc}^{99\text{m}}$ işaretli alternatif moleküller ($\text{Tc}^{99\text{m}}$ -depreotid, $\text{Tc}^{99\text{m}}$ -HYNIC-TOC, $\text{Tc}^{99\text{m}}$ -HYNIC-TATE) üretilmesine rağmen Octreoscan NET'lerin görüntülenmesinde bir standart haline gelmiştir(67). Günümüzde daha yüksek çözünürlükle daha kısa sürede ve daha ucuz görüntüleme imkanı sunan pet ajanlarının üretilmesi, somatostatin reseptör görüntülemeye Ga^{68} DOTA bileşiklerini daha ön plana çıkarmaktadır.

2.8.3. Metaiodobenzylguanidine (MIBG) Sintigrafisi

MIBG bir nörepinefrin analogudur ve başlıca feokromasitoma, nöroblastom ve paraganglioma gibi katekolamin sekrete eden NET'lerin görüntülenmesinde kullanılan bir ajandır(2). I^{123} ile işaretli formu görüntüleme için kullanılırken I^{131} ile işaretli form tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Fonksiyonel feokromasitomaların teşhisinde %90 duyarlılığa sahip olmasına rağmen diğer NET'lerin görüntülenmesinde duyarlılığı oldukça düşüktür(68). Bu nedenle I^{131} -MIBG tedavisine aday olabilecek metastatik, SRS negatif olan olguların tespitinde kullanılması önerilmektedir(2,68).

2.8.4. Ga^{68} DOTA Bileşikleri İle PET/BT Görüntüleme

Ga^{68} 'in F^{18} 'den (flor 18) farklı olarak bir jeneratör ürünü olması ve DOTA bileşikleri ile otomatik sentez ünitelerinde bağlanabilmesi NET'lerin görüntülenmesinde sintigrafi ajanlarından çok daha yaygın olarak kullanılmasının önünü açmıştır. Ga^{68} , $\text{Ga}^{68}/\text{Ge}^{68}$ jeneratöründen elde edilen ve 68 dakikalık yarı ömre sahip bir pet ajanıdır. DOTA bileşikleri ile bağlanarak NET'lerin görüntülenmesinde kullanılır. Yaygın olarak kullanılan DOTA-Tyr³-octreotide (DOTATOC), DOTA-NaI-octretotide (DOTANOC) ve DOTA-Tyr³-octreotate (DOTATATE) bileşikleri birbirine çok yakın tanısal değere sahiptir(69). Ticari sentez cihazlarında kolaylıkla

işaretlenebilmektedir. Ga⁶⁸ DOTapeptid PET/BT'nin NET'lerin primer tümör ve metastazlarının tespitinde BT ve SRS'ye göre üstün olması, uygulama kolaylığı ve ulaşılabilir olması nedeniyle klinik pratikte daha fazla kullanılmasına neden olmaktadır(2). Ga⁶⁸ DOTapeptid PET/BT, NET'lerin cerrahi öncesi evreleme, metastaz tespiti ve takibi için önerilmektedir. Bunun yanısıra peptid reseptör radyonüklid terapi (PRRT) kararında ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır(70).



3. MATERYAL VE METOD

3.1. ETİK İLKELER

Çalışmamız, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu İyi Klinik Uygulamalar Klavuzu ve etik ilkeler konusunda Helsinki Bildirgesi okunarak ve bu çerçevede bilgilendirildiğimiz beyan edilerek planlanmıştır.

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu tarafından 861 numaralı kararı ile çalışmamızın yürütülmesine onay verilmiştir (EK-1).

3.2. HASTA SEÇİMİ

Çalışmamıza; Temmuz 2017-Temmuz 2018 tarihleri arasında SBÜ Okmeydanı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Nükleer Tıp Kliniği'ne herhangi bir nedenle Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT görüntüleme amaçlı yönlendirilmiş olan ve histopatolojik veya klinik olarak NET tanısı alan toplam 53 hasta dahil edilmiştir.

3.3. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

SBÜ Okmeydanı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Nükleer Tıp Kliniği'nde Temmuz 2017-Temmuz 2018 tarihleri arasında Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT görüntülemesi yapılan hastalar, hasta dosyaları ve otomasyon sistemi üzerinde retrospektif olarak tarandı. NET histopatoloji raporuna ulaşılabilen ve takiplerine hastanemiz onkoloji departmanında devam eden hastaların kliniğimizde çekilmiş olan ilk Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT görüntüleri değerlendirildi. Hastaların, çalışmamıza konu olan PET/BT incelemesi öncesinde ve sonrasında aldıkları cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, somatostatin analogu, peptid reseptör radyonüklid terapi (PRRT) tedavi öyküleri, MTK olgularında varsa kalsitonin değerleri hasta dosyaları ve hastane kayıtlarından elde edilerek kaydedildi. Tedavi öyküsüne ve histopatoloji raporuna ulaşılamayan hastalar değerlendirme dışı bırakıldı. Hastaların ki-67 indeksi,

grade ve NET lokalizasyonu histopatoloji raporlarından elde edildi. Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT görüntülerinde patoloji raporunda belirtilen tümör lokalizasyonuna ait (eğer izlenebiliyorsa) SUVmax değeri, patolojik tutulumlar, karaciğer ve gluteus kası SUVmax değerleri ölçülerek kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen tüm PET/BT görüntüleri hem hasta bazlı hem de lezyon bazlı analiz edildi. Histopatoloji raporunda belirtilen lezyonu, PET/BT görüntülemesinde izlenen hastalar SUVmax-ki67 analizi için ayrıca değerlendirildi. Çekim sonrası tedavi değişikliği görülen hastalar belirlendi ve değişimleri kaydedildi.

3.4. Ga⁶⁸ DOTATATE BİLEŞİĞİNİN SENTEZLENMESİ

Ga⁶⁸ radyonüklidi içerisinde 30 mci (milicurie) Germanyum⁶⁸ (Ge) içeren iThemba LABS®Ga⁶⁸/Ge⁶⁸ jeneratöründen sağılarak elde edildi. SCINTOMICS® marka sentez cihazında 25 µg DOTATATE bileşiği prosedüre uygun olarak Ga⁶⁸ ile işaretlendi. İşaretleme işlemi sonrasında radyokimyasal saflık, likid kromatografi testinde değerlendirilerek %95 ve üzeri sonuç elde edilen radyofarmasötik uygulama için kabul edildi.

3.5. HASTA HAZIRLIĞI VE PET/BT ÇEKİM PROTOKOLÜ

Uzun etkili SSA tedavisi alan hastaların son dozdan sonraki 4. haftada, kısa etkili SSA tedavisi alanların ise son dozdan sonraki 2. günde PET/BT görüntülemesi yapıldı. Çekimden 6 saat öncesinde hastalara barsak boyama amacıyla kontrast madde (Omnipaque 350 mg/50ml) 1,5 lt suyla oral yoldan içirilmeye başlandı. Başka bir ek hazırlığa gerek duyulmadı. Ga⁶⁸ işaretli DOTATATE bileşiği IV yoldan 4-6 mci dozunda uygulandı. Enjeksiyon öncesi miksiyon yaptırılan hastalar 60. dakikada; supin pozisyonda kollar yukarda olacak şekilde verteks-üst uyluk proksimali, atenüasyon düzeltilmesi ve anatomik korelasyon amacıyla düşük doz BT ile tarandı. Hemen sonrasında yatak başına 3 dk. olacak şekilde PET görüntülemesi yapıldı. Bütün görüntülemeler Siemens Biograph 6 LSO HI-RES entegre PET/BT cihazında gerçekleştirildi.

3.6. GÖRÜNTÜLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çekim sonrasında elde edilen BT, PET ve füzyon imajları Siemens Symbianet Workstation üzerinde, sagittal, aksiyel ve koronal eksenlerde kesitler alınarak deneyimli bir nükleer tıp uzmanı ve deneyimli bir nükleer tıp asistanı tarafından değerlendirildi. Maximum intensity projection (MIP) görüntüde ve kesitlerde geri plan aktivitesinden vizüel olarak belirgin şekilde ayırt edilebilen ve Ga^{68} DOTATATE bileşiğinin fizyolojik tutulum alanlarının dışında yer alan tüm tutulumlar pozitif olarak değerlendirilerek not edildi. Pozitif olarak kaydedilen tutulumlar hastaların daha önce veya takip esnasında yapılmış BT, Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), F^{18} -FDG (florodeoksiglukoz) PET/BT, Ga^{68} DOTapeptid PET/BT, In^{111} -Ocreoscan, tüm vücut kemik sintigrafisi, ultrasonografi ve biyopsi (histopatoloji) gibi tetkiklerinden mevcut olanlar ve takip sürecindeki klinik kanaatler ile birlikte değerlendirilerek benign ve malign olarak gruplandırıldı. Karaciğer, pankreas, dalak, sürrenal bez, hipofiz, tükrük bezleri, tiroid bezi gibi fizyolojik alanlarda yer alan patolojik tutulumlar organın geri plan aktivitesi ile kıyaslanarak ve mevcut diğer görüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendirildi. Histopatoloji raporunda tarif edilen ve NET tanısının konulduğu lezyon, Ga^{68} DOTATATE PET/BT görüntülerinde tespit edilerek lezyon boyunca tüm kesitlerden ilgi alanı (ROI) çizilerek SUVmax değeri ölçüldü ve en yüksek değer biyopsi lezyonunun SUVmax'ı olarak kaydedildi. Benzer şekilde pozitif kabul edilen tüm lezyonlar, karaciğer ve her iki gluteus kası, yer aldıkları tüm kesitlerden alınan en yüksek SUVmax değeri ölçülerek kaydedildi. Karaciğer içerisinde yoğun tutulum gösteren patolojik lezyon varlığında, organ için ilgi alanı lezyonu dışarıda bırakacak şekilde çizildi. İnflamatuvar alanlara uyan, histopatolojik olarak ve diğer görüntülemelerde benign olan lezyonlar benign olarak gruplanarak yanlış pozitif olarak değerlendirildi. Diğer görüntüleme yöntemlerinde saptanmış ancak Ga^{68} DOTATATE PET/BT görüntülemesinde tutulum göstermeyen malign lezyonlar yanlış negatif olarak değerlendirildi. Görüntüler hem hasta bazlı hem de lezyon bazlı olarak incelendi ve hasta bazlı incelenen görüntüler pozitif ve negatif olarak kaydedildi.

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızda elde edilen verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS Statistics 25 (IBM SPSS, Türkiye) istatistik programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Saphiro-Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırması için Mann-Whitney U testi ve normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki korelasyonun değerlendirilmesinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



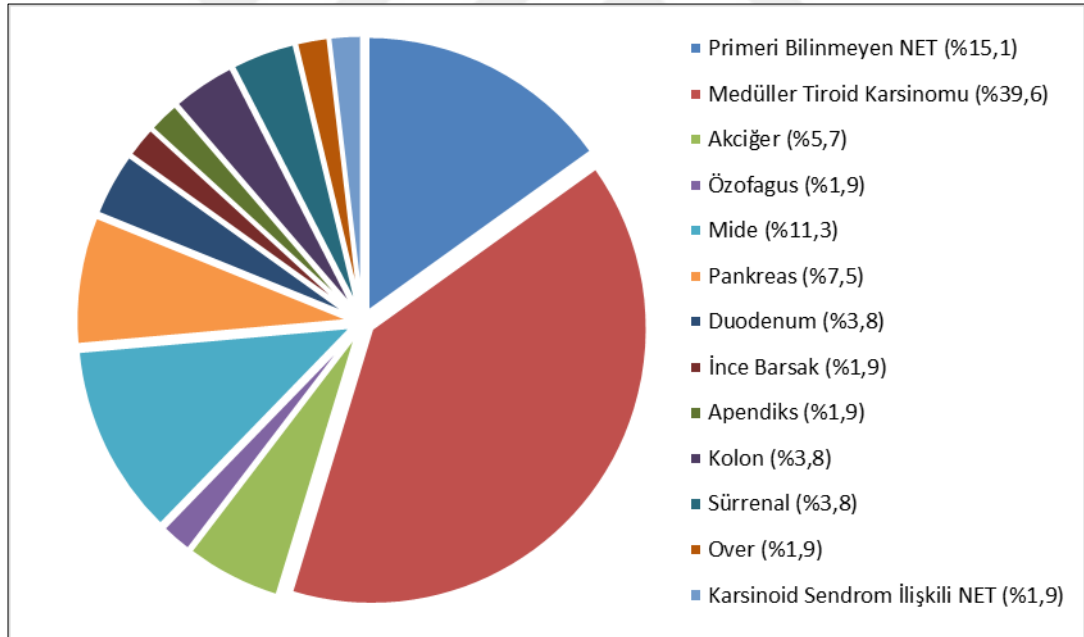
4. BULGULAR

Çalışmamızda yaşları 32-86 arasında değişen (median:58) 16 erkek ve 37 kadın olmak üzere toplam 53 hastanın Ga^{68} DOTATATE PET/BT görüntüleri değerlendirilmiştir. Olguların genel özellikleri Tablo 6’da gösterilmektedir.

Tablo 6: Olguların genel özellikleri

n:53		Ort. ±SS	Min-Max	Median		
Yaş		56±12	32-86	58		
Ki-67 İndeksi (n:30)		17,01±23,35 (%)	1-95 (%)	5 (%)		
		n	%			
Cinsiyet	Erkek	16	30,2,			
	Kadın	37	69,8			
İstem Nedeni	Evreleme	10	18,9			
	Yeniden Evreleme	31	58,5			
	Primer Odak Arama	7	13,2			
	Tanı	4	7,5			
	Tedaviye Yanıt	1	1,9			
		n	%	Grade		
				G1	G2	G3
Tümör Tipleri	GEP-NET	17	32,1	5	7	5
	Medüller Tiroid Karsinom	21	39,6	-	-	-
	Akciğer NET	3	5,7	1	2	0
	Diğer NET(sürrenal, over)	3	5,7	1	0	1
	Primeri Bilinmeyen NET	8	15,1	1	4	3
	Karsinoid Sendrom ilişkili NET	1	1,9	-	-	-
Ga^{68} DOTATATE PET/BT	NEGATİF	2	3,8			
	POZİTİF	51	96,2			
Tedavi Değişikliği	VAR	30	57,7			
	YOK	22	42,3			

Olguların %32,1'i GEP-NET; %39,6'sı medüller karsinom; %5,7'si akciğer NET; %15,1'i primeri bilinmeyen NET tanılı idi. Olgulardan 2 tanesi adrenal bez kaynaklı adrenokortikal karsinom tanılı olup 1 tanesi de nöroendokrin diferansiyasyon gösteren matür kistik teratom(over) tanılı idi. Bu üç olgu “diğer NET” kategorisinde değerlendirildi. 53 olgunun 52'sinde NET tanısı histopatolojik olarak konulmuştu. Olguların 1 tanesi (%1,9) ise klinik olarak saptanmış ancak histopatolojik tanısı bulunmayan (tedavi reddi nedeniyle) gastrinoma olgusu idi ve karsinoid sendromla ilişkili NET grubunda değerlendirildi. 52 olgudan medüller karsinom grubu çıkarıldığında kalan 31 olgunun sadece bir tanesinin (adrenokortikal karsinom) histopatoloji raporunda ki-67 indeksi bilgisine rastlanmadı. Olgular WHO 2017 NET sınıflandırmasına göre G1(ki-67:<%3), G2 (ki-67:%3-20), G3 (ki-67:>%20) olarak sınıflandırıldı. G1'de 8 olgu, G2'de 13 olgu, G3'te ise 9 olgu yer aldı. (Tablo 6). Olguların primer bölgelerine göre dağılımları Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4: NET'lerin primer bölgelerine göre dağılımı

Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT çekimlerinin %18,9'u evreleme, %58,5'i yeniden evreleme, %13,2'si primer odak arama, % 7,5'i tanı ve %1,9'u tedavi yanıtı değerlendirme amaçlı yapıldı (Tablo 6).

Görüntüler hasta bazlı değerlendirildiğinde olguların %96,2'si (51/53) pozitif saptanırken %3,8'si (2/53) negatif olarak saptandı (Tablo 6). Pozitif sonuçların içerisinde 40 tanesi gerçek pozitif (malign) (%78,4) olarak değerlendirilirken 11 tanesi inflamatuvar tutulum veya benign olarak saptandı ve yanlış pozitif olarak değerlendirildi.

Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT görüntüleme sonrasında olguların %57,7'sinde (30/52) çekim öncesi ile kıyaslandığında tedavi değişikliği saptanırken %42,3'ünde (22/52) tedavi sürecinde herhangi bir değişiklik saptanmadı (Tablo 6). Sadece 1 olgu takiplerine devam etmemesi nedeniyle değerlendirme dışı bırakıldı (Tablo 6 ve 7)

Tablo 7: Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT sonrası tüm hastalardaki tedavi değişikliği ve hasta bazlı sonuçların NET'ler arasında dağılımı

n ₁ :52*, n ₂ :53		Tedavi Değişikliği		Ga ⁶⁸ PET/BT	
		VAR	YOK	MALİGN	BENİGN
		n ₁ (%)	n ₁ (%)	n ₂ (%)	n ₂ (%)
Sınıflama	GEP-NET (foregut)	6 (11,5)	6 (11,5)	7 (13,2)	6 (11,3)
	GEP-NET (midgut)	0	1 (1,9)	1 (1,9)	0
	GEP-NET (hindgut)	3 (5,7)	0	2 (3,8)	1 (1,9)
	Medüller Tiroid Karsinomu	9 (17,3)	12 (22,6)	16 (30,2)	5 (9,4)
	Akciğer NET	3 (5,7)	0	3 (5,7)	0
	Diğer NET	2 (3,8)	1 (1,9)	2 (3,8)	1 (1,9)
	Karsinoid Sendrom ilişkili NET	1 (1,9)	0	1 (1,9)	0
	Primeri Bilinmeyen NET	6 (11,5)	2 (3,8)	8 (15,1)	0
n ₁ :29, n ₂ :30 [‡]		n ₁ (%)	n ₁ (%)	n ₂ (%)	n ₂ (%)
G1		2 (25)	6 (75)	4 (50)	4 (50)
G2		10 (83,3)	2 (16,7)	10 (76,9)	3 (23,1)
G3		7 (77,8)	2 (22,2)	8 (88,9)	1 (11,1)

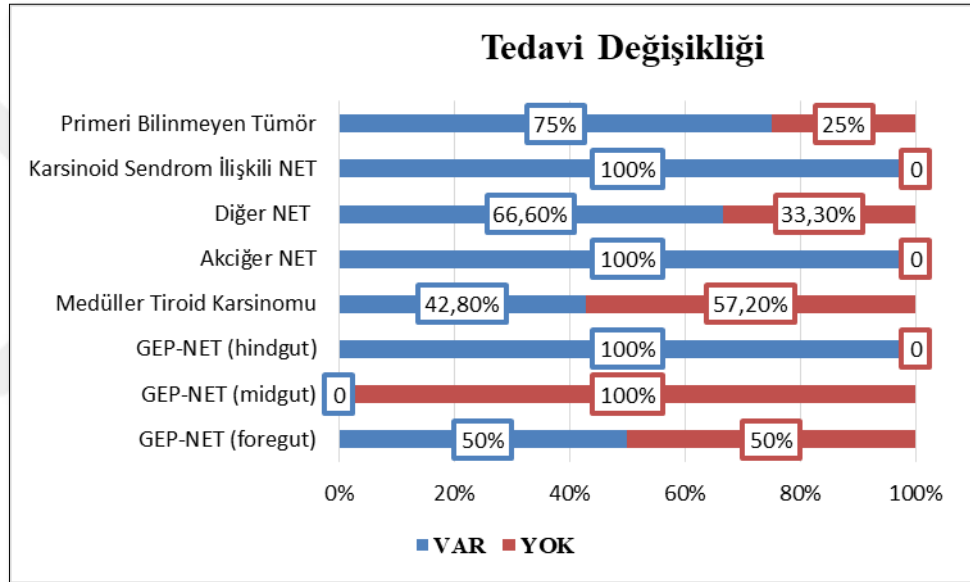
* 1 olgu takibe devam etmediği için değerlendirme dışı bırakıldı.

‡ Toplam 30 olgunun ki-67 indeksi mevcut idi.

Görüntüleme sonrasında tedavi değişikliği görülen olguların 9'u GEP-NET, 9'u medüller karsinom, 3'ü akciğer NET, 6'sı primeri bilinmeyen NET, 2 tanesi de

sürrenal kaynaklı adrenokortikal karsinom, 1'i de gastrinoma olgusu idi(Tablo 7). Olguların gradelerine göre tedavi değişim yüzdeleri G1:%25, G2:%83,3 ve G3:%77,8 şeklindedir (Tablo 7). Olguların tümör tiplerine göre tedavi değişim yüzdeleri Şekil 5'te gösterilmiştir.

Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT görüntülemesi malignite açısından pozitif olarak değerlendirilen olguların 10'u GEP-NET, 16'sı medüller karsinom, 3'ü akciğer NET, 2'si sürrenal kaynaklı adrenokortikal karsinom, 8'i primeri bilinmeyen NET ve 1 tanesi de karsinoid sendrom ilişkili gastrinoma idi. Gradelere göre gerçek pozitiflik oranları G1:%50, G2:%76,9 ve G3: 88,9 olarak saptandı (Tablo 7).



Şekil 5: NET'lerin tiplerine göre tedavi değişim yüzdeleri

Çekim sonrası tüm NET olgularında izlenen tedavi değişikliği;

- 6/30 cerrahi,
- 3/30 cerrahi + SSA başlanması,
- 3/30 radyoterapi başlanması,
- 3/30 SSA başlanması,
- 2/30 SSA kesilmesi,
- 2/30 radyoterapi bırakılması,
- 1/30 hem kemoterapi hem radyoterapi bırakılması

- 1/30 cerrahi + kemoterapi başlanması,
- 1/30 kemoterapi başlanması,
- 1/30 kemoterapi bırakılıp SSA başlanması,
- 1/30 kemoterapi bırakılması,
- 1/30 kemoterapi + SSA başlanması,
- 1/30 radyoterapi bırakılıp PRRT başlanması,
- 1/30 radyoterapi bırakılıp kemoterapi başlanması,
- 1/30 hem radyoterapi hem PRRT başlanması,
- 1/30 SSA + PRRT başlanması
- 1/30 PRRT devam edilmesi

şeklindedir. En sık cerrahi tedavi kararı (%33,3) alınırken ikinci sıklıkta SSA başlama kararı (%30) yer almıştır. Bunu PRRT kararı (%13,3) takip etmiştir. NET tiplerine göre tedavi değişim yüzdeleri Şekil-5'te gösterilmiştir.

Tablo 8: GEP-NET olgularının genel özellikleri

n: 17		Ort. ±SS	Min-Max	Median		
Yaş		58±10	32-74	57		
Ki-67 İndeksi		15,96±23,96 (%)	1-95 (%)	5 (%)		
		n	%			
Cinsiyet	Erkek	5	29,4			
	Kadın	12	70,6			
				Grade		
		n	%	G1	G2	G3
Sınıflama	GEP-NET (foregut)	13	76,5	4	6	3
	GEP-NET (midgut)	1	5,9	1	0	0
	GEP-NET (hindgut)	3	17,6	0	1	2
Köken	Özofagus	1	5,9			
	Mide	6	35,3			
	Pankreas	4	23,5			
	Duodenum	2	11,8			
	İnce Barsak	1	5,9			
	Apendiks	1	5,9			
	Kolon	2	11,8			

Ga⁶⁸	POZİTİF	15	88,2
DOTATATE	NEGATİF	2	11,8
PET/BT	VAR	9	56,2
Tedavi	YOK	7	43,8
Değişikliği			

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum

Çalışmamızda yer alan 53 olgunun 17'si GEP-NET tanılı idi. Olguların 5'i erkek, 12'si kadındı. 1'i özofagus, 6'sı mide, 4'ü pankreas, 2'si duodenum, 1'i ince barsak, 1'i apendiks ve 2'si kolondan köken almaktaydı. GİS bölgelerine göre 13'ü foregut, 1'i midgut, 3'ü ise hindgut olarak sınıflandırıldı (Tablo 8).

Hasta bazlı değerlendirmede; GEP-NET olgularının %88,2'si (15/17) Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT pozitif saptanırken %11,8'sinin (2/17) negatif olarak saptandı (Tablo 8). Pozitif sonuçların içerisinde 10 tanesi gerçek pozitif (malign) (%58,8) olarak değerlendirilirken 5 tanesi inflamatuvar tutulum veya benign olarak saptandı ve yanlış pozitif (%29,4) olarak değerlendirildi. GEP-NET olgularının ki-67 indeksine göre sınıflandırılması Tablo 8'de gösterilmiştir.

Çekim sonrasında 9 olguda (%56,2) tedavi değişikliği izlenirken, 7 olguda (%43,8) tedavi değişikliği saptanmadı. Sadece 1 olgu takiplerine devam etmemesi nedeniyle değerlendirme dışı bırakıldı (Tablo 8).

Tablo 9: Tüm olguların Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT görüntülemelerinde saptanan tutulumların lezyon bazlı analizi

Malign				Benign		
	n (%)	Ort. ±SS_l	Min-Max_l	n	Ort. ±SS_l	Min-Max_l
Kemik	116 (93,5)	9,87±7,35	1,86-57,74	8 (6,5)	5,94±2,36	2,81-9,7
Lenf	51 (40,2)	10,49±9,36	2,32-53,2	76 (59,8)	3,56±2,34	1,38-12,63

Visseral Organlar					
	n (%)	Ort.±SS_l	Min-Max_l	Malign (n)	Benign (n)
Malign	48 (52,7)	33,39±29,9	3,64-114,81	Rektum 2	4
Benign	36 (39,6)	8,55±8,07	2,14-37,63	Karaciğer	-
				Kas	2
Yanlış (-)	7 (7,7)	-	-	Prostat	7
				Özofagus	2
				Pankreas	-
				Tiroid	4
				Epididimis	4
				Batın kitleleri	-
				Akciğer	5
				Mide	1
				Meme	4
				Duodenum	1
				Sürrenal	1
				Uterus	1
				Meninks	-

	Sensitivite	PPD
Kemik	%100	%93,5
Lenf	%100	%40,1
Visseral	%87,3	%57,1

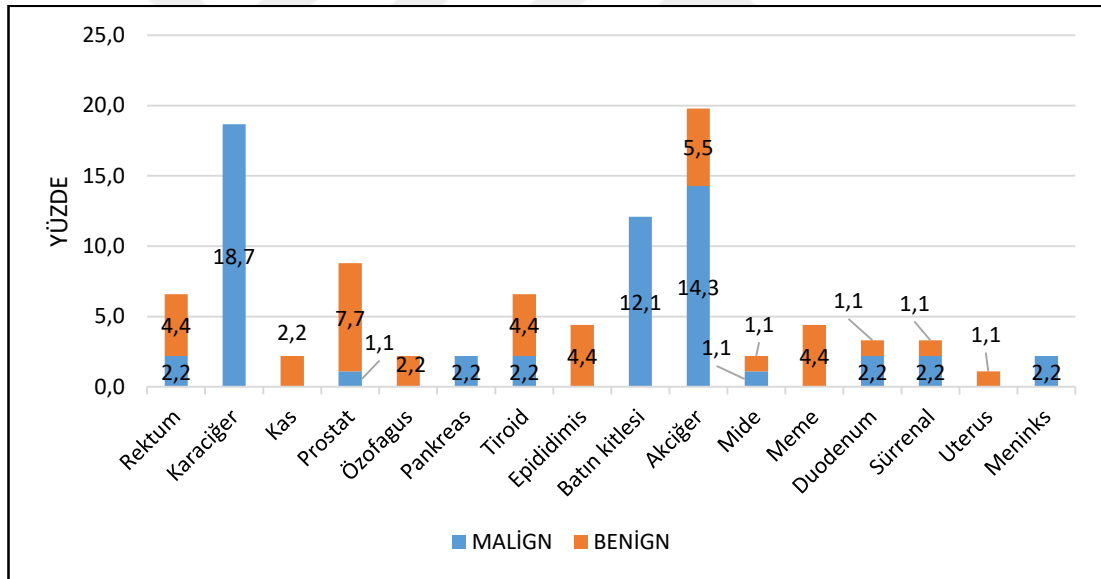
‡ SUVmax, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum PPD: Pozitif prediktif değer

Çalışmamızda yer alan tüm olguların lezyon bazlı analizi yapılmış ve toplam 342 lezyon saptanmıştır. Bunların 335'si Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT incelemede pozitif tutulum gösterdi. Tutulumlar bölgelerine göre; 124 kemik tutulumu (%36,2), 127 lenf tutulumu (%37,1), 91 visseral organ tutulumu (%26,7) şeklindeydi (Tablo 9).

Kemik tutulumlarının %93,5'i malign (116/124) saptanırken, %6,5'i benign (8/124) olarak saptandı. Sensitivite %100, PPD %93,5 olarak hesaplandı (Tablo 9).

Lenf tutulumlarının %40,2'si malign (51/127) saptanırken, %59,8'i benign (76/127) olarak saptandı. Sensitivite %100, PPD %40,1 olarak hesaplandı (Tablo 9).

Visseral organ tutulumlarının %52,7'si malign (48/91) saptanırken, %39,6'sı benign (36/91) olarak saptandı. Sensitivite %87,3, PPD %57,1 olarak hesaplandı. Diğer görüntüleme yöntemlerinde malign olarak izlenen 7 lezyon (4 karaciğer, 1 akciğer, 1 kolon, 1 adrenal bez lezyonu) Ga⁶⁸ DOTATATE tutulumu göstermedi. Bu lezyonlar yanlış negatif olarak değerlendirildi (Tablo 9). En sık gerçek pozitiflik karaciğerde saptanırken bunu akciğer ve batin kitleleri takip etmektedir (Şekil 6). Visseral organ lezyonlarının organlara göre dağılımı Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6: Visseral organ lezyonlarının organlara göre dağılım yüzdeleri

Çalışmamızda Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT'nin NET'leri görüntülemede lezyon bazlı sensitivitesi %96,8 olarak hesaplanmıştır. Pozitif prediktif değeri %64,2 olup %2 oranında yanlış negatiflik saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 100: Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT'nin NET görüntülemesinde lezyon bazlı duyarlılık analizi

Lezyon sayısı		Malign	Benign
Tutulum	Pozitif	215	120
	Negatif	7	-
Sensitivite		%96,8	
PPD		%64,2	
Yanlış Negatiflik		%2	

PPD: Pozitif prediktif değer

Histopatoloji raporunda ki-67 indeksi mevcut olan 30 olguya ait pozitif tutulumlardan malign olarak değerlendirilen toplam 119 lezyon WHO 2017 NET sınıflamasına göre G1, G2 ve G3 gruplarına ayrılarak her üç grubun SUVmax değer ortalamaları arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre; G2 olgularda görülen malign lezyonların SUVmax ortalaması ile G1 ve G3 olgulardaki malign lezyonların SUVmax ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. G1 olgulardaki malign lezyonların SUVmax ortalaması G3 olgulardaki malign lezyonların SUVmax ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur (Tablo 11).

Tablo 111: Olguların WHO 2017 gradelerine göre malignite pozitif tutulumların genel özellikleri ve grade grupları arasında SUVmax ortalamalarının değerlendirilmesi

	G1	G2	G3	SUVmax	<i>p</i> ¹
n (%)	9 (7,6)	60 (50,4)	50 (42)	G1-G2	0,121
Ort. ±SS	40,23±39,77	22,47±23,79	13,53±10,02	G2-G3	0,409
Min-Max	3,79-114,81	2,03-111,72	4,37-62,99	G1-G3	0,033*

¹Mann-Whitney U testi

**p*<0,05

Tablo 12: Medüller tiroid karsinomu olgularının genel özellikleri

n: 21		Ort. ±SS	Min-Max	Median
Yaş		56±14	35-86	54
Kalsitonin (pg/ml)		6786,72	2-75877	464
		n	%	
Cinsiyet	Erkek	6	28,6	
	Kadın	15	71,4	
Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT	NEGATİF	-	0	
	POZİTİF	21	100	
Tedavi Değişikliği	VAR	9	42,9	
	YOK	12	57,1	

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum

Çalışmamızda yer alan 53 olgunun 21'i medüller karsinom tanılıydı. Kalsitonin düzeyleri 2-75877 arasında değişirken median 464 olarak saptandı. Hasta bazlı değerlendirmede Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT görüntülerinin tamamı (%100) pozitif saptandı. Pozitif sonuçların içerisinde 16 tanesi gerçek pozitif (malign) (%76,2) olarak değerlendirilirken 5 tanesi inflamatuvar tutulum veya benign olarak saptandı ve yanlış pozitif (%23,8) olarak değerlendirildi. Çekim sonrasında 9 olguda (%42,9) tedavi değişikliği izlenirken, 12 olguda (%57,1) tedavi değişikliği saptanmadı. (Tablo 12).

Çekim sonrası MTK olgularında izlenen tedavi değişikliği;

- 1/9 tiroidektomi ve SSA başlanması
- 2/9 cerrahi eksizyon
- 2/9 radyoterapi başlanması
- 2/9 radyoterapi bırakılması
- 1/9 hem kemoterapi hem radyoterapi bırakılması
- 1/9 SSA kesilmesi

şeklindedir.

Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT sonucu pozitif ve tedavi değişikliği izlenen MTK hastalarının tamamı evreleme ve yeniden evreleme amaçlı başvurmuştur.

Tablo 13: MTK olgularının kalsitonin düzeylerinin dağılımı

		KALSİTONİN (pg/ml)		
n: 21		Ort. ±SS	Min-Max	Median
Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT	BENİGN	594,84±1026,18	2-2400	63,2
	MALİGN	8721,68±18923,23	2-75877	791
Tedavi Değişikliği	VAR	12050,02±24443,4	63,2-75877	878
	YOK	2839,24±6112,4	2-20519	170

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum

Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT sonucu malignite açısından pozitif saptanan MTK olgularında kalsitonin düzeyi 2-75877 pg/ml arasında değişmekte olup median değeri 791'dir. Çekim sonrasında tedavi değişikliği görülen olgularda ise kalsitonin düzeyi 2-20519 pg/ml arasında değişirken median değeri 878 olarak saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 14: MTK olgularında Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT görüntülemelerde saptanan tutulumların lezyon bazlı analizi

Malign				Benign		
	n (%)	Ort.±SS_l	Min-Max_l	n(%)	Ort.±SS_l	Min-Max_l
Kemik	44 (89,8)	7,83±3,89	1,86-14,12	5 (10,2)	6,05±2,49	3,64-9,7
Lenf	33 (44)	7,99±6,78	2,32-32,1	42 (56)	3,41±2,14	1,81-12,63

Visseral Organlar					
	n (%)	Ort.±SS_l	Min-Max_l	Malign (n)	Benign (n)
Malign	16 (47,1)	13,25±13,56	3,64-53-69	Rektum	-
				Karaciğer	3
				Kas	-
				Prostat	2
Benign	15 (44,1)	4,87±2,30	2,14-9,81	Özofagus	1
				Tiroid	-
				Epididimis	1
Yanlış (-)	3 (8,8)	-	-	Batın	3
				kitlesi	-
				Akciğer	1
				Meme	10
				Duodenum	-
				Uterus	4
				Meninks	-

	Sensitivite	PPD
Kemik	%100	%89,7
Lenf	%100	%44
Visseral	%84,2	%48,5

l SUVmax, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum PPD: Pozitif prediktif değer

MTK olgularının lezyon bazlı analizinde toplam 158 lezyon saptandı. Bunların 155'si Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT incelemesinde pozitif tutulum gösterdi. Tutulumlar bölgelerine göre; 49'u kemikte (%31,6), 75'i lenf nodlarında (%48,4) ve 31'si visseral organlarda (%20) idi (Tablo 14).

Kemik tutulumlarının %89,8'i malign (44/49) saptanırken, %10,2'si benign (5/49) olarak saptandı. Sensitivite %100, PPD %89,7 olarak hesaplandı (Tablo 14).

Lenf tutulumlarının %44'ü malign (33/75) saptanırken, %56'sı benign (42/75) olarak saptandı. Sensitivite %100, PPD %44 olarak hesaplandı (Tablo 14).

Visseral organ tutulumlarının %47,1'i malign (16/34) saptanırken, %50'si benign (17/34) olarak saptandı Sensitivite %84,2; PPD %48,5 olarak hesaplandı (Tablo 14). Diğer görüntüleme yöntemlerinde malign olarak izlenen 3 lezyon (2 karaciğer, 1 akciğer lezyonu) Ga⁶⁸ DOTATATE tutulumu göstermedi. Bu lezyonlar yanlış negatif olarak değerlendirildi. Visseral tutulum bölgeleri Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 15: Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT'nin MTK görüntülemeye lezyon bazlı duyarlılık analizi

Lezyon sayısı		Malign	Benign
Tutulum	Pozitif	93	62
	Negatif	3	-
Sensitivite		%96,8	
PPD		%60	
Yanlış Negatiflik		%1,9	

PPD: Pozitif prediktif değer

Çalışmamızda Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT'nin MTK görüntülemeye lezyon bazlı sensitivitesi %96,8 olarak hesaplanmıştır. Pozitif prediktif değeri %60 olup %1,9 oranında yanlış negatiflik saptanmıştır (Tablo 15).

Tablo 16: MTK olgularında malignite pozitif tutulum sayıları ile kalsitonin düzeyleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

Kalsitonin		
Kemik	r	0,365
	p	0,104
Lenf	r	0,570
	p	0,007*
Visseral organ	r	0,191
	p	0,408
Toplam	r	0,576
	p	0,006*
Ga ⁶⁸ DOTATATE PET/BT Sonucu	r	0,342
	p	0,130

Spearman's rho korelasyon analizi *p<0,05

MTK olgularında kalsitonin seyivesi ile Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT sonucu, malignite pozitif; kemik, lenf, visseral organ ve toplam tutulum sayıları arasındaki korelasyon incelenmiştir (Tablo 16).

Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT sonucu, kemik ve visseral organ tutulum sayıları ile kalsitonin düzeyi arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Ancak lenf tutulum sayısı ve tutulum gösteren toplam lezyon sayısı ile kalsitonin düzeyi arasında pozitif yönlü, orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (Tablo 16).

Tablo 17: Histopatolojik incelemesi mevcut olan (lezyon) ve Ga⁶⁸ PET/BT'de ilgili lezyonun izlendiği olguların genel özellikleri (Ki-67 - SUVmax ilişkisi)

n:16	Ort±SS	Min-Max
Yaş	59±12	33-74
Lezyon ki-67 indeksi	10,2±14,9	1-60
Lezyon SUVmax	47,24±34,97	8,65-114,81
Karaciğer SUVmax	13,79±6,2	7,89-27,77
Gluteus kası SUVmax	1,7±0,58	0,73-2,69

	n
Cinsiyet	
Erkek	6
Kadın	10
Grade	
G1	4
G2	9
G3	3
Sınıflama	
GEP-NET (foregut)	5
GEP-NET (midgut)	1
GEP-NET (hindgut)	1
Medüller Tiroid	1
Karsinomu	
Akciğer NET	3
Diğer NET	0
Karsinoid Sendrom	0
İlişkili NET	
Primeri Bilinmeyen	5
NET	

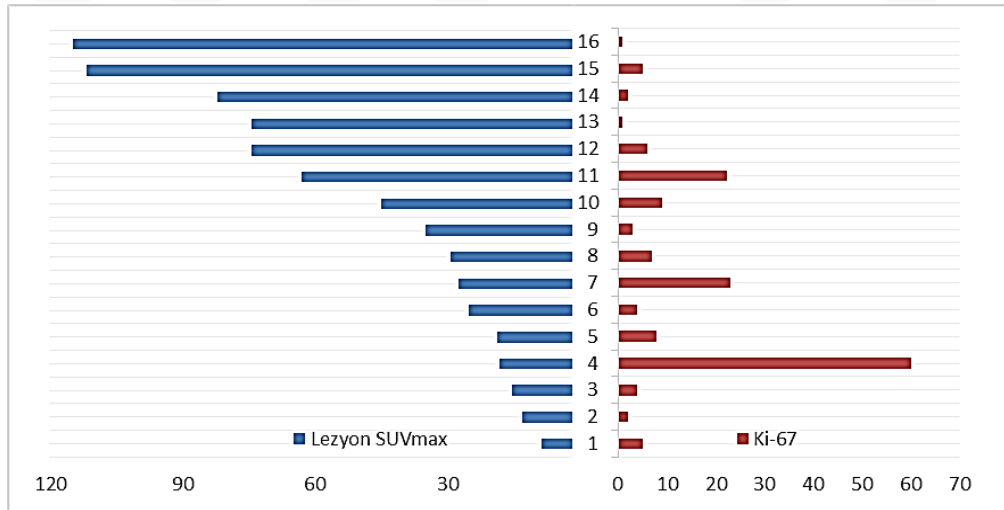
Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum

Ki-67 indeksi ile SUVmax arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla çalışmamızda yer alan 53 hasta içerisinde histopatolojik incelemesi mevcut olan ve Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT görüntülerde ilgili lezyonun izlenebildiği 16 olgu değerlendirildi. Olgulara ait genel özellikler Tablo 17’te gösterilmiştir.

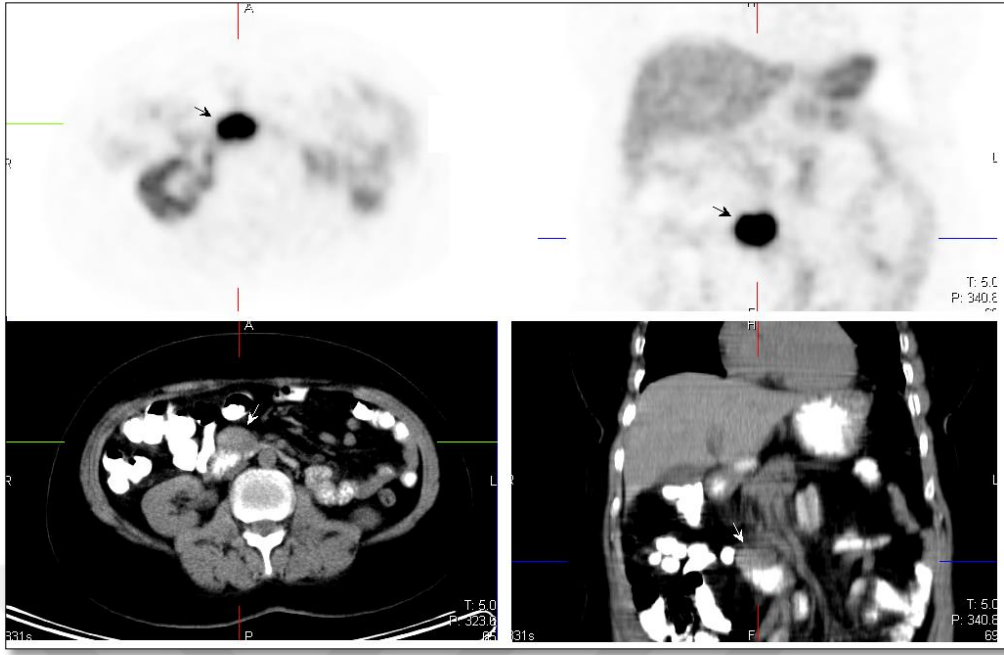
Tablo 18: Ki-67 indeksi ve lezyon, lezyon/karaciğer ve lezyon/gluteus kası SUVmax değerleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

Ki-67 İndeksi		
Lezyon SUVmax	r	-0,283
	p	0,288
Lezyon/Karaciğer SUVmax oranı	r	-0,143
	p	0,597
Lezyon/Gluteus kası SUVmax oranı	r	-0,192
	p	0,477
<i>Spearman's rho korelasyon analizi</i>		<i>*p<0,05</i>

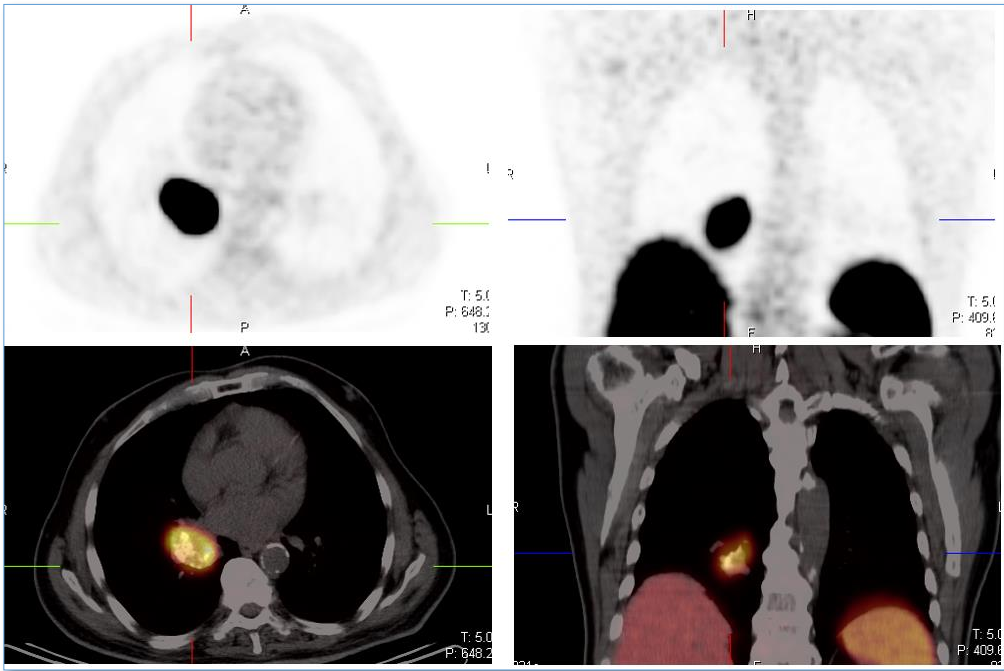
Ki-67 indeksi ile lezyon SUVmax'ı, lezyon/karaciğer SUVmax oranı ve lezyon/gluteus kası SUVmax oranı arasındaki korelasyon analiz edildi. Ki-67 indeksi ile her üç SUVmax değeri arasında ters yönlü bir ilişki saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 18). Şekil 7'de lezyonlara ait SUVmax ve ki-67 indekslerinin dağılımı gösterilmiştir.



Şekil 7: Lezyon SUVmax ve ki-67 indeksi arasındaki ilişkinin gösterimi

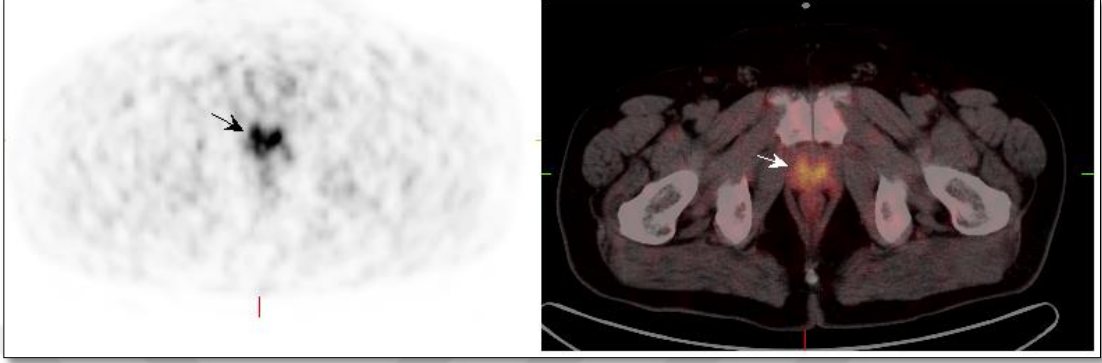


Resim 1: Gastrin yüksekliği mevcut olan 58 yaşında kadın hastaya tanı amacıyla Ga^{68} DOTATATE PET/BT görüntüleme yapıldı. Duodenum 2-3. kıtaya uyan lokalizasyonda yoğun SSTR ekspresyonu izlendi (siyah ok).

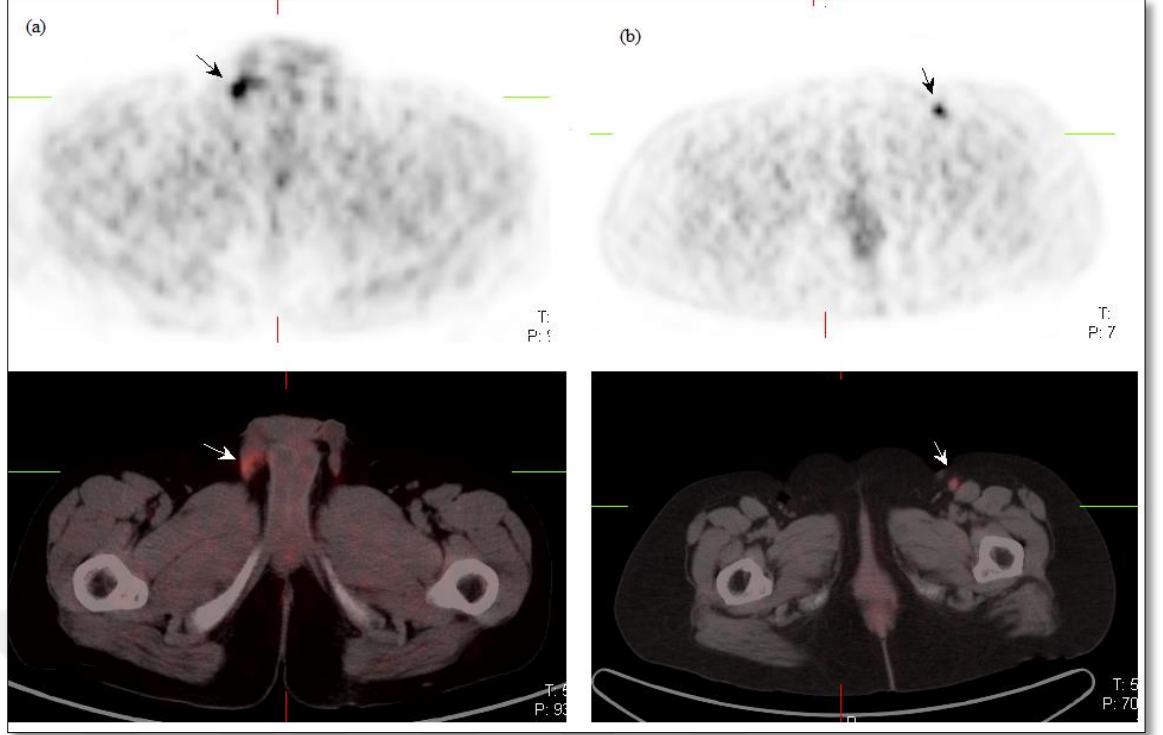


Resim 2: El ve ayaklarda büyüme şikayeti ile endokrin kliniğine başvuran 70 yaşında erkek hastada paraneoplastik sendrom araştırması için Ga^{68} DOTATATE

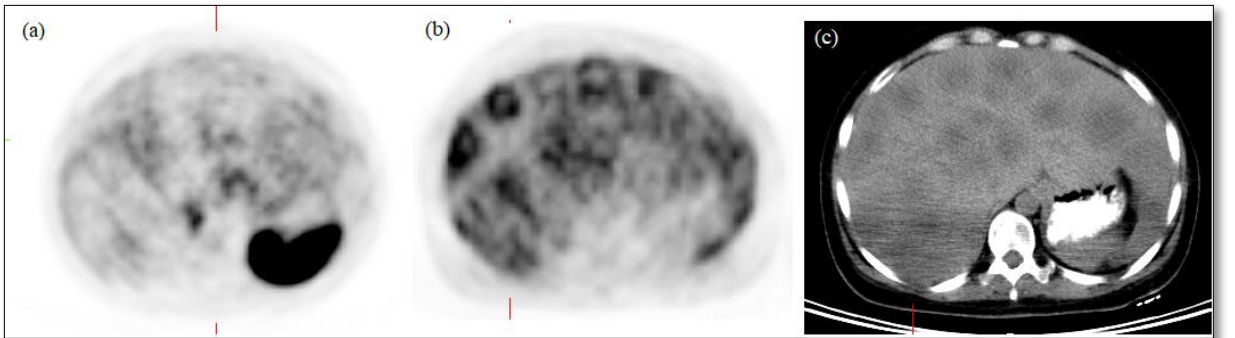
PET/BT görüntüleme yapıldı. Sağ akciğer infrahiler alanda yoğun SSTR ekspresyonu gösteren kitlesel lezyon izlendi. Sağ bilobektomi uygulanan hastanın histopatolojisi tipik karsinoid tümör olarak raporlandı.



Resim 3: 54 yaşında MTK takipli hastada yeniden evreleme amaçlı çekilen Ga^{68} DOTATATE PET/BT görüntülemesinde prostat glandında SSTR ekspresyonu izlendi. Prostata yönelik yapılan multiparametrik MR görüntülemesinde malignite açısından pozitif olarak değerlendirilen hastaya yapılan biyopsi sonucunda prostat ca tanısı kondu.



Resim 4: Solda **(a)** MTK ile takipli hastaya ait Ga^{68} DOTATATE PET/BT görüntülemesinde sağ epididimide uyan alanda artmış SSTR ekspresyonu izlenmektedir. Sağda **(b)** gastrinoma olgusunda yapılan Ga^{68} DOTATATE PET/BT görüntülemesinde sol inguinal lenf nodunda artmış SSTR ekspresyonu izlenmektedir. Her iki tutulumda inflamasyona bağlı yanlış pozitif olarak değerlendirildi.



Resim 5: 32 yaşında kadın hastaya karaciğerdeki multiple kitlesel lezyonlardan yapılan biyopside nöroendokrin karsinom infiltrasyonu tanısı konmuş ve ki-67 indeksi %40 olarak raporlanmıştır. **(a)** Primer odak araştırması için yapılan Ga^{68} DOTATATE PET/BT görüntülemesinde karaciğerdeki lezyonlarda aktivite tutulumu

izlenmemekte (yanlış negatif). **(b)** F18-FDG PET/BT görüntülemesinde lezyonlarda artmış aktivite tutulumu izlenmekte. **(c)** Anatomik korelasyon amaçlı yapılan BT görüntüsü.



Resim 6: 71 yaşında karaciğerde multiple kitlesel lezyonlar izlenen erkek hasta biyopsi sonrası karaciğerde nöroendokrin infiltrasyonu tanısı almış ve ki-67 indeksi %15 olarak raporlanmıştır. **(a)** Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT görüntülemesinde karaciğer segment 7 de tutulum göstermeyen alan izlendi. **(c)** Batın MR görüntülemesinde çok sayıda lezyon izlenmektedir.

5. TARTIŞMA

NET'lerin hücre yüzeylerinde yüksek oranda SSTR eksprese etmesi hedefe yönelik görüntülemeyi mümkün kılmıştır. Tarihsel süreçte In^{111} -ocreoScan ile başlayan SSTR görüntüleme günümüzde Ga^{68} gibi pozitron yayıcı radyonüklidlerle PET teknolojisini de içine almıştır. Ga^{68} işaretli DOTA bileşiklerinin NET'lerin görüntülenmesinde SPECT yöntemlerine göre daha üstün olduğuna dair birçok yayın bulunmaktadır.

Geijer ve ark.(71) 22 çalışmadan toplam 2105 hastayı dahil ettikleri meta-analizde NET'lerin görüntülenmesinde Ga^{68} DOTAPeptid PET/BT'nin sensitivitesinin yayınlar arasında %70-100 arasında değiştiğini belirtmektedir. Tüm hastalar global olarak değerlendirildiğinde ise sensitivite %93 olarak saptanmıştır. Naswa ve ark.(72) 51 GEP-NET tanılı hastada yürüttükleri çalışmada Ga^{68} DOTANOC'un sensitivitesini %91,4 olarak saptamıştır. Kayani ve ark.(73) ise 38 NET tanılı hastada yürüttükleri çalışmada Ga^{68} DOTATATE PET/BT'nin sensitivitesini %82 olarak hesapladılar. Skoura ve ark.'larının(74) 728 NET tanılı hastada yürüttükleri çalışmada olguların %75,7'si pozitif saptanmış olup Ga^{68} DOTATATE PET/BT'nin hasta bazlı sensitivitesi %97 olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda 52'si histopatolojik olmak üzere 53 NET tanılı hastanın Ga^{68} DOTATATE PET/BT görüntüleri değerlendirilmiştir. 51 hastada anormal tutulum saptanmış olup bunlardan 40'ı gerçek pozitif olarak değerlendirilmiştir. Yanlış negatif olgunun bulunmaması nedeniyle hasta bazlı sensitivite %100 olarak saptanırken PPD %78,4 olarak hesaplanmıştır.

Srirajaskanthan ve ark.(10) 51 NET tanılı hastada yürüttüğü çalışmada lezyon bazlı sensitivite %74,3 olarak saptamıştır. Koukouraki ve ark. 15 hastada yürüttükleri çalışmada histopatolojik tanısı bulunan 63 lezyonun 57'si Ga^{68} DOTATATE PET/BT tarafından pozitif olarak saptanmıştır ve lezyon bazlı sensitivite %90,4 olarak hesaplanmıştır(75). Çalışmamızda ise tüm olgulardaki saptanan 222 malign lezyonun 215'i Ga^{68} DOTATATE PET/BT'de pozitif olarak saptanmıştır. Lezyon bazlı; sensitivite %96,8, PPD %64,2 ve yanlış negatiflik %2 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca olgularımızın yaklaşık %32,1'i GEP-NET, %39,6'sı MTK, %5,7'si akciğer

NET, %15,1'i primeri bilinmeyen NET tanılı idi. Naswa'nın çalışmasında sadece GEP-NET hastalar bulunurken, Kayani'nin çalışmasında hiç MTK olgusu bulunmamaktaydı. Srirajaskanthan'ın çalışmasında ise olguların büyük bir kısmı GEP-NET (42/51) tanılı idi. Ayrıca Srirajaskanthan'ın çalışmasında sadece In¹¹¹ Ocreoscan görüntülemeye negatif veya düşük uptake gösteren olguların Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT için seçilmiş olması bizim çalışmamıza göre daha düşük sensitiviteye neden olmuş olabilir. Hasta popülasyonundaki heterojeniteye rağmen sonuçlarımız yukarıda sözü edilen çalışmaların(71,72,74,75) sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda tüm olgularda gerçek pozitif 116 kemik tutulumu, 51 lenf tutulumu saptanmıştır. Hiç yanlış negatif kemik ve lenf tutulumu bulunmadığı için sensitivite her iki bölge için %100 olarak hesaplanırken visseral organlarda %87,3 olarak saptandı. Lezyon bazlı PPD sırasıyla %93,5(kemik); %40,1(lenf) ve %57,1(visseral) idi. Albanus ve ark.'nın 132 NET tanılı olguda yürüttükleri çalışmada kemik tutulumlarında hasta bazlı PPD %81 iken lenf tutulumlarında %82 olarak saptanmıştır(76). Bu farklılık Albanus'un çalışmasındaki hastaların bizim çalışmamıza göre farklı dağılıma sahip olması ve bizim çalışmamızda değerlendirmenin lezyon bazlı yapılmasından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca lenf nodlarında inflamatuvar durumlar kemiklere oranla daha sık görülmektedir. Mononükleer lökositlerin SSTR içermesi nedeniyle inflamatuvar lenf nodları da Ga⁶⁸ DOTATATE tutulumu gösterebilmektedir(77). Bu durum çalışmamızda lenf tutulumlarında PPD'nin daha düşük olmasına neden olmuş olabilir.

Proliferasyon oranı, bir nükleer protein olan ki-67, neoplastik hücrelerde boyanma yüzdesi ile değerlendirilen ve NET'lerin prognozu hakkında bilgi veren önemli bir belirteçtir(27). WHO ve ENETS, ki-67 indeksinin NET'leri sınıflandırmada bir kriter olarak kullanılmasını önermektedir. Birçok yayında ki-67 proliferasyon indeksinin tümör boyutu, diferansiyasyonu, prognozu ile korelasyon gösterdiği belirtilmektedir(25,26,78). Kayani ve ark.(73) yürüttükleri çalışmada ki-67 indeksine göre hastalar G1, G2 ve G3 olarak derecelendirmiş ve G1 olgulardaki metastatik tutulumların G3 olgulara göre daha yüksek Ga⁶⁸ DOTapeptid uptake'i gösterdiği saptanmıştır. Wild ve ark.(79) yürüttüğü çalışmada 18 NET tanılı hastada 104 lezyon değerlendirilmiştir. Ga⁶⁸ DOTANOC PET/BT görüntülemeye G1

tümörlerde SUVmax değerlerinin G3 tümörlere göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p:0,009). Biz çalışmamızda ki-67-SUVmax ilişkisini incelemek için iki ayrı analiz yürüttük. Birinci olarak; MTK dışı olguları G1 (ki-67<%3), G2 (ki-67;%3-20), G3 (ki-67;>%20) olarak sınıfladıktan sonra görüntülerde saptanan gerçek pozitif Ga⁶⁸ DOTATATE tutulumlarının SUVmax değerleri ölçülerek gruplar arasında farklılık değerlendirildi. G2 olgulardaki lezyonların SUVmax ortalaması diğerleri ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken G1 olgulardaki lezyonların SUVmax ortalaması G3 olgulardaki ortalama istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek saptandı (p:0,033). Sonuçlarımız Wild ve ark. sonuçları ile paraleldir. Ga⁶⁸ DOTapeptid PET/BT görüntülemesinde SUVmax düzeyi tümörün SSTR yoğunluğunu gösteren güçlü bir parametredir(80,81). Düşük-grade NET'ler yüksek oranda SSTR eksprese ederler ve daha yüksek aktivite tutulumu gösterirler. Yüksek-grade NET'ler ise az diferansiye olmaları nedeniyle yüzeylerinde daha az SSTR bulundurlar(82). Çalışmamızda iyi diferansiye olgularda daha yüksek SUVmax, az diferansiye olgularda ise daha düşük SUVmax ortalamaları görülmüştür. Bulgularımız, literatürle uyumlu biçimde ki-67 indeksinin NET'lerde tümör diferansiyasyonunu gösteren önemli bir belirteç olduğunu doğrulamaktadır.

NET'ler aynı hastada bile farklı diferansiyasyon dereceleri gösteren, heterojeniteye sahip tümörlerdir(83,84). Tru-cut biyopsi ile değerlendirilen olgularda saptanan ki-67 indeksi tümörün tamamını temsil edemeyebilir. Literatürde yer alan yayınlarda birinci analizde olduğu gibi olgu bazlı grade ve SUVmax ilişkisi değerlendirilmekteydi. Saptanan metastatik lezyonların, primer tümöre ait ki-67 indeksi ile değerlendirilmesi kanaatimizce SUVmax-ki67 arasında dolaylı bir ilişkiyi göstermektedir. Biz ise çalışmamızda buna ek olarak ki-67 indeksi bilinen lezyona ait SUVmax ile korelasyonu da inceledik. İkinci olarak; histopatolojisi mevcut olan ve Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT'de saptanabilen primer veya metastatik 16 lezyonun SUVmax'ı ölçüldü. Lezyon SUVmax'ı, lezyon/karaciğer SUVmax oranı ve lezyon/gluteus SUVmax oranları ile lezyonun ki-67 indeksi arasındaki korelasyon değerlendirildi. Ki-67 indeksi ile her üç parametre arasında ters yönlü ilişki mevcuttu ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p:0,288; p:0,597; p:0,477). Değerlendirilen lezyonların ki-67 indeksi 1-60 arasında değişmekteydi. G1 4 olgu, G2 9 olgu ve G3 3

olgu yer almaktaydı. Ki-67 indeksi düşük tümörlerin iyi, yüksek tümörlerin düşük diferansiyasyon göstermeleri eksprese edilen SSTR miktarını belirlemektir. Ki-67 yükseldikçe Ga⁶⁸ DOTapeptid tutulumunun azalması beklenen bir sonuçtur. Literatürde lezyona spesifik ki-67 ile korelasyonu araştıran bir çalışmaya rastlayamadık. Çalışmamızda SUVmax ve ki-67 indeksi arasındaki ters yönlü ilişkinin anlamlı bulunmaması olgu sayısının yetersizliği, gradeler arası dağılımın heterojen olmasına bağlanabilir.

Çalışmamızda Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT olguların %57,4'ünde tedavi yönetimi etkilemiştir. Olguların gradelerine göre tedavi değişim yüzdeleri G1:%25, G2:%83,3 ve G3:%77,8 şeklindedir. En sık cerrahi tedavi kararı (%33,3) alınırken ikinci sıklıkta SSA başlama kararı (%30) yer almıştır. Bunu PRRT kararı (%13,3) takip etmiştir. Panagiotidis ve ark.(85) yürüttüğü çalışmada Ga⁶⁸ DOTATATE PET/BT olguların %80,8'inde tedavi kararını etkilerken en sık etki PRRT kararında görülmüştür. Barrio ve ark.(86) 14 çalışmanın yer aldığı meta-analiz çalışmasında SSTR PET/BT sonrası tüm olguların %44'ünde tedavi değişimi saptamıştır. Ambrosini ve ark.(87) yürüttükleri çalışmada ise Ga⁶⁸ DOTANOC PET/BT sonrası olguların %55,5'inde tedavi değişimi saptanırken en sık değişim PRRT başlama ve devam etme kararında görülmüştür. Görüldüğü üzere literatürde Ga⁶⁸ DOTapeptid PET/BT tedavi sürecini değişik oranlarda etkilemektedir. Biz de literatürle benzer sonuçlara ulaştık. Çalışmamızın diğer yayınlarla en önemli farklılığı olgularımızın yaklaşık üçte birinin MTK olmasıdır. Kliniğimizde PRRT'nin son bir yıl içerisinde uygulanmaya başlanması da tedavi kararında PRRT'nin daha az görülmesine neden olmuş olabilir.

Medüller tiroid karsinomu, kalsitonin üreten parafoliküler C hücrelerinden gelişen ve SSTR ekspresyonu gösteren nadir bir NET'dir. MTK'ya yaklaşımda rekürren hastalığın tespiti ve lokalizasyonu en önemli problemidir. Ultrasonografi, BT, MR ve kemik sintigrafisi gibi geleneksel yöntemlerin düşük veya orta düzeyde duyarlılığa sahip olması araştırmacıları tümör biyokimyasına uygun görüntüleme tekniği arayışına sevk etmektedir(88). Yıllardır kullanılan F¹⁸-FDG, (V)DMSA gibi yöntemlerin yanı sıra günümüzde F¹⁸-DOPA ve Ga⁶⁸ DOTapeptid PET/BT gibi yöntemler rekürren MTK'nın görüntülenmesinde yaygınlık göstermektedir.

Literatürde Ga^{68} DOTApeptid PET/BT'nin MTK'nın görüntülenmesinde GEP-NET'lere göre daha düşük tanısal performansa sahip olduğunu belirtilmektedir(89). Naswa ve ark.'nın(90) 52 kalsitonin yüksek-MTK olgusu ile yürüttükleri çalışmada Ga^{68} DOTANOC ve F^{18} -FDG PET/BT görüntüleri değerlendirilmiş ve Ga^{68} DOTANOC PET/BT nin sensitivitesi %80,7 PPD %100 olarak saptanmıştır.

Özkan ve ark.(91) kalsitonin ve CEA yüksek 22 MTK'lı olguda ve Ga^{68} DOTATATE PET/BT, F^{18} -FDG PET/BT ve (V)DMSA görüntülerinin etkinliğini değerlendirmiş ve Ga^{68} DOTATATE PET/BT'nin sensitivitesini %68,2 olarak bulmuşlardır. Yamaga ve ark.(88) 15 MTK'lı olgu ile yürüttükleri çalışmada Ga^{68} DOTATATE PET/BT'nin 13 hastayı gerçek pozitif olarak saptadığı görülmüş ve sensitivite %100 saptanmıştır. Conry ve ark.(92) 18 MTK'lı olgu ile yürüttükleri çalışmada Ga^{68} DOTATATE PET/BT'nin sensitivitesi %72,2 olarak saptanmıştır. Treglia ve ark.(89) 9 makaleden rekürren MTK'lı toplam 152 hastanın dahil olduğu metaanalizde genel sensitivite %63,5 olarak saptanmıştır. Görüldüğü üzere literatürde Ga^{68} DOTApeptid PET/BT'nin MTK duyarlılığında farklı sonuçlar mevcuttur. Ancak yayınların çoğunda Ga^{68} DOTApeptid PET/BT'nin MTK'da tamamlayıcı ve PRRT tedavisine uygun hastaların tespitinde kullanılabileceği belirtilmektedir. Çalışmamızdaki olguların 21 tanesi (%38,9) MTK tanılıydı. 16 olguda gerçek pozitif Ga^{68} DOTATATE tutulumu görüldü. Sensitive %76,2 olarak saptanmış olup literatürle uyumlu biçimde NET'lere göre MTK'lı olgularda daha düşük bulunmuştur.

Çalışmamızdaki MTK olgularının lezyon bazlı değerlendirmesinde toplam 160 lezyonun 157'sinde Ga^{68} DOTATATE tutulumu saptanmış lezyon bazlı sensitivite %96,8 PPD: %60 yanlış negatiflik: %1,9'dir. Bölgelerine göre sensitivite ve PPD sırasıyla; kemik:%100-%89,7 lenf:%100-%44 ve visseral organ:%84,2-%48,5 şeklindedir. Özkan ve ark.'nın(91) çalışmasında lezyon bazlı sensitivite %91,1 olarak saptanmıştır. Bölgelerine göre sensitivite kemik lezyonları için %100, lenf nodları için %92,9 şeklindedir. Bulgularımız Özkan ve ark.'nın çalışması ile benzerdir.

Kalsitonin seviyesi MTK'lı olgularda genellikle yüksek saptanan ve tümör yükü ile korelasyon gösteren bir parametredir(93). Çalışmamızda gerçek pozitif kemik, lenf, visseral organ tutulum sayıları ile kalsitonin seviyesi arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir. Kalsitonin seviyesi ile lenf tutulumu sayısı ve toplam lezyon sayısı arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $p:0,007$ $p:0,006$). Kemik ve visseral tutulumlar ile kalsitonin düzeyi arasında pozitif yönlü ilişki görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Conry ve ark.(92) 18 MTK'lı olguda yürüttükleri çalışmada toplam lezyon sayısı ile kalsitonin düzeyi arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptamıştır ($p:0,034$). Bulgularımız Conry ve ark. sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Cerrahi sonrası kalsitonin düzeyinin normale dönmesi MTK'da sık görülen ve remisyonu gösteren bir bulgudur. Machens ve ark. (94) 224 kalsitonin yüksek MTK tanılı hastada preoperatif ve postoperatif kalsitonin seviyelerini değerlendirmiştir. Postoperatif kalsitonin normalizasyonu nodal metastaz negatif olguların %61'inde gerçekleşirken nodal metastaz bulunan 177 olgunun sadece %10'unda normalizasyon saptanmıştır. Nodal metastaz varlığı ile kalsitonin normalizasyon başarısızlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0,001$). Çalışmamızda da lenf nodu tutulum sayısı ile kalsitonin düzeyi birbiriyle korele bulunmuştu. Bu bulgu Manchens ve ark. sonuçlarını desteklemektedir. Kalsitonin yüksekliği MTK olgularında lenf nodu metastazını öngördürücü olabilir.

Çalışmamız öncelikle retrospektif bir çalışma olduğu için birtakım sınırlılıkları mevcuttur. Saptanan tüm lezyonların histopatolojik doğrulaması etik ve teknik açıdan mümkün olmamıştır. Çalışmamızda her hastaya aynı veya örtüşen görüntüleme yöntemlerinin yapılmamış olması standardizasyon açısından çalışmanın gücünü etkileyen bir durumdur. Olguların tedavi değişimini değerlendirmek için standart bir süre öngörülmemiştir. Çekim sonrası takip süresi 5-17 ay şeklindedir. Kliniğimizde PRRT uygulaması son 1 yıldır yapılmaktaydı. Bu durum en sık görülen tedavi değişikliğinde PRRT'nin geri planda görünmesine neden olmuş olabilir.

6. SONUÇLAR

Ga^{68} DOTATATE PET/BT görüntüleme NET'lerin görüntülenmesinde yüksek duyarlılığa sahip bir tetkiktir.

Kemik metastazlarının tespitinde lenf ve visseral organ metastazlarına göre daha yüksek PPD'ye sahiptir. İnflamatuvar hücrelerin SSTR eksprese etmesi lenf nodu tutulumlarında PPD'yi düşüren bir etkidir. İnflamasyonun hatalı değerlendirmeye neden olabileceği göz önünde bulundurulması gereken bir etkidir.

İyi diferansiye NET olgularının (G1) metastazları az diferansiye NET olgularına (G3) göre daha yoğun Ga^{68} DOTATATE tutulumu göstermektedir. SSTR miktarı diferansiyasyon derecesi ile yakın ilişkilidir.

Ki-67 indeksi ile tümör SUVmax'ı arasında ters yönlü bir ilişki mevcuttur.

Ga^{68} DOTATATE PET/BT görüntüleme NET'lerin tedavi yönetimini etkilemektedir. Tedavi değişikliği en çok G2 ve G3 olgularda görülmektedir. Değişim en fazla cerrahi kararında görülmektedir.

MTK'nın görüntülenmesinde Ga^{68} DOTATATE PET/BT, NET'lerin geneline göre hasta bazlı daha düşük duyarlılığa sahiptir. Ancak lezyon tespitinde duyarlılık NET'lerin geneli ile benzer seviyededir.

MTK görüntülemesinde Ga^{68} DOTATATE PET/BT'de saptanan gerçek pozitif lenf tutulum sayısı ve toplam lezyon sayısı ile kalsitonin düzeyi arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttur. Kalsitonin düzeyi, MTK olgularında lenf nodu metastazı açısından öngördürücü olabilir.

KAYNAKLAR

1. Hofman MS, Kong G, Neels OC, Eu P, Hong E, Hicks RJ. High management impact of Ga-68 DOTATATE (GaTate) PET/CT for imaging neuroendocrine and other somatostatin expressing tumours. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2012;56(1):40–7.
2. Maxwell JE, Howe JR. Imaging in neuroendocrine tumors: an update for the clinician. *Int J Endocr Oncol* [Internet]. 2015;2(2):159–68. Available from: <http://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/ije.14.40>
3. Lubarsch O. Ueber den primären Krebs des Ileum nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberculose. *Arch f pathol Anat*. 1888;(111):280–319.
4. Lye KD, Kidd M, Ph D. A 5-Decade Analysis of 13 , 715 Carcinoid Tumors. 2003;(203).
5. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One Hundred Years After “ Carcinoid ”: Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35 , 825 Cases in the United States. 2018;26(18):3063–72.
6. Deppen SA, Liu E, Blume JD, Clanton J, Shi C, Jones-Jackson LB, et al. Safety and Efficacy of 68Ga-DOTATATE PET/CT for Diagnosis, Staging, and Treatment Management of Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med* [Internet]. 2016;57(5):708–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26769865> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5362940>
7. Öberg K, Castellano D. Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev*. 2011;30(SUPPL. 1):3–7.
8. Hindié E. The netpet score: Combining FDG and somatostatin receptor imaging for optimal management of patients with metastatic well-differentiated neuroendocrine tumors. *Theranostics*. 2017;7(5):1159–63.

9. Zamora V, Cabanne A, Salanova R, Bestani C, Domenichini E, Marmissolle F, et al. Immunohistochemical expression of somatostatin receptors in digestive endocrine tumours. 2010;42:220–5.
10. Srirajaskanthan R, Kayani I, Quigley AM, Soh J, Caplin ME, Bomanji J. The Role of 68Ga-DOTATATE PET in Patients with Neuroendocrine Tumors and Negative or Equivocal Findings on 111In-DTPA-Octreotide Scintigraphy. *J Nucl Med* [Internet]. 2010;51(6):875–82. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.109.066134>
11. AG P. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem* [Internet]. 1969;17(5):303–13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4143745/>
12. Capella C · Heitz P.U · Höfler H · Solcia E · Klöppel G. Revised Classification of Neuroendocrine Tumors of the Lung, Pancreas and Gut. *Digestion*. 1994;55(suppl 3):11–23.
13. LANGLEY K. The Neuroendocrine Concept Today. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;733(1):1–17.
14. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11(1):1–18.
15. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003;97(4):934–59.
16. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after “carcinoid”: Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063–72.
17. Hallet J, Law CHL, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer*.

2015;121(4):589–97.

18. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: The WHO classification. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1014:13–27.
19. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: The current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: An analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer.* 2010;17(4):909–18.
20. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd R V., Suster S. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* [Internet]. 2010;39(6):707–12. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006676-201008000-00002>
21. Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, Klimstra DS, Yao JC. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer.* 2014;120(18):2814–23.
22. Basturk O, Yang Z, Tang L, Hruban R, Adsay N V, McCall CM, et al. The High Grade (WHO G3) Pancreatic Neuroendocrine Tumor Category is Morphologically and Biologically Heterogeneous and Includes Both Well-Differentiated and Poorly Differentiated Neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2016;39(5):683–90.
23. Eisenhofer G, Grebe S, Cheung N-K V. 63 - Monoamine-Producing Tumors [Internet]. Sixth Edit. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics.* Elsevier Inc.; 2018. 1421-1421.e75 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-35921-4.00063-6>
24. Budak Evrim S. Ga-Dotatate Ve 68 Ga-Dotanoc'un Fizyolojik Biyodistribüsyonunun Semikantitatif Değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi*, 2013;
25. Jamali M, Chetty R. Predicting prognosis in gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumors: An overview and the value of Ki-67 immunostaining.

- Endocr Pathol. 2008;19(4):282–8.
26. Pelosi G, Bresaola E, Bogina G, Pasini F, Rodella S, Castelli P, et al. Endocrine tumors of the pancreas: Ki-67 immunoreactivity on paraffin sections is an independent predictor for malignancy: a comparative study with proliferating-cell nuclear antigen and progesterone receptor protein immunostaining, mitotic index, and othe. Hum Pathol. 1996;27(11):1124–34.
 27. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola PD, Lloyd R V, Suster S. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors A Review of Nomenclature , Grading , and Staging Systems. 2010;39(6):707–12.
 28. Öberg K. The Genesis of the Neuroendocrine Tumors Concept: From Oberndorfer to 2018. Endocrinol Metab Clin North Am [Internet]. Elsevier Inc; 2018;47(3):711–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.05.003>
 29. Oberndorfer S. Karzinoide tumoren des Dunndarms. Frankf Z Pathol. 1907;(1):425–32.
 30. Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Endocr Relat Cancer. 2011;18(SUPPL. 1):1–16.
 31. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. Neoplasia (United States) [Internet]. The Authors; 2017;19(12):991–1002. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neo.2017.09.002>
 32. Klöppel G, Rindi G, Anlauf M, Perren A, Komminoth P. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Virchows Arch. 2007;451(SUPPL. 1).
 33. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AKC, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: Contrasting Norway and North America. Cancer. 2008;113(10):2655–64.
 34. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: A

- clinicopathologic study. *Gastroenterology*. 1993;104(4):994–1006.
35. La Rosa S, Inzani F, Vanoli A, Klersy C, Dainese L, Rindi G, et al. Histologic characterization and improved prognostic evaluation of 209 gastric neuroendocrine neoplasms. *Hum Pathol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;42(10):1373–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2011.01.018>
 36. LV D, MR E-B, Z Z, E E, CA M, RT J, et al. The multiple endocrine neoplasia type I gene locus is involved in the pathogenesis of type II gastric carcinoids. *Gastroenterology*. 1997;113(3):773–81.
 37. G R, C B, S R, S LR, M S, E S. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg*. 1996;20(2):168–72.
 38. Klöppel G, Clemens A. The biological relevance of gastric neuroendocrine tumors. *Yale J Biol Med*. 1996;69(1):69–74.
 39. Scherübl H, Cadiot G, Jensen RT, Rösch T, Stölzel U, Klöppel G. Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: Small tumors, small problems? *Endoscopy*. 2010;42(8):664–71.
 40. C B, A F, C A, T D, G C, A G, et al. Aggressive forms of gastric neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type I. *Am J Surg Pathol*. 1997;21(9):1075–82.
 41. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, Rindi G, Kos-Kudla B, Knigge U, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):74–87.
 42. Hoffmann KM, Furukawa M, Jensen RT. Duodenal neuroendocrine tumors: Classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(5 SPEC. ISS.):675–97.
 43. Burke AP, Thomas RM, Elsayed AM, Sobin LH. Carcinoids of the jejunum and ileum: An immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases. *Cancer*. 1997;79(6):1086–93.

44. Ozcan Yildiz, Serdengeçti S. Gastrointestinal neuroendocrine tumors [Internet]. Dr. Anthony Lowel, editor. Neuroendocrine Tumor, Dr. Anthony Lowell (Ed.), ISBN: 978-953-51-0653-1. InTech; 2012. Available from: <http://www.intechopen.com/books/neuroendocrine-tumor/gastrointestinal-neuroendocrine-tumors>
45. Griniatsos J. Appendiceal neuroendocrine tumors: Recent insights and clinical implications. World J Gastrointest Oncol [Internet]. 2010;2(4):192. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-5204/full/v2/i4/192.htm>
46. Strosberg JR, Coppola D, Klimstra DS, Phan AT, Kulke MH, Wiseman GA, et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (High-Grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinomas. Pancreas. 2010;39(6):799–800.
47. Kim JY, Hong S, Ro JY. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. Ann Diagn Pathol [Internet]. Elsevier; 2017;29:11–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2017.04.005>
48. Ro C, Chai W, Yu VE, Yu R. Pancreatic neuroendocrine tumors: Biology, diagnosis, and treatment. Chin J Cancer. 2013;32(6):312–24.
49. Yang R-H, Chu Y-K. Zollinger-Ellison syndrome: Revelation of the gastrinoma triangle. Radiol Case Reports [Internet]. The Authors.; 2015;10(1):827. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1930043315305288>
50. Abamor E, ÇAKIR T, ATASEVER T. Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümör Dışı ve Tiroid Bezi Dışı Nöroendokrin Tümörlerde Galyum-68 İşaretli Somatostatin Analogu Peptidler ile Pozitron Emisyon Tomografi / Bilgisayarlı Tomografi Görüntüleme ve Peptid Reseptör Radyonüklid Tedavi. Türkiye Klin J Nucl Med-Special Top. 2016;2(3):46–55.
51. Pericleous M, Karpathakis A, Toumpanakis C, Lungair H, Reiner J, Marelli L, et al. Well-differentiated bronchial neuroendocrine tumors: Clinical management and outcomes in 105 patients. Clin Respir J. 2018;12(3):1–25.

52. Lehman JM, Gwin ME, Massion PP. Immunotherapy and Targeted Therapy for Small Cell Lung Cancer: There Is Hope. *Curr Oncol Rep. Current Oncology Reports*; 2017;19(7).
53. Marty-Ané C-H, Costes V, Pujol J-L, Alauzen M, Baldet P, Mary H. Carcinoid Tumors of the Lung: Do Atypical Features Require Aggressive Management. *Ann Thorac Surg.* 1995;59:78–83.
54. Phan AT, Öberg K, Choi J, Harrison LH, Hassan MM, Strosberg JR, et al. NANETS Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* [Internet]. 2010;39(6):784–98. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006676-201008000-00008>
55. Hann CL, Forde PM. Lung and Thymic Carcinoids. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2018;47(3):699–709. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.04.011>
56. Mckenney JK. 29 - Adrenal Gland and Other Paraganglia [Internet]. Eleventh E. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology - 2 Volume Set. Elsevier Inc.; 2018. 1190-1221 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-26339-9.00029-9>
57. Maitra A. The Endocrine System. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 2015. p. 1073–139.
58. Black JO, Cajas MM. CHAPTER 22 Immunohistology of Pediatric Neoplasms [Internet]. Fifth Edit. Diagnostic Immunohistochemistry. Elsevier Inc.; 2018. 870-892.e9 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47732-1.00022-2>
59. Schneider DF, Mazeh H, Lubner SJ, Jaume JC, Chen H. Cancer of the Endocrine System [Internet]. Fifth Edit. Abeloff's Clinical Oncology, 5/e. Elsevier Inc.; 2018. 1112-1142.e7 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4557-2865-7.00071-0>
60. Jr SAW. MEDULLARY THYROID CARCINOMA [Internet]. Twenty Fif. Goldman-Cecil Medicine, 2-Volume Set. Elsevier Inc.; 2018. 1662-1664.e2

p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4557-5017-7.00246-4>

61. Zafereo ME, Weber RS. Thyroid Cancer [Internet]. 1st ed. Conn's Current Therapy 2018. Elsevier Ltd.; 2018. 355-359 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-52769-9.00074-X>
62. Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* (80-). 1973;179(4068):77–9.
63. E.P. Krenning, D.J. Kwekkeboom, W.H. Bakker, W.A.P. Breeman, P.P.M. Kooij HYO, Hagen M Van, Postema PTE, Jong M De, Reubi JC, Visser TJ, et al. Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med*. 1993;20(8).
64. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Scheidhauer K, Lewington V, Lebtahi R, Grossman A, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Somatostatin receptor imaging with ¹¹¹In-pentetreotide. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):184–9.
65. BİLİCİ A. Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörlerde Onkolojik Yaklaşım. *Türkiye Klin J Nucl Med-Special Top*. 2016;2(3):10–8.
66. Papotti M, Bongiovanni M, Volante M, Allia E, Landolfi S, Helboe L, et al. Expression of somatostatin receptor types 1-5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors: A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Virchows Arch*. 2002;440(5):461–75.
67. Bushnell DL, Baum RP. Standard Imaging Techniques for Neuroendocrine Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(1):153–62.
68. Kaltsas G, Korbonits M, Heintz E, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, K DEG. Comparison of Somatostatin Analog and Meta- Iodobenzylguanidine Radionuclides in the Diagnosis and Localization of Advanced Neuroendocrine Tumors. 2014;86(2):6–9.
69. Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, Decristoforo C, Araman A, Ozsoy Y, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT imaging in

- the same patient group with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(8):1271–7.
70. Öberg K, U. K, Kwekkeboom D, Perren A. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012AD;23(2):124–30.
 71. Geijer H, Breimer LH. Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours: update on systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(11):1770–80.
 72. Pet-ct NTUG, Naswa N, Sharma P, Gupta SK, Karunanithi S. Dual Tracer Functional Imaging of Gastroenteropancreatic. 2013;00(00):1–8.
 73. Kayani I, Bomanji JB, Groves A, Conway G, Gacinovic S, Win T, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using ⁶⁸Ga-DOTATATE (Dota-DPhe1, Tyr3-octreotate) and ¹⁸F-FDG. *Cancer*. 2008;112(11):2447–55.
 74. Skoura E, Michopoulou S, Mohmaduvesh M, Panagiotidis E, Al Harbi M, Toumpanakis C, et al. The Impact of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT Imaging on Management of Patients with Neuroendocrine Tumors: Experience from a National Referral Center in the United Kingdom. *J Nucl Med* [Internet]. 2016;57(1):34–40. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.115.166017>
 75. Koukouraki S, Strauss LG, Georgoulas V, Eisenhut M, Haberkorn U, Dimitrakopoulou-Strauss A. Comparison of the pharmacokinetics of ⁶⁸Ga-DOTATOC and [¹⁸F]FDG in patients with metastatic neuroendocrine tumours scheduled for ⁹⁰Y-DOTATOC therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33(10):1115–22.
 76. Albanus DR, Apitzsch J, Erdem Z, Erdem O, Verburg FA, Behrendt FF, et al. Clinical value of ⁶⁸Ga-DOTATATE-PET/CT compared to stand-alone contrast enhanced CT for the detection of extra-hepatic metastases in patients with neuroendocrine tumours (NET). *Eur J Radiol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2015;84(10):1866–72. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.06.024>

77. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WAP, Kooij PPM, Oei HY, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe] - and [¹²³I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med*. 1993;20(8):716–31.
78. S LR, Sessa F, Capella C, Riva C, Leone BE, Klersy C, et al. Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endocrine tumours. *Virchows Arch*. 1996;429:323–33.
79. Wild D, Bomanji JB, Benkert P, Maecke H, Ell PJ, Reubi JC, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTANOC and ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT Within Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med* [Internet]. 2013;54(3):364–72. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.112.111724>
80. Boy C, Heusner TA, Poeppel TD, Redmann-Bischofs A, Unger N, Jentzen W, et al. ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT and somatostatin receptor (sst1-sst5) expression in normal human tissue: Correlation of sst2 mRNA and SUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(7):1224–36.
81. Kaemmerer D, Peter L, Lupp A, Schulz S, Sanger J, Prasad V, et al. Molecular imaging with ⁶⁸Ga-SSTR PET/CT and correlation to immunohistochemistry of somatostatin receptors in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(9):1659–68.
82. Rodrigues M, Gabriel M, Heute D, Putzer D, Griesmacher A, Virgolini I. Concordance between results of somatostatin receptor scintigraphy with ¹¹¹In-DOTA-DPhe1-Tyr3-octreotide and chromogranin a assay in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(10):1796–802.
83. Carlinfante G, Baccarini P, Berretti D, Cassetti T, Cavina M, Conigliaro R, et al. Ki-67 cytological index can distinguish well-differentiated from poorly differentiated pancreatic neuroendocrine tumors: a comparative cytohistological study of 53 cases. *Virchows Arch*. 2014;465(1):49–55.

84. Simsek DH, Kuyumcu S, Turkmen C, Sanl Y, Aykan F, Unal S, et al. Can Complementary 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT Establish the Missing Link Between Histopathology and Therapeutic Approach in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors? J Nucl Med [Internet]. 2014;55(11):1811–7. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.114.142224>
85. Panagiotidis E, Alshammari A, Michopoulou S, Skoura E, Naik K, Maragkoudakis E, et al. Comparison of the Impact of ⁶⁸ Ga-DOTATATE and ¹⁸ F-FDG PET/CT on Clinical Management in Patients with Neuroendocrine Tumors. J Nucl Med [Internet]. 2017;58(1):91–6. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.116.178095>
86. Barrio M, Czernin J, Fanti S, Ambrosini V, Binse I, Du L, et al. The Impact of Somatostatin Receptor–Directed PET/CT on the Management of Patients with Neuroendocrine Tumor: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Nucl Med [Internet]. 2017 May;58(5):756–61. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.116.185587>
87. Ambrosini V, Campana D, Bodei L, Nanni C, Castellucci P, Allegri V, et al. 68Ga-DOTANOC PET/CT Clinical Impact in Patients with Neuroendocrine Tumors. J Nucl Med [Internet]. 2010;51(5):669–73. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.109.071712>
88. Yamaga LYI, Cunha ML, Campos Neto GC, Garcia MRT, Yang JH, Camacho CP, et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT in recurrent medullary thyroid carcinoma: a lesion-by-lesion comparison with ¹¹¹In-octreotide SPECT/CT and conventional imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; 2017;44(10):1695–701.
89. Treglia G, Tamburello A, Giovanella L. Detection rate of somatostatin receptor PET in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma: a systematic review and a meta-analysis. Hormones [Internet]. 2018;16(4):362–72. Available from: <http://www.hormones.gr/8712/article/detection-rate-of->

somatostatin-receptor-pet....html

90. Naswa N, Sharma P, Suman S, Lata S, Kumar R, Malhotra A, et al. Prospective evaluation of ^{68}Ga -DOTA-NOC PET-CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma: Comparison with ^{18}F -FDG PET-CT. Nucl Med Commun. 2012;33(7):766–74.
91. Ozkan ZG, Kuyumcu S, Uzum AK, Gecer MF, Ozel S, Aral F, et al. Comparison of ^{68}Ga -DOTATATE PET-CT, ^{18}F -FDG PET-CT and $^{99\text{mTc}}$ -(V)DMSA scintigraphy in the detection of recurrent or metastatic medullary thyroid carcinoma. Nucl Med Commun. 2015;36(3):242–50.
92. Conry BG, Papathanasiou ND, Prakash V, Kayani I, Caplin M, Mahmood S, et al. Comparison of ^{68}Ga -DOTATATE and ^{18}F -fluorodeoxyglucose PET/CT in the detection of recurrent medullary thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37(1):49–57.
93. Moley JF, Debenedetti MK, Dilley WG, Tisell LE, Wells SA. Surgical management of patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer. J Intern Med. 1998;243(6):521–6.
94. Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(4):2029–34.

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı: Selman Süreyya SUNGUR

Doğum Tarihi:03.10.1988

Doğum Yeri:BOLU

Uyruğu: T.C, KKTC

Medeni Durum:Evli

İletişim adresi:dr.selmansungur@hotmail.com

Telefon: 05545901799

Yabancı dili: İngilizce

Eğitim Durumu

1995-2002 Sultan Akın İlköğretim Okulu'na gittim.

2001-2002 Özel Yıldırım Han İlköğretim Okulu'ndan mezun oldum.

2002-2005 Niğde Fen Lisesi'ni bitirdim.

2005-2012 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi tamamladım.

2012-2013 Eyüp Devlet Hastanesi Acil Servisi'nde pratisyen hekim olarak mecburi hizmetimi yaptım(13 ay).

2014-2018 İstanbul SBÜ Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniğinde ihtisasıma devam etmekteyim.

Katıldığım Bilimsel Toplantılar

Nükleer Kardiyoloji Sempozyumu, 12-13 Aralık 2014 *Katılım*

27.Ulusal Nükleer Tıp Kongresi, 01-05 Nisan 2015 *Katılım*

Nükleer Tıp Sempozyumu, 12-13 Kasım 2016 *Katılım*

Nükleer Tıp PET-MR Kursu, 28 Mayıs 2016 *Katılım*

29. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi, 10-14 Mayıs 2017 *Katılım*

Tiroid Hastalıkları Sempozyumu ve Tiroid US Kursu, 18-19 Kasım 2017 *Katılım*

Türkiye Nükleer Tıp Derneği Nükleer Tıp Okulu Seminerleri, 8-11 Şubat 2018
Katılım

30. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi, 11-15 Nisan 2018 *Katılım*



EKLER

EK-1: Etik Kurul Karar Belgesi



T.C.
İSTANBUL VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi



Sayı : 48670771-514.10
Konu : Etik kurul

Sayın DOÇ.DR. TAMER ÖZÜLKER
Nükleer Tıp Kliniği Eğitim Sorumlusu

Kliniğinizde yürütmeyi planladığınız 'Galyum-68 Dotate Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi Görüntülemenin Nöroendokrin Tümörlerin Tanısına ve Tedavi Yaklaşımına Etkisinin Retrospektif Olarak İncelenmesi ' isimli çalışmanız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 20.03.2018 tarihli toplantısında incelenmiş olup, alınan 861 sayılı karara göre etik açıdan uygun bulunmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır.
Ziya SALTURK
Doç.Doktor

EKLER:
1 adet karar evrakı



Darülaceze cad. no:25 Şişli/İSTANBUL

Faks No:02123145588

e-Posta:keziban.tokgoz@saglik.gov.tr İnt.Adresi: etikkurul@okmeydani.gov.tr

Bilgi için:Keziban TOKGÖZ

Unvan:HEMŞİRE

Telefon No:02123145588

Evrakın elektronik imzalı suretine <http://e-belge.saglik.gov.tr> adresinden 717be4cb-5481-43fb-a66e-517a50e63d44 kodu ile erişebilirsiniz.
Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Galyum-68 Dotatate Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi Görüntülemenin Nöroendokrin Tümörlerin Tanısına ve Tedavi Yaklaşımına Etkisinin Retrospektif Olarak İncelenmesi
	861

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Darülaceze Cad. No:25 Şişli/İSTANBUL
	TELEFON	0(212)314 55 88
	FAKS	
	E-POSTA	etikkurul@okmeydani.gov.tr

	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Tamer ÖZÜLKER			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nükleer Tıp Kliniği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ ADI SOYADI UNVANI				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒ Retrospektif		
Diğer ise belirtiniz:					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanı

Doç. Dr. Ziya SALTÜRK İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Galyum-68 Dotatate Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi Görüntülemenin Nöroendokrin Tümörlerin Tanısına ve Tedavi Yaklaşımına Etkisinin Retrospektif Olarak İncelenmesi
	861

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	13.03.2018	01	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	13.03.2018	01	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 861	Tarih: 20.03.2018		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

Etik Kurul Başkanı

Doç. Dr. Ziya SALTÜRK İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Galyum-68 Dotatate Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi Görüntülemenin Nöroendokrin Tümörlerin Tanısına ve Tedavi Yaklaşımına Etkisinin Retrospektif Olarak İncelenmesi
	861

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKAN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Ziya SALTÜRK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Doç. Dr. Ziya SALTÜRK	KBB HASTALIKLARI	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Emine TÜRKKAN	ÇOCUK HEMATOLOJİ	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Ö. Emek KOCATÜRK	DERMATOLOJİ	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Ayşin ERSOY	ANESTEZİ VE REANIMASYON	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Nermin GÜREL	FARMAKOLOJİ	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Müge ÖNER TAMAM	DEONTOLOG	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Av. İnci EKİN	AVUKAT	İSTANBUL İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Berrin HÜNER	FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Bilgivar KAYA	İÇ HASTALIKLARI	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H. (EMEKLİ)	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Haluk ÇABUK	ORTOPEDİ	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Cem ASLAN	HALK SAĞLIĞI UZMANI	ÇATALCA TOPLUM SAĞLIĞI MERKEZİ	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Sadrettin PENÇE	FİZYOLOG	SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ	E ☐ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☒	
Dursun ÜNAL	SİVİL VATANDAŞ		E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı

Doç. Dr. Ziya SALTÜRK İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.