

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Tıp Fakóltesi
Patoloji Anabilim Dalı

GASTROENTEROPANKREATİK VE AKCİĞER
NÖROENDOKRİN NEOPLAZİLERİNDE CDX2, TTF-1
VE CLAUDİNLERİN TÜMÖR DİFERANSİYASYONU
VE ORGAN KÖKENİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emine Bilge AYNİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mine GÜLLÜOĞLU

İSTANBUL

2017

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

GASTROENTEROPANKREATİK VE AKCİĞER
NÖROENDOKRİN NEOPLAZİLERİNDE CDX2, TTF-1
VE CLAUDİNLERİN TÜMÖR DİFERANSİYASYONU
VE ORGAN KÖKENİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emine Bilge AYNİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mine Güllüoğlu

İSTANBUL

2017

Bu tez çalışması İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.
(Proje No: 20435)

TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'ndaki eğitim sürecimde ilgi, destek ve deneyimlerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Ekrem Yavuz olmak üzere, bilgi ve mesleki tecrübelerini sabırla aktaran tüm hocalarım ve uzmanlarıma,

tezimin ve eğitimimin her aşamasında bana destek olup, birebir ilgilenen değerli hocam, tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Mine GÜLLÜOĞLU'na, destek ve ilgisini hep hissettiğim danışman hocam Sn. Prof. Dr. Işın Kılıçaslan'a, istatistiksel değerlendirme ve tez sürecindeki kıymetli yardım ve katkılarından dolayı Sn. Doç. Dr. Yasemin ÖZLÜK'e,

parafin blok kesitlerinin hazırlanmasında özveri ile çalışan Sn. Mehmet Ali DOĞAN'a, immünohistokimyasal çalışmalar süresince titizlikle çalışan Sn. Fatma AY, Sn. Jülide HOCAOĞLU ve Sn. Serap TÜRKEL'e ve arşiv çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Sn. Necati ÜZÜM ve Sn. Balabey KALAÇAY'a ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm patoloji çalışanlarına,

birlikte başladığımız uzmanlık yolculuğumuzda, özellikle de tez sürecinde destek ve yardımını esirgemeyen başta değerli arkadaşım Sn. Dr. Neslihan BERKER'e, bu yolculuğa başlarken tecrübe ve önerilerinden faydalandığım, uzman olup aramızdan ayrılan arkadaşlarım ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum bütün asistan arkadaşlarıma,

eğitim hayatım boyunca her zaman desteğini ve manevini gücünü yanımda hissettiğim annem ve sevgili aileme, sevgi ve sabrını bana hep hissettiren değerli eşime ve varlığı gücüme güç katan, henüz aramızda olmayan minik bedene sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Emine Bilge AYNI

2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	V
GRAFİK LİSTESİ	VI
RESİM LİSTESİ	VII
KISALTMALAR.....	VIII

BÖLÜM I

I. ÖZET	1
I. ABSTRACT	3

BÖLÜM II

I. GİRİŞ.....	5
II. GENEL BİLGİLER.....	7
NÖROENDOKRİN HÜCRE SİSTEMİ.....	7
NÖROENDOKRİN BELİRTEÇLER	8
NÖROENDOKRİN NEOPLAZİLER.....	8
A. Terminoloji ve Sınıflama.....	9
B. İyi diferansiye Nöroendokrin Neoplaziler	13
B.1. Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörler	13
B.1.a . Epidemiyoloji-Klinik özellikler	13
B.1.b. Patolojik Özellikler	14
B.1.c. Moleküler Biyoloji ve Genetik.....	14
B.1.d. Prognostik belirteçler	15
B.1.e. Tedavi	15
B.1.f. Özofagusun Nöroendokrin Tümörleri.....	16
B.1.g. Midenin Nöroendokrin Tümörleri	16
B.1.h. İnce barsağın Nöroendokrin Tümörleri	16
B.1.j. Kolorektal Nöroendokrin Tümörler	18
B.1.k. Apendiksin Nöroendokrin Tümörleri.....	18
B.1.l. Pankreasın Nöroendokrin Tümörleri	19
B.2. Pulmoner Nöroendokrin Tümörler	20
B.2.a. Epidemiyoloji-Klinik özellikler:.....	20
B.2.b. Patolojik Özellikler	21

III

B.2.c. Moleküler Biyoloji ve Genetik:	21
B.2.d. Prognoz-Sağkalım-Tedavi:.....	22
C. Az diferansiye Nöroendokrin Neoplaziler.....	22
C.1. Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Karsinomlar	22
C.1.a. Epidemiyoloji-Klinik özellikler.....	22
C.1.b. Patolojik özellikler.....	22
C.1.c. Moleküler biyoloji ve Genetik	23
C.1.d. Prognoz-Sağkalım	23
C.1.e. Tedavi	23
C.1.f. Özofagus-Mide-İnce barsak-Kolorektal-Apendiks Nöroendokrin Karsinomları	23
C.1.g. Pankreasın Nöroendokrin Karsinomları	24
C.2. Pulmoner Nöroendokrin Karsinomlar	24
C.2.a. Epidemiyoloji-Klinik özellikler.....	24
C.2.b. Patolojik özellikler.....	25
C.2.c. Moleküler Biyoloji ve Genetik.....	25
C.2.d. Prognoz-Sağkalım-Tedavi	25
D. Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Neoplazilerde Radyoloji ve Evreleme.....	26
E. Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Neoplazilerde Gradlama Yöntemleri	26
E.1. Mitoz Sayımı.....	26
E.2. Ki67 Proliferasyon İndeksinin Belirlenmesi.....	27
F. Metastatik Nöroendokrin Neoplaziler.....	27
G. Araştırmada Kullanılan İmmünohistokimyasal Belirteçler İle İlgili Genel Bilgiler	28
G.1. CDX2 (Caudal type Homeobox 2).....	28
G.2. TTF-1 (Tiroid Transkripsiyon Faktörü-1).....	29
G.3. Claudin-3, Claudin-4 ve Claudin-7	29

BÖLÜM III

GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
I. Çalışma Olgularının Belirlenmesi ve Hazırlanması	31
II. İmmünohistokimyasal Yöntem.....	31
II.A. CDX2 ile immünohistokimyasal boyama.....	32
II.B. TTF-1 ile immünohistokimyasal boyama	32
II.C. Claudin-3, 4, 7 ile immünohistokimyasal boyama	32
III. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	33
III.A. Kromogranin A ve Sinaptofizin	34
III.B. CDX2 ve TTF-1.....	34

IV

III.C. Claudin-3, 4, 7	34
III.D. Ki67 proliferasyon indeksinin belirlenmesi	34
III.E. Graslama.....	35
IV. Biyoistatistiksel Analiz	35

BÖLÜM IV

BULGULAR	36
I. GENEL VERİLER.....	36
II. İMMÜNHİSTOKİMYASAL İNCELEME SONUÇLARI	38
II.A. Kromogranin A:.....	38
II.B. Sinaptofizin:.....	41
II.C. TTF-1	42
II.D. CDX2:.....	43
II.E. Claudin-3, 4, 7.....	48

BÖLÜM V

TARTIŞMA	59
-----------------------	-----------

BÖLÜM VI

SONUÇLAR	67
-----------------------	-----------

BÖLÜM VII

RESİMLER	69
-----------------------	-----------

BÖLÜM VIII

KAYNAKLAR.....	73
ÖZGEÇMİŞ.....	88

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Gİ kanal ve pankreastaki nöroendokrin hücrelerin dağılımı	7
Tablo 2: DSÖ 2010 sınıflamasının önceki sınıflamalarla karşılaştırması.....	10
Tablo 3: GEPNEN sınıflaması	11
Tablo 4: DSÖ 2017 PanNEN sınıflaması.....	12
Tablo 5: Çalışmada kullanılan immünohistokimyasal belirteçlere ait ayrıntılı bilgiler.....	33
Tablo 6: Primer ve metastatik NENlerdeki organ dağılımı	36
Tablo 7: NENlerde grad ve organ dağılımı.....	37
Tablo 8: Tüm NET ve NEKlerdeki cinsiyet dağılımı ve ortalama yaşlar	37
Tablo 9: Primer ve metastatik NETlerdeki cinsiyet dağılımı ve ortalama yaşlar	38
Tablo 10: Primer NET grubunda kromogranin A negatifliğinin tümörün rektum kökenini öngörme değerleri	41
Tablo 11: Primer ve metastatik NETlerde CDX2 ekspresyonunun organlara göre dağılımı... ..	44
Tablo 12: Primer NET grubunda CDX2 pozitifliğinin Gİ kanal ve GEP kökenini öngörme değerleri.....	45
Tablo 13: Metastatik NET grubunda CDX2 pozitifliğinin Gİ kanal kökenini öngörme değerleri.....	46
Tablo 14: Jejunoileum-apendiks kökenli NETler ve diğer organ kökenli NETlerde CDX2 ekspresyon yüzdeleri	47
Tablo 15: Primer ve metastatik NET grubunda CDX2 pozitifliğinin jejunoileum-apendiks kökenini öngörme değerleri	47
Tablo 16: Claudin-3, 4 ve 7 negatifliği gösteren olgu dağılımları	48
Tablo 17: NET ve NEKlerde ortalama claudin skorları.....	48
Tablo 18: Tümör gradına göre ortalama claudin skorları	50
Tablo 19: Pulmoner NET ve NEKlerde ortalama claudin skorları	51
Tablo 20: Primer NETlerde claudin-3, 4 ve 7 ortalama skorlarının köken dağılımları	52
Tablo 21: Pulmoner NET ve GEPNETlerde claudin-3, 4 ve 7 ortalama skorları.....	53
Tablo 22: Primer Gİ kanal NETlerinin claudin-3, 4 ve 7 ortalama skorları	54
Tablo 23: Foregut, midgut, hindgut kökenli NETlerde ortalama claudin skorları.....	55
Tablo 24: Primer NET olgularında claudin ekspresyon patern dağılımları	56

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Primer NETlerde Kromogranin A ekspresyonu	38
Grafik 2: Foregut, midgut ve hindgut kaynaklı primer NETlerde kromogranin A ekspresyonu	39
Grafik 3: Primer Gİ kanal NETlerinde kromogranin A ekspresyonu	40
Grafik 4: Primer akciğer, Gİ kanal ve pankreas NETlerinde kromogranin A ekspresyonu	40
Grafik 5: Pulmoner NET ve NEKlerde TTF-1 ekspresyonu karşılaştırması	43
Grafik 6: Primer NETlerde CDX2 ekspresyonu	44
Grafik 7: Foregut, midgut ve hindgut kökenli NETlerde CDX2 ekspresyonu	45
Grafik 8-10: Tüm NET ve NEKlerde claudin skor karşılaştırmaları	49
Grafik 11-13: Gradlar arası claudin skor karşılaştırmaları	50
Grafik 14-15: Pulmoner NET ve NEKlerde claudin-3 ve 4 skor karşılaştırması	51
Grafik 16-18: Primer NETlerde claudin-3, 4 ve 7 skor dağılımları	52
Grafik 19-21: Pulmoner NETler ve GEPNETlerde claudin skor karşılaştırması	53
Grafik 22-23: Primer Gİ kanal NETlerinde claudin-4 ve 7 skor karşılaştırması	54
Grafik 24-26: Foregut, midgut, hindgut kökenli NETlerde claudin skor karşılaştırması	55

RESİM LİSTESİ

Resim 1-2: Akciğer tipik karsinoid tümörü: Solid ve trabeküler paternde gelişim (İTF Patoloji Prot no: 25601-16, H-E, x40-x200).....	69
Resim 3: Apendiks NET'i: Musküler tabaka ve periapendisyel yumuşak dokuda nöroendokrin hücre grupları (İTF Patoloji Prot no: 20902-12, H-E, x40).....	69
Resim 4: Duodenal NET: Trabeküler gelişim paterni (İTF Patoloji Prot no: 8010-13, H-E, x100).....	69
Resim 5: Pankreatik NET: Trabeküler gelişim paterni (İTF Patoloji Prot no: 16739-14, H-E, x40).....	69
Resim 6: Duodenal NET: Tuz-biber kromatine sahip uniform görünümlü hücreler (İTF Patoloji Prot no: 23161-12, H-E, x400)	69
Resim 7-8: Karaciğere metastatik NEK: Yüksek mitotik aktivite içeren, belirgin yapısal patern göstermeyen nöroendokrin karsinom (Mitotik figürler okla gösterilmiştir.) (İTF Patoloji Prot no: 36634-09, H-E, x200-x400).....	70
Resim 9: Karaciğere metastatik NET, kromogranin A pozitifliği (İTF Patoloji Prot no: 5134-10, kromogranin A, x200)	
Resim 10: Rektal NET, sinaptofizin pozitifliği (İTF Patoloji Prot no: 6566-13, sinaptofizin, x200).....	70
Resim 11: Akciğer tipik karsinoid tümörü, TTF-1 pozitifliği (İTF Patoloji Prot no: 9892-15, TTF-1, x400)	70
Resim 12: Karaciğere metastatik NEK, TTF-1 pozitifliği (İTF Patoloji Prot no: 28295-10, TTF-1, x400)	70
Resim 13: Karaciğere metastatik NET, CDX2 boyanması (İTF Patoloji Prot no: 36087-08, CDX2, x200)	71
Resim 15: İnce barsak NET'i, membranöz boyanma (skor 7) (İTF Patoloji Prot no: 24576-14, claudin-3, x100)	71
Resim 17: Akciğer karsinoid tümörü, sitoplazmik boyanma (skor 7) (İTF Patoloji Prot no: 26145-15, claudin-4, x200)	
Resim 18: Pankreatik NET, membranöz ve sitoplazmik boyanma (skor 6) (İTF Patoloji Prot no: 39704-13, claudin-4, x200)	71
Resim 19: Pankreatik NET, membranöz boyanma (skor 5) (İTF Patoloji Prot no: 16739-14, claudin-7, x200)	
Resim 20: Apendiks NET, membranöz ve sitoplazmik boyanma (skor 6) (İTF Patoloji Prot no: 27169-11, claudin-7, x400)	72

KISALTMALAR

DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
NEN:	Nöroendokrin Neoplazi
NET:	Nöroendokrin Tümör
NEK:	Nöroendokrin Karsinom
GEP:	Gastroenteropankreatik
Gİ:	Gastrointestinal
Pan:	Pankreatik
BBA:	Büyük Büyütme Alanı
ENETS:	Avrupa Nöroendokrin Tümörler Derneği
AJCC:	Avrupa Birleşik Kanser Komitesi
EC:	Enterokromaffin
ECL:	Enterokromaffin benzeri
H-E:	Hematoksilen-Eozin

BÖLÜM I

I. ÖZET

Gastroenteropankreatik ve Akciğer Nöroendokrin Neoplazilerinde CDX2, TTF-1 ve Claudinlerin Tümör Diferansiyasyonu ve Organ Kökeni ile İlişkisi

Amaç: Karaciğere metastatik bir nöroendokrin neoplazi (NEN) ile karşılaşıldığında, nöroendokrin kökenin immünohistokimyasal belirteçlerle doğrulanmasının yanı sıra, köken aldığı organı da saptamak hastanın klinik yönetimi açısından önem taşımaktadır. TTF-1 ve CDX2 bu amaçla kullanılan immünohistokimyasal belirteçler olup, son yıllarda hücrelerarası epitelyal bağlantı proteinleri olan claudinlerin de NENlerdeki ekspresyonunun organ kökenine göre farkları bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, primer ve karaciğere metastatik Gİ kanal, pankreas ve akciğer NEN olgularında, bu belirteçlerin primer odağı belirlemedeki yerini ve tümör gradı ile olan ilişkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2006-2016 yılları arasında tanı almış, primer NEN içeren ince barsak, apendiks, rektum, pankreas, akciğer ve metastatik NEN içeren karaciğer iğne biyopsi ve rezeksiyon materyalleri arşiv kayıtlarından derlenip, toplam 136 adet olgu çalışma kapsamına alındı. Primer ve metastatik toplam 113 nöroendokrin tümör (NET) ve 23 nöroendokrin karsinom (NEK) olgusu üzerinde kromogranin A, sinaptofizin, CDX2, TTF-1 ve claudinlerin (3,4,7) ekspresyonu immünohistokimyasal olarak değerlendirildi.

Bulgular: Toplam 113 NET olgusunun 106'sı (%93.8) kromogranin A ile pozitif sonuç verdi. Kromogranin A negatif olan 7 olgunun 6'sı (%85.7) rektum, 1'i (%14.2) ince barsak kaynaklı idi. İyi diferansiye morfolojideki bir NEN'de kromogranin A negatifliğinin, tümörün rektum kökenli olduğunu işaret etmedeki özgüllüğünün %98.5 olduğu saptandı. Hiçbir gastroenteropankreatik NET olgusunda (n=61) TTF-1 ekspresyonu izlenmezken, 19 adet pulmoner NET'in sadece 3'ünde (%15.7) TTF-1 ekspresyonu izlendi. TTF-1'in pulmoner NETler için yüksek özgüllüğe ancak düşük duyarlılığa sahip olması nedeniyle metastatik bir NET olgusunda TTF-1 negatifliğinin tümörün akciğer kökenini dışlamaya yeterli olmayacağı kanısına varıldı. Pulmoner kaynaklı NEKlerde ise %69.2 oranında TTF-1 pozitifliği saptandı.

CDX2 pozitiflik oranı Gİ kanal, pankreas ve pulmoner kaynaklı NETlerde sırasıyla %62.9, %26.9 ve %0 idi. En yüksek pozitiflik oranının jejunioileum-apendiks kaynaklı NETlerde (%95) olduğu belirlendi. CDX2 özellikle midgut kökenli NETlerde yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip bir belirteç olarak saptandı. NEK olgu grubunda NETlerden daha yüksek ortalama claudin-3 ve 4 skorları izlendi. Claudin-7 ortalama skorları ise NET grubunda NEKlerden daha yüksek idi. Rektum/hindgut kökenli NETlerde yüksek claudin 3, 4 ve 7 ortalama skorları saptandı. NETlerde ve NEKlerde claudin ekspresyon skor ve paternlerinin organ kökenini işaret etmede anlamlı ilişkisi bulunmadı.

Sonuç: Rektal NETlerde yüksek oranda saptadığımız kromogranin A negatifliği, iyi diferansiye morfolojideki nöroendokrin tümörlere yaklaşımda rektum kaynağını işaret etmesi açısından akılda bulundurulmalıdır. TTF-1 ekspresyonunun özellikle pulmoner kaynaklı NETlerde düşük oranda görülmesi, bu belirtecin akciğer kaynağını öngörmeye etkin olmadığını göstermiştir. CDX2'nin jejunioileum-apendiks kaynaklı NETlerde güvenilir bir pozitif belirteç olarak kullanılabileceği ancak özgüllüğünün yüksek olmadığı izlendi. NET ve NEKler arasında yüksek claudin ekspresyon farklarının saptanması nedeniyle, claudin-3, 4 ve 7'nin tümör diferansiyasyonu ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Diğer taraftan organ kökenine yönelik claudin ekspresyon farklılığı saptanmadı.

I. ABSTRACT

Impact of Tumour Differentiation and Organ of Origin on CDX2, TTF-1 And Claudin Immunoexpressions in Gastroenteropancreatic and Pulmonary Neuroendocrine Neoplasms

Aim: In clinical approach to a metastatic neuroendocrine neoplasia (NEN), it is important to confirm the neuroendocrine character as well as the primary origin of the neoplasia when pathologist is confronted with a metastatic NEN. TTF-1 and CDX2 are two immunohistochemical markers which are used for detecting organ of origin in metastatic NENs. Recently epithelial intercellular adhesion proteins, claudins are known to be expressed by NENs in different levels according to organ of origin. We aim to investigate the impact of these markers in detecting the organ of origin of metastatic NENs and the relationship between these markers and tumour grade.

Materials and Methods: A total of 136 cases (113 primary and metastatic neuroendocrine tumours (NET) and 23 neuroendocrine carcinomas (NEC) of small intestines, appendix, rectum, pancreas and lung) which had been diagnosed in Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, the Department of Pathology between 2006-2016. Immunohistochemical studies were carried out on 113 primary and metastatic NETs and 23 NECs using chromogranin A, synaptophysin, CDX2, TTF-1, claudin-3, 4 and 7.

Results: Hundred and six (93.8%) NET cases out of 113 were positive for chromogranin A. Seven cases were negative for chromogranin A and 6 (85.7%) of them were rectal and one (14.2%) was small intestinal NETs. The specificity of chromogranin A negativity in a well differentiated NEN to indicate rectal origin was found to be 98.5%. None of the gastroenteropancreatic NETs (n=61) showed TTF-1 expression, and only three (15.7%) pulmonary NETs out of 19 were positive for TTF-1. Although specificity of TTF-1 is high in showing pulmonary origin in NETs, its sensitivity was low. It seems that TTF-1 negativity in a NET metastasis was not adequate to rule out the possibility of pulmonary origin. NECs of pulmonary origin, on the other hand, showed TTF-1 immunoexpression in 69.2% of cases. CDX2 immunopositivity rates in NETs of gastrointestinal tract, pancreas and pulmonary origin was 62.9%, 26.9% and 0%, respectively. It was detected that CDX2 had high sensitivity and specificity for NETs of midgut origin. Mean claudin-3 and 4 scores were

higher in NECs than NETs while claudin-7 scores were higher in NETs than NECs. The NETs of rectum/hindgut origin were found to have higher claudin-3, 4 and 7 scores. No relationship was detected between claudin expression scores and patterns and organ of origin in both NECs and NETs.

Conclusion: Chromogranin A negativity in neuroendocrine neoplasms of well differentiated morphology might indicate rectal origin and this should be considered in diagnostic approach to NETs of unknown origin. Low TTF-1 expression rate in pulmonary NETs showed that this marker is not suitable to indicate pulmonary origin in these tumours. We also showed that CDX2 is a reliable marker to point out jejunoileum and appendix origin in NETs, however its specificity was not high. Claudin expression differences between NETs and NECs were detected and it was speculated that there might be a relationship between tumour differentiation and claudin expressions of NENs. On the other hand, we did not find any relationship between claudin expressions and organ of origin.

BÖLÜM II

I. GİRİŞ

Nöroendokrin neoplaziler, vücutta pek çok sistem ve organda bulunan nöroendokrin hücrelerden kaynaklanan, nadir görülen heterojen bir neoplazi grubudur. Farklı organlardan kaynaklı nöroendokrin neoplaziler genel olarak benzer morfolojik yapıya sahiptir. Ancak bu tümörlerin klinik ve biyolojik davranışları uniform olmadığı gibi, metastaz eğilimleri ve sağkalım oranları da farklıdır (1).

Gastrointestinal sistem ve akciğer kaynaklı nöroendokrin neoplaziler iyi diferansiye nöroendokrin neoplazi ve az diferansiye nöroendokrin neoplazi olarak iki gruba ayrılır. Her iki gruptaki tümörlerin de metastaz yapma potansiyeli bulunmaktadır. Metastaz yapmış nöroendokrin neoplazilerde tedavi hem metastatik hem de primer odağın cerrahi ya da onkolojik tedavisi şeklindedir. Bu yüzden metastatik nöroendokrin neoplazilerde primer odağın belirlenmesi önem taşımaktadır (1).

Karaciğer nöroendokrin tümör metastazlarının en sık görüldüğü organlardan biridir. Karaciğere metastaz yapmış, primer odağı klinikte bilinmeyen nöroendokrin neoplazilerde akciğer/gastrointestinal sistem kökeninin ayrımında CDX2 ve TTF-1 immünohistokimyasal belirteçlerinin kullanımına yönelik çalışmalar mevcuttur (2,3). Ancak bu antikorların sınırlı yararı olduğu bilinmektedir. Örneğin gastrointestinal kanal kaynaklı nöroendokrin tümörlerde CDX2 ile immünreaktivite bilinen bir özellik olmasına karşın, pankreas kökenli nöroendokrin tümörlerde de pozitivite bildirilmiştir (1,4). TTF-1 akciğer nöroendokrin tümörlerinde immünohistokimyasal olarak pozitif olmasına karşın (3), akciğer dışı nöroendokrin tümörlerde de pozitif olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (5,6).

Son yıllarda, hücrelerarası epitelyal bağlantı proteinleri olan claudinlerin pek çok tümörün (meme, prostat, over, mide, vb.) karsinogenezisinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Nöroendokrin neoplazilerde claudin ekspresyonu üzerine kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda claudin ekspresyonlarının organ kökenine göre farkları bildirilmiştir (7–10).

Bu çalışmadaki amacımız; primer ya da metastatik nöroendokrin neoplazi içeren ince barsak, apendiks, rektum, pankreas, akciğer ve karaciğer eksizyon ve iğne biyopsi materyallerinde immünhistokimyasal yöntemle CDX2, TTF-1, claudin-3, claudin-4 ve claudin-7 ekspresyonlarını değerlendirmek ve elde edilen verilerin metastatik nöroendokrin neoplazilerde organ kökenini belirlemeye yönelik etkinliklerini ve tümör gradı ile olan ilişkilerini saptamaktır.



II. GENEL BİLGİLER

NÖROENDOKRİN HÜCRE SİSTEMİ

Nöroendokrin hücreler tüm vücutta yaygın halde bulunan, endokrin hücre fonksiyonlarının yanı sıra, otokrin, parakrin ve lokal nöromodülatör etkileri olan hücrelerdir. Ultrastrüktürel düzeyde nörosekretuar granüller içerirler. Bazılarında nöron benzeri hücre uzantıları bulunur. Klasik endokrin hücre ve nöral hücre özellikleri taşırlar. Nöroendokrin terimi, bu hücrelerin tiroid, adrenal ve pituiter glandlardaki endokrin hücrelerden ayrımları için tercih edilir (11).

Gastrointestinal (Gİ) kanal ve pankreatobiliyer sistemdeki nöroendokrin hücreler vücuttaki en büyük endokrin sistemi oluşturur. Gİ sistemde 30'dan fazla peptid hormon ve bioamin üretiminden sorumlu olan en az 17 farklı hücre grubu bulunur (12). Gİ sistemdeki nöroendokrin hücre tipleri, ürettikleri hormonlar ve organ dağılımları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Gİ kanal ve pankreastaki nöroendokrin hücrelerin dağılımı

Hücre tipi	Üretilen hormon	Lokalizasyon
α	Glukagon	Pankreas, mide (n)
β	İnsülin	Pankreas
δ (D)	Somatostatin	Mide, ince barsak, pankreas, apendiks, kolorektum
EC	Serotonin	Mide, ince barsak, pankreas, apendiks, kolorektum
ECL	Histamin	Mide
G	Gastrin	Mide, duodenum, pankreas (n)
Gr	Ghrelin	İnce barsak, apendiks, kolon
GIP	GIP/Xenin	İnce barsak, rektum
I	Kolesistokinin	İnce barsak
L	Glukagon like peptid 1, peptid YY	İnce barsak, rektum
M	Motilin	İnce barsak
N	Nörotensin	İnce barsak
P/D1	-	Mide, ince barsak, pankreas
PP	Pankreatik polipeptid	Pankreas, duodenum (n)
S	Sekretin/5-HT	İnce barsak, pankreas
VIP	Vazoaktif intestinal peptid	Mide, pankreas, ince barsak, apendiks, kolorektum
X	Aminlin	Mide

n: Neonatal ve fetal dönem, EC: Enterokromaffin, ECL: Enterokromaffin benzeri
Langenbecks Arch Surg (2011) 396:273–298.

Gİ kanaldaki nöroendokrin hücreler mukoza hücrelerinin %1'inden azını oluşturur ve glandular epitel hücrelerinin yüzeyinde ya da tabanında bulunurlar (13).

Pankreasta da nöroendokrin hücreler pankreas hacminin %1-2'sini oluşturur. Pankreasta en sık görülen nöroendokrin hücre tipi insülin üreten β hücreleridir ve bunlar tüm Langerhans adalarındaki hücrelerin %60-80'ini oluşturur. Kalan kısmı ise glukagon üreten α hücreleri, somatostatin üreten δ hücreleri ve PP (pankreatik polipeptid) üreten endokrin hücrelerden oluşur (13,14).

Akciğerde nöroendokrin hücreler Kulchitzky hücresi olarak isimlendirilen, bronş ve bronşiyol epitelinde yerleşmiş silyasız, oval-yuvarlak hücrelerdir. Tek tek hücreler şeklinde ya da 'nöroendokrin body' olarak tanımlanan 4-10 hücreden oluşan küçük hücre kümeleri halinde bulunurlar (15,16).

NÖROENDOKRİN BELİRTEÇLER

Gİ kanal ve pankreastaki nöroendokrin hücreler sinaptofizin, kromogranin A, CD56/NCAM1, Leu7/B3GAT1, PGP9.5 (protein gen product 9.5) ve NSE (nöron spesifik enolaz) gibi nöroendokrin belirteçleri eksprese ederler. Sinaptofizin en sensitif, kromogranin A en spesifik belirteçtir. Diğer belirteçlerin düşük spesifitelerinden dolayı rutin pratikte sadece sinaptofizin ve kromogranin A kullanımı önerilmiştir (17).

Akciğerdeki nöroendokrin hücreler de değişken oranlarda sinaptofizin, kromogranin A ve CD56 eksprese ederler (18).

NÖROENDOKRİN NEOPLAZİLER

Nöroendokrin neoplaziler (NEN) vücudun farklı bölgelerinde yerleşimli nöroendokrin hücrelerden kaynaklanan, nadir görülen heterojen bir tümör grubudur. Neoplastik hücreler primer lokalizasyon ve diferansiyasyon derecesinden bağımsız olarak 'nöral ve endokrin diferansiyasyon' özelliklerini paylaşırlar (19).

NENler iyi diferansiye ve az diferansiye olarak iki gruba ayrılır. İyi diferansiye NENler ‘nöroendokrin tümör (NET)’ ya da ‘karsinoid’ olarak, az diferansiye NENler ‘nöroendokrin karsinom (NEK)’ olarak adlandırılır. NEKlerin ‘küçük hücreli NEK’ ve ‘büyük hücreli NEK’ olmak üzere iki alt tipi bulunur (20,21).

A. Terminoloji ve Sınıflama

NENlerin terminolojisi her zaman problemli olmuştur. İlk olarak 1907 yılında Oberndorfer ince barsakta morfolojisi karsinomlara benzeyen ancak daha az agresif olan tümörler için ‘karsinoid tümör’ ifadesini kullanmıştır (22). Gİ kanalın iyi diferansiye NETleri için karsinoid tümör terimi bir yüzyıldan fazla süredir kullanılmıştır.

İlk Gastroenteropankreatik (GEP) NET sınıflaması 1963 yılında Williams ve Sandler tarafından yapılmıştır. Bu sınıflamada NETler embriyolojik orijinlerine göre foregut (mide, duodenum, proksimal jejunum, pankreas), midgut (distal jejunum, ileum, appendiks, çekum) ve hindgut (kolon, rektum) olmak üzere üç gruba ayrılmış, ancak aynı grup içindeki tümörlerin farklı klinik davranış göstermesi nedeniyle pratikte kullanımı yararlı bulunmamıştır (23). 1980’de önerilen Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında karsinoid tümör terimi kullanılmıştır. DSÖ’nün 2000’de Gİ kanal, 2004’te pankreas nöroendokrin tümörleri için önerdiği sınıflamaya göre bu tümörler iyi diferansiye endokrin tümör-benign, iyi diferansiye endokrin tümör-davranışı belirsiz, iyi diferansiye endokrin karsinom ve az diferansiye endokrin karsinom olarak dört gruba ayrılmıştır. DSÖ 2000/2004 sınıflamalarında ana kriterler tümör çapı, invazyon derinliği, fonksiyonallite ve metastazdır (24). DSÖ 2000 sınıflaması evreleme parametrelerine dayalı bir sınıflama sistemi olduğundan ve belirsiz davranış kategorisi içerdiğinden yaygın kabul görmemiştir (20). Tablo 2’de DSÖ 2000 sınıflamasının önceki sınıflamalarla karşılaştırması bulunmaktadır.

Tablo 2: DSÖ 2010 sınıflamasının önceki sınıflamalarla karşılaştırması

DSÖ 1980	DSÖ 2000	DSÖ 2010
I. Karsinoid	1. İyi diferansiye endokrin tümör (WDET) 2. İyi diferansiye endokrin karsinom (WDEC) 3. Az diferansiye endokrin karsinom/küçük hücreli karsinom (PDEC)	1. NET Grad 1 2. NET Grad 2 3. NEK Grad 3 (Büyük hücreli ya da küçük hücreli tip)
II. Mukokarsinoid III. Mikst karsinoid-adenokarsinom	4. Mikst ekzokrin-endokrin karsinom (MEEC)	4. Mikst adenonöroendokrin karsinom
IV. Psödötümör lezyonlar	5. Tümör benzeri lezyonlar (TLL)	5. Hiperplastik ve prenoplastik lezyonlar

Avrupa Nöroendokrin Tümörler Derneği (ENETS) 2010 yılında grada dayalı bir sınıflama ve lokalizasyona spesifik bir evreleme sistemi önermiştir (20). DSÖ 2010 sınıflaması ENETS gradlama kriterlerini kullanmaktadır. NEN gradlaması morfolojik kriterlerin yanı sıra proliferatif aktiviteye dayanır (Tablo 3). DSÖ 2010 sınıflamasına göre nöroendokrin tümörlerin tipik yapısal paternlerini gösteren ve Ki67 proliferasyon indeksi %3'ten küçük ve 10 büyük büyütme alanında (BBA) 2'den az mitozla sahip olan nöroendokrin neoplaziler NET Grad 1, Ki67 proliferasyon indeksi %3-20 arasında ve 10 BBA'nda 2-20 mitoz içeren nöroendokrin neoplaziler de NET Grad 2 olarak tanımlanır. Küçük hücreli ya da büyük hücreli karsinom morfolojisine sahip, Ki67 proliferasyon indeksi %20'den fazla ve 10 BBA'nda 20'den fazla mitoz içeren nöroendokrin neoplaziler de NEK Grad 3 olarak tanımlanır. Mikst adeno-nöroendokrin karsinom (MANEK) grubunda hem adenokarsinom hem nöroendokrin karsinom bileşenleri içeren tümörler yer almaktadır. MANEK tanısı için her bir bileşen kitlenin en az %30'unu oluşturmalıdır (20).

Tablo 3: GEPNEN sınıflaması

Grad	Mitoz (10 BBA)	Ki67 proliferasyon indeksi (%)
Grad 1 NET	<2	<2
Grad 2 NET	2-20	3-20
Grad 3 NEK	>20	>20

Morfolojik olarak iyi diferansiye yapıda olan bazı NETler yüksek Ki67 indeksi ve yüksek mitoz sayılarından dolayı Grad 3 kategorisine girebilir. Bu nadir örnekler nöroendokrin karsinomlardan çok nöroendokrin tümörlere biyolojik davranış açısından daha yakın bir gruptur (25). Bu yüzden Grad 3 kategorisi iki ayrı antiteyi içermektedir: yüksek proliferatif aktivite gösteren NETler ve gerçek az diferansiye karsinomlar. İkinci grup tipik olarak çok yüksek Ki67 indeksine (genel olarak %50'den fazla), oldukça agresif davranışa ve platinum bazlı kemoterapiye iyi fakat kısa süreli cevap veren bir gruptur. Bir çalışmada Ki67 indeksi %20-55 arasında olan nöroendokrin neoplazilerin, Ki67 indeksi %55'ten fazla olanlara göre daha iyi sağkalım oranına sahip olduğu, ama daha az proliferatif olan grubun platinum bazlı kemoterapiye cevap vermediği gösterilmiştir (26).

DSÖ 2017 sınıflamasına göre, pankreatik (Pan) NENlerde NET Grad 2 kategorisindeki Ki67 proliferasyon indeksi aralığının %2-20 olarak değiştirilmesi ve NEK Grad 3 kategorisi NET Grad 3 ve NEK Grad 3 olarak iki kategoriye ayrılması planlanmaktadır. Yeni sınıflama ile iyi diferansiye nöroendokrin tümör morfolojisine sahip, Ki67 proliferasyon indeksi %20'den fazla ve 10 BBA'nda 20'den fazla mitoz içeren nöroendokrin neoplaziler NET Grad 3, küçük hücreli ya da büyük hücreli karsinom morfolojisine sahip, Ki67 proliferasyon indeksi %20'den fazla ve 10 BBA'nda 20'den fazla mitoz içeren nöroendokrin neoplaziler de NEK Grad 3 olarak isimlendirilip, DSÖ 2010 sınıflamasında MANEK olarak tanımlanan grubun isminin de MİNEN (Mikst nöroendokrin-nöroendokrin neoplazi) olarak değiştirilmesi planlanmaktadır (27) (Tablo 4).

Tablo 4: DSÖ 2017 PanNEN sınıflaması

Grad	Ki67 indeksi (%)	Mitoz (10 BBA)
NET Grad 1	<2	<2
NET Grad 2	2-20	2-20
NET Grad 3	>20	>20
NEK Grad 3	>20	>20
Mikst nöroendokrin-nonnöroendokrin neoplazi (MİNEN)		

Bu tümörlerin uzun dönem davranışları ile ilgili tecrübeler geliştikçe, iyi diferansiye NETlerin daha önceden inanılandan daha agresif olabilecekleri netleşti. İyi diferansiye NETler klinik, patolojik ve genetik olarak az diferansiye NEKlerden farklı olup, son önerilerde karsinom teriminin sadece az diferansiye grup için kullanılması, böylece temelde farklı olan bu nöroendokrin neoplazilerin karıştırılmasının önlenmesi amaçlanmıştır (11).

Pulmoner Nöroendokrin Neoplaziler

2015 DSÖ sınıflamasına göre pulmoner NETleri tipik karsinoid tümör ve atipik karsinoid tümör; pulmoner NEKleri ise küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom oluşturur. Tipik karsinoid tümörler 0.5 cm ve daha büyük çapa sahip, <2 mitoz/2 mm² içeren, nekroz içermeyen; atipik karsinoid tümörler 2-10 mitoz/2 mm² seviyesinde mitotik aktivite gösteren, nekroz içerebilen iyi diferansiye morfolojide tümörlerdir. Küçük hücre morfolojisine sahip, 2 mm²'de 10'dan fazla mitoz içeren az diferansiye karsinomlar küçük hücreli karsinom, büyük hücre morfolojisine sahip, 2 mm²'de 10'dan fazla mitoz içeren az diferansiye karsinomlar büyük hücreli nöroendokrin karsinom olarak isimlendirilirler. Küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom pulmoner nöroendokrin karsinomlar olup, karsinoid tümörlerden klinik, epidemiyolojik, histolojik ve genetik açıdan belirgin farklılık gösterirler (18).

B. İyi diferansiye Nöroendokrin Neoplaziler

B.1. Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörler

GEPNETler Gİ kanal ve pankreasın nöroendokrin sisteminden kaynaklanan, tümör boyutu, yerleşim yeri ve klinik semptomlara bağlı olarak farklı fonksiyonel ve biyolojik davranışları olan, heterojen ve nadir görülen bir tümör grubudur (28).

B.1.a . Epidemiyoloji-Klinik özellikler

GEPNETler tüm vücut NETlerinin %56.8'ini oluşturur. Gİ kanal NETlerinin büyük çoğunluğunu (%44.7) ince barsak NETleri oluşturur. İnce barsak NETlerini sırasıyla rektum (19.6), apendiks (16.7), kolon (%10.6) ve mide (%7.2) takip eder (29). Özofagusta çok nadirdir.

GEPNETlerin klinik prezantasyonları geniş bir spektrum oluşturur. Sıradan karsinomlardan daha yavaş büyüdükleri ve daha az infiltratif oldukları için, adaptif süreçler devreye girer ve lokal semptomları aynı bölgede yerleşmiş adenokarsinomlardan daha az görülür. Bunun yerine ürettikleri hormonların oluşturduğu semptomlarla ya da insidental olarak saptanırlar. Bazıları da metastaz yaparak ileri evrede tanı alırlar (11).

Köken aldıkları hücre tipine göre değişen peptid yapısında hormonlar üretebilirler. Aşırı hormon üretimine bağlı klinik semptom oluşturan GEPNETler 'fonksiyonel NET' olarak, klinik semptom oluşturmayanlar ise 'nonfonksiyonel NET' olarak tanımlanırlar. Fonksiyonel NETler ürettikleri hormonların isimleri ile adlandırılırlar (insülinoma, gastrinoma, somatostatinoma gibi) ve GEPNETlerin %25-35'ini oluştururlar (30). Bu hormonlar karaciğerde hızla metabolize oldukları için dolaşımda yüksek hormon düzeyleri ancak metastaz nedeniyle karaciğer metabolizmasının bozulduğu durumlarda görülebilir. Bu nedenle sıklıkla tümör karaciğer metastazı yapana kadar semptom görülmez (20). Karsinoid sendrom ise NETlerin %8-35'inde görülen endokrin ve metabolik bir durumdur. Serotonin ve benzeri hormonlar portal sistemle karaciğere ulaştığında enzimler tarafından sistemik dolaşıma geçmeden etkisiz hale getirilir. Ancak karaciğer metastazı olması durumunda, hormonlar hepatik venlerle direkt olarak sistemik dolaşıma girer. Karsinoid sendrom, karaciğer tarafından etkisiz hale getirilemeyen ve sistemik dolaşıma geçen serotonin, histamin ve taşikininler gibi vazoaktif peptidlerin ortaya çıkardığı bir semptomlar bütünüdür. Başlıca belirti ve bulguları flushing, diyare, wheezing ve kardiyak semptomlardır (31,32).

B.1.b. Patolojik Özellikler

Makroskopik özellikler: GEPNETler makroskopik olarak iyi sınırlı, itici sınırlara sahip, kesit yüzeyleri parlak-homojen görünümde, sarı-beyaz renkte, genellikle solid yapıda tümörlerdir. Nekroz ve mukozal ülserasyon ileri evre tümörlerde görülür, agresif davranışla ilişkilidir. Gİ kanalda NETler sıklıkla mukoza ile örtülü, geniş tabanlı polipoid lezyonlar olarak görülürler. Lezyon büyük oranda submukoza ve musküler tabaka yerleşimlidir. Pankreasta %10'u kistik olabilir (33).

Mikroskopik özellikler: Tipik olarak hücresel ve stromadan fakir tümörlerdir. Monoton görünümlü, yuvarlak şekilli hücrelerden oluşur ve eozinofilik granüller içeren, orta büyüklükte sitoplazma içerirler. Tuz-biber kromatin en spesifik bulgusu olup, ince granüllü kromatin yapısını yansıtır. Endokrin organlarda görülebilen, arada pleomorfik, bizar hücrelerin izlendiği endokrin atipi görülebilir ama yüksek proliferasyon indeksi eşlik etmedikçe prognositik bir önemi yoktur (34). Hücreler organoid yapıda gruplardan oluşur. Hücre grupları yuvalanmalar, asinuslar, rozetler, kordon ve trabeküller oluştururlar. İnce damar ağı önemli bir özelliği olup, özellikle yuvalanma paterninde görülür.

NETlerde hücrelerde farklı morfolojik görünümmler izlenebilir. Von Hippel Lindau ilişkili PanNETlerde berrak sitoplazma (35), pankreas, mide ve rektum NETlerinde onkositik sitoplazma görülebilir (11). Ayrıca hücrelerde lipidden zengin sitoplazma ve rabdoid, plazmasitoid görünüm de izlenebilir (11). Pulmoner NETlerin aksine GEPNETlerde iğsi hücreli morfoloji sık değildir. Nadiren mide NETleri iğsi hücre morfolojisi gösterebilir. Ampullar somatostatinomalarda ve apendikte izlenen tubular karsinoidde belirgin gland formasyonu izlenir. Çoğu NET stromadan fakir olsa da, özellikle ileum ve pankreas NETlerinde stromal sklerozis izlenebilir (36). Stromada miksoid değişim, amiloid birikimi, hyalinizasyon ve psammomatöz kalsifikasyon görülebilir (20).

B.1.c. Moleküler Biyoloji ve Genetik

GEPNETlerin bir kısmı Multipl endokrin neoplazi (MEN1), von Hippel-Lindau sendromu (VHL), Nörofibromatozis 1, Tuberoz skleroz gibi herediter sendromlarla ilişkili olabilir ve bu tümörlerde sendromların karakteristik moleküler alterasyonları görülür. Bu alterasyonlar sporadik tümörlerde de izlenebilir (11).

PanNETlerin yaklaşık yarısında *DAXX* (death-domain associated protein) ve *ATRX* (α -

thalassemia, mental retardation syndrome X-linked) somatik mutasyonları bulunur (37). Ayrıca SSTR2A ekspresyonu ve m-Tor sinyal yolağındaki proteinleri kodlayan birtakım genlerde (*PIK3CA*, *PTEN*, *TSC2*) somatik mutasyonlar olur (11).

B.1.d. Prognostik belirteçler

GEPNETler düşük dereceli malignitelerdir. Aynı bölgedeki klasik adenokarsinomlardan daha iyi prognoza sahiptirler. Ancak önemli bir kısmında nüks ve metastaz görülebilir. Uzak metastazın en sık olduğu yerler karaciğer, akciğer, periton ve kemiktir. Klinik gidiş uzak metastazlı hastalarda bile yavaştır (11).

Prognozu etkileyen faktörler tümörün evre, grad, lokalizasyon ve hormonal aktivite durumudur. Evre en kuvvetli prognostik belirleyicidir (11,38). Perinöral invazyon, vasküler invazyon ve multisentrisite kötü prognozla ilişkilidir (11,39).

GEPNETlerde prognostik faktör olarak birtakım biyokimyasal belirteçler bildirilmiştir. GEPNETlerde siklooksijenaz-2, timidilat sentetaz, p21, p18, RB ekspresyonu; p27 kaybı ve somatostatin reseptör 2 ekspresyon kaybı kötü prognostik faktörlerdir (40,41). Ayrıca PanNETlerde izlenen PTEN kaybı, ATRX ve DAXX ekspresyonunun sağkalımı azalttığı bildirilmiştir (42,43). SK19 ve CD117 ekspresyonunun bazı yayınlarda kötü prognostik belirleyici olduğu belirtilmiş, bazılarında ise prognostik fark bildirilmemiştir (44–46).

B.1.e. Tedavi

GEPNETlerin lokorejyonel evrede rezektabl olanlarında öncelikli tedavi şekli yerleşim yeri ve boyutuna bağlı olarak değişmekle birlikte temelde cerrahi rezeksiyondur. İnsülinomalarda, apendiks ve rektum NETlerinde sıklıkla sadece cerrahi ile kür sağlanır. Ancak NET hastalarının %30'undan azında küratif cerrahi mümkün olmaz ve nüksler sıktır. Bu durumda primer tümörün tam rezeksiyonu ya da debulking cerrahi, lokal ve endokrin semptomların kontrolünde yararlı olabilir (47,48). İleri evre veya metastatik hastalığın mevcut olduğu durumda, metastatik hastalık lokalize ise veya tümör yükünün %70'inden fazlası rezektabl ise sitoredüktif cerrahi uygulanabilir. Ayrıca radyofrekans ablasyon (RFA), kemoembolizasyon (TACE), selektif internal radyoterapi (SIRT) de karaciğer metastazları için uygulanan lokorejyonel tedavi yöntemleridir. Metastatik NET ve karsinoid sendromlarda hormonlara bağlı semptomların kontrolünde ve tümör büyümesini yavaşlatmak için octreotid, lantreotid gibi somatostatin analogları kullanılmaktadır (49). İleri evre Grad1-Grad2

PanNETlerde streptozosin ve 5-fluorouracil (5FU) kombinasyonu kullanılır (50). GEPNETler için diğer spesifik tedavi şekilleri ise m-TOR inhibitörleri ve tirozin kinaz inhibitörleridir (50).

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve izlemde biyokimyasal parametreler (plazma kromogranin A düzeyi) ve görüntüleme yöntemleri birlikte kullanılmalıdır. Tedavi sonrası her 3-6 ayda BT ya da MRI ile GEPNETler görüntülenmelidir (49).

B.1.f. Özofagusun Nöroendokrin Tümörleri

Özofagus, NETlerin Gİ sistemde en az görüldüğü yerdir. Bu durum, özofagusun belirgin nöroendokrin hücre popülasyonuna sahip olmaması ile ilişkili olabilir. Daha sık olarak erkeklerde, 60'lı yaşlarda izlenir. Çoğunlukla distal, özellikle gastroözofageal bileşke yerleşiminde, Barrett özofagus ve adenokarsinom ile ilişkili olarak izlenirler (11,20).

B.1.g. Midenin Nöroendokrin Tümörleri

Tüm Gİ kanal NETlerinin %6'sını oluşturur (29). Endoskopinin kullanımındaki artış nedeniyle insidansı artış göstermektedir (51). Midede pek çok nöroendokrin hücre tipi görülse de, tümörlerin %70'i tek bir hücre tipinden, korpus, fundustaki enterokromaffin benzeri hücrelerden (ECL) kaynaklanır. Üç ayrı klinik başlıkta toplanırlar ve bu başlıklar biyoloji ve yönetimlerini etkiler. Tip 1 ve Tip 2 (A,B) tümörler hipergastrinemi zeminindeki oksintik mukozadan gelişir. Her iki tip de multipl, küçük tümörler şeklindedir. Tip 1 tümörler otoimmün kronik atrofik gastrit ile ilişkilidir. En sık görülen tip 1 tümörlerdir. Tip 2 tümörler Zollinger Ellison ve MEN1 sendromunda görülürler. Tip 1 ve 2'de zeminde sıklıkla ECL hücre proliferasyonu vardır. Tip 1 ve 2 için lenf nodu metastazı yapma oranları sırasıyla %5 ve 30 iken, karaciğer metastazı yapma oranları sırasıyla %2.5 ve %10'dur (52,53). Tip 3 tümörler sporadiktir ve midenin herhangi bir yerinde gelişebilirler. Genellikle tek kitle şeklindedirler. Davranışları daha agresif olup, %71 oranında lenf nodu, %69 oranında karaciğere metastaz yaparlar (52,53).

B.1.h. İnce barsağın Nöroendokrin Tümörleri

Duodenum-ampulla yerleşimli olan ve jejunum-ileum yerleşimli olan NETler farklı özellikler taşıdıklarından ayrı başlıklar altında değerlendirilir.

Duodenum- Ampulla Vateri Nöroendokrin Tümörleri:

Nadir görülen tümörler olan duodenal NETler Gİ sistem NETlerinin %5.7-7.9'unu oluştururlar (54). Ampuller NETler ise duodenal NETlerin %20'sidir (55). Ampuller NETler sıklıkla obstrüktif sarılıkla prezente olurlar.

Gastrin üreten (G-hücre) NETler duodenal NETlerin en sık (%62) görülenidir. En sık duodenumun 1. ve 2. kütasında görülürler. Sporadik ya da MEN1 sendromu ile ilişkili olarak görülebilir. Duodenal NETlerin %40-50'si Zollinger Ellison sendromuna yol açar. Bu vakalar nonfonksiyonel duodenal NETlere göre daha genç yaşta ortaya çıkar. Derin infiltratif olmaları ve yüksek metastaz riskleri nedeniyle prognozları da daha kötüdür (20).

Somatostatin üreten NETler, gastrin üreten NETlerden sonra en sık görülen duodenal NETlerdir. En sık ampullada yerleşirler. Ampuller somatostatin üreten NETler nonfonksiyoneldir. Von Recklinghausen sendromlu (multipl nörofibromatozis) hastalarda artmış risk bulunur (56,57). Histopatolojik incelemede baskın olarak tubuloglandular yapılar içerirler. 1/3'ünde psammomlar izlendiğinden 'psammomatöz somatostatinoma' olarak da isimlendirilir. Sinaptofizin eksprese ederler ve kromogranin A ancak %50'sinde pozitifdir (20). Çapı 2 cm'den büyük, muskularis propria invazyonu bulunan ve yüksek proliferasyon oranına sahip tümörlerde %50'den fazla metastaz riski vardır (55,58,59). Ancak çapı 1 cm'den küçük tümörler de paraduodenal lenf nodlarına metastaz yapabilir (55,60). Karaciğer metastazı nadirdir.

Gangliositik paragangliomalar sıklıkla duodenumun ikinci kısmında ve ampullada yerleşirler. Epiteloid nöroendokrin hücreler, schwannian hücreler ve ganglion hücrelerinden oluşan trifazik hücresel diferansiyasyon içeren tümörlerdir. Bu tümörler genelde benign davranışa sahip olsalar da 2 cm'den büyük olanlar bölgesel lenf nodlarına metastaz yapabilirler (61,62).

Jejunum-İleum Nöroendokrin Tümörleri:

İnce barsak NETlerinin çoğu ileum yerleşimli olup (%49) bunların 1/3'ü multipldir (63-65). En sık serotonin üreten EC hücre tümörleri görülür. Bunlar genellikle nonfonksiyone ve 1 cm'den küçüktürler. Yüzde 5-7.7'sinde karsinoid sendrom izlenir (66,67). Histopatolojik olarak insülar patern ve periferik palizadlanma tipiktir. Çoğu vakada tanı anında muskularis propria ve daha derininde invazyon veya metastaz mevcuttur. Jejunoileal serotonin üreten NETlerde mortalite oranı %21'dir. Bu oran duodenal NETlerde %4, gastrik NETlerde %6,

rektal NETlerde %3'tür (63).

B.1.j. Kolorektal Nöroendokrin Tümörler

Kolorektal NETler en sık rektumda (%54) görülür. Rektumu sırasıyla çekum (%20), sigmoid kolon (%7.5), rektosigmoid kolon (%5.5) ve çıkan kolon (%5) izler (68).

Tüm vücut NETlerinin %19.6'sını rektal NETler oluşturur (29). Bu tümörler erkeklerde daha sık görülür ve ortalama tanı yaşı 56'dır. Yüzde 50'si asemptomatik olup, rektal muayene ve endoskopide saptanır (69). Pratik olarak karsinoid sendrom izlenmez (70). Tanı anında 2/3' ünden fazlası 0.5 cm'den küçüktür (71). Kromogranin A %50'den fazlasında negatif, CEA ve PSAP sıklıkla pozitifdir. Metastaz oranı %14'tür. Çapı 1 cm'den küçük olanların %5'inden azı metastatik iken, çapı 2 cm'den büyük olanların çoğu metastatiktir. Rektal NETlerde prognoz iyidir, 5 yıllık sağkalım oranı %72 ile 89 arasında değişmektedir (68,72). Çapın 2 cm'den büyük olması, muskularis propria invazyonu ve lenfatik invazyon malign davranış için risk faktörleridir (73,74). Çapı 2 cm'den büyük tümörler low anterior rezeksiyon ya da abdominoperineal rezeksiyon ile tedavi edilirler (11).

Kolonik NETlerde ortalama yaş 66 olup, bu tümörler kadınlarda daha sık görülürler. Tanı anındaki çapları genellikle büyüktür. Sıklıkla malign davranış gösterirler, bölgesel yayılım %36-44 oranında, uzak metastaz %38 oranında görülür (68,75). Lokalize tümörlerde 5 yıllık sağkalım %70, bölgesel yayılanlarda %40'dır. Çapı 2 cm'den küçük olan tümörlerde metastaz oranı yaklaşık %15, çapı 2 cm'den büyük ise %75'dir (11).

B.1.k. Apendiksin Nöroendokrin Tümörleri

Apendiks NETleri tüm apendiks neoplazilerinin %50-77'sini, tüm vücut NETlerinin %16,7'sini oluşturur (11,29). Çoğu asemptomatik olup, appendektomilerin %0.3-0.9'unda insidental olarak saptanırlar (76,77). Bu tümörler kadınlarda daha sık görülür ve ortalama görülme yaşı 32-43'tür (68,78). En sık distal uçta (%75), takiben gövdede (%15) ve apendiks kökünde (%10) yerleşim gösterirler (79). Yüzde 75'i 1 cm'den küçüktür. Apendiks NETlerinin çoğu serotonin üreten enterokromaffin (EC) hücreli tümörlerdir. Karsinoid sendrom çok nadir görülür. EC hücreli tümörler genel olarak insüler patern sergilerler. Çoğunda muskuler tabaka invazyonu, lenfatik ve perinöral invazyon izlenir. Vakaların %10-40'ında subserozal/mezoapendisyal yağlı doku infiltrasyonu görülür (79). Bu agresif büyüme paternlerine rağmen ileal NETlerin aksine daha nadir lenf nodu metastazı ve uzak metastaz

izlenir (80). L hücreli tümörler ise daha nadir görülür, bunlar glukagon benzeri peptidler (GLP1, GLP2, glicentin ve oxyntomodulin) üretirler ve tipik olarak trabeküler patern sergilerler. Tubuler tipteki karsinoid tümörler adenokarsinoma benzerler. Küçük çaplı tubullardan oluşan bu tümörlerde gland lümenlerinde müniz izlenebilir. Bir kısmında kromogranin A negatif olarak saptanır (11).

Goblet hücreli karsinoid, pluripotent kök hücreden kaynaklanan, hem nöroendokrin hem de goblet hücresi yönüne diferansiyasyon gösteren ampikrin bir tümördür (81). Normal intestinal goblet hücrelerine benzeyen taşlı yüzük benzeri hücrelerden oluşan küçük hücre yuvalanmaları içerir. Bu hücrelerde hafif-orta derecede displazi mevcuttur (82). Tümör hücreleri kromogranin A, sinaptofizin ve CD56 ile fokal boyanırken, Sitokeratin 20 ve MUC2 ile difüz boyanırlar (83,84). Apendiksin diğer karsinoid tümörlerine göre daha agresif olup, tanı anında %20'si metastatiktir (85,86).

Apendiks NETlerinin büyük bölümü iyi prognozludur. Beş yıllık sağkalım lokalize hastalıkta %88-94, bölgesel hastalıkta %78-83, uzak metastaz varlığında ise %25-31'dir (86). Bir cm'den küçük tümörler hemen hiç metastaz yapmazlar. Apendiks duvarında sınırlı, nonfonksiyone, anjiyoinvazyon göstermeyen, çapı 2 cm'den küçük tümörler genel olarak komplet lokal eksizyonla tedavi edilirler. Bunlarda lenf nodu metastazı gelişme riski %1 ya da daha azdır. Tümör çapı 2 cm'den büyük veya mezoapendisyel/subserozal yağlı doku invazyonu ya da anjiyoinvazyon mevcutsa lenf nodu metastazı riski %21-44'tür (87-90). Çapı 2 cm'den büyük tümörlerde sağ hemikolektomi uygulanır (20). Çapı 1-2 cm olan tümörlerin yönetimi standart değildir. AJCC (Avrupa Birleşik Kanser Komitesi) T evrelemesi sadece tümör çapına dayalı iken, ENETS sınıflamasında mezoapendiks/subseroza invazyonu varlığı da yer alır.

B.1.1. Pankreasın Nöroendokrin Tümörleri

PanNETler tüm pankreatik neoplazilerin %1-2'sini oluşturur. Her yaşta görülebilen bu tümörlerin ortalama görülme yaşı 55-60'dır. PanNETlerin %65-75'i geçmişte fonksiyonel olarak raporlanmışken, görüntüleme tekniklerinin gelişmesi nedeniyle son çalışmalarda nonfonksiyonel grubun daha sık olduğu belirtilmektedir (11). Fonksiyonel tümörler hormon sekresyon tipine ve neden oldukları sendroma bağlı olarak insülinoma, glukagonoma, gastrinoma, somatostatinoma, VIPoma olarak isimlendirilirler. En sık insülinomalar görülür. Bunu sıklık sırasına göre glukagonoma, gastrinoma ve somatostatinoma takip eder (13).

PanNETler pankreasın her yerinde gelişebilir. Bazı fonksiyonel tipler baş (gastrinoma) ve kuyrukta (VIPoma) daha sıktır (20). Rezeke edilen nonfonksiyone tümörlerin yaklaşık 2/3 ü baş kısmında lokalizedir (91,92). PanNETlerin önemli bir grubunda metastatik hastalık tümörün prezentasyon şeklidir.

Çoğu PanNET sporadik olup, MEN1, VHL, Tuberoz sklerozla ilişkili de olabilir (11,93). MEN1 ya da diğer sendromlarla ilişkili olanlar multipl olup, daha az agresiftir. MEN1lerin %60-70'inde PanNET izlenir. MEN1 hastalarında en sık görülen fonksiyonel tümör gastrinomalardır ve hemen tamamen duodenumda görülür, ikinci sırada insülinomalar vardır (94,95). Von Hippel Lindau hastalarının %12-17'sinde PanNET gelişir ve çoğu nonfonksiyonedir (96). Sporadik vakalarda da MEN1 geninde anormallikler olabilir (37).

Makroskopik olarak iyi sınırlı, homojen görünümlü, bazen kistik olabilen kitlelerdir. PanNETlerin Gİ kanal NETlerine göre morfolojik çeşitliliği daha fazladır. Berrak hücreli, onkositik ve pleomorfik tipte morfolojik varyantlar izlenir. Glandular lumina içerebilirler. Stroma minimal ya da bol miktarda olabilir. Nadiren desmoplazi izlenebilir. Hyalinize amiloid benzeri stroma tipiktir. Amiloid depozitleri insülinomalarda sık görülür. Sinaptofizinin ekspresyonu sıklıkla kromogranin A ekspresyonundan daha diffüzdür (20).

İnsülinomaların çoğu küçük olsalar bile semptomatik olup erken tanı aldıkları için benign klinik gidişlidir. Diğer fonksiyonel PanNETlerin %50-70'i rekürrens gösterir ya da metastaz yapar. Sıklıkla bölgesel lenf nodlarına ve karaciğere metastaz izlenir. Çoğu yavaş büyüyen tümörler olsalar da, metastaz geliştirdiklerinde nadiren kürabl olurlar.

B.2. Pulmoner Nöroendokrin Tümörler

Pulmoner NETler tipik ve atipik karsinoidler olmak üzere iki gruba ayrılır. Tipik karsinoid tümörler 0.5 cm ve üzerinde çapta, <2 mitoz/2 mm² içeren, nekroz içermeyen iyi diferansiye morfolojide tümörlerdir. Atipik karsinoid tümörler ise >2 mitoz/2 mm² içeren, nekroz içerebilen, iyi diferansiye morfolojide tümörlerdir.

B.2.a. Epidemiyoloji-Klinik özellikler:

Pulmoner NETler tüm akciğer kanserlerinin %1'inden azını oluştururlar (97-99). Altmış yaşından genç, kadın ve beyaz ırktan olanlarda daha sık görülürler. Karsinoid tümör aile öyküsü ve MEN1 gen taşıyıcılığı bu tümörler için risk faktörleridir (97,99). Tipik

karsinoidler sigara ile ilişkili değilken, atipik karsinoidlerde sigara ile ilişki mevcuttur. Diffüz idyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi her iki tümör için preneoplastik lezyon olarak kabul edilir (100).

Pulmoner NETler sıklıkla santral hava yollarından kaynaklanırlar. Bu tümörlerin %40'ı periferik yerleşimlidir. Periferik yerleşimli olanlar daha çok atipik karsinoidlerdir (101). Santral yerleşimli karsinoidlerde tekrarlayan infeksiyonlar, göğüs ağrısı, öksürük, dispne gibi belirti ve bulgular olabilir. Periferik olanlar ise genellikle insidental olarak saptanırlar (16). Karsinoid sendrom ve Cushing sendromu nadir de olsa izlenebilir.

B.2.b. Patolojik Özellikler

Makroskopik özellikler:

Santral karsinoid tümörler iyi sınırlı, sesil ya da saplı, sıklıkla bronş lümenini dolduran kitleler şeklindedir. Atipik karsinoid tümörler genel olarak tipik karsinoid tümörlerden daha büyüktür (102).

Mikroskopik özellikler:

Tipik karsinoidler, poligonal şekilli, orta genişlikte ya da geniş sitoplazma ve ince granüler kromatin içeren nukleusa sahip uniform görünümlü hücrelerden oluşan tümörlerdir. Periferik tümörlerde işsi hücre görünümü sıktır. En sık organoid ve trabeküler paternler görülmekle birlikte, rozet formasyonu, papiller, psödoglandüler ve folliküler yapılar da izlenebilir. Stromada belirgin vaskülarizasyon mevcuttur. Stromada yoğun hyalinizasyon, kemik ya da kıkırdak oluşumları izlenebilir. Onkositik, berrak hücreli ve melanin içeren varyantlar bildirilmiştir (21).

Atipik karsinoidler, tipik karsinoidler ile benzer histolojik özellikler gösterirler. Tipik karsinoidlerden farklı olarak 2-10 mitoz/2 mm² ve nekroz içerirler. Nekroz genellikle fokaldır (21).

B.2.c. Moleküler Biyoloji ve Genetik:

Pulmoner NETlerin somatik mutasyon oranları oldukça düşüktür. *TP53* ve *RB1* genlerinde mutasyon, inaktivasyon ve *RB1* protein ekspresyonunda kayıp oranı atipik karsinoidlerde %20 iken, tipik karsinoidlerde %5'den düşüktür (103,104). *P16*/retinoblastom yolağında bozulma atipik karsinoidlerin %20'sinde görülürken, tipik karsinoidlerde görülmez (105,106).

B.2.d. Prognoz-Sağkalım-Tedavi:

Tipik/atipik karsinoid tümör ayırımı en önemli prognositik faktördür. Atipik karsinoidlerin prognozu tipik karsinoidlerden daha kötüdür (107,108). Atipik karsinoidlerin metastaz yapma olasılığı tipik karsinoidlerden daha yüksek olup, 5 yıllık sağkalımları sırası ile %60 ve %90'dır (109,110). Tipik ve atipik karsinoidlerde temel tedavi cerrahi rezeksiyondur.

C. Az diferansiye Nöroendokrin Neoplaziler

C.1. Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Karsinomlar

GEPNEKler az diferansiye, küçük ya da büyük hücre morfolojisine sahip, belirgin yüksek gradlı morfoloji sergileyen, yüksek mitotik aktiviteye (>20 mitoz/10 BBA) sahip ve nekroz içeren malign neoplazilerdir.

C.1.a. Epidemiyoloji-Klinik özellikler

GEPNEKler çok nadir görülen neoplazilerdir. Tüm Gİ sistem malignitelerinin %1'inden azını, Gİ sistem nöroendokrin neoplazilerinin ise %7-21'ini oluştururlar (99). En sık yerleşim yeri özofagus, pankreas, ampulla Vater ve kalın barsaktır (50,111). Cinsiyet farkı yoktur. Tanı anında ortalama yaş 60'dır (112).

GEPNEKlerin çoğu hormonal sendromla ilişkili değildir ve hastaların 2/3'ünden fazlası ileri evrede tanı alır. Tümör kaynaklı lokal semptomlarla ya da kilo kaybı, iştahsızlık gibi ileri evre kanser belirtileri ile prezente olurlar. Küçük hücreli karsinomda Cushing sendromu gibi paraneoplastik sendromlar görülebilir (112).

C.1.b. Patolojik özellikler

Makroskopik özellikler: Sınırları net ayırt edilemeyen, büyük boyutlu, ülser, geniş nekroz ve hemoraji alanları içerebilen tümörlerdir (19). Gİ sistem NEKlerinin nerdeyse yarısı konvansiyonel adenomlar ve karsinomlarla ilişkilidir (11).

Mikroskopik özellikler: GEPNEKler geniş yuvalanmalar ve tabakalar halinde solid hücre grupları ve coğrafi nekrozla karakterizedir (19). Küçük hücreli ve büyük hücreli olmak üzere iki alt tipi vardır. Küçük hücreli NEKler, çapı küçük lenfosit çapının 3 katından küçük olan, belirsiz hücre sınırları ve dar sitoplazmaya sahip yuvarlak, oval ya da iğsi hücrelerden oluşur. Nukleol bulunmaz ya da belirsizdir. İnce granüler kromatin izlenir. Diffüz bir büyüme paterni

mevcuttur. Büyük hücreli NEKler ise, orta büyüklükte ya da geniş sitoplazmaya sahip büyük boyutlu hücrelerden oluşur. Belirgin nukleol yapısı içeren veziküler nukleus izlenir. Geniş solid hücre gruplarının yanı sıra, organoid yuvalanmalar, trabeküler yapılar da içerir. Her iki tipte de oldukça sık mitoz (40-50/10BBA) ve nekroz izlenir.

GEPNEKlerde kromogranin A ve sinaptofizin ile boyanma yoğunluk ve yaygınlığı GEPNETlerden daha düşüktür (11).

C.1.c. Moleküler biyoloji ve Genetik

GEPNEKlerde sıklıkla retinoblastom geni (*RB1*) ve *TP53* geninde alterasyonlar izlenir (11). PanNEKlerde ayrıca *SMAD4* ekspresyon kaybı, *bcl-2* overekspresyonu, *SSTR2A* kaybı, *KRAS* ve *P16* gen alterasyonları bildirilmiştir (25,113).

C.1.d. Prognoz-Sağkalım

GEPNEKlerin %85 kadarı tanı anında metastatiktir, bunların %65'i de uzak metastaz şeklindedir (112,114). Metastazlar en sık karaciğer (%70), akciğer (%15), kemik (%15) ve beyinde (%4) görülür (114).

Prognoz tanı anındaki evreye göre değişkenlik gösterir. SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) datasına göre medyan sağkalım lokalize hastalıkta 38 ay, bölgesel hastalıkta 16 ay, uzak metastazlı vakalarda ise 5 ay olarak belirtilmiştir (26).

Yüksek proliferasyon oranı, yüksek serum laktat dehidrogenenaz (LDH) düzeyi ve trombositoz kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (112).

C.1.e. Tedavi

GEPNEKlerde etoposid ile kombine sisplatin bazlı tedavi klavuzların önerdiği tedavi şeklidir. Radyoterapi seçilmiş hasta gruplarında uygulanabilmektedir (26,112).

C.1.f. Özofagus-Mide-İnce barsak-Kolorektal-Apendiks Nöroendokrin Karsinomları

Özofagusta az diferansiye nöroendokrin karsinomlar özofagusun tüm malign neoplazilerinin %1'i olup, %70'i büyük hücreli karsinom morfolojisindedir. Sıklıkla ileri evrede tanı alırlar (20). Küçük hücreli karsinoma skuamöz hücreli karsinom ya da adenokarsinom alanları eşlik edebilir.

Mide NEKleri sıklıkla ileri evrede tanı aldıkları için prognozları oldukça kötüdür. Çoğu hasta tanı aldıktan 1 yıl içinde ölür (115). Agresif adjuvan terapi ile uzun sağkalım gözlenmiştir (116).

İnce barsak NEKlerinde derin kas invazyonu, damar ve sinir invazyonu sık izlenir ve prognozları kötüdür (20).

Kolorektal NEKler genellikle sağ kolonda izlenir ve sıklıkla altta yatan bir adenom ya da adenokarsinom ile ilişkilidir (117). Kolon ve rektumda %75' i büyük hücreli tipken, anüste en sık küçük hücreli karsinom görülür (118). Agresif tümörler olup tanı anında %70'i metastatiktir.

Appendiks NEKleri oldukça nadirdir (119,120).

C.1.g. Pankreasın Nöroendokrin Karsinomları

Nadir olup, pankreatik karsinomların %1'inden azını, tüm pankreatik nöroendokrin neoplazilerin %2-3'ünü oluşturur (121). Büyük hücreli karsinomlar küçük hücreli karsinomlardan daha sık görülür. Oldukça agresif tümörlerdir, platinum bazlı KT ajanlarına iyi yanıt vermesine karşın, erken yayılım ve hızlı ölüme neden olurlar.

C.2. Pulmoner Nöroendokrin Karsinomlar

Pulmoner NEKler az diferansiye, küçük ya da büyük hücre morfolojisine sahip, 2 mm²'de 10'dan fazla mitozla sahip, sıklıkla nekroz içeren yüksek gradlı tümörlerdir. Küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom olarak ikiye ayrılırlar.

C.2.a. Epidemiyoloji-Klinik özellikler

Küçük hücreli karsinomlar tüm akciğer kanserlerinin %13'ünü, büyük hücreli karsinomlar %3'ünü oluşturur (18). Her iki tip de sigara ile ilişkili olup, ortalama 70 yaşında ve erkeklerde daha sık görülürler. Küçük hücreli karsinomda Cushing sendromu, hiponatremi, Lambert-Eaton myastenisi sendromu gibi paraneoplastik sendromlar sıktır.

C.2.b. Patolojik özellikler

Makroskopi:

Pulmoner NEKler genel olarak büyük kitleler olup, küçük hücreli karsinomlar sıklıkla santral (majör hava yolları) yerleşimli iken büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar daha çok periferik yerleşimlidir.

Mikroskopi:

Küçük hücreli NEKler, üç küçük lenfosit çapının 3 katından küçük, belirsiz hücre sınırları ve dar sitoplazmaya sahip yuvarlak, oval ya da iğsi hücrelerden oluşur. Nukleol bulunmaz ya da belirsizdir. İnce granüler kromatin izlenir. Nükleer molding (eklemleşme) sıktır. Sıkı paketlenmiş küçük hücreler diffüz büyüme paterni gösterirler. Mitoz 2 mm²'de ortalama 60'ın üzerindedir. Nekroz tipik olarak yaygındır.

Büyük hücreli NEKler ise, orta-belirgin sitoplazmaya sahip büyük boyutlu hücrelerden oluşur. Belirgin nukleol yapısı içeren veziküler nukleus izlenir. Geniş solid hücre gruplarının yanı sıra, organoid yuvalanmalar, trabeküler yapılar, rozet benzeri yapılar da içerir. Mitoz 2 mm²'de ortalama 75'dir. Geniş nekroz alanları içerir.

Küçük hücreli karsinomda sinaptofizin ve CD56 ile diffüz ve kuvetli bir boyanma izlenirken, kromogranin A ile fokal ve zayıf bir boyanma saptanabilir. Küçük hücreli karsinomların %10'undan azında nöroendokrin belirteçlerle sadece fokal boyanma ya da hiç boyanmama izlenebilir (21). Büyük hücreli karsinomlarda ise en sık CD56 boyanması (%92-100) görülür. Bunu kromogranin A (%80-85) ve sinaptofizin (%50-60) takip eder (101,122).

C.2.c. Moleküler Biyoloji ve Genetik

Küçük hücreli ve büyük hücreli nöroendokrin karsinomlarda benzer moleküler genetik değişiklikler izlenir. En sık *TP53* ve *RB1* genlerinde inaktive edici mutasyonlar izlenir. *PTEN*, *SLIT2* gen mutasyonları, *FGFR1*, *MYCL*, *CCN2* gen amplifikasyonları izlenen diğer genetik değişikliklerdir (18).

C.2.d. Prognoz-Sağkalım-Tedavi

Pulmoner NEKlerin prognozu kötüdür. Küçük hücreli karsinomlarda, %10'u metastatik olan vakalarda iki yıllık sağkalım oranı %10 iken, metastaz olmadığında 5 yıllık sağkalım oranı %25'tir (123,124). Küçük hücreli karsinomlarla büyük hücreli nöroendokrin

karsinomların sağkalımları arasında fark tanımlanmamıştır (125,126).

Küçük hücreli karsinomlarda primer tedavi yaklaşımı etoposid ve sisplatin/karboplatin içeren kombine kemoterapidir. Belirli evrelerde tedaviye radyoterapi de eklenebilir. Bazı erken evre hastalara cerrahi rezeksiyon yapılabilir (101). Birkaç çalışmada büyük hücreli nöroendokrin karsinomların küçük hücreli karsinom tedavisinde kullanılan kemoterapik ajanlara cevap verdiği izlenmiştir. Bu çalışmalar cerrahi sonrası adjuvan terapi alan az sayıda hasta içerdiği için bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (127,128).

D. Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Neoplazilerde Radyoloji ve Evreleme

Primer tümörü lokalize etmek ve metastatik hastalığı saptamak için USG, BT/BT-Enterografi, MR/MR-Enterografi ve endoskopik USG kullanılabilir. ENETS klavuzlarına göre somatostatin reseptör sintigrafisi tümör yükünü ve metastatik hastalığı belirlemede altın standart olarak kabul edilmektedir (129). Somatostatin reseptör sintigrafisi (SRS) (tercihen ^{68}Ga -DOTA-T görüntüleme) NETlerde preoperatif evreleme, tedavi yanıtının belirlenmesi ve takibi için önerilmektedir (49). NEKlerde ^{18}F -FDG PET görüntüleme de SRS yerine önerilmektedir (130).

AJCC (131) ve ENETS (38) Gİ kanal ve pankreas için tümör çapı ve yayılımını temel alan evreleme sistemleri önermişlerdir. AJCC ve ENETS evreleme sistemleri hemen tüm Gİ kanal için aynı iken (mide, duodenum, ampulla, jejunum, ileum, kolorektum) pankreas ve apendiks için bu iki sistemin T evrelemesi arasında farklılıklar bulunmaktadır (132).

E. Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Neoplazilerde Gradlama Yöntemleri

E.1. Mitoz Sayımı

Mitoz sayımı, mitotik aktivitenin en yüksek olduğu düşünülen ‘hot spot’larda yapılarak 2 mm² başına düşen mitoz sayısı belirlenir (17,133). Genel olarak 40x objektif ile 10 BBA 2 mm²’lik alana eşittir. Ancak ışık mikroskoplarının marka ve modellerine göre oküler alanlarının değişiklik gösterebileceği unutulmamalıdır (133). Değerlendirmenin güvenilir olması için en az 50 BBA’nın en az 3 dk boyunca incelenmesi gerektiği belirtilmektedir (133). Gerçek mitozları piknoz, apoptotik cisim gibi mitoz taklitçilerinden ayırmak oldukça zor olabilir, bu da mitoz sayımında gözlemciler arası uyum düşüklüğüne yol açmaktadır (17).

Son zamanlarda mitoz için spesifik bir immünohistokimyasal belirteç olan phosphohistone H3 (PHH3) mitoz saptanmasında kullanılmaya başlanmış olup, Hematoksilen-Eozin (H-E) ve PHH3 immünohistokimyasal incelemesi ile sayılan mitoz arasında yüksek uyum saptanmıştır (133,134).

E.2. Ki67 Proliferasyon İndeksinin Belirlenmesi

Ki-67, hücrenin G0 fazı dışındaki tüm aktif fazlarında (G1, S, M) ekspresse edilen non-histonik nükleer bir proteindir. Ki67 indeksi, belli bir tümör bölgesinde Ki67 immünreaksiyonu gösteren proliferasyon halindeki tümör hücrelerinin bu bölgedeki tüm tümör hücrelerine yüzde cinsinden oranıdır. Bu oranı belirlemek için proliferasyon halindeki hücrelerin en yoğun olduğu bölgelerde (hot spot) en az 500 (500-2000) hücrede sayım yapmak gereklidir. Rutin patoloji pratiğinde Ki67 indeksi belirlemede en sık kullanılan yöntem mikroskopik incelemede hızlıca eyeballing (göz kararı) yöntemi ile sayımdır. Ancak bu yöntem ile özellikle Grad 1-Grad 2 sınırında olan olgularda Ki67 proliferasyon indeksini tam olarak belirlemek mümkün olmamaktadır (135). Diğer bir yöntem olan otomatize dijital görüntü analizinin maliyeti yüksek olup, dijital sistem tümör hücreleri dışındaki hücreleri de sayabilmektedir. En doğru ve güvenilir sonuç veren yöntem, hot spot alanın resmini çekip, renkli baskısında boyanan nükleusları manuel olarak saymak olarak belirtilmiştir (135,136). Kullanılan antikor klonu, farklı boyama protokolleri, kesit kalınlığı Ki67 sayımını etkileyebilir. Sitoplazmik ya da zayıf nükleer boyanmaların değil, güçlü, koyu kahverenkli nükleer boyanmaların sayılması önerilir (135).

F. Metastatik Nöroendokrin Neoplaziler

NENler en sık lenf nodlarından sonra karaciğere metastaz yaparlar (72) ve adenokarsinomlardan sonra karaciğere en sık metastaz yapan tümörlerdir (137,138). Portal ven aracılığı ile yayılımdan dolayı karaciğerde en sık GEPNEN metastazı görülür (139).

İleri evre NEKler sıklıkla platinum bazlı sistemik kemoterapi ile tedavi edildiklerinden, primer odağın lokalizasyonu tedavi yaklaşımını değiştirmez. Ancak ileri evre NETlerde cerrahi yöntemin ve sistemik tedavi seçeneklerinin belirlenmesi primer odağın tespitine bağlıdır (139,140). Karaciğer biyopsisi, özellikle klinik ve radyolojik yöntemlerle primer

odağın saptanamadığı metastatik NETlerde tanının doğrulanması, gradlama ve primer odağın saptanması açısından önemlidir (139).

Metastatik NETlerde primer odağın belirlenmesi için immünohistokimyasal olarak bazı belirteçler kullanılmaktadır ancak bu belirteçler spesifik değildir (141). Gİ kanal NETlerinde sıklıkla CDX2 ekspresyonu görülürken, bir kısım PanNET'in de CDX2 ekspresyonu gösterdiği bildirilmiştir. PanNETlerde Pankreatic duodenal homeobox 1 (PDX1), İşlet 1 transkripsiyon faktörü (ISL1) ve PAX8 transkripsiyon faktörü ekspresyonu görülmektedir (142,143). PAX 8 PanNET ve rektal NETte pozitifdir (11).

TTF-1 akciğerin karsinoid tümörlerinde sıklıkla negatiftir (1,6,144,145). Periferik yerleşimli pulmoner karsinoid tümörlerde pozitiflik izlenebilir. Küçük hücreli karsinomların %70-80'inde, büyük hücreli nöroendokrin karsinomların ise yaklaşık %50'sinde TTF-1 pozitifliği saptanır (146–148). PanNET ve Gİ kanal NETlerinde ise TTF-1 immünreaksiyonu nadirdir. Diğer taraftan TTF-1, herhangi bir organın küçük hücreli karsinomunda da eksprese edilebildiğinden, pulmoner kaynaklı NEKlere %100 spesifik değildir (11).

Primer odağın belirlenemediği metastatik NETlerin oranı literatürde değişkenlik (%9-19) göstermektedir (149). Klinik, radyolojik ve patolojik verilerle primeri saptanamamış bu tümörlerin kaynağı cerrahi yöntem ile araştırıldığında %83.9'unun ince barsak, özellikle de terminal ileum kaynaklı olduğu belirlenmiştir (150–154).

G. Araştırmada Kullanılan İmmünohistokimyasal Belirteçler İle İlgili Genel Bilgiler

G.1. CDX2 (Caudal type Homeobox 2)

CDX2, CDX2 homeobox gen ailesine ait nükleer homeobox transkripsiyon faktörüdür. İntestinal epitel hücrelerinin diferansiyasyon ve proliferasyonunda görevlidir ve duodenumdan rektuma kadar intestinal hücre nükleuslarında eksprese edilir (155). Ayrıca pankreasta sentroasiner, interkalar, intralobular kanal hücrelerinde ve büyük kanalların içindeki hücrelerde de ekspresyon saptanabilir (156).

CDX2 temel olarak intestinal kaynaklı adenokarsinomların tanısında kullanılır. Bunun dışında mide, pankreas ve over kaynaklı adenokarsinomlarda da ekspresyonu bildirilmiştir

(156–158).

Midgut kökenli NETler genel olarak diffüz ve kuvvetli CDX2 boyanması gösterirken, foregut ve hindgut GEPNETleri daha zayıf ve odaksal boyanma gösterir. CDX2 pozitifliği midgut orijini için (jejunoileum ve apendiks) yüksek sensitivite ve özgüllüğe sahiptir (149).

G.2. TTF-1 (Tiroid Transkripsiyon Faktörü-1)

TTF-1, NKX-2 gen ailesine ait nükleer bir transkripsiyon faktörüdür. Akciğer, tiroid ve beyin (diensefalon) gelişiminde rol oynamaktadır. TTF-1 tip II pnömositler, silyasız bronş epitel hücreleri, tiroidin foliküler ve parafoliküler C hücreleri ve gelişmekte olan beyindeki hipotalamus ve nörohipofizdeki nöroblastlar tarafından eksprese edilir (159,160).

TTF-1 genellikle akciğer ve tiroid kaynaklı tümörlerin tanısında kullanılır (149,161). Nöroendokrin neoplazilerde de akciğer kökenini saptamada yüksek oranda özgüllük ve değişken oranlarda duyarlılığa sahiptir (149). Ancak ekstrapulmoner nöroendokrin karsinomlarda da TTF-1 pozitifliği saptanmıştır (149).

G.3. Claudin-3, Claudin-4 ve Claudin-7

Claudinler ‘tight junction’ olarak isimlendirilen hücrelerarası sıkı bağlantıların oluşumunda ve fonksiyonlarında rol alan başlıca proteinlerdir (162,163). Sıkı bağlantılar epitelyal ve endotelyal hücrelerin lateral membran yüzeylerinin apikal uçlarında yerleşmişlerdir. Homeostazı sağlamak için iyon, su ve farklı makromoleküllerin geçişini düzenlemede bariyer görevi görürler. Ayrıca membran protein ve lipidlerinin diffüzyonunu engelleyerek apikal ve bazolateral plazma membranını ayırıp, hücre polaritesini sağlarlar. Kan-beyin bariyeri ve kan-testis bariyerinin sağlanmasında görevlidirler. Sıkı bağlantıların, proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptoz gibi hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde de direkt etkili oldukları son zamanlarda ortaya konmuştur (164).

Claudinler hücre membranını dört kez kat eden, 20-27 kDa ağırlığında transmembran proteinleridir. Claudin ailesi *CLDN* geni tarafından kodlanan en az 27 üyeden oluşur (164). Vücutta farklı epitel hücrelerinde çeşitli claudin alt tipleri eksprese edilir (162,163).

Claudin-3, 4 ve 7 Gİ kanal, pankreas ve akciğerde ekspresyonu izlenen claudin tiplerindendir. Midede claudin-3, 4, duodenumda claudin-3, 4, 7, ileumda claudin-7

ekspresyonu görülürken, jejunumda claudin ekspresyonu izlenmez (165,166). Gİ kanalın özellikle distal bölgesinde (sigmoid kolon, rektum) claudin-3, 4 ve 7 ekspresyonu izlenir (166). Pankreasın ekzokrin kısmında duktus ve asinuslarda claudin-3, 4 ve 7 ekspresyonu, Langerhans adacıklarında da claudin-4 ekspresyonu izlenir (165,167). Akciğerde bronş ve bronşiol epitelleri ile tip I ve tip II alveolar hücrelerde claudin-3, 4 ve 7 eksprese edilir (165,168).

Son zamanlarda claudinler kanser araştırmalarında dikkati çeken bir konu olmuştur. Dokularda claudin ekspresyonundaki alterasyonların tümör oluşumu ve tümör progresyonunda önemli rolü olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (10). Bu değişikliklerin yapılan ilk çalışmalarda, daha çok ekspresyon azalması şeklinde olduğu belirtilmiştir (169–171). Claudin ekspresyon kaybı, sıkı bağlantılarda ayrışma dolayısıyla hücrelerarası kohezyon kaybına yol açarak hücrelerin invaziv kapasite kazanmasında rol oynar. Meme kanserinde claudin-1 ve 7 ekspresyon kaybı, baş-boyun skuamöz hücreli karsinomunda claudin-7 kaybı, pankreas duktal adenokarsinomlarında claudin-4 kaybı bu tezi destekleyen birkaç örnektir (169–171).

İlginç olarak pek çok tümörde de claudinlerde overekspresyon dikkati çekmektedir. Kolorektal, meme ve over kanserlerinde claudin-3 ve 4 overekspresyonları bilinmektedir (172–174).

Nöroendokrin neoplazilerde claudinlerin ekspresyonuna dair literatürde kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda pankreas adenokarsinomları ve nöroendokrin neoplazilerinde, rektal NETlerde ve akciğer neoplazilerinde claudin ekspresyonları değerlendirilmiştir (7–10).

BÖLÜM III

GEREÇ VE YÖNTEM

I. Çalışma Olgularının Belirlenmesi ve Hazırlanması

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda bilgisayar ortamında oluşturulan arşiv kayıtlarındaki raporlar incelenerek, 2006-2016 yılları arasında tanı almış, primer nöroendokrin neoplazi içeren ince barsak, apendiks, rektum, pankreas, akciğer ve metastatik nöroendokrin neoplazi içeren karaciğer iğne biyopsi ve rezeksiyon materyalleri arşiv kayıtlarından derlenip, toplam 136 adet olgu çalışma kapsamına alınmıştır.

Metastatik olgulardan primeri klinikçe bildirilmemiş ya da bilinmeyen olguların İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılmış klinik-radyolojik inceleme sonuçlarına bilgisayar ortamında ulaşıldı. Bilgisayar ortamından ulaşılamayan incelemelerle ilgili bilgi almak için bir kısım hasta ile iletişim kurularak, saptanabilen bir primer odak olup olmadığı konusunda bilgi edinildi.

Saptanan olgulara ait arşiv materyalini oluşturan tüm Hematoksilen-Eozin (H-E) boyalı preparatlar incelenerek immünohistokimyasal inceleme için uygun parafin bloklar seçildi. Bu dokulara ait parafin bloklara Anabilim Dalı'mızın arşivinden ulaşıldı.

II. İmmünohistokimyasal Yöntem

İmmünohistokimyasal değerlendirmenin sağlıklı yapılabilmesi için öncelikle kontrol blokları belirlendi. CDX2 için kolon mukozası, TTF-1 için akciğer dokusu kontrol bloğu olarak seçildi. Claudinler için de formol fikse kolon dokusu ve Hollande fikse ince barsak endoskopik biyopsi örneği kontrol bloğu olarak belirlendi. Bu kontrol bloklarında ekspresyonlar değerlendirilerek, ideal antikor dilüsyonu ve inkübasyon süresi saptandı.

Her bir olguya ait belirlenen parafin bloklardan immünohistokimyasal inceleme için 5'er adet lama 3 µm kalınlığında kesitler hazırlandı.

İmmünohistokimyasal yöntemde kullanılacak olan kesitler hazır temin edilen pozitif şarjlı lamlara alındı (Isotherm, Almanya). Bu preparatlar 56°C etüvde bir gece boyunca bekletilerek kurutuldu ve kesitlerin bu şekilde lama yapışması sağlandı.

Preparatlar immünhistokimyasal yöntemin uygulanacağı güne kadar üstü kapalı olarak oda sıcaklığında bekletildi.

Bir gece etüvde bekletilen lamlar Ventana Medical System-Benchmark XT/ISH Staining module yerleştirildi ve aşağıdaki prosedürler uygulandı:

II.A. CDX2 ile immünhistokimyasal boyama

1. On beş dakika deparafinizasyon
2. Etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) ile pH 8’de antijen geri kazanım yöntemi
3. Elli iki dakika boyunca 37 derecede primer antikor inkübasyonu
4. Dört dakika boyunca asetat buffer içinde bakır sülfat çözeltisi
5. H-E ile zıt boyama

II.B. TTF-1 ile immünhistokimyasal boyama

1. On beş dakika deparafinizasyon
2. Sitrat buffer ile pH 6’da antijen geri kazanım yöntemi
3. Elli altı dakika 37 derecede primer antikor inkübasyonu
4. Dört dakika boyunca asetat buffer içinde bakır sülfat çözeltisi
5. H-E ile zıt boyama

II.C. Claudin-3, 4, 7 ile immünhistokimyasal boyama

1. On beş dakika deparafinizasyon
2. EDTA ile pH 8’de antijen geri kazanım yöntemi
3. Yüz yirmi dakika boyunca 37 derecede primer antikor inkübasyonu
4. İki kez 8 dakika boyunca amplifier A ve B

5. Dört dakika boyunca asetat buffer içinde bakır sülfat çözeltisi
6. H-E ile zıt boyama

Makineden çıkarılan lamalar deterjanlı suyla çalkalanıp absolü alkolde (%99.9) 3 kez 3 dakika boyunca bekletildi. Ardından 3 kez 3 dakika boyunca ksilende bekletildikten sonra 'DPX mount' (Himedia, DPX medium, Hindistan) kapatma maddesi ile kapatıldı. Kullanılan immunhistokimyasal belirteçlere ait teknik özellikler Tablo 5'te gösterilmiştir:

Tablo 5: Çalışmada kullanılan immünhistokimyasal belirteçlere ait ayrıntılı bilgiler

Antikor ve Klon	Üretici	Dilüsyon oranı	İnkübasyon süresi ve sıcaklığı
CDX2 (EPR2764Y) Tavşan monoklonal	Cell Marque	1/200	52 dakika 37 derece
TTF-1 (8G7G3/1) Fare monoklonal	Cell Marque	1/200	56 dakika 37 derece
Claudin-3 Tavşan poliklonal	Spring	1/100	120 dakika 37 derece
Claudin-4 Tavşan poliklonal	Spring	1/200	120 dakika 37 derece
Claudin-7 Tavşan poliklonal	Spring	1/400	120 dakika 37 derece

III. İmmünhistokimyasal Değerlendirme

İmmünhistokimyasal incelemelerde hücrelerdeki boyanma yüzdesi ve boyanma şiddeti değerlendirilmiştir. Boyanma yüzdesi, immünhistokimyasal belirteçle boyanan tümör hücrelerinin tüm hücrelere olan oranıdır. Boyanma şiddeti de zayıf, orta ve kuvvetli olmak üzere üç grupta incelenmiştir. Küçük büyütmede (40x) kolayca seçilebilen boyanmalar 'kuvvetli', 100x büyütmede seçilebilen boyanmalar 'orta', 200x, 400x büyütmede seçilebilen boyanmalar ise zayıf şiddette boyanma olarak tanımlanmıştır.

III.A. Kromogranin A ve Sinaptofizin

Olgulara ait daha önceden çalışılmış olan kromogranin A ve sinaptofizin camları yeniden değerlendirildi. Her iki antikor için sitoplazmik ve %5'in üzerinde boyanma pozitif olarak kabul edildi.

III.B. CDX2 ve TTF-1

CDX2 ve TTF-1 için nükleer boyanma pozitif reaksiyon kabul edildi. Boyanma şiddet ve yüzdeleri belirlendi. İzlenen reaksiyonlar pozitif ve negatif olarak iki kategoride değerlendirildi. En az %5 oranında orta veya şiddetli boyanma pozitif kabul edildi (174).

III.C. Claudin-3, 4, 7

Claudinler için membranöz veya sitoplazmik boyanma pozitif reaksiyon olarak kabul edildi. Sadece membranöz, sadece sitoplazmik ve hem membranöz, hem sitoplazmik boyanmalar ayrı boyanma paternleri olarak gruplandı. Boyanma şiddet ve yüzdeleri belirlendi. Boyanma yüzdesi 0 (%0-5), 1 (%6-20), 2 (%21-40), 3 (%41-60), 4 (%61-80), 5 (%81-100) olarak puanlandı (7,9,10). Boyanma şiddeti 0 (negatif), 1 (zayıf), 2 (orta), 3 (kuvvetli) olarak puanlandı. Bu puanlar toplanarak 0 ile 8 puan arasında skora yapıldı.

III.D. Ki67 proliferasyon indeksinin belirlenmesi

Metastatik karaciğer NETleri ve GEPNETlerin Ki67 proliferasyon indeksleri arşiv preparatları üzerinde yeniden değerlendirildi. İlk olarak 20x objektif ile boyanmanın sık izlendiği hot spot alanlar belirlendi. Biyopsiler için 40x, eksizyonlar için 20x objektifte bu hot spotların fotoğrafları, her tümör için 3-5 adet fotoğraf olacak şekilde çekildi ve renkli baskısı alındı. Manuel olarak minimum 920 hücre sayılarak bu hücrelerin bulunduğu alanlardaki Ki67 pozitif hücreler belirlendi. Pozitif boyanan hücrelerin sayısı, sayılan tüm hücrelerin sayısına bölünerek yüzde hesaplandı.

III.E. Gradlama

GEPNENlerde, iyi diferansiye morfolojide, Ki67 proliferasyon indeksi %2'ten küçük ve 10 büyük büyütme alanında (BBA) 2'den az mitozla sahip olan nöroendokrin neoplaziler NET Grad 1, Ki67 proliferasyon indeksi %2-20 arasında ve 10 BBA'nda 2-20 mitoz içeren nöroendokrin neoplaziler de NET Grad 2 olarak sınıflandı. İyi diferansiye nöroendokrin tümör morfolojisine sahip, Ki67 proliferasyon indeksi %20'den fazla ve 10 BBA'nda 20'den fazla mitoz içeren nöroendokrin neoplaziler NET Grad 3, küçük hücreli ya da büyük hücreli karsinom morfolojisine sahip, Ki67 proliferasyon indeksi %20'den fazla ve 10 BBA'nda 20'den fazla mitoz içeren nöroendokrin neoplaziler de NET Grad 3 olarak sınıflandı (27).

Pulmoner NENlerde, <2 mitoz/2 mm² içeren nekroz içermeyen iyi diferansiye morfolojide tümörler tipik karsinoid tümör, 2-10 mitoz/2 mm² seviyesinde mitotik aktivite gösteren, nekroz içerebilen iyi diferansiye morfolojide tümörler atipik karsinoid tümör olarak sınıflandı. Çalışma grubumuz yüksek gradlı primer pulmoner NEN içermemekteydi.

IV. Biyoistatistiksel Analiz

Çalışmanın biyoistatistiksel çözümlemelerinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences-Sürüm: 21.0) (IBM Corp, Armonk, NY, USA) kullanılmıştır. Çalışmaya dahil edilen gruplarda temel deskriptif istatistikler yapılarak verilerde oran, ortalama, ortanca belirlendi. Uygunluklarına göre gruplararası dağılım farkları Ki-kare testleri ve Fisher exact test ile, sayısal verilerin karşılaştırılmaları ise normal dağılımlı veriler için student T test, normal dağılımlı olmayan veriler için Mann Whitney U testi veya Kruskal Wallis testi ile analiz edilmiştir. Gruplar arasında immünohistokimyasal antikorların ekspresyon yüzdeleri temel alınarak sayısal veri karşılaştırma testleri kullanıldı. Ayrıca immünohistokimyasal belirteçler için duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değerleri hesaplandı. Tüm istatistiksel karşılaştırmalarda anlamlılık sınırı $p<0.05$ alındı.

BÖLÜM IV

BULGULAR

I. GENEL VERİLER

Anabilim dalımızda 2006-2016 yılları arasında primer ya da metastatik nöroendokrin neoplazi tanısı almış toplam 136 olgu değerlendirildi. Hastaların 64'ü (%47.1) erkek, 72'si (%52.9) kadındı. Hasta yaşları 16-83 yaş aralığında olup, ortalama yaş: 50.77 ± 14.95 (ortalama $\pm$ std) olarak hesaplandı.

136 olgunun 82'si (%60) primer, 54'ü (%40) metastatikti. Seksen iki primer NEN olgusunun 80'i (%97.5) NET ve 2'si (%2.5) NEK olup, 54 metastatik NEN olgusunun 33'ü (%61.6) NET ve 21'i (%38.9) NEK idi.

Primer ve metastatik NENlerdeki organ dağılımları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Primer ve metastatik NENlerdeki organ dağılımı

Primer				Metastaz			
	Akciğer n (%)	Gİ kanal n (%)	Pankreas n (%)	Akciğer n (%)	Gİ kanal n (%)	Pankreas n (%)	Primeri bilinmeyen n (%)
NET	19 (13.9)	35 (25.7)	26 (19.1)	3 (2.2)	10 (7.3)	9 (6.6)	11 (8)
NEK	0 (0)	0 (0)	2 (1.4)	13 (9.5)	1 (0.7)	3 (2.2)	4 (2.9)

Primer 35 adet Gİ kanal NET'inin 15'i (%42.8) ince barsak (7 duodenum, 8 jejunum-ileum), 12'si (%34.2) rektum, 8'i (%22.8) apendiks NET'i idi. Metastatik 10 adet Gİ kanal kaynaklı NET'in 6'sı (%60) ince barsak (2 duodenum ve 4 jejunum-ileum), 3'ü (%30) kalın barsak, 1'i (%10) rektal NET olup, bir adet metastatik Gİ kanal NEK'i ince barsak kaynaklı (ileum) idi.

Tüm primer ve metastatik NEN olgularımızdaki tümör gradı-organ bazlı dağılım tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: NENlerde grad ve organ dağılımı

	Duodenum n=9	Jejunioileum n=13	Kolon n=3	Rektum n=13	Apendiks n=8	Pankreas n=40	Akciğer n=35	PB n=15
Grad 1 NET	P: 1 M: 1	P: 4 M: 0	P: 0 M: 0	P: 8 M: 0	P: 6 M: 0	P: 9 M: 2	P: 14* M: 0	- M: 5
Grad 2 NET	P: 6 M: 1	P: 4 M: 4	P: 0 M: 3	P: 4 M: 1	P: 2 M: 0	P: 17 M: 6	P: 5* M: 2	- M: 6
Grad 3 NET	P: 0 M: 0	P: 0 M: 0	P: 0 M: 0	P: 0 M: 0	P: 0 M: 0	P: 0 M: 1	P: 0 M: 1	- M:
Grad 3 NEK	P: 0 M: 0	P: 0 M: 1	P: 0 M: 0	P: 0 M: 0	P: 0 M: 0	P: 2 M: 3	P: 0 M: 13	- M: 4

P: Primer, M: Metastatik, PB: Primeri bilinmeyen

*: Primer akciğer NETleri için Grad 1 tipik karsinoid tümörü, Grad 2 atipik karsinoid tümörü temsil etmektedir.

Tüm (primer ve metastatik) NET ve NEKlerin cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları Tablo 8’de verilmiştir. NET ve NEKlerin yaş ortalamaları karşılaştırıldığında NEKlerin daha yüksek yaş ortalamasına sahip olduğu izlendi ($p=0.001$). Bu iki grubun cinsiyetleri karşılaştırıldığında ise NETlerin daha çok kadın hastalarda olduğu saptandı ($p=0.001$).

Tablo 8: Tüm NET ve NEKlerdeki cinsiyet dağılımı ve ortalama yaşlar

	Cinsiyet (Kadın-Erkek) n (%)	Yaş (Ortalama±std)
NET (n=113)	70 (61.9) 43 (38.1)	48.83±15.24
NEK (n=23)	2 (8.6) 21 (91.4)	60.30±8.59
p değeri	0.001	0.001

Primer 80 adet ve metastatik 33 adet NET’in cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları Tablo 9’da özetlenmiştir. Primer ve metastatik NETlerin cinsiyet dağılımları ve yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 9: Primer ve metastatik NETlerdeki cinsiyet dağılımı ve ortalama yaşlar

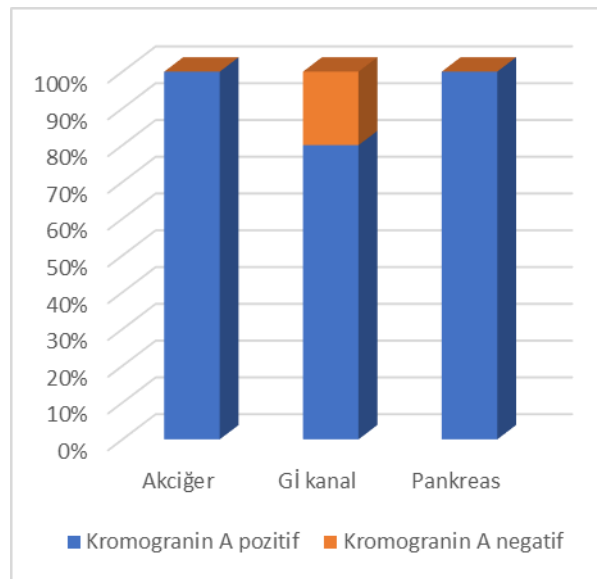
	Cinsiyet (Kadın-Erkek) n (%)		Yaş (Ortalama±std)
Primer NET (n=80)	50 (62.5)	30 (37.5)	47.64±14.80
Metastatik NET (n=33)	20 (60.6)	13 (39.4)	51.73±16.12
p değeri	>0.05		>0.05

II. İMMÜNHİSTOKİMYASAL İNCELEME SONUÇLARI

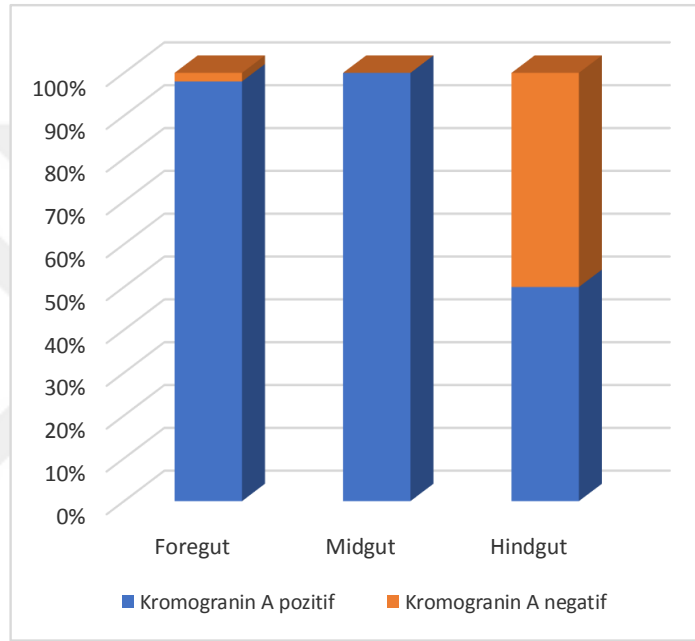
II.A. Kromogranin A:

Toplam 113 NET (primer ve metastatik) olgusunun 106'sında (%93.8) kromogranin A pozitif, 7'sinde (%6.2) negatif olarak değerlendirildi. Negatif olguların 6'sı (%85.7) rektum, 1'i (%14.2) ince barsak (duodenum) kaynaklı idi.

Toplam 80 adet primer NET olgusunun kromogranin A ekspresyonu incelendiğinde, 19 primer pulmoner NET'in 19'unda (%100) ve 26 adet primer PanNET'in 26'sında (%100) kromogranin A ile immünreaksiyon saptandı. Otuz beş adet Gİ kanal NET'inin 28'inde (%80) pozitiflik izlenirken, 7'si (%20) negatif idi (Grafik 1). Akciğer ve pankreas kaynaklı NETlerin Gİ kanal NETlerinden daha sık kromogranin A pozitifliği gösterdiği saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.007$).

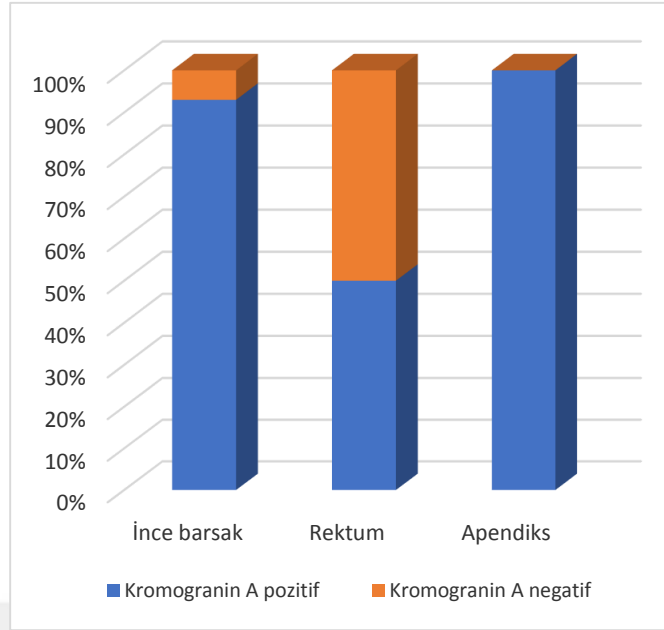
**Grafik 1: Primer NETlerde Kromogranin A ekspresyonu**

Toplam 52 adet foregut (akciğer, duodenum, pankreas) kaynaklı primer NET'in 51'inde (%98.1) kromogranin A pozitif, 1'inde (%1.9) negatif saptandı. On altı adet midgut kökenli primer NET'in hepsi (%100) kromogranin A ile pozitif olup, 12 hindgut kaynaklı primer NET'in 6'sında (%50) pozitiflik izlendi (Grafik 2). Hindgut kaynaklı NETlerin foregut ve midgut kaynaklı NETlerden daha sık kromogranin A negatifliği gösterdiği saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.000$).



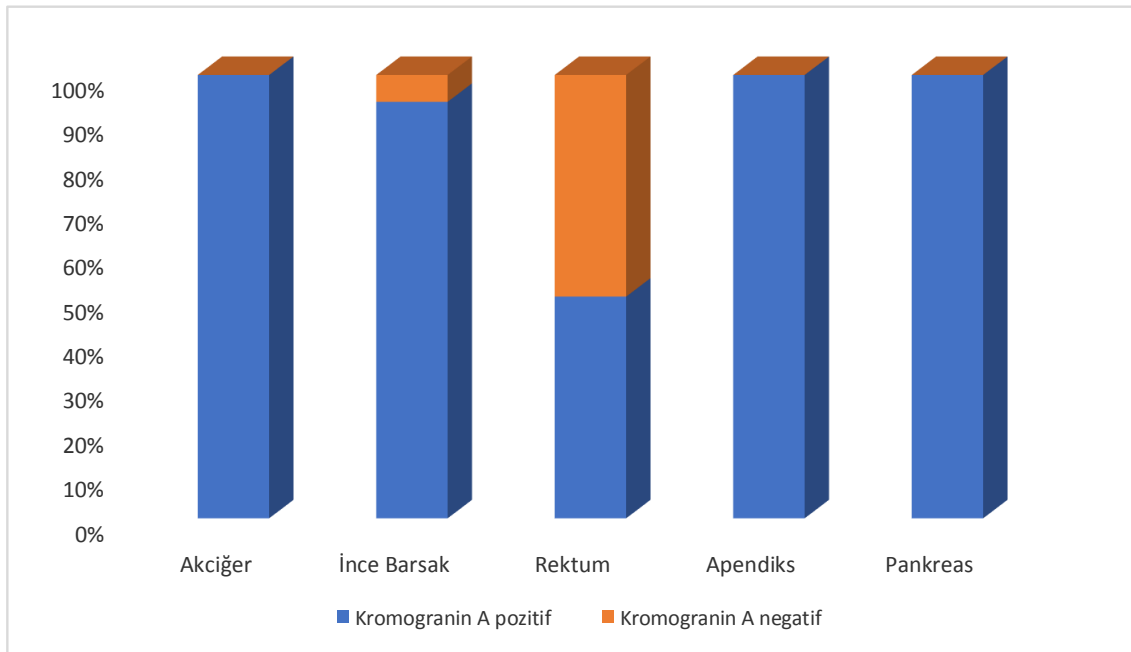
Grafik 2: Foregut, midgut ve hindgut kaynaklı primer NETlerde kromogranin A ekspresyonu

Gİ kanalındaki 35 adet primer NET'ten 15 ince barsak NET'inin 14'ünde (%93.3) kromogranin A immünreaksiyonu izlenirken, 1'inde (%6.7) (duodenum) immünreaksiyon izlenmedi. Rektumdaki 12 NET'in 6'sında (%50) pozitiflik saptandı. Sekiz adet apendiks NET'inin 8'inde (%100) immünreaksiyon izlendi (Grafik 3) ($p=0.005$). Rektum NETlerinde kromogranin A negatifliği oranının ince barsak ve apendiks NETlerinden daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.005$).



Grafik 3: Primer Gİ kanal NETlerinde kromogranin A ekspresyonu

Kromogranin A, rektum kaynaklı NETlerde, akciğer, pankreas, ince barsak ve apendiks kaynaklı NETlerden daha yüksek oranda negatif bulundu ($p=0.000$) (Grafik 4). Kromogranin A negatifliğinin tümörün rektum kaynaklı olduğunu primer Gİ kanal NETleri içinde, primer GEPNETler içinde ve tüm primer NETler içinde öngörmedeki duyarlılık, özgüllük değerleri ve pozitif ve negatif öngörü değerleri Tablo 10’da verilmiştir.



Grafik 4: Primer akciğer, Gİ kanal ve pankreas NETlerinde kromogranin A ekspresyonu

Tablo 10: Primer NET grubunda kromogranin A negatifliğinin tümörün rektum kökenini öngörme değerleri

	Gİ kanal NET grubu	GEPNET grubu	Primer NET (akciğer ve GEP) grubu
Duyarlılık	%50	%50	%50
Özgüllük	%95.6	%97.9	%98.5
Pozitif öngörü değeri	%85.7	%85.7	%85.7
Negatif öngörü değeri	%78.6	%88.4	%91.7
p değeri	0.003	0.0001	0.00002

Primeri bilinen 22, primeri bilinmeyen 11 adet toplam 33 adet metastatik NET olgusunun hepsinde (%100) kromogranin A ile pozitiflik saptandı. Primeri bilinen metastatik olguların 3'ü (13.6) akciğer, 10'u (45.4) Gİ kanal (6 adet ince barsak, 3 adet kalın barsak, 1 adet rektum) ve 9'u (%40.9) pankreas kaynaklı NET idi.

NEKlerde (primer ve metastatik) ise toplam 23 olgunun 21'i (%91.3) kromogranin A ile pozitif, 2'si (%8.7) (bir primer PanNEK, bir metastatik ince barsak NEK'i) negatif saptandı.

II.B. Sinaptofizin:

Toplam 113 NET olgusunun 112'si (%99.1) pozitif, 1'i (%0.9) negatif bulundu. Yirmi üç NEK olgusunun tümünde (%100) pozitif immünreaksiyon izlendi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Toplam 80 adet primer NET'ten (19 pulmoner, 35 Gİ kanal ve 26 pankreas) sadece 1 pulmoner NET'te sinaptofizin immünhistokimyasal olarak negatif sonuç verdi.

Tüm NEK olgularında (2 primer PanNEK, 3 metastatik PanNEK, 1 primer Gİ kanal NEK'i, 13 metastatik pulmoner NEK ve 4 primeri bilinmeyen metastatik NEK olmak üzere toplam 23 adet) sinaptofizin ile pozitif immünreaksiyon saptandı.

II.C. TTF-1

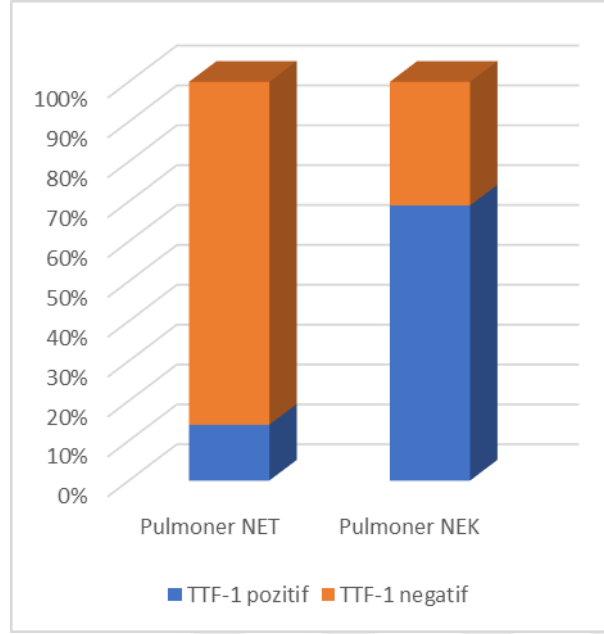
Toplam 80 adet primer NET'ten 19 pulmoner NET'in 3'ünde (%15.8) TTF-1 ile pozitif immünreaksiyon izlenirken, 16 (%84.2) primer pulmoner NET TTF-1 immünreaksiyonu göstermedi. TTF-1 pozitif üç pulmoner NET olgusu da tipik karsinoid tümör idi. Gİ kanal (n=35) ve pankreas (%26) kaynaklı toplam 61 primer GEPNET'te TTF-1 pozitifliği saptanmadı. Pulmoner NETlerin Gİ kanal ve pankreas kaynaklı NETlerden daha sık TTF-1 pozitifliği gösterdiği izlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.007$).

Primer NETlerde TTF-1 pozitifliğinin tümörün akciğer kaynaklı olduğunu öngörmedeki duyarlılığı %15.7, özgüllüğü %100, pozitif öngörü değeri %100, negatif öngörü değeri %79.2 olarak hesaplandı ($p=0.011$).

Hiçbir metastatik pulmoner NET'te (n=3) TTF-1 pozitifliği görülmedi. Pulmoner kaynaklı tüm NETler ele alındığında, toplam 22 adet (19 primer, 3 metastatik) olguda TTF-1 pozitifliği oranı %13.6 idi.

Toplam 13 adet pulmoner kaynaklı NEK olgusundan (hepsi metastatik) 9'unda (%69.2) TTF-1 pozitif idi.

Pulmoner kaynaklı NETler (n=22) ile NEKler (n=13) karşılaştırıldığında, pulmoner NEKlerin pulmoner NETlerden daha yüksek oranda TTF-1 ile pozitif immünreaksiyon gösterdiği izlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.002$) (Grafik 5).



Grafik 5: Pulmoner NET ve NEKlerde TTF-1 ekspresyonu karşılaştırması

Ekstrapulmoner toplam 6 adet (2 primer PanNEK, 1 metastatik Gİ kanal NEK'i, 3 metastatik PanNEK) NEK olgusundan 1'inde (%16.6) (metastatik PanNEK) TTF-1 pozitif olarak saptandı. Primeri bilinmeyen toplam 4 NEK'ten birinde (%25) TTF-1 ile immünreaksiyon izlendi. Toplam 10 adet ekstrapulmoner NEK'in TTF-1 pozitiflik oranı %20 olarak saptandı.

Pulmoner NEKlerin TTF-1 pozitiflik oranı (%69.2), primeri bilinen nonpulmoner NEKlerin TTF-1 pozitiflik oranından (%16.6) daha yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

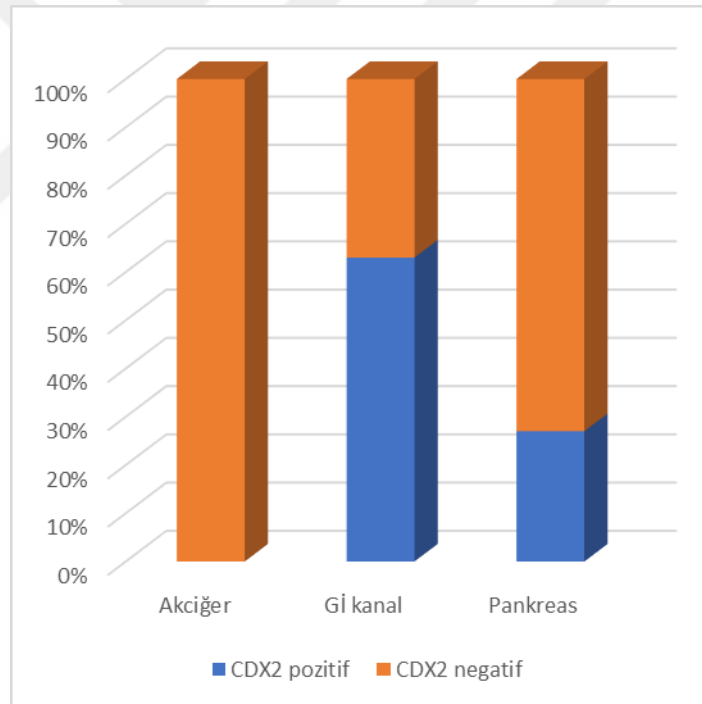
II.D. CDX2:

Tüm primer ve primeri bilinen metastatik NET olguları içerisinde CDX2 pozitif olgu sayısı 43 (%42.1) olup, Tablo 11'de tüm NET olguları içinde CDX2 ekspresyonu ve organ dağılımları özetlenmiştir.

Tablo 11: Primer ve metastatik NETlerde CDX2 ekspresyonunun organlara göre dağılımı

	Akciğer n (%)	Duodenum n (%)	Jejunum-ileum n (%)	Kolon n (%)	Rektum n (%)	Apendiks n (%)	Pankreas n (%)
Primer	0/19 (0)	6/7 (85.7)	7/8 (87.5)	-	1/12 (8.3)	8/8 (100)	7/26 (26.9)
Metastaz	2/3 (66.6)	2/2 (100)	4/4 (100)	2/3 (66.6)	1/1 (100)	-	3/9 (33.3)

Toplam 80 adet primer NET'te CDX2 ekspresyonları değerlendirildiğinde, 19 pulmoner NET'in hiçbirinde boyanma izlenmedi. Otuz beş adet Gİ kanal NET'inin 22'si (%62.9) pozitif, 13'ü (%37.1) negatif, 26 adet pankreas NET'inin 7'si (%26.9) pozitif, 19'u (%73.1) negatif saptandı. Gİ kanal NETlerinde akciğer ve pankreas NETlerine göre daha sık CDX2 pozitifliği izlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.000$) (Grafik 6).

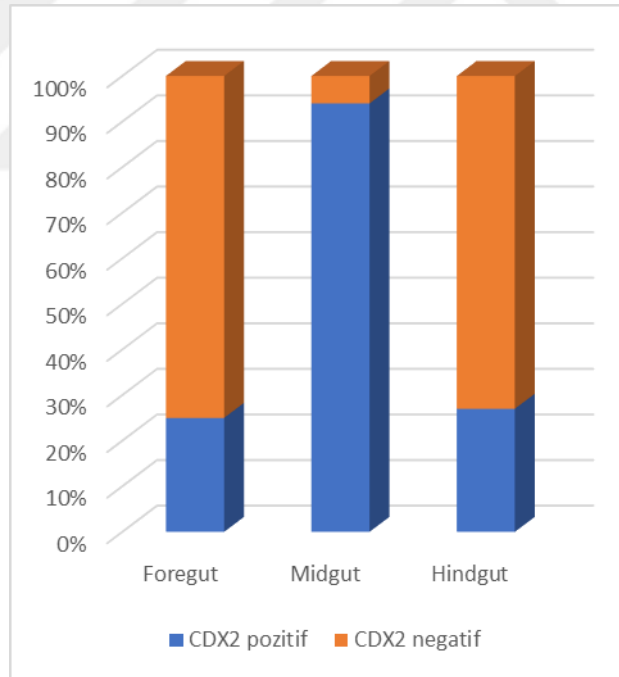
**Grafik 6: Primer NETlerde CDX2 ekspresyonu**

Primer NETlerde CDX2 pozitifliğinin tümörün Gİ kanal ve GEP kaynaklı olduğunu öngörmedeki duyarlılık, özgüllük değerleri ve pozitif ve negatif öngörü değerleri Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12: Primer NET grubunda CDX2 pozitifliğinin Gİ kanal ve GEP kökenini öngörme değerleri

	Gİ kanal	GEP
Duyarlılık	%62.8	%47.5
Özgüllük	%84.4	%100
Pozitif öngörü değeri	%75.8	%100
Negatif öngörü değeri	%74.5	%37.2
p değeri	<0.0001	0.0001

CDX2 foregut kaynaklı 52 NET'in 13'ünde (%25) pozitif, 39'unda (%75) negatif, midgut kaynaklı 16 NET'in 15'inde (%93.8) pozitif, 1'inde (%6.3) negatif, hindgut kaynaklı 12 NET'in 1'inde (%8.3) pozitif, 11'inde (%91.7) negatif saptandı. Midgut kaynaklı NETlerin foregut ve hindgut kaynaklı NETlere göre daha sık CDX2 eksprese ettikleri izlendi ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0001$) (Grafik 7).



Grafik 7: Foregut, midgut ve hindgut kökenli NETlerde CDX2 ekspresyonu

Toplam 35 adet primer Gİ kanal NET'inden 15 adet ince barsak NET'inin 13'ü (%86.7) CDX2 ile pozitif, 2'si (%13.3) negatif, 12 adet rektum NET'inin 1'i pozitif (%8.3), 11'i (%91.7) negatif, 8 adet apendiks NET'inin 8'i (%100) pozitif immünreaksiyon gösterdi. İnce

barsak ve apendiks NETlerinde CDX2 ekspresyon sıklığı rektum NETlerinden daha yüksek saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.000$).

Toplam 22 adet primeri bilinen metastatik NET'te CDX2 ekspresyonları değerlendirildiğinde; CDX2 3 pulmoner NET'in 2'sinde (%66.7) pozitif, 1'inde negatif (%33.3), 10 Gİ kanal NET'inin 9'unda (%90) pozitif, 1'inde (%10) negatif, 9 PanNET'in 3'ünde (%3.3) pozitif, 6'sında (%66.7) negatif saptandı. Gİ kanal NETlerinde pulmoner NETlerden ve PanNETlerden daha sık CDX2 pozitifliği izlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.037$).

CDX2 pozitifliğinin metastatik NETler içinde tümörün Gİ kanal kaynaklı olduğunu öngörmedeki duyarlılık, özgüllük değerleri ve pozitif ve negatif öngörü değerleri Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13: Metastatik NET grubunda CDX2 pozitifliğinin Gİ kanal kökenini öngörme değerleri

	Gİ kanal
Duyarlılık	%90
Özgüllük	%58
Pozitif öngörü değeri	%64
Negatif öngörü değeri	%87
<i>p</i> değeri	0.03

Tüm primer ve primeri bilinen metastatik NET olguları içerisinde CDX2'nin pozitiflik oranı %42.1 olup, bunların %44.2'si jejunioileum ve apendiks kökenli NETler idi. Jejunioileum ve apendiks kökenli NETler ile jejunioileum-apendiks dışı (akciğer, pankreas, duodenum, kolon ve rektum) NETlerin CDX2 pozitiflik oranları Tablo 14'de özetlenmiştir.

Tablo 14: Jejunoileum-apendiks kökenli NETler ve diğer organ kökenli NETlerde CDX2 ekspresyon yüzdeleri

CDX2	Jejunoileum-apendiks NETleri n (%)	Jejunoileum-apendiks dışı NETler n (%)	Toplam n (%)
Pozitif	19 (44.1)	24 (55.8)	43 (100)
Negatif	1 (1.6)	58 (98.3)	59 (100)

Primer ve primeri bilinen metastatik tüm NETler (n=102) değerlendirildiğinde CDX2 pozitifliğinin tümörün jejunoileum-apendiks kaynağını öngörmedeki duyarlılık, özgüllük değerleri ve pozitif ve negatif öngörü değerleri Tablo 15’de verilmiştir.

Tablo 15: Primer ve metastatik NET grubunda CDX2 pozitifliğinin jejunoileum-apendiks kökenini öngörme değerleri

	Jejunoileum-apendiks
Duyarlılık	%95
Özgüllük	%70
Pozitif öngörü değeri	%44
Negatif öngörü değeri	%98
p değeri	<0.0001

Toplam 23 adet (primer ve metastatik) NEK’in 2’sinde (%8.6) (1 primer PanNEK ve 1 primeri bilinmeyen NEK) CDX2 ile pozitif immünreaksiyon saptanırken, 21’i (%91.4) negatif idi.

II.E. Claudin-3, 4, 7

Claudinler toplam 136 vakanın 121'inde (%88.9) pozitif saptanmıştır. Negatif olan 15 (%11.1) olgu Tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 16: Claudin-3, 4 ve 7 negatifliği gösteren olgu dağılımları

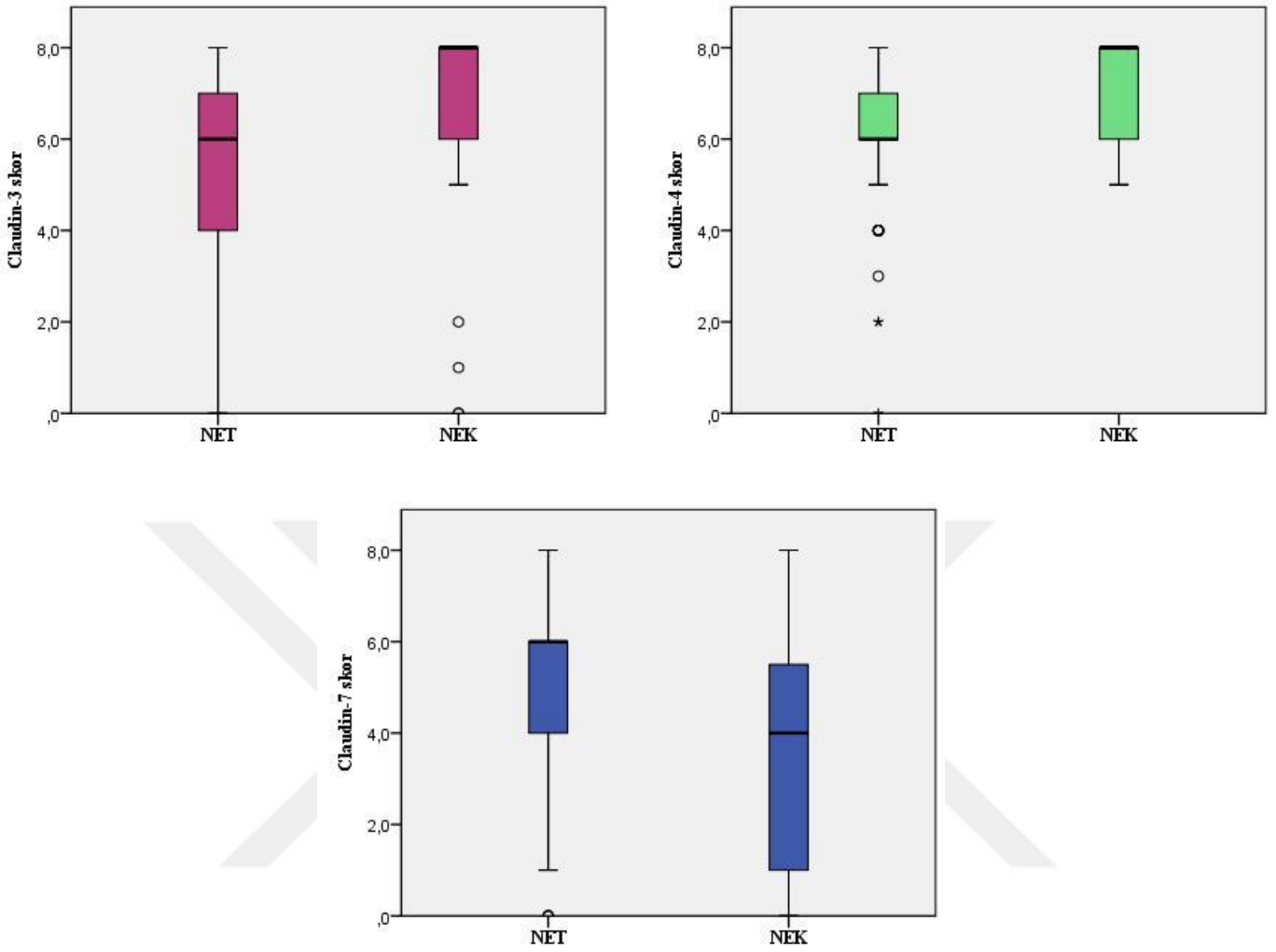
	Claudin-3	Claudin-4	Claudin-7
NET (Primer ve metastatik) n=8	Akciğer (2/22) Pankreas (2/35)	Pankreas (1/35)	Akciğer (2/22) Metastatik (pankreas) (1/35)
NEK (Primer ve metastatik) n=7	Pankreas (1/35) Metastatik (primeri bilinmeyen) (1)		Pankreas (1/35) Metastatik (akciğer) (2/22) Metastatik (pankreas) (2/35)

Olguların çoğunda claudinler pozitif olarak izlendiğinden, gruplar arasındaki karşılaştırmalar ortalama claudin skorları üzerinden yapılmıştır.

Primer ve metastatik toplam 113 NET ve 23 NEK olgusu arasında claudin ekspresyon farkları karşılaştırıldığında; ortalama claudin-3 ve claudin-4 skorlarının NEKlerde NETlerden daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla, $p=0.001$, $p=0.002$). Ortalama claudin-7 skoru ise NETlerde NEKlerden daha yüksekti ($p=0.005$). NET ve NEK'ler için ortalama claudin skorları Tablo 17'de gösterilmiş olup, grafik 8-10'da claudin skorları karşılaştırılmıştır.

Tablo 17: NET ve NEKlerde ortalama claudin skorları

	NET n=113	NEK n=23	<i>p</i> değeri
Claudin-3 skor (ortalama±std)	5.088±2.076	6.304±2.754	0.001
Claudin-4 skor (ortalama±std)	6.150±1.357	7.087±1.164	0.002
Claudin-7 skor (ortalama±std)	5.018±2.108	3.391±2.709	0.005

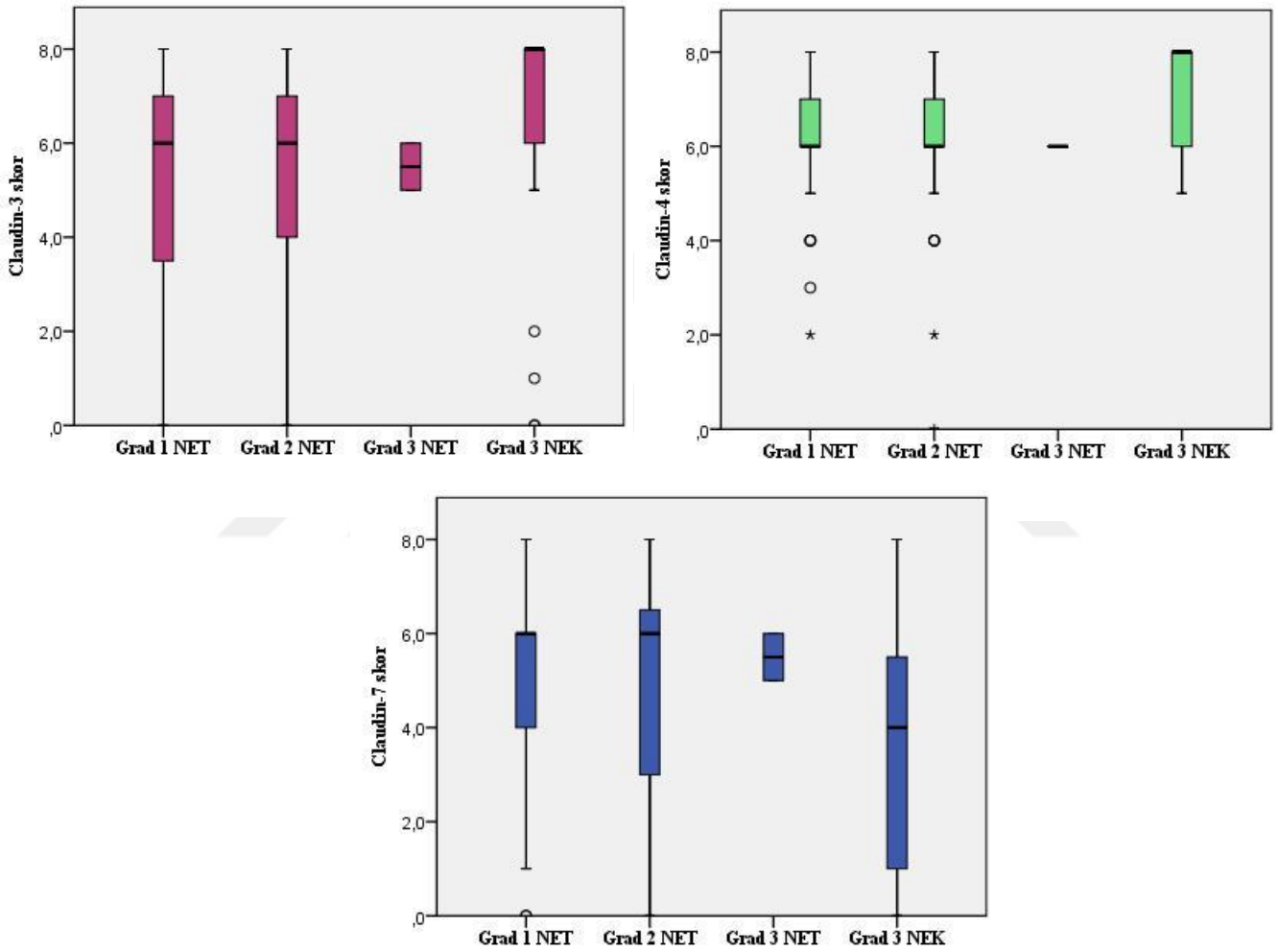


Grafik 8-10: Tüm NET ve NEKlerde claudin skor karşılaştırmaları

Toplam 113 NET ve 23 NEK olgusu arasında claudin ekspresyon farkları tümör gradı bazlı karşılaştırıldığında; ortalama claudin-3 skoru Grad 3 NEKlerde Grad 1 NETlerden ($p=0.010$) ve Grad 2 NETlerden daha yüksek ($p=0.010$) saptandı. Ortalama claudin-4 skoru Grad 3 NEKlerde Grad 1 NETlerden daha yüksek ($p=0.011$) bulundu. Ortalama claudin-7 skoru ise Grad 1 NETlerde Grad 3 NEKlerden daha yüksek ($p=0.046$) izlendi. Tablo 18’de ortalama claudin skorları gösterilmiş olup, Grafik 11-13’de gradlar arası claudin skor dağılımları karşılaştırılmıştır.

Tablo 18: Tümör gradına göre ortalama claudin skorları

	Grad 1 NET n=51	Grad 2 NET n=60	Grad 3 NET n=2	Grad 3 NEK n=23	p değeri
Claudin-3 skor (ortalama±std)	5.039±2.144	5.117±2.067	5.500±0.707	6.304±2.754	0.009
Claudin-4 skor (ortalama±std)	6.078±1.262	6.217±1.462	6.000±0.000	7.087±1.164	0.016
Claudin-7 skor (ortalama±std)	5.118±2.075	4.917±2.180	5.500±0.707	3.391±2.709	0.049

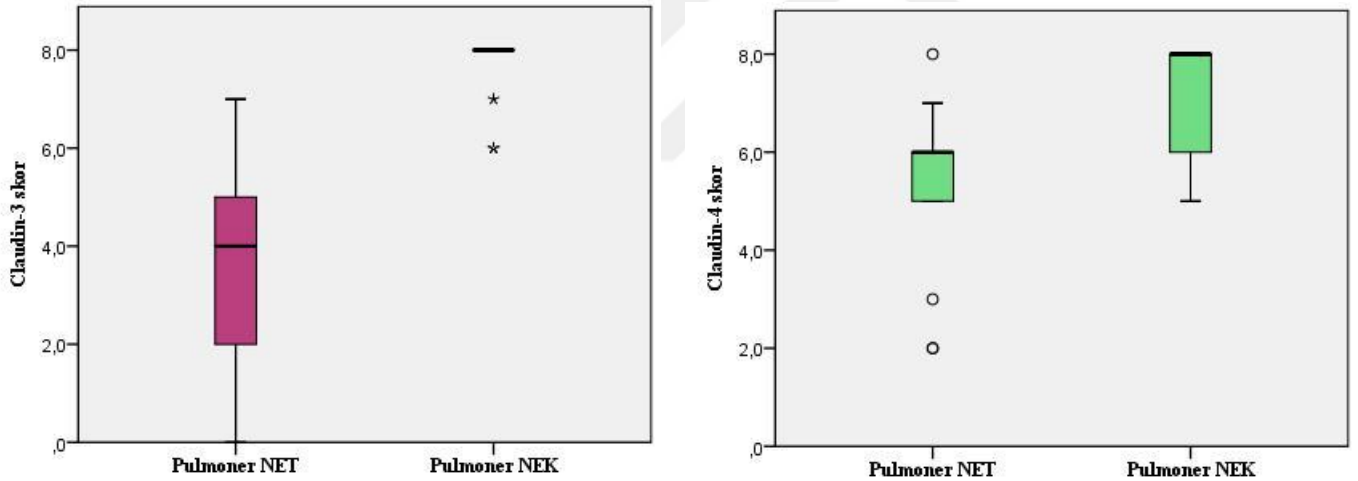
**Grafik 11-13: Gradlar arası claudin skor karşılaştırmaları**

Seksen adet GEPNET olgusu ile 6 adet GEPNEK olgusu arasında claudin-3, 4 ve 7 ortalama skorları karşılaştırıldığında, claudin-3 ve claudin-4 için istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmezken, claudin-7 ortalama skoru GEPNETlerde (ortalama±std=5.413±1.972) GEPNEKlerden (ortalama±std=0.667±0.816) daha yüksek izlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.000$).

Toplam 22 adet pulmoner NET olgusu ile 13 adet pulmoner NEK olgusu arasındaki claudin-3, 4 ve 7 skorları karşılaştırıldı. Pulmoner NEKlerde claudin-3 ve claudin-4 ortalama skorlarının pulmoner NETlerden daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0.000$ ve $p=0.000$). Claudin-7 ortalama skorları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Tablo 19’da claudin ortalama skorları gösterilmiş olup, Grafik 14-15’de claudin skor karşılaştırmaları mevcuttur.

Tablo 19: Pulmoner NET ve NEKlerde ortalama claudin skorları

	Pulmoner NET n=22	Pulmoner NEK n=13
Claudin-3 skor (ortalama±std)	3.818±0.449	7.615±0.213
Claudin-4 skor (ortalama±std)	5.500±0.313	7.308±0.307
Claudin-7 skor (ortalama±std)	4.000±0.479	4.077±0.693



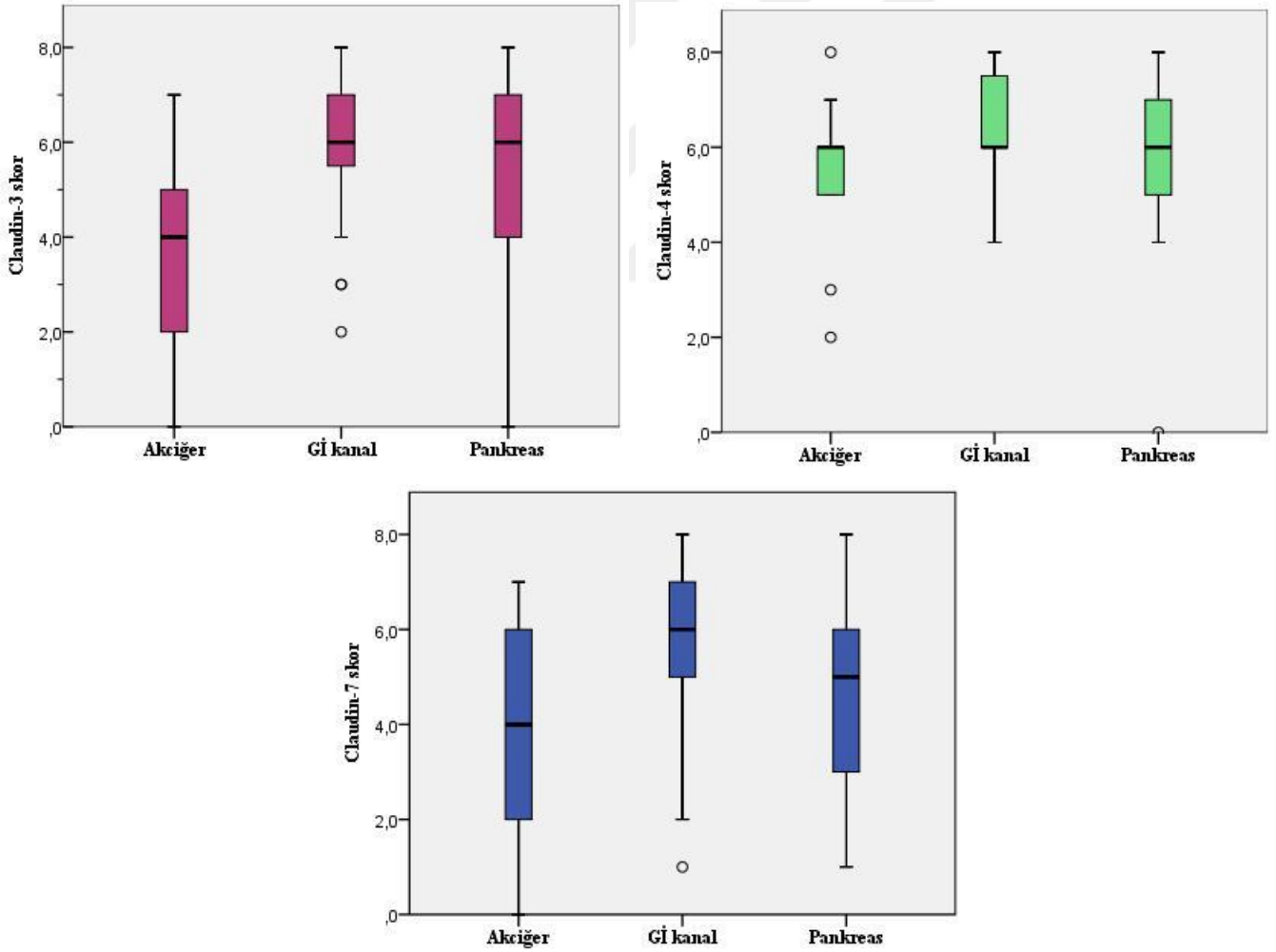
Grafik 14-15: Pulmoner NET ve NEKlerde claudin-3 ve 4 skor karşılaştırması

Primer NETlerin içindeki akciğer, Gİ kanal ve pankreas kaynaklı NETlerin claudin-3, 4 ve 7 ortalama skorları Tablo 20’de gösterilmiştir. Grafik 16-18’de karşılaştırma grafikleri mevcuttur. Primer NETlerde claudin ortalama skorlarının akciğer, Gİ kanal ve pankreas kökenleri açısından karşılaştırması yapıldığında; Gİ kanal NETlerinin claudin-3 ortalama skoru akciğer NETlerinden daha yüksek ($p<0.001$) ve pankreas NETlerinin claudin-3 ortalama skoru da akciğer NETlerinden daha yüksek saptandı ($p=0.038$). Claudin-4 ortalama

skoru Gİ kanal NETlerinde akciğer NETlerinden daha yüksek bulundu ($p=0.006$). Claudin-7 ortalama skoru Gİ kanal NETlerinde akciğer NETlerinden ($p=0.001$) ve pankreas NETlerinden ($p=0.003$) daha yüksek izlendi.

Tablo 20: Primer NETlerde claudin-3, 4 ve 7 ortalama skorlarının köken dağılımları

	Akciğer	Gİ kanal	Pankreas	<i>p</i> değeri
	n=19	n=35	n=26	
Claudin-3 skor (ortalama±std)	3.632±2.033	5.971±1.504	5.038±2.441	0.000
Claudin-4 skor (ortalama±std)	5.579±1.304	6.657±0.998	5.923±1.671	0.007
Claudin-7 skor (ortalama±std)	3.789±2.250	6.029±1.723	4.500±1.702	0.000

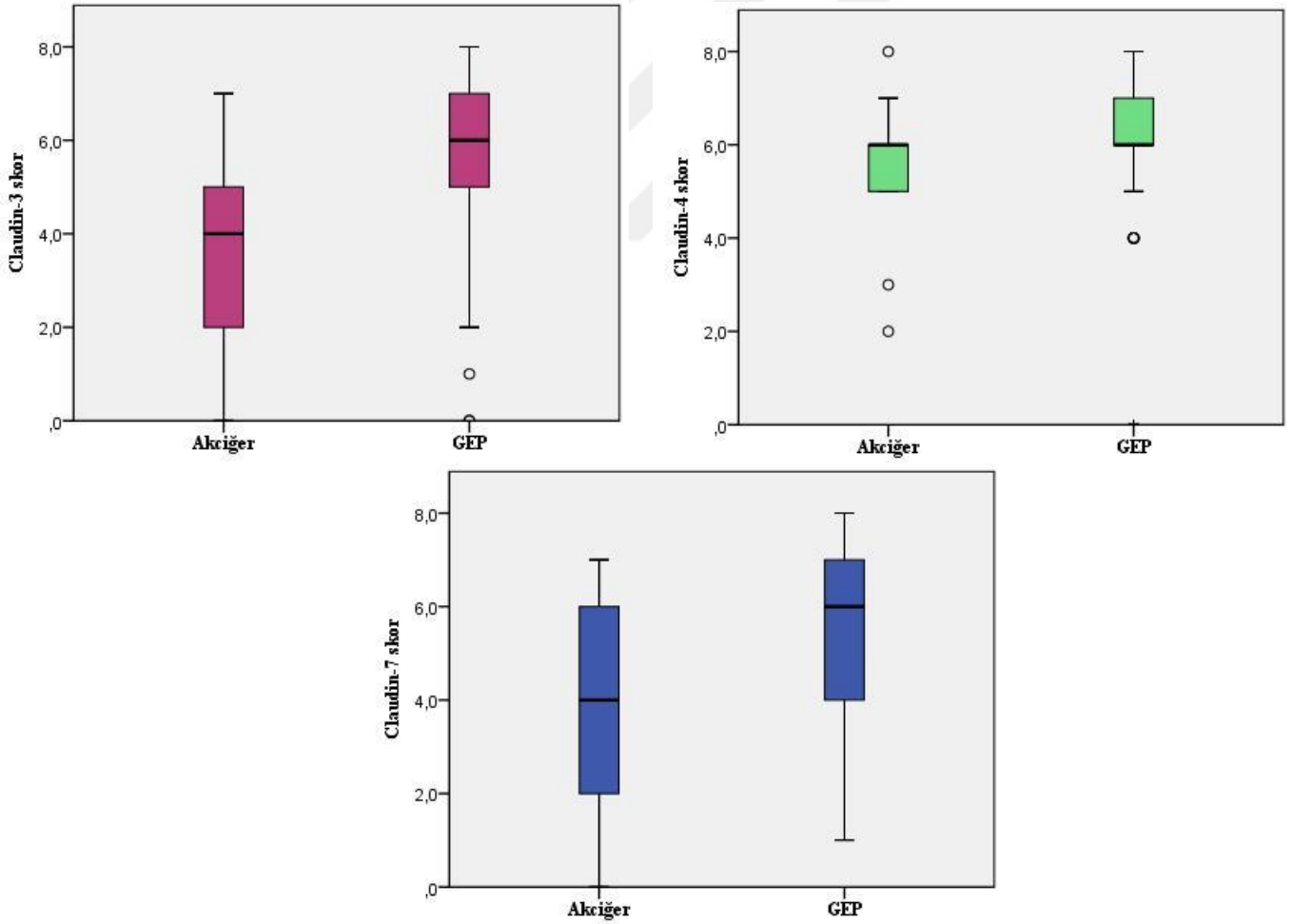


Grafik 16-18: Primer NETlerde claudin-3, 4 ve 7 skor dağılımları

Primer NETler içerisinde pulmoner NETler ve GEPNETler karşılaştırıldığında; GEPNET grubunun claudin-3, 4 ve 7 ortalama skorları akciğer NETlerinden daha yüksek bulundu ve bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (sırasıyla, $p=0.000$, $p=0.01$, $p=0.01$). Ortalama skorlar Tablo 21’de verilmiş olup, Grafik 19-21’de claudin skor karşılaştırmaları mevcuttur.

Tablo 21: Pulmoner NET ve GEPNETlerde claudin-3, 4 ve 7 ortalama skorları

	Akciğer n=19	GEP n=61	<i>p</i> değeri
Claudin-3 skor (ortalama±std)	3.632±2.033	5.574±1.995	0.000
Claudin-4 skor (ortalama±std)	5.574±1.995	6.344±1.364	0.010
Claudin-7 skor (ortalama±std)	3.789±2.250	5.377±1.863	0.010

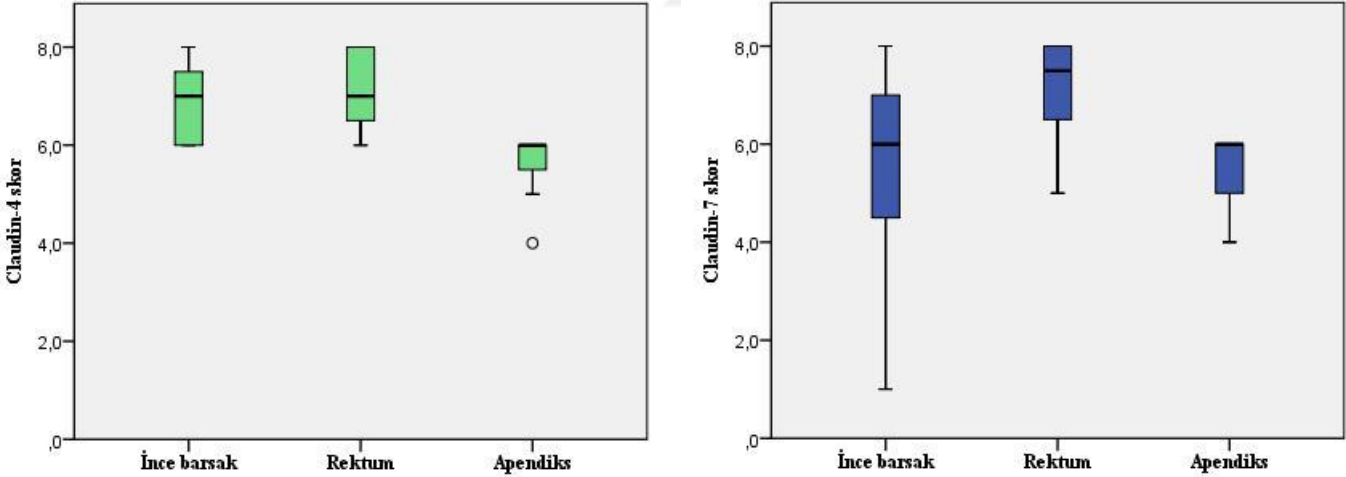


Grafik 19-21: Pulmoner NETler ve GEPNETlerde claudin skor karşılaştırması

Gİ kanal NETlerinde claudin ekspresyonu açısından ince barsak, rektum ve apendiks NETlerinin ortalama skorları karşılaştırıldığında; claudin-3 için organlar arası anlamlı fark izlenmedi ($p=0.108$). İnce barsak NETlerinin claudin-4 skoru ortalaması apendiks NETlerinden daha yüksek ($p=0.028$) ve rektum NETlerinin claudin-4 skoru ortalaması da apendiks NETlerinden daha yüksek saptandı ($p=0.02$). Rektum NETlerinin claudin-7 skoru ortalaması apendiks NETlerinden daha yüksek bulundu ($p=0.026$). Tablo 22’de ortalama skorlar gösterilmiş olup, Grafik 22-23’de skor dağılım grafikleri verilmiştir.

Tablo 22: Primer Gİ kanal NETlerinin claudin-3, 4 ve 7 ortalama skorları

	İnce barsak n=15	Rektum n=12	Apendiks n=8	p değeri
Claudin-3 skor (ortalama±std)	5.400±1.549	6.417±1.505	6.375±1.187	0.108
Claudin-4 skor (ortalama±std)	6.800±0.861	7.167±0.834	5.625±0.744	0.003
Claudin-7 skor (ortalama±std)	5.467±2.099	7.083±1.164	5.500±0.755	0.015



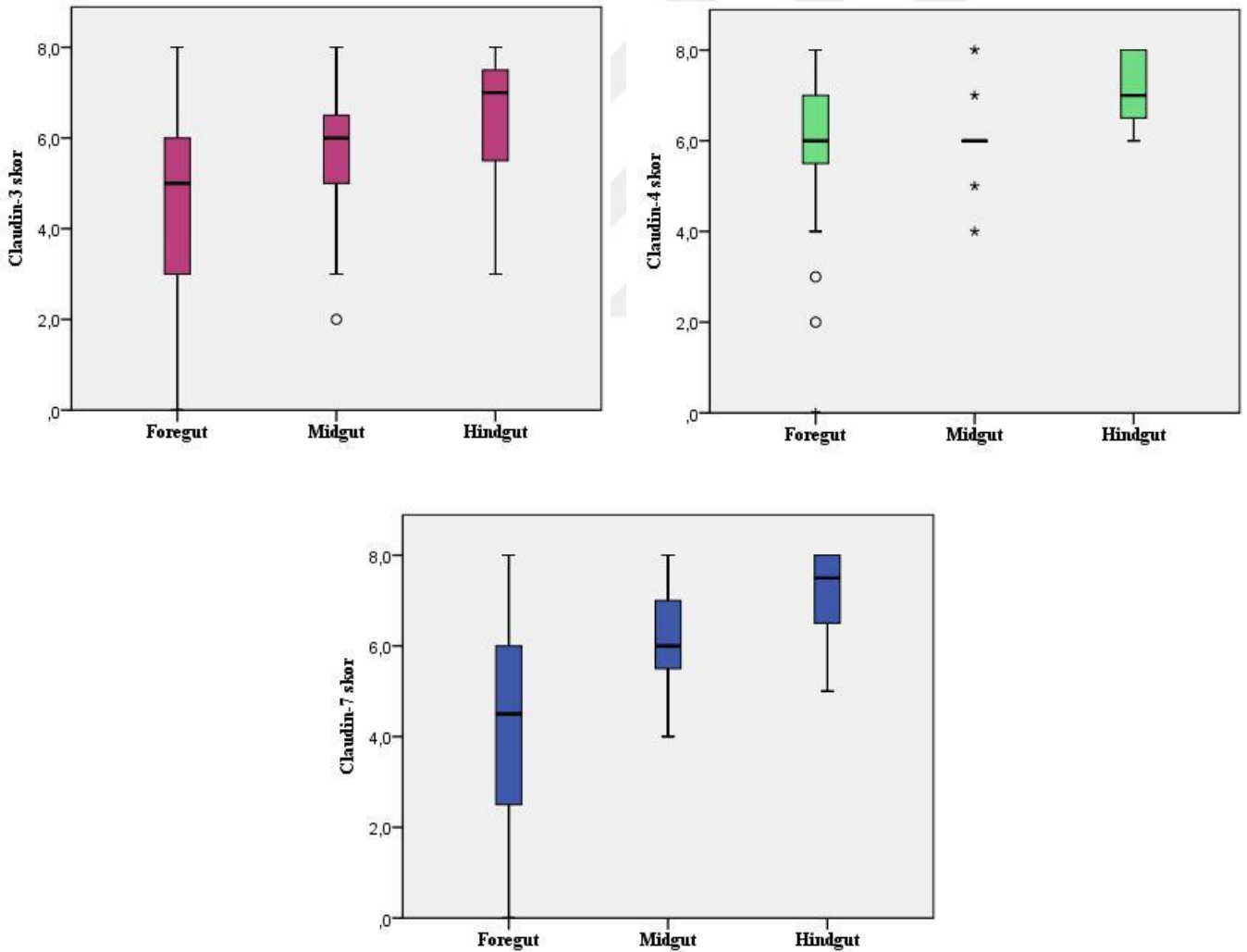
Grafik 22-23: Primer Gİ kanal NETlerinde claudin-4 ve 7 skor karşılaştırması

Primer NETler foregut, midgut ve hindgut olarak gruplandırılarak claudin ekspresyonları karşılaştırıldığında; ortalama claudin-3 skorunun hindgut kaynaklı primer NETlerde foregut kaynaklı NETlerdekinden daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.022$). Ortalama claudin-4 skoru hindgut NETlerinde, midgut ($p=0.011$) ve foregut NETlerinden

($p=0.009$) daha yüksekti. Claudin-7 skoru midgutta foreguttan daha yüksek ($p=0.04$) ve hindgutta foreguttan daha yüksek ($p=0.000$) saptandı. Tablo 23’de ortalama claudin skorları gösterilmiş olup, Grafik 24-26’da claudin skor karşılaştırması verilmiştir.

Tablo 23: Foregut, midgut, hindgut kökenli NETlerde ortalama claudin skorları

	Foregut n=52	Midgut n=16	Hindgut n=12	<i>p</i> değeri
Claudin-3 skor (ortalama±std)	4.654±2.299	5.625±1.586	6.417±1.505	0.018
Claudin-4 skor (ortalama±std)	5.981±1.527	6.000±0.816	7.167±0.834	0.006
Claudin-7 skor (ortalama±std)	7.083±1.164	6.063±1.181	7.083±1.164	0.000



Grafik 24-26: Foregut, midgut, hindgut kökenli NETlerde claudin skor karşılaştırması

Toplam 113 NET olgusunda primer ve metastazlar arasında claudin ekspresyon skorları karşılaştırıldığında, claudin-3, 4 ve 7 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Tüm primer ve metastatik NETlerde organ kaynağına göre claudin-3, 4 ve 7 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Toplam 80 adet primer NET olgusunda claudin ekspresyon paternlerine (membranöz, sitoplazmik, membranöz ve sitoplazmik) de bakıldı. Tablo 24’de akciğer, Gİ kanal ve pankreas primer NETlerinde claudin boyanma paternleri gösterilmiştir.

Tablo 24: Primer NET olgularında claudin ekspresyon patern dağılımları

	Akciğer n (%) n=19	Gİ kanal n (%) n=35	Pankreas n (%) n=26
Claudin-3			
Negatif:	2	0	2
Membranöz boyanma:	13/17 (76.5)	31/35 (88.6)	21/24 (87.5)
Membranöz ve sitoplazmik boyanma:	4/17 (23.5)	4 (11.4)	3/24 (12.5)
Sitoplazmik boyanma:	0/17 (0)	0/35 (0)	0/24 (0)
Claudin-4			
Negatif:	0	0	1
Membranöz boyanma:	0/19 (0)	6/35 (17.1)	1/25 (4)
Membranöz ve sitoplazmik boyanma:	2/19 (10.5)	23/35 (65.7)	11/25 (44)
Sitoplazmik boyanma:	17/19 (89.5)	6/35 (17.1)	13/25 (52)
Claudin-7			
Negatif:	2	0	0
Membranöz boyanma:	14/17 (82.4)	26/35 (74.3)	16/26 (61.5)
Membranöz ve sitoplazmik boyanma:	2/17 (11.8)	7/35 (20)	7/26 (26.9)
Sitoplazmik boyanma:	1/17 (5.9)	2/35 (5.7)	3/26 (11.5)

Akciğer, Gİ kanal ve pankreas NETleri arasında claudin-3 boyanma paternleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. GEPNETler pulmoner NETler ile karşılaştırıldığında da gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Otuz beş Gİ kanal NET’inden 15 ince barsak NET’inin hepsinde (%100) membranöz, 12 rektum NET’inin 9’unda (%75) membranöz, 3’ünde (%25) membranöz ve sitoplazmik, 8 apendiks NET’inin

7'sinde (%87.5) membranöz, 1'inde (%12.5) membranöz ve sitoplazmik boyanma saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Claudin-3 ile foregut kökenli 48 NET'in 41'inde (%85.4) membranöz, 7'sinde (%14.6) membranöz ve sitoplazmik, midgut kökenli 16 NET'in 15'inde (%93.8) membranöz, 1'inde (%6.3) membranöz ve sitoplazmik, hindgut kökenli 12 NET'in 9'unda (%75) membranöz, 3'ünde (%25) membranöz ve sitoplazmik boyanma izlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Claudin-4 boyanma paterni açısından akciğer NETlerinin Gİ kanal ve pankreas NETlerinden daha sık sitoplazmik boyanma gösterdiği izlenmiş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.000$). Akciğer NETleri GEPNETlerden daha sık sitoplazmik claudin-4 ekspresyonu göstermekte olup, bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.000$). Toplam 35 Gİ kanal NET'inden 15 ince barsak NET'inin 2'sinde (%13.3) membranöz, 10'unda (%66.7) membranöz ve sitoplazmik, 3'ünde (%20) sitoplazmik boyanma, 12 adet apendiks NET'inin 4'ünde (%33.3) membranöz, 6'sında (%50) membranöz ve sitoplazmik, 2'sinde (%16.7) sitoplazmik boyanma izlendi. Sekiz apendiks NET'inin hiçbirinde membranöz boyanma izlenmezken, 7'sinde (%87.5) membranöz ve sitoplazmik, 1'inde (%12.5) sitoplazmik boyanma saptandı. Bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Claudin-4 ile foregut kaynaklı 51 NET'in 3'ünde (%5.9) membranöz, 18'inde (%35.3) membranöz ve sitoplazmik, 30'unda (%58.8) sitoplazmik boyanma izlendi. Midgut kaynaklı 16 NET'in 12'sinde (%75) membranöz ve sitoplazmik, 4'ünde (%25) sitoplazmik boyanma saptandı. Hindgut kaynaklı 12 NET'in 4'ünde (%33.3) membranöz, 6'sında (%50) membranöz ve sitoplazmik, 2'sinde (%16.7) sitoplazmik boyanma izlendi. Claudin-4 ile foregut kaynaklı NETlerin midgut ve hindgut NETlerinden daha sık sitoplazmik boyanma gösterdiği saptandı ve gruplar arası bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$).

Akciğer, Gİ kanal ve pankreas NET'leri arasında claudin-7 boyanma paternleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. GEPNETler pulmoner NETler ile karşılaştırıldığında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Toplam 35 Gİ kanal NET'inden 15 ince barsak NET'inin 15'inde (%100) claudin-7 ile membranöz boyanma, 12 rektum NET'inin 9'unda (%75) membranöz, 3'ünde (%25) membranöz ve sitoplazmik boyanma, 8 apendiks NET'inin 2'sinde (%25) membranöz, 4'ünde (%50) membranöz ve sitoplazmik, 2'sinde (%25) sitoplazmik boyanma izlendi.

Claudin-7 ile ince barsak NETlerinin rektum ve apendiks NETlerinden daha sık membranöz boyanma gösterdiği görüldü ve gruplararası bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.002$).

Claudin-7 ile foregut kaynaklı 50 NET'in 37'sinde (%74) membranöz, 9'unda (%18) membranöz ve sitoplazmik, midgut kaynaklı 16 NET'in 10'unda (%62.5) membranöz, 4'ünde (%25) membranöz ve sitoplazmik, 2'sinde (%12.5) sitoplazmik, hindgut kaynaklı 12 NET'in 9'unda (%75) membranöz, 3'ünde (%25) membranöz ve sitoplazmik boyanma izlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

NET ve NEKler arasında claudin ekspresyon paternleri karşılaştırıldı. Claudin-3 ekspresyon paterni değerlendirildiğinde; claudin-3 pozitif izlenen toplam 109 NET olgusunun 89'unda (%81.7) membranöz, 19'unda (%17.4) membranöz ve sitoplazmik, 1'inde (%0.9) sitoplazmik boyanma saptandı. Claudin-3 pozitif toplam 21 NEK olgusunun 2'sinde (%9.5) membranöz, 19'unda (%90.5) membranöz ve sitoplazmik boyanma izlenirken, hiçbirinde sitoplazmik boyanma belirlenmedi. NETlerde claudin-3'ün membranöz boyanma paterni sıklığı NEKlerden daha yüksek saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.000$). Claudin-4 pozitif toplam 112 NET olgusunun 10'unda (%8.9) membranöz, 49'unda (%43.8) membranöz ve sitoplazmik, 53'ünde (%47.3) sitoplazmik boyanma saptandı. Claudin-4 pozitif toplam 23 adet NEK'in hiçbirinde membranöz boyanma izlenmezken, 18'inde (%78.3) membranöz ve sitoplazmik, 5'inde (%21.7) sitoplazmik boyanma görüldü. Claudin-4 için NETlerde sitoplazmik boyanma paterni sıklığı NEKlerden daha yüksek saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.008$). Claudin-7 pozitifliği izlenen toplam 18 NET olgusunun 72'sinde (%65.5) membranöz, 28'inde (%25.5) membranöz ve sitoplazmik, 10'unda (%9.1) sitoplazmik boyanma izlendi. Claudin-7 pozitif toplam 18 NEK'in 4'ünde (%22.2) membranöz, 9'unda (%50) membranöz ve sitoplazmik, 5'inde (%27.8) sitoplazmik boyanma görüldü. NETlerin NEKlerden daha sık membranöz paternde claudin-7 pozitifliği gösterdiği izlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.002$).

BÖLÜM V

TARTIŞMA

Çalışmamızda, karaciğere metastaz yapmış nöroendokrin neoplazilerle, primer akciğer, gastrointestinal kanal ve pankreas nöroendokrin neoplazilerinde TTF-1, CDX2, claudin-3, claudin-4 ve claudin-7 immünohistokimyasal belirteçlerini uygulayarak bu belirteçlerin organ kökenini belirlemeye yönelik etkinliklerini saptamayı amaçladık. Elde ettiğimiz bulgularla, primeri bilinmeyen metastatik nöroendokrin neoplazilerin kaynağının saptanmasında literatüre katkı sunmayı hedefledik.

Literatürde primeri bilinmeyen karaciğere metastatik NENlerin sıklığı %9 ile %19 aralığındadır (149). Çalışmamızda 11'i NET, 4'ü NEK olmak üzere toplam 15 (%10.9) karaciğere metastatik NEN olgusunun primeri klinik ve radyolojik incelemelerle saptanamadı. Bu oran literatürdeki oranla örtüşmektedir. Çalışmamızın metastatik NEN olgu grubunda 3 akciğer, 10 Gİ kanal, 9 pankreas kaynaklı NET ve 13 akciğer, 1 Gİ kanal ve 3 pankreas kaynaklı NEK olgusu üzerinde değerlendirme yapıldı.

Metastatik pulmoner NEKler ve primer/metastatik pankreatik NEKlerden oluşan NEK olgu grubumuzdaki hasta yaş ortalaması, NET grubundaki hasta yaş ortalamasından daha yüksek saptandı. Pulmoner ve pankreatik NEKlerdeki hasta yaş ortalamasının aynı organ yerleşimli NETlere göre daha yüksek olduğu literatürde belirtilmektedir (18,20). Bu bulgu elde ettiğimiz sonuç ile örtüşmektedir.

Tüm NEK olgularımızda erkek cinsiyet baskınlığı (%91.4) dikkati çekti. Büyük bir çoğunluğu akciğer ve pankreas NEKlerinden oluşan olgu grubumuzdaki erkek cinsiyet baskınlığı da literatür bulgusu ile uyumludur (20,21).

Nöroendokrin belirteçlerin, NENlerin histopatolojik tanısını koyma sürecinde önemli bir yeri vardır. Bu amaçla en yaygın olarak kullanılan belirteçler sinaptofizin ve kromogranin A'dır. Sinaptofizin nöroendokrin neoplazilerde yüksek duyarlılığa sahip bir nöroendokrin belirteçtir. Diğer taraftan kromogranin A NENler için en spesifik nöroendokrin belirteç olup, duyarlılığı düşüktür.

Çalışmamızdaki toplam 136 olgudan 135'inde (%99.2) sinaptofizin pozitif saptandı. Akciğer ve pankreas kaynaklı toplam 45 adet primer NET'in hepsinde kromogranin A

pozitifliği izlenirken, Gİ kanal NETlerinin %80'i pozitif olarak saptandı. Akciğer ve pankreas NETlerinde kromogranin A pozitiflik oranı Gİ kanal NETlerinden daha yüksek bulundu. Gİ kanal NETlerinde kromogranin A'nın akciğer ve pankreas NETlerinden daha düşük oranda saptanmasının nedeni rektum NETlerindeki kromogranin A negatiflik oranının %50'lere kadar çıkmasıdır. Bu bulgu literatür bilgisi ile örtüşmektedir.

Akciğer, pankreas, ince barsak ve apendiks NETleri için yüksek oranda kromogranin A pozitifliği söz konusu iken, rektal nöroendokrin neoplazilerde kromogranin A ekspresyon azlığı/negatifliği bilinen bir özelliktir (11,18,20). Literatürde rektal NETlerde kromogranin A pozitiflik oranının %24-73 aralığında izlendiği çalışmalar mevcuttur (175–177). Bunun yanı sıra, kromogranin A'nın tüm olgularda negatif saptandığı çalışmalar da dikkati çekmektedir. Saqi ve arkadaşlarının çalışmasında 39 rektal NET'in hiçbirinde pozitiflik saptanmamış, benzer şekilde Gomes ve arkadaşlarının 18 olguluk çalışmasında da hiçbir olguda kromogranin A ile immünreaksiyon izlenmemiştir (145,178). Bu çalışmalarda pankreas ve midgut kaynaklı (jejunoileum-apendiks) nöroendokrin neoplaziler için kromogranin A'nın duyarlı bir belirteç olduğu ancak hindgut kaynaklı NENler için aynı duyarlılığı göstermediği belirtilmiştir.

Çalışmamızda kromogranin A negatifliğinin Gİ kanal NETleri içinde tümörün rektum kökenini gösterme özgüllüğü %95.6, GEPNET grubunda rektum kökenini gösterme özgüllüğü %97.9 iken, primer NET grubunda bu oran en yüksek olup, %98.5 olarak saptandı. Başka nöroendokrin belirteçler ile nöroendokrin kökeni ortaya konmuş olan metastatik bir diferansiye NEN'de kromogranin A negatifliğinin tümörün rektum kökenli olduğunu işaret etmedeki özgüllüğü %95'in üzerinde iken, duyarlılığı %50'lerde kalmaktadır.

En yaygın olarak kullanılan nöroendokrin bir belirteç olan kromogranin A'nın bu özelliği akılda tutulmalı ve tanı koyma sürecinde tümörün nöroendokrin kökenini belirlemek amacıyla en az iki nöroendokrin belirteç ile değerlendirme yapılmalıdır.

TTF-1 NETlerde akciğer kökenini göstermede yüksek özgüllüğe ve değişken oranda duyarlılığa sahip bir immünohistokimyasal belirteçtir.

NETlerde TTF-1 ekspresyonunun değerlendirildiği toplam 21 çalışmada primer akciğer karsinoid tümörlerinde TTF-1 pozitifliği 557 olguda ortalama %32 (%0-95) oranında bulunmuştur (149). Metastatik akciğer karsinoid tümörlerde ise ortalama oran %57'dir (%0-100). Çalışmamızda ise primer 19 adet pulmoner NET'in 3'ünde (%15.8) TTF-1 pozitif

bulunmuş olup, metastatik 3 adet pulmoner NET'in hiçbirinde pozitiflik izlenmemiştir. Toplam 22 adet pulmoner NET'te %13.6 oranında saptadığımız TTF-1 pozitifliği literatürdeki oranlarla uyumlu olup, pozitif bulduğumuz 3 adet pulmoner NET'in hepsi tipik karsinoid morfolojisinde idi. Literatürde genel olarak atipik karsinoidlerin tipik karsinoidlerden daha sık TTF-1 immünreaksiyonu gösterdiği belirtilmektedir. Bir meta-analiz çalışmasında tipik karsinoidler için TTF-1 pozitifliği ortalama %28 (0-94) iken, atipik karsinoid tümörler için bu oran %32'dir (%0-100). Ancak çalışmamızla paralel sonuçlar içeren iki çalışmada tipik karsinoidlerde %10 ve %25 oranında pozitiflik izlenirken, atipik karsinoidlerde bu oran %0 olarak saptanmıştır (179,180).

TTF-1 pozitifliği akciğer NETleri için yüksek özgüllüğe sahip olmakla birlikte, GEPNETlerde de TTF-1 ekspresyonu literatürde az sayıda olguda gösterilmiştir. Bellizzi'nin 21 çalışmayı içeren meta-analizinde primer GEPNETlerde %0.6 (%0-5) oranında TTF-1 ekspresyonu izlenirken, metastatik GEPNET olgularının hiçbirinde immünreaksiyon saptanmamıştır (149). Tseng ve arkadaşlarının çalışmasında ise primer GEPNETlerde TTF-1 pozitiflik oranı %6.3, metastatik GEPNETlerde ise %4.5 olarak belirtilmiştir.

Çalışmamızda primer ve metastatik toplam 91 adet GEPNET olgusunun hiçbirinde (%0) TTF-1 immünreaksiyonu saptanmadı. TTF-1 pulmoner NETler için %100 oranında özgüllüğe ve %100 oranında pozitif öngörü değerine sahipken, duyarlılığı oldukça düşük izlendi (%15.7). Metastatik bir NET olgusunda TTF-1 pozitifliği saptandığında, tümörün büyük oranda akciğer kaynaklı olduğu öngörülebilirken, aynı antikorun negatifliği akciğer kaynaklı bir NET'in dışlanması için yeterli olmayacaktır.

Pulmoner NEK olgu grubumuzda TTF-1 ekspresyonu oranı %69.2 idi. Pulmoner NETler ve NEKler karşılaştırıldığında, NEKlerin NETlerden daha yüksek oranda TTF-1 pozitifliği gösterdiğini saptadık.

NEKlerde TTF-1 ekspresyonunun değerlendirildiği toplam 57 çalışmada 1128 olguda pozitiflik oranı %70.8 (küçük hücreli karsinomlarda %83, büyük hücreli karsinomlarda %36) olarak bulunmuştur. Diğer taraftan ekstrapulmoner 550 olgunun %36'sında da TTF-1 pozitifliği saptanmıştır (149). Çalışmamızda ise primer ve primer kökeni bilen metastatik toplam 6 adet ekstrapulmoner NEK'ten sadece 1 adet metastatik pankreatik NEK olgusunda TTF-1 pozitif izlendi. Ekstrapulmoner NEK olgu sayımız az olduğundan, bu konuda sağlıklı yorum yapmak mümkün olmamıştır.

CDX2 bir intestinal diferansiyasyon belirteci olup, kolorektal adenokarsinomlarda eksprese edilir. Gİ kanal kaynaklı NETlerde de ekspresyonu beklenen bir özelliktir. Çalışmamızda primer NETler içinde değerlendirildiğinde, Gİ kanal NETlerinde CDX2 pozitiflik oranının akciğer ve pankreas NETlerinden daha yüksek sıklıkta olduğunu saptadık.

Midgut kökenli NET olgularımızda CDX2 pozitiflik oranı %93.8 idi ve bu oran foregut ve hindgut kökenli NET olgularından daha yüksek saptandı. Literatürde midgut kökenli NETlerde foregut ve hindgut kökenli NETlere göre CDX2 ekspresyonunun daha fazla olduğu belirtilmektedir. Midgut kaynaklı NETlerde yüksek pozitiflik oranının nedeni jejunioileal ve apendiks NETlerinde CDX2 pozitifliğinin yüksek oranda görülmesidir. Çalışmamızda primer Gİ kanal NETleri içindeki apendiks NETlerinde CDX2 pozitiflik oranı %100, jejunioileal NETlerde %87.5 olarak bulundu. NETlerde CDX2 ekspresyonunun değerlendirildiği 14 çalışmayı içeren bir meta-analizde primer Gİ kanal NETlerinde CDX2 ekspresyon oranı incelendiğinde, jejunioileal NETlerde %90, apendiks NETlerinde ise %92 olarak saptanmıştır.

Lin ve arkadaşlarının çalışmasında CDX2 pozitifliğinin Gİ kanal NETleri için %100 özgüllüğe sahip olduğu belirtilmiş olup, duyarlılığı apendiks için %100, ince barsak için %78 olarak belirtilmiştir (3). Çalışmamızda ise primer NETlerde CDX2 pozitifliğinin tümörün Gİ kanal kökenini öngörme özgüllüğü %84.4 iken, GEP kökenini öngörme özgüllüğünün %100'e ulaştığı dikkati çekti. Ancak CDX2'nin Gİ kanal kökenini göstermedeki duyarlılığı %62.8 iken, GEP kökenini göstermedeki duyarlılığı daha düşük (%47.5) olarak saptandı. Primer ve metastatik NET grubunda CDX2 pozitifliğinin jejunioileum-apendiks kökenini öngörmeye duyarlılığı %93 iken özgüllüğü %78 olarak belirlendi. Bu sonuçlara göre, özellikle karaciğer metastazı yapmış NET olgularında CDX2'nin tümörün GEP kökenini göstermedeki duyarlılığı yeterince yüksek olmasa da, özgüllüğünün yüksekliği, CDX2 pozitifliğinin bu yönde anlamlı kabul edilebileceğini, ancak negatif CDX2 sonucu durumunda, olası GEP kökeninin dışlanamayacağını göstermektedir.

Çalışmamızda rektum NETlerinde CDX2 ekspresyon sıklığını %8.3 olarak belirledik. Primer Gİ kanal NET grubunda kolon lokalizasyonlu olgu bulunmadığından, bu bölge NETlerindeki ekspresyon sıklığını değerlendiremedik. Literatürde CDX2 ekspresyon sıklığı kolon NETlerinde %25 ve rektal NETlerde %29 olarak belirtilmektedir (149). Ancak yapılan çalışmalara bakıldığında rektal NETlerdeki CDX2 pozitiflik oranı %0 ile %78 gibi geniş bir aralıkta izlenmektedir. Bu geniş pozitiflik aralığı, immünohistokimya değerlendirmesinde belirlenen farklı cut-off değerlerinden kaynaklanabileceği gibi, kullanılan CDX2 klonu ve

immünhistokimyasal uygulama aşamasındaki yöntem farklılıklarından da kaynaklanabilir. Çalışmamızda CDX2 değerlendirmesinde literatürdeki birçok çalışmada olduğu gibi cut-off değerini %5 olarak belirledik. Oysa rektum NETlerinde CDX2 ekspresyon oranını %78 olarak belirleyen çalışmalarda cut-off değerinin %1 olarak alındığı anlaşılmaktadır (4,156). Bu değerlendirmede hangi yaklaşımın ideal olduğu konusunda fikir birliği yoktur.

Literatürdeki çalışmalarda yaygın olarak CDX-88 klonu kullanıldığı belirtilmektedir. Çalışmamızda kullandığımız CDX2 klonu EPR2764Y klonudur. CDX2'nin farklı klonlarındaki ekspresyon farklarını araştıran geniş NET serilerine ihtiyaç vardır. Diğer taraftan immünhistokimyasal uygulamanın teknik aşamalarında da çalışmalar arasında farklılıklar olduğu dikkati çekmektedir. Bu sonuçlardan Gİ kanal NETlerinde CDX2 ekspresyonunun araştırılmasında gerek yöntemin teknik aşamalarının, gerekse değerlendirme yönteminin standardizasyona ihtiyacı olduğu anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda 19 primer pulmoner NET'in hiçbirinde CDX2 ile immünreaksiyon saptanmamış olup, metastatik pulmoner NET sayımız düşük (n=3) olmakla birlikte, bu gruptaki CDX2 pozitifliği oranı %66.6 idi. Pulmoner NETlerde CDX2 pozitifliği beklenen ve sık rastlanan bir durum değildir. Literatürde primer ve metastatik pulmoner NETlerdeki CDX2 ekspresyon sıklığı %0-30 arasında bildirilmiştir (149,181–183). Çalışmamızda metastatik pulmoner NET olgu sayımız kısıtlı olduğundan, sağlıklı bir yorum yapmak için uygun bir grup olmadığı düşünülmüştür.

Primer ve metastatik olgularımız içinde sadece bir tane Gİ kanal kaynaklı NEK bulunmakta idi ve bu olguda CDX2 pozitifliği izlenmedi. NEKlerde CDX2 ekspresyonu ile ilgili literatürde kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda Gİ kanal NEKlerinde CDX2 ekspresyonu konusunda çelişkili sonuçlar dikkati çekmektedir. Barbareschi ve arkadaşları kolon NEKlerinde %100 oranında CDX2 pozitifliği saptarken (4), Erickson ve arkadaşları sadece %20 olguda CDX2 ekspresyonu olduğunu belirtmişlerdir (183). La Rosa ve arkadaşları ise kolon NEKlerinin hiçbirinde CDX2 ekspresyonu saptamamışlardır (184).

Primer ve metastatik toplam 5 adet PanNEK olgumuzdan 1'inde (%20) CDX2 ile immünreaksiyon izlendi. Pankreatik NEKlerde CDX2 ekspresyonu La Rosa ve arkadaşları tarafından 2 olgu üzerinde değerlendirilmiş ve iki olgu da negatif olarak saptanmıştır (184).

Çalışmamızda 13 adet pulmoner NEK'in hiçbirinde CDX2 ekspresyonu belirlenmedi. Akciğer NEKlerinde CDX2 pozitifliği bir çalışmada %7.1, başka bir çalışmada ise %75

olarak saptanmıştır (4,184).

Hem literatürde, hem de çalışmamızda değerlendirme yapılan olgu sayısı az olup, literatürdeki gerek GEPNEKlerde, gerekse pulmoner NEKlerde CDX2 ekspresyonu sonuçları çelişkili bulunmuştur. Bu yüzden bu konuda sağlıklı karşılaştırma ve yorum yapmak mümkün olmayacaktır.

Literatürde nöroendokrin neoplazilerde claudin ekspresyon çalışmalarının hepsi sadece tek bir organ kökenli tümörlerde claudin ekspresyonunun değerlendirilmesi şeklindedir. Çalışmaların tümü primer olgularda yapılmış olup, metastatik olguları içermemektedir (7–10). Çalışmamızda ise hem primer hem de karaciğere metastaz yapmış akciğer, Gİ kanal ve pankreas NENlerinde claudin-3, claudin-4 ve claudin-7 ekspresyonları araştırılmıştır.

Tüm NETler ve NEKler arasındaki claudin ekspresyonlarını karşılaştırdığımızda, NEKlerde claudin-3 ve claudin-4 ekspresyonlarının NETlerinkinden daha yüksek olduğunu saptadık. Literatürde nöroendokrin neoplaziler dışında claudin ekspresyonunun farklı organ ve neoplazilerde değerlendirildiği pek çok çalışmada, claudin-3 ve 4 ekspresyonu ile tümör diferansiyasyonu, tümör agresifliği, metastaz potansiyeli, prognoz gibi parametreler arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Bu çalışmalarda claudin-3 ve 4 ekspresyon artışı tümörde diferansiyasyon kaybı ve agresiflikle ilişkili bulunmuş olsa da (169,185,186), aksi yönde sonuçlar sunan çalışmalar da dikkati çekmiştir (187,188). Sonuç olarak claudin-3 ve claudin-4 için tümör diferansiyasyonu ve agresifliği konusunda literatürde bir fikir birliği bulunmamaktadır.

Olgu grubumuzda GEPNEK ve GEPNETler arasında claudin-3 ve claudin-4 ekspresyon farklarını araştırdığımızda, anlamlı fark izlemedik. Ancak bu sonuç üzerinde çalıştığımız GEP kökenli NEK olgu sayısının düşüklüğüne bağlanabilir. Diğer taraftan pulmoner NETler ve NEKler arasında karşılaştırma yaptığımızda, NEKlerdeki claudin-3 ve claudin-4 skor ortalamalarının NET olgularından daha yüksek olduğunu saptadık. Moldvay ve arkadaşlarının nöroendokrin neoplazileri de içeren akciğer neoplazileri üzerindeki çalışmasında da, bizim çalışmamıza paralel olarak pulmoner NEKlerdeki claudin-3 ve claudin-4 ekspresyonunun pulmoner NETlerden daha yüksek olduğu belirtilmiştir (9). Epitelyal hücrelerde claudin-3 ve claudin-4'ün overekspresyonu hücrelerarası sıkı bağlantı organizasyonunu bozup, parasellüler permeabilite artışına sebep olur (189). Permeabilite artışı da, hücre içine EGF (Epithelial Growth Factor) gibi proliferasyonu uyaran sinyal peptidlerinin geçişini sağlar (190). Sonuç

olarak NEKlerde de benzer etkileşimlerle claudin-3 ve claudin-4'ün overekspresyonunun tümörün progresyonuna ve agresifliğine etkisi olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda claudin-3 ve claudin-4'ten farklı olarak claudin-7'nin NETlerde NEKlere göre daha yüksek ekspresyon gösterdiğini saptadık. Pulmoner NET ve NEK grubu arasında ekspresyon farkı izlenmedi. GEPNEN olgu grubunda ise NETlerde NEKlerden daha yüksek ortalama skor bulundu. Pankreastaki 5 NEK olgusundaki yüksek negatiflik oranının (%60) GEPNEK grubuna bu şekilde yansıdığı düşünüldü. Bu sonuç, olgu sayısının azlığı nedeniyle spekülasyona açık olmakla birlikte, claudin-7 ekspresyon kaybının tümör agresifliği ile ilişkili olabileceği yönünde değerlendirildi.

Literatürde NEN dışı neoplazilerdeki claudin-7 çalışmalarında çelişkili sonuçlar dikkati çekmektedir. Mide ve böbrek tümörlerinde yapılan çalışmalarda claudin-7 ekspresyonu tümör agresifliği ile ilişkili bulunmuşken (191,192), meme, özofagus, kolorektum, pankreas, tiroid tümörlerinde yapılan çalışmalarda bu görüş destek bulmamıştır (193–197). Literatürde bu konuda NENler üzerinde yapılan çalışmalar sınırlıdır. Moldvay ve arkadaşları pulmoner NET ve NEKlerde claudin-7 ekspresyonunu karşılaştırmış ve fark ortaya koyamamıştır (9). Borka ve arkadaşlarının pankreatik NENlerdeki çalışmasında ise claudin-7 ekspresyonu NEKlerde daha yüksek bulunmuş ancak bu fark anlamlı olarak değerlendirilmemiştir (7). NENlerde claudin-7 ekspresyonu ile malign davranış ilişkisinin literatürde de tam olarak açıklığa kavuşturulmadığı anlaşılmaktadır. Daha fazla sayıdaki NET ve NEKlerde standardize yöntemlerle yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Toplam 113 NET olgusunda primer ve metastazlar arasında claudin ekspresyon skorları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı ekspresyon farkı izlenmedi. Tüm primer ve metastatik NETler arasında organ kaynağına göre de fark saptanmadı. Literatürde NENler üzerinde claudin ekspresyonu değerlendirmesi yapan çalışmaların hiçbirinde metastatik olgu olmadığı dikkat çekicidir. Sonuçlarımız bu açıdan literatüre katkı potansiyeli taşımaktadır.

Tüm rektal NETlerde claudin-3, claudin-4 ve claudin-7 ile pozitiflik saptadık. Literatürde Gİ kanal NETlerinde claudin ekspresyonunun değerlendirildiği tek çalışma Ishida ve arkadaşlarına aittir. Bu çalışmada 16 adet rektal NET'te claudin-3 ve claudin-4 ekspresyonları değerlendirilmiş ve tüm vakalarda her iki antikör için de pozitif immünreaksiyon belirtilmiştir (10). Bu sonuçlar çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda Gİ kanal NETleri organ kaynağına göre karşılaştırıldığında, claudin-4 ve

claudin-7 skorları anlamlı fark oluşturdu. Claudin-4 ortalama skoru rektum ve ince barsak NETlerinde apendiks NETlerinden yüksek saptandı. Claudin-7 skoru da rektum NETlerinde apendiks NETlerinden yüksek idi. Ayrıca hindgut kökenli NETlerin claudin-3, claudin-4 ve claudin-7 ortalama skorları foregut kökenli NETlerden daha yüksek bulundu. Hindgut kökenli NETlerde claudin-3, 4 ve 7 için izlenen yüksek ortalama skorlar, claudinlerin normal dokulardaki dağılımlarındaki oranla açıklanabilir. Gİ kanal boyunca çeşitli organlarda claudin-3, 4 ve 7 ekspresyonu görülmekle birlikte, bu claudin tipleri daha yoğun olarak distal kolon ve rektumda yerleşmişlerdir (166). Dolayısıyla hindgut kökenini temsil eden distal kolon NETleri ve rektal NETlerde de foregut ve midgut NETlerinden daha yüksek claudin-3, 4 ve 7 ekspresyonu görülmesi bu bilgiyi doğrulamaktadır.

NEKlerde claudin-3 ve 7'nin genelde sitoplazmik ya da sitoplazmik ve membranöz yerleşim gösterirken, NETlerde bunların önemli ölçüde membranöz yerleşim gösterdiğini saptadık. Bu sonuç, bu proteinlerin az diferansiye tümörlerde membranöz yerleşimini kaybettiğini ve sitoplazmada yanlış yerleşimli olduğunu gösterebilir. Literatürde pankreas duktal adenokarsinomlarında diferansiyasyon kaybı ile birlikte claudin-7'nin sitoplazmik ekspresyonunun arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (196). Buna karşılık NEKler ve NETler arasında claudin ekspresyon paternlerini karşılaştıran herhangi bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Claudin ekspresyonlarının primer ve metastatik NET ve NEKlerde karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği bu çalışmanın sonuçlarının bu konudaki literatüre katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.

BÖLÜM VI

SONUÇLAR

Çalışmamızda primer ve metastatik 113 NET, 23 NEK vakası üzerinden değerlendirme yapıldı.

Karaciğere metastatik primeri bilinmeyen NEN olgu sıklığımız %10.9 idi. NEK grubundaki hastaların ortalama yaşı (60.3) NET grubundaki hastaların ortalama yaşından (48.8) daha yüksek olup, NEK grubundaki hastaların büyük bir kısmı (%91.4) erkekti.

Sinaptofizin olguların büyük çoğunluğunda (%99) pozitif saptandı.

Kromogranin A'nın pozitiflik sıklığı Gİ kanal NETlerinde akciğer ve pankreas NETlerinden daha düşük bulundu. Hindgut kökenli NETlerin foregut ve midgut kökenli NETlere göre daha sık kromogranin A negatifliği gösterdiği izlendi. Rektum kökenli NET olgularında apendiks ve ince barsak kaynaklı NETlere göre kromogranin A daha sık olarak negatif saptandı. Primer NET grubunda kromogranin A negatifliğinin tümörün rektum kökenini öngörme özgüllüğü %98 iken, duyarlılığı %50 olarak belirlendi.

Pulmoner NETlerin akciğer ve Gİ kanal NETlerinden daha sık TTF-1 pozitifliği gösterdiği izlendi. Primer NETlerde TTF-1 pozitifliğinin tümörün akciğer kökenini öngörme özgüllüğü %100, duyarlılığı %15.7 olarak hesaplandı. TTF-1 pozitifliği pulmoner NEKlerde NETlerden daha sık idi. Ekstrapulmoner NEKlerde TTF-1 pozitiflik oranı %20 olarak belirlendi.

CDX2 ile immünreaktiflik Gİ kanal NETlerinde akciğer ve pankreas kaynaklı NETlerden daha sık izlendi. CDX2'nin GEP kökenini göstermedeki özgüllüğü %100'e ulaşırken, duyarlılığı %47 olarak belirlendi. Midgut kökenli NET olgularında %93.8 oranında saptanan CDX2 pozitifliği foregut ve hindgut kökenli NETlerden daha yüksekti. Primer ve metastatik tüm NETler içerisinde, CDX2 pozitifliğinin tümörün jejunoileum-apendiks kökenini öngörme özgüllüğü %70, duyarlılığı %95 olarak saptandı.

Olguların çoğunda (%88.9) claudin-3, 4 ve 7 ile pozitiflik belirlendi. Claudin-3 ve claudin-4'ün ortalama skorları NEKlerde NETlerden daha yüksekti. Claudin-7 ortalama skorları ise NETlerde NEKlerden daha yüksek saptandı. Grad 3 NEKlerde Grad 1 NETlerden daha yüksek claudin-3 ve 4 ortalama skorları ve Grad 2 NETlerden daha yüksek claudin-3

ortalama skoru saptandı. Grad 1 NETlerde ise claudin-7 ortalama skoru Grad 3 NEKlerden daha yüksek idi.

GEPNET ve GEPNEK olguları arasında claudin-3 ve 4 ortalama skorları arasında anlamlı fark izlenmezken, GEPNETlerde GEPNEKlerden daha yüksek ortalama claudin-7 skoru saptandı. Pulmoner NEKlerin claudin-3 ve claudin-4 ortalama skorları pulmoner NETlerden daha yüksek idi. Claudin-7 ortalama skorları arasında fark bulunmadı.

Gİ kanal NETlerinin claudin-3, 4 ve 7 ortalama skorları pulmoner NETlerden daha yüksek ve claudin-7 ortalama skorları da pankreatik NETlerden daha yüksek bulundu. Pankreatik NETlerin claudin-3 ortalama skorları pulmoner NETlerden daha yüksek izlendi. GEPNET grubunda claudin-3, 4 ve 7 ortalama skorları pulmoner NETlerden daha yüksek idi.

Hindgut kökenli NETlerde foregut kökenli NETlerden daha yüksek ortalama claudin-3, 4 ve 7 skorları ve midgut kökenli NETlerden daha yüksek ortalama claudin-4 skorları izlendi. Ayrıca midgut kökenli NETlerde claudin-7 ortalama skorları foregut kökenli NETlerden daha yüksek saptandı.

Claudin-3 ortalama skorları açısından ince barsak, apendiks ve rektum kökenli NETler arasında anlamlı fark izlenmedi. İnce barsak ve rektum NETlerinin ortalama claudin-4 skorları apendiksten daha yüksek saptandı. Rektum NETlerinin claudin-7 ortalama skorları apendiks NETlerinden daha yüksek idi.

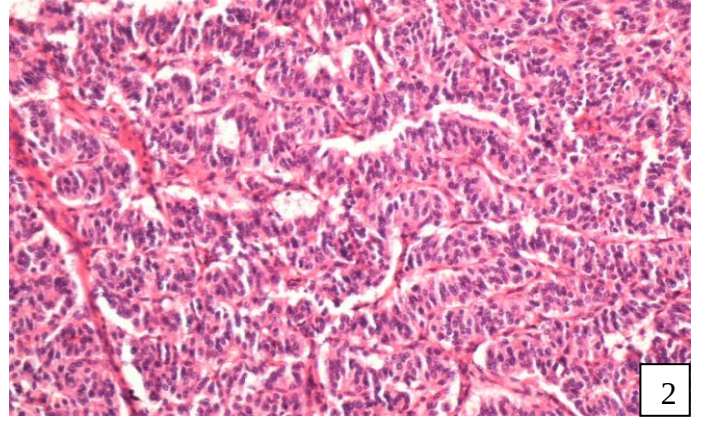
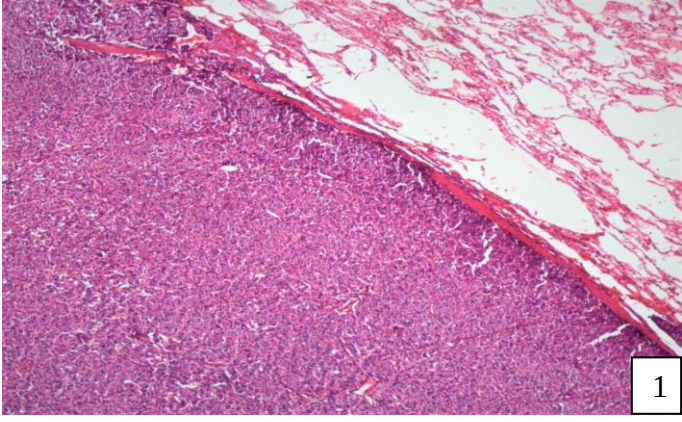
Toplam 113 NET olgusunda primer ve metastazlar arasında claudin ekspresyon skorları karşılaştırıldığında, claudin-3, 4 ve 7 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Tüm primer ve metastatik NETlerde organ kaynağına göre claudin-3, 4 ve 7 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

NETlerde claudin-3 ve 7'nin membranöz boyanma sıklığı NEKlerden daha yüksek, claudin-4 için ise NETlerde sitoplazmik boyanma sıklığı NEKlerden daha yüksek izlendi.

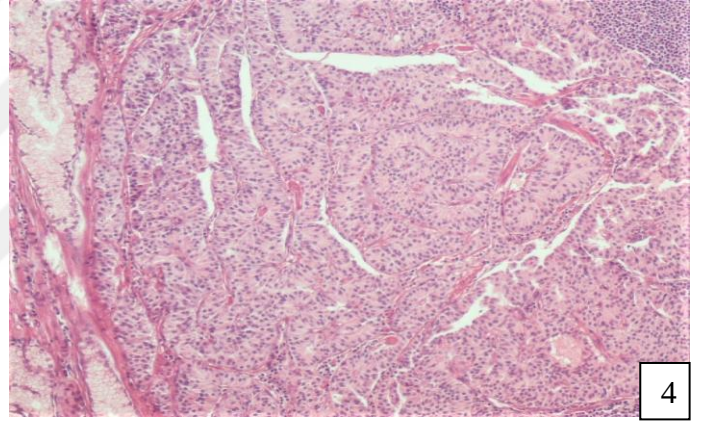
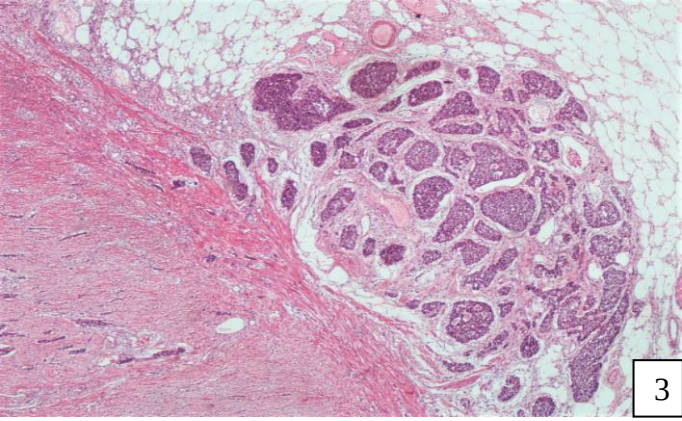
Claudin-3 boyanma paternleri açısından NETler arasında fark saptanmadı. Pulmoner NETler GEPNETlerden daha sık claudin-4 ile sitoplazmik boyanma göstermekte idi. Foregut kaynaklı NETlerde claudin-4 ile midgut ve hindgut NETlerinden daha sık sitoplazmik boyanma izlendi. Claudin-7 ile ince barsak NETlerinde rektum ve apendiks NETlerinden daha sık membranöz boyanma saptandı.

BÖLÜM VII

RESİMLER

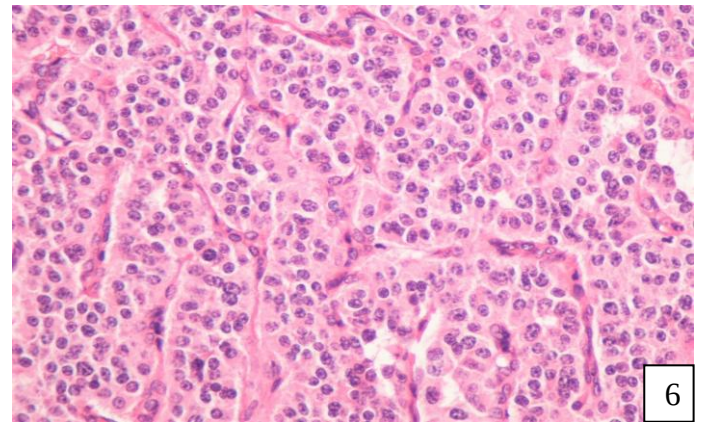
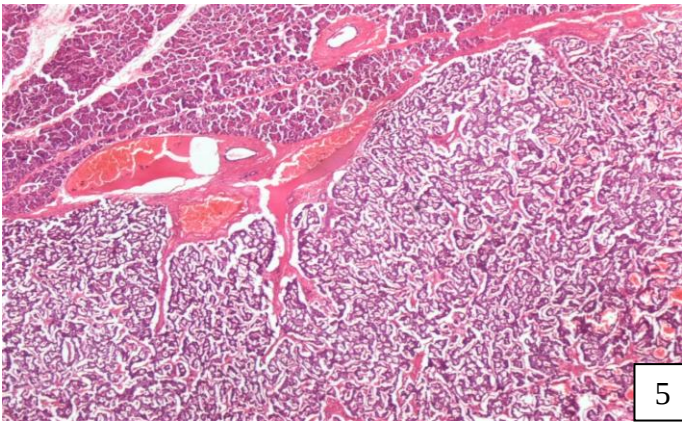


Resim 1-2: Akciğer tipik karsinoid tümörü: Solid ve trabeküler paternde gelişim (İTF Patoloji Prot no: 25601-16, H-E, x40-x200)



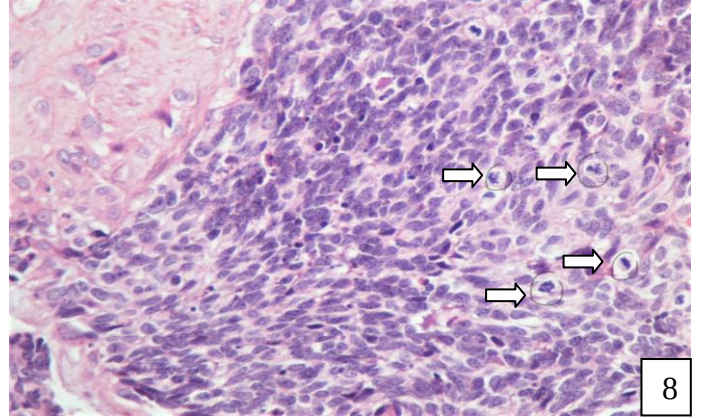
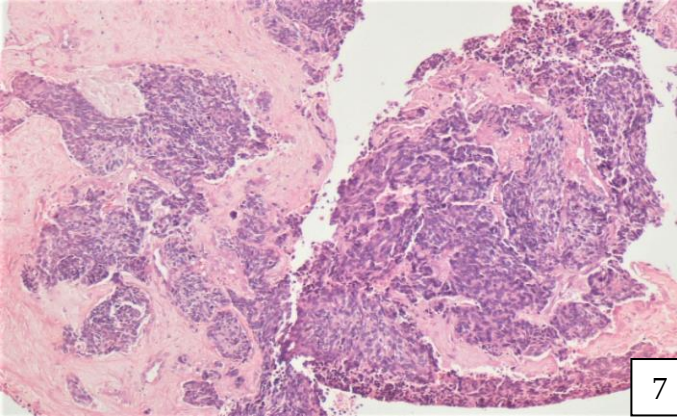
Resim 3: Apendiks NET'i: Musküler tabaka ve periapendisyel yumuşak dokuda nöroendokrin hücre grupları (İTF Patoloji Prot no: 20902-12, H-E, x40)

Resim 4: Duodenal NET: Trabeküler gelişim paterni (İTF Patoloji Prot no: 8010-13, H-E, x100)

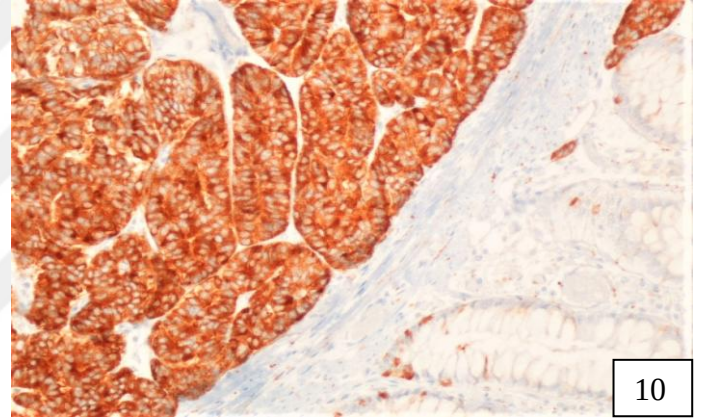
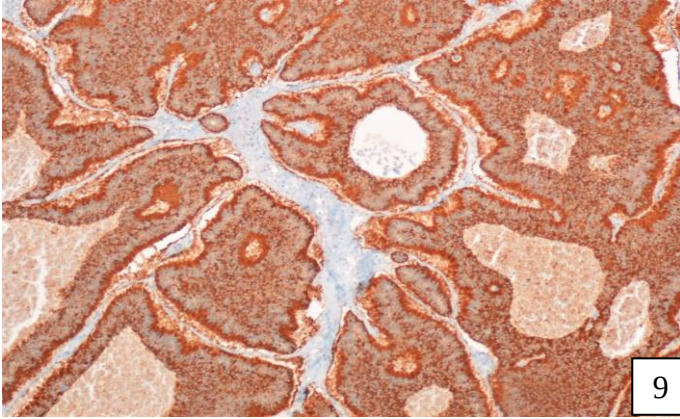


Resim 5: Pankreatik NET: Trabeküler gelişim paterni (İTF Patoloji Prot no: 16739-14, H-E, x40)

Resim 6: Duodenal NET: Tuz-biber kromatine sahip uniform görünümlü hücreler (İTF Patoloji Prot no: 23161-12, H-E, x400)

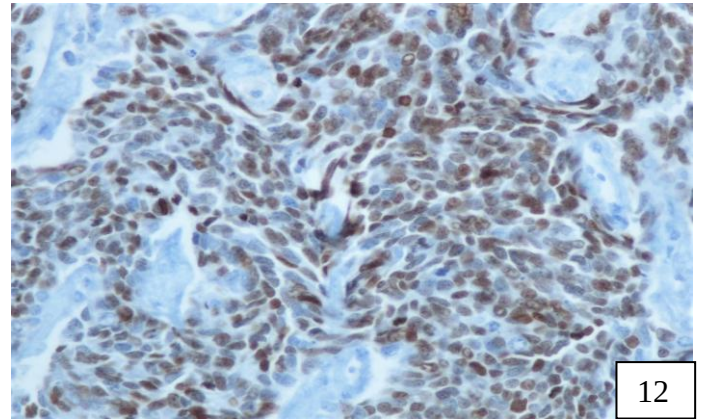
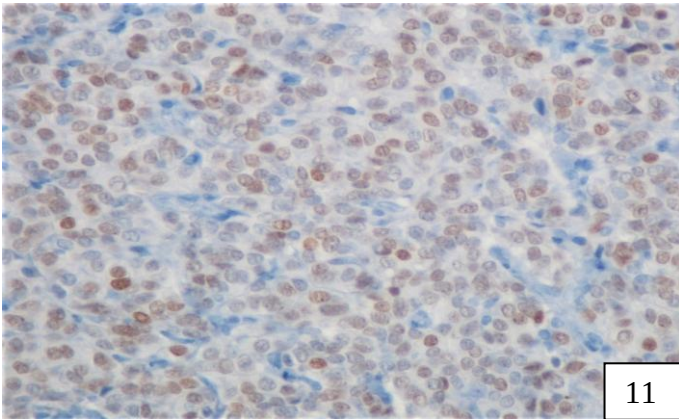


Resim 7-8: Karaciğere metastatik NEK: Yüksek mitotik aktivite içeren, belirgin yapısal patern göstermeyen nöroendokrin karsinom (Mitotik figürler okla gösterilmiştir.) (İTF Patoloji Prot no: 36634-09, H-E, x200-x400)



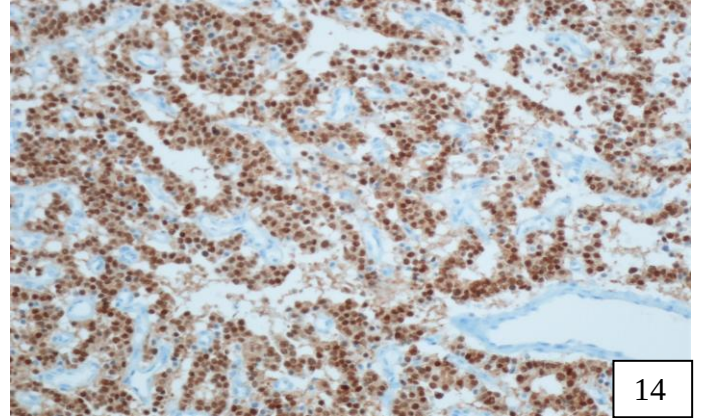
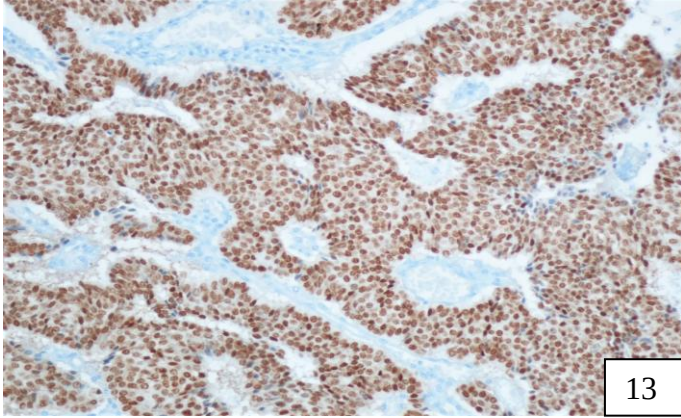
Resim 9: Karaciğere metastatik NET, kromogranin A pozitifliği (İTF Patoloji Prot no: 5134-10, kromogranin A, x200)

Resim 10: Rektal NET, sinaptofizin pozitifliği (İTF Patoloji Prot no: 6566-13, sinaptofizin, x200)



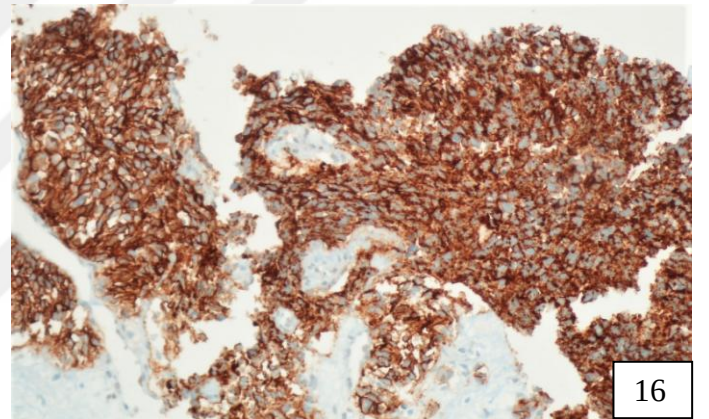
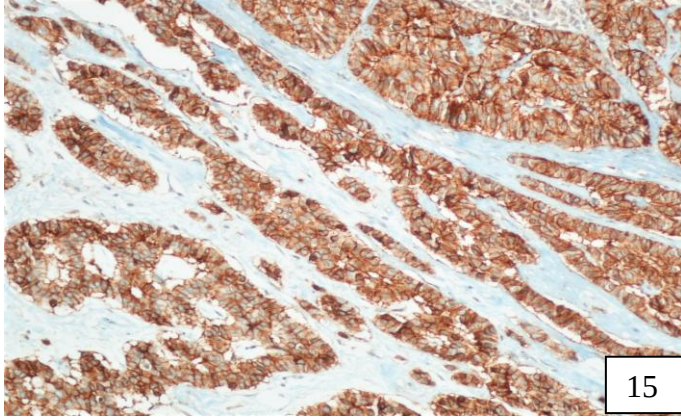
Resim 11: Akciğer tipik karsinoid tümörü, TTF-1 pozitifliği (İTF Patoloji Prot no: 9892-15, TTF-1, x400)

Resim 12: Karaciğere metastatik NEK, TTF-1 pozitifliği (İTF Patoloji Prot no: 28295-10, TTF-1, x400)



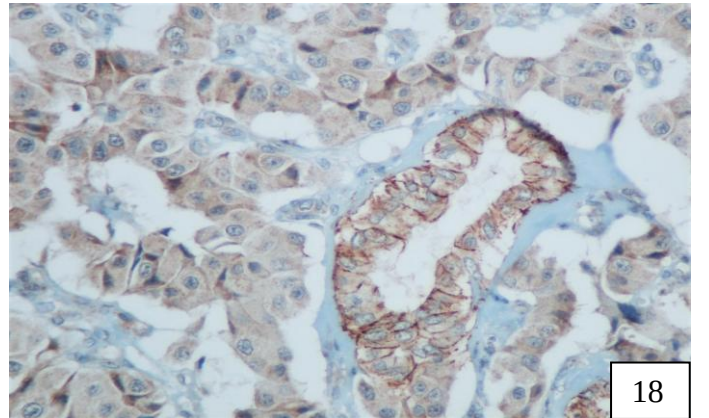
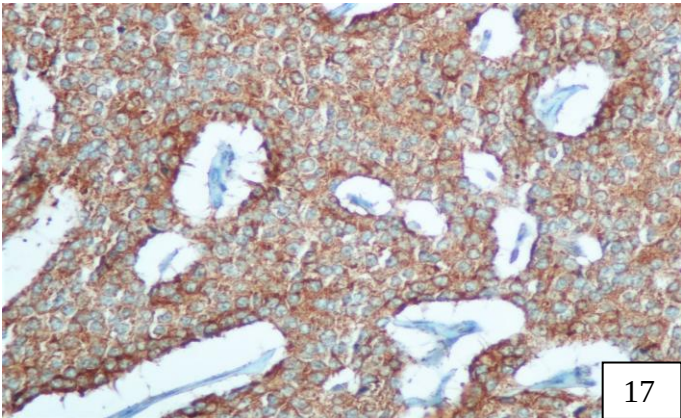
Resim 13: Karaciğere metastatik NET, CDX2 boyanması (İTF Patoloji Prot no: 36087-08, CDX2, x200)

Resim 14: Pankreatik NET, CDX2 boyanması (İTF Patoloji Prot no: 9536-14, CDX2, x200)



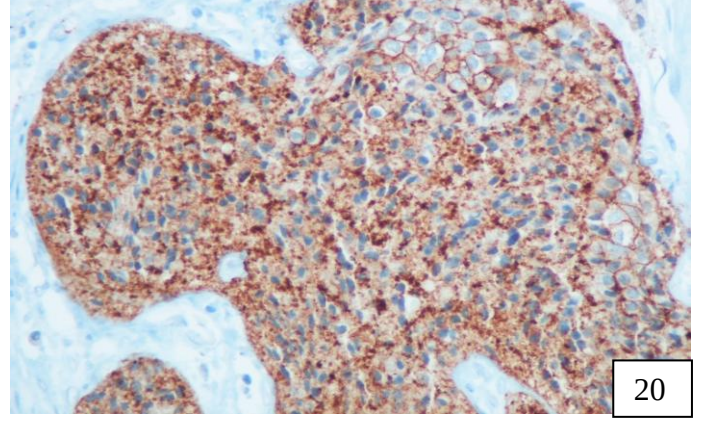
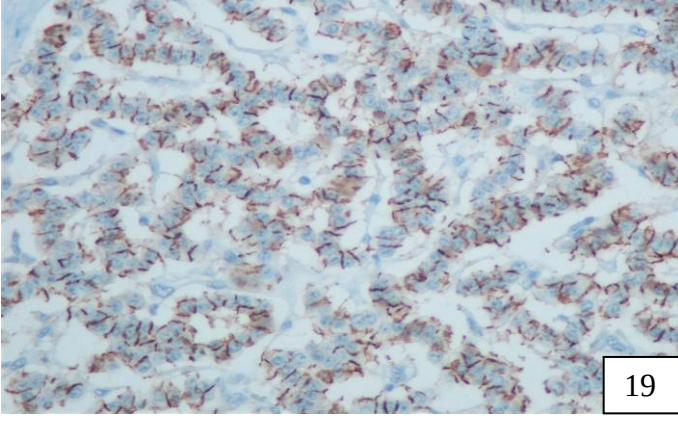
Resim 15: İnce barsak NET'i, membranöz boyanma (skor 7) (İTF Patoloji Prot no: 24576-14, claudin-3, x100)

Resim 16: Karaciğere metastatik NEK, membranöz ve sitoplazmik boyanma (skor 8) (İTF Patoloji Prot no: 12906-15, claudin-3, x200)



Resim 17: Akciğer karsinoid tümörü, sitoplazmik boyanma (skor 7) (İTF Patoloji Prot no: 26145-15, claudin-4, x200)

Resim 18: Pankreatik NET, membranöz ve sitoplazmik boyanma (skor 6) (İTF Patoloji Prot no: 39704-13, claudin-4, x200)



Resim 19: Pankreatik NET, membranöz boyanma (skor 5) (İTF Patoloji Prot no: 16739-14, claudin-7, x200)
Resim 20: Apendiks NET, membranöz ve sitoplazmik boyanma (skor 6) (İTF Patoloji Prot no: 27169-11, claudin-7, x400)

BÖLÜM VIII

KAYNAKLAR

1. Chan ES, Alexander J, Swanson PE, Jain D, Yeh MM. PDX-1, CDX-2, TTF-1, and CK7: a reliable immunohistochemical panel for pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2012 May;36(5):737–43.
2. Oliveira AM, Tazelaar HD, Myers JL, Erickson LA, Lloyd R V. Thyroid transcription factor-1 distinguishes metastatic pulmonary from well-differentiated neuroendocrine tumors of other sites. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(6):815–9.
3. Lin X, Saad RS, Luckasevic TM, Silverman JF, Liu Y. Diagnostic value of CDX-2 and TTF-1 expressions in separating metastatic neuroendocrine neoplasms of unknown origin. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2007;15(4):407–14.
4. Barbareschi M, Roldo C, Zamboni G, Capelli P, Cavazza A, Macri E, et al. CDX-2 homeobox gene product expression in neuroendocrine tumors: its role as a marker of intestinal neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(9):1169–76.
5. Kaufmann O, Dietel M. Expression of thyroid transcription factor-1 in pulmonary and extrapulmonary small cell carcinomas and other neuroendocrine carcinomas of various primary sites. *Histopathology*. 2000 May;36(5):415–20.
6. La Rosa S, Chiaravalli AM, Placidi C, Papanikolaou N, Cerati M, Capella C. TTF1 expression in normal lung neuroendocrine cells and related tumors: Immunohistochemical study comparing two different monoclonal antibodies. *Virchows Arch*. 2010 Oct 6;457(4):497–507.
7. Borka K, Kaliszky P, Szabó E, Lotz G, Kupcsulik P, Schaff Z, et al. Claudin expression in pancreatic endocrine tumors as compared with ductal adenocarcinomas. *Virchows Arch*. 2007;450(5):549–57.
8. Comper F, Antonello D, Beghelli S, Gobbo S, Montagna L, Pederzoli P, et al. Expression pattern of claudins 5 and 7 distinguishes solid-pseudopapillary from pancreatoblastoma, acinar cell and endocrine tumors of the pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(5):768–74.
9. Moldvay J, Jäckel M, Páska C, Soltész I, Schaff Z, Kiss A. Distinct claudin expression profile in histologic subtypes of lung cancer. *Lung Cancer*. 2007;57(2):159–67.
10. Ishida M, Kushima R, Okabe H. Claudin expression in rectal well-differentiated endocrine neoplasms (carcinoid tumors). *Oncol Rep*. 2009;21(1):113–7.
11. Odze RD, Goldblum JR. Odze and Goldblum SURGICAL PATHOLOGY of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas. Third edit. 2014. 1632 p.
12. Schimmack S, Svejda B, Lawrence B, Kidd M, Modlin IM. The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Vol. 396, Langenbeck's Archives of Surgery. 2011. p. 273–98.

13. Kim JY, Hong SM. Recent updates on neuroendocrine tumors from the gastrointestinal and pancreatobiliary tracts. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(5):437–48.
14. Mills SE. *Histology for pathologists*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 1331 p.
15. Linnoila RI. Functional facets of the pulmonary neuroendocrine system. 2006;(March):425–44.
16. Fisseler-Eckhoff A, Demes M. Neuroendocrine Tumors of the Lung. *Cancers (Basel)*. 2012 Jul 31;4(4):777–98.
17. Klimstra DS, Modlin IR, Adsay N V, Chetty R, Deshpande V, Gonen M, et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(3):300–13.
18. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1243–60.
19. Uccella S, Sessa F, La Rosa S. Diagnostic approach to neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract and pancreas. *Turk Patoloji Derg*. 2015;31:113–27.
20. Bosman FT, World Health Organization., International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of the digestive system. International Agency for Research on Cancer; 2010. 417 p.
21. Travis, W.D., Brambilla, E., Burke, A.P., Marx, A., Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart 2015. 2015. p. 412.
22. S O. Karzinoide Tumoren des Dünndarms. *Frankf Z Pathol*. 1907;1:425–32.
23. Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(SUPPL. 1):1–16.
24. 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).
25. Basturk O, Yang Z, Tang LH, Hruban RH, Adsay 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*. 2015;39(5):683–90.
26. Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, Klimstra DS, Yao JC. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer*. 2014;120(18):2814–23.
27. Klöppel, Günter. Update of WHO Classification of Endocrine Pancreatic Tumours." 28th Congress of the European Society of Pathology. Cologne. 25 Sept. 2016.

28. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K NB. 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;17:909–18.
29. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg* 2004;240(1):117–22.
30. Merola E, Rinzivillo M, Cicchese N, Capurso G, Panzuto F, Delle Fave G. Digestive neuroendocrine neoplasms: A 2016 overview. *Dig Liver Dis*. 2016;48(8):829–35.
31. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN SM. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology*. 2005;128(6):1717–51.
32. Rorstad O. Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *J Surg Oncol*. 2005;89(3):151–60.
33. Singhi AD, Chu LC, Tatsas AD, Shi C, Ellison TA, Fishman EK, et al. Cystic pancreatic neuroendocrine tumors: a clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(11):1666–73.
34. Zee SY, Hochwald SN, Conlon KC, Brennan MF KD. Pleomorphic pancreatic endocrine neoplasms: a variant commonly confused with adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005 Sep;29(9):1194–200. 2005;29(9):1194–200.
35. Hoang MP, Hruban RH, Albores-Saavedra J. Clear cell endocrine pancreatic tumor mimicking renal cell carcinoma: a distinctive neoplasm of von Hippel-Lindau disease. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(5):602–9.
36. McCall CM, Shi C, Klein AP, Konukiewitz B, Edil BH, Ellison TA, et al. Serotonin expression in pancreatic neuroendocrine tumors correlates with a trabecular histologic pattern and large duct involvement. *Hum Pathol*. 2012;43(8):1169–76.
37. Jiao Y, Shi C, Edil BH, Wilde RF De, Klimstra DS, Maitra A, et al. DAXX/ATRX, MEN1 and mTOR Pathway Genes are Frequently Altered in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Science*. 2011;331(6021):1199–203.
38. Klöppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: A statement. *Virchows Arch*. 2010;456(6):595–7.
39. Yantiss RK, Odze RD, Farraye FA, Rosenberg AE. Solitary versus multiple carcinoid tumors of the ileum: a clinical and pathologic review of 68 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(6):811–7.
40. Kim HS, Lee HS, Kim WH. Clinical significance of protein expression of cyclooxygenase-2 and somatostatin receptors in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Res Treat*. 2011;43(3):181–8.
41. Kim HS, Lee HS, Nam KH, Choi J, Kim WH. p27 Loss Is Associated with Poor Prognosis in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Cancer Res Treat*. 2014;46(4):383–92.

42. Estrella JS, Broaddus RR, Mathews A, Milton DR, Yao JC, Wang H, et al. Progesterone receptor and PTEN expression predict survival in patients with low- and intermediate-grade pancreatic neuroendocrine tumors. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(8):1027–36.
43. Marinoni I, Kurrer AS, Vassella E, Dettmer M, Rudolph T, Banz V, et al. Loss of DAXX and ATRX are associated with chromosome instability and reduced survival of patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastroenterology.* 2014;146(2):453–460.e5.
44. Han X, Zhao J, Ji Y, Xu X, Lou W. Expression of CK19 and KIT in resectable pancreatic neuroendocrine tumors. *Tumor Biol.* 2013;34(5):2881–9.
45. Ali A, Serra S, Asa SL, Chetty R. The predictive value of CK19 and CD99 in pancreatic endocrine tumors. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(12):1588–94.
46. Zhang L, Smyrk TC, Oliveira AM, Lohse CM, Zhang S, Johnson MR, et al. KIT is an independent prognostic marker for pancreatic endocrine tumors: a finding derived from analysis of islet cell differentiation markers. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(10):1562–9.
47. Capurso G, Rinzivillo M. At the Cutting Edge Role of Resection of the Primary Pancreatic Neuroendocrine Tumour Only in Patients with Unresectable Metastatic Liver Disease : 2011;223–9.
48. Norlen O, Stalberg P, Oberg K, Eriksson J, Hedberg J HO. Long-Term Results of Surgery for Small Intestinal Neuroendocrine Tumors at a Tertiary Referral Center. 2012;1419–31.
49. Oberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012 Oct 1;23(suppl 7):vii124-vii130.
50. Janson ET, Sorbye H, Welin S, Federspiel B, Grønbæk H, Hellman P, et al. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol.* 2014;53(10):1284–97.
51. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology.* 2005;128(6):1717–51.
52. Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg.* 1996 Feb;20(2):168–72.
53. Rindi G, Azzoni C, La Rosa S, Klersy C, Paolotti D, Rappel S, et al. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis. *Gastroenterology.* 1999 Mar 116(3):532–42.
54. Vinik AI, McLeod MK, Fig LM, Shapiro B, Lloyd RV CK. Clinical features, diagnosis, and localization of carcinoid tumors and their management. *Gastroenterol Clin North Am.* 1989;18(4):865–96.

55. Garbrecht N, Anlauf M, Schmitt A, Henopp T, Sipos B, Raffel A, et al. Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: Incidence, types, biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15(1):229–41.
56. Burke AP, Sobin LH, Shekitka KM, Federspiel BH, Helwig EB. Somatostatin-producing duodenal carcinoids in patients with von Recklinghausen's neurofibromatosis. A predilection for black patients. *Cancer*. 1990;65(7):1591–5.
57. Hartel M, Wente MN, Sido B, Friess H, Büchler MW. Carcinoid of the ampulla of Vater. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(5):676–81.
58. Bornstein-Quevedo L, Gamboa-Domnguez A. Carcinoid tumors of the duodenum and ampulla of vater: A clinicomorphologic, immunohistochemical, and cell kinetic comparison. *Hum Pathol*. 2001;32(11):1252–6.
59. Makhoulf HR, Burke AP SL. Carcinoid tumors of the ampulla of Vater: a comparison with duodenal carcinoid tumors. *Cancer*. 1999;85(6):1241–9.
60. Senda E, Fujimoto K, Ohnishi K, Higashida A, Ashida C, Okutani T, et al. Minute ampullary carcinoid tumor with lymph node metastases: a case report and review of literature. *World J Surg Oncol*. 2009;7:9.
61. Büchler M, Malfertheiner P, Baczako K, Krautzberger W BH. A metastatic endocrine-neurogenic tumor of the ampulla of Vater with multiple endocrine immunoreaction--malignant paraganglioma? *Digestion*. 1985;31(1):54–9.
62. Inai K, Kobuke T, Yonehara S TS. Duodenal Gangliocytic Paraganglioma With Lymph Node Metastasis in a 17-Year-Old Boy. *Cancer*. 1989;63(12):2540–5.
63. Burke AP, Thomas RM, Elsayed AM SL. Carcinoids of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases. *Cancer*. 1997;79(6):1086–93.
64. Moertel CG, Sauer WG, Dockerty MB, Baggenstoss a H. Life history of the carcinoid tumor of the small intestine. *Cancer*. 1960;14:901–12.
65. Strodel WE, Talpos G, Eckhauser F TN. Surgical therapy for small-bowel carcinoid tumors. *Arch Surg*. 1983;118(4):391–7.
66. Godwin JD. Carcinoid Tumors An analysis of 2837 cases. *Cancer*. 1975;36(2):560–9.
67. Moertel CG, Sauer WG, Dockerty MB BA. Life history of the carcinoid tumor of the small intestine. *Cancer*. 1961;14:901–12.
68. Modlin IM SA. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer*. 1997;79(4):813–29.
69. Kwaan MR, Goldberg JE BR. Rectal carcinoid tumors: review of results after endoscopic and surgical therapy. *Arch Surg*. 2008;143(5):471–5.

70. Jetmore AB, Ray JE, Gathright JB Jr, McMullen KM, Hicks TC TA. Rectal carcinoids: the most frequent carcinoid tumor. *Dis Colon Rectum*. 1992;35(8):717–25.
71. Caldarola VT, Jackman RJ, Moertel CG DM. Carcinoid Tumors Of The Rectum. *Am J Surg* 1964 Jun;107:844–9. 1964;107:844–9.
72. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003;97(4):934–59.
73. Naunheim KS, Zeitels J, Kaplan EL, Sugimoto J, Shen K-L, Lee C-H, et al. Rectal carcinoid tumors—Treatment and prognosis. *Surgery*. 1983 Oct;94(4):670–6.
74. Fahy BN, Tang LH, Klimstra D, Wong WD, Guillem JG, Paty PB, et al. Carcinoid of the rectum risk stratification (CaRRs): a strategy for preoperative outcome assessment. *Ann Surg Oncol*. 2007 May 16;14(5):1735–43.
75. Rosenberg JM WJ. Carcinoid tumors of the colon. A study of 72 patients. *Am J Surg* 1985 Jun;149(6):775–9. 1985;149(6):775–9.
76. Marudanayagam R, Williams GT, Rees BI. Review of the pathological results of 2660 appendectomy specimens. *J Gastroenterol*. 2006;41(8):745–9.
77. Tchana-Sato V, Detry O, Polus M, Thiry A, Detroz B, Maweja S, et al. Carcinoid tumor of the appendix: A consecutive series from 1237 appendectomies. *World J Gastroenterol*. 2006;12(41):6699–701.
78. Moertel G, Dockerty B. Carcinoid tumors of the vermiform appendix. *Cancer*. 1965;21(2):270–8.
79. Stinner B, Rothmund M. Neuroendocrine tumours (carcinoids) of the appendix. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(5 SPEC. ISS.):729–38.
80. McGory ML, Maggard MA, Kang H, O’Connell JB, Ko CY. Malignancies of the appendix: beyond case series reports. *Dis Colon Rectum*. 2005 Dec;48(12):2264–71.
81. Roy P, Chetty R. Goblet cell carcinoid tumors of the appendix: An overview. *World J Gastrointest Oncol*. 2010 Jun 15;2(6):251–8.
82. Burke AP, Sobin LH, Federspiel BH, Shekitka KM, Helwig EB. Goblet cell carcinoids and related tumors of the vermiform appendix. *Am J Clin Pathol*. 1990 Jul;94(1):27–35.
83. Höfler H, Klöppel G, Heitz PU. Combined production of mucus, amines and peptides by goblet-cell carcinoids of the appendix and ileum. *Pathol Res Pract*. 1984 Jul;178(6):555–61.
84. van Eeden S, Offerhaus GJA, Hart AAM, Boerrigter L, Nederlof PM, Porter E, et al. Goblet cell carcinoid of the appendix: a specific type of carcinoma. *Histopathology*. 2007 Dec;51(6):763–73.

85. Tang LH, Shia J, Soslow RA, Dhall D, Wong WD, O'Reilly E, et al. Pathologic classification and clinical behavior of the spectrum of goblet cell carcinoid tumors of the appendix. *Am J Surg Pathol*. 2008 Oct;32(10):1429–43.
86. McGory ML, Maggard MA, Kang H, O'Connell JB KC. Malignancies of the appendix: beyond case series reports. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(12):2264–71.
87. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM DM. Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. *N Engl J Med*. 1987;317:1699–701.
88. Syracuse DC, Perzin KH, Price JB, Wiedel PD, Mesa-Tejada R. Carcinoid tumors of the appendix. Mesoappendiceal extension and nodal metastases. *Ann Surg*. 1979 Jul;190(1):58–63.
89. Safioleas MC, Moulakakis KG, Kontzoglou K, Stamoulis J, Nikou GC, Toubanakis C, et al. Carcinoid tumors of the appendix. Prognostic factors and evaluation of indications for right hemicolectomy. *Hepatogastroenterology*. 2005;52(61):123–7.
90. MacGillivray DC, Heaton RB, Rushin JM CD. Distant metastasis from a carcinoid tumor of the appendix less than one centimeter in size. *Surgery*. 1992;111(4):466–71.
91. Kent Iii RB, Van Heerden JA, Weiland LH. Nonfunctioning Islet Cell Tumors. *Ann Surg*. 1981;193(2):185–90.
92. Venkatesh S, Ordonez NG, Ajani J, Schultz PN, Hickey RC, Johnston DA, et al. Islet cell carcinoma of the pancreas. A study of 98 patients. *Cancer*. 1990 Jan 15;65(2):354–7.
93. Moore PS, Missiaglia E, Antonello D, Zamò A, Zamboni G, Corleto V, et al. Role of disease-causing genes in sporadic pancreatic endocrine tumors: MEN1 and VHL. *Genes Chromosomes Cancer*. 2001 Oct;32(2):177–81.
94. Grama D, Skogseid B, Wilander E, Eriksson B, Mårtensson H, Cedermark B, et al. Pancreatic tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: clinical presentation and surgical treatment. *World J Surg*. 1992;16(4):611–8.
95. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma--incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc*. 1991 Jul;66(7):711–9.
96. Lubensky IA, Pack S, Ault D, Vortmeyer AO, Libutti SK, Choyke PL, et al. Multiple Neuroendocrine Tumors of the Pancreas in von Hippel-Lindau Disease Patients: Histopathological and Molecular Genetic Analysis. *Am J Pathol*. 1998;153(1):223–31.
97. Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer*. 2001 Oct 15;92(8):2204–10.
98. Naalsund A, Rostad H, Strøm EH, Lund MB, Strand T-E. Carcinoid lung tumors--incidence, treatment and outcomes: a population-based study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Apr;39(4):565–9.

99. 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. 2008;26(18):3063–72.
100. Swarts DRA, Ramaekers FCS, Speel E-JM. Molecular and cellular biology of neuroendocrine lung tumors: evidence for separate biological entities. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Dec;1826(2):255–71.
101. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol*. 2010;21(SUPPL. 7):65–71.
102. Gorshtein A, Gross DJ, Barak D, Strenov Y, Refaeli Y, Shimon I, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia and the associated lung neuroendocrine tumors: clinical experience with a rare entity. *Cancer*. 2012 Feb 1;118(3):612–9.
103. Gouyer V, Gazzéri S, Bolon I, Drevet C, Brambilla C, Brambilla E. Mechanism of retinoblastoma gene inactivation in the spectrum of neuroendocrine lung tumors. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1998 Feb;18(2):188–96.
104. Gazzeri S, Brambilla E, Caron de Fromentel C, Gouyer V, Moro D, Perron P, et al. p53 genetic abnormalities and myc activation in human lung carcinoma. *Int J cancer*. 1994 Jul 1;58(1):24–32.
105. Onuki N, Wistuba II, Travis WD, Virmani AK, Yashima K, Brambilla E, et al. Genetic changes in the spectrum of neuroendocrine lung tumors. *Cancer*. 1999 Feb 1;85(3):600–7.
106. Beasley MB, Lantuejoul S, Abbondanzo S, Chu W-S, Hasleton PS, Travis WD, et al. The P16/cyclin D1/Rb pathway in neuroendocrine tumors of the lung. *Hum Pathol*. 2003 Feb;34(2):136–42.
107. Daddi N, Schiavon M, Filosso PL, Cardillo G, Ambrogi MC, De Palma A, et al. Prognostic factors in a multicentre study of 247 atypical pulmonary carcinoids. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Apr 1;45(4):677–86.
108. Cao C, Yan TD, Kennedy C, Hendel N, Bannon PG, McCaughan BC. Bronchopulmonary carcinoid tumors: long-term outcomes after resection. *Ann Thorac Surg*. 2011 Feb;91(2):339–43.
109. Skuladottir H, Hirsch FR, Hansen HH, Olsen JH. Pulmonary neuroendocrine tumors: incidence and prognosis of histological subtypes. A population-based study in Denmark. *Lung Cancer*. 2002 Aug;37(2):127–35.
110. Soga J, Yakuwa Y. Bronchopulmonary carcinoids: An analysis of 1,875 reported cases with special reference to a comparison between typical carcinoids and atypical varieties. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Aug;5(4):211–9.
111. Brenner B, Shah M a, Gonen M, Klimstra DS, Shia J, Kelsen DP. Small-cell carcinoma of the gastrointestinal tract: a retrospective study of 64 cases. *Br J Cancer*. 2004;90(9):1720–6.

112. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, Raymond E, Wiedenmann B, Niederle B, et al. ENETS consensus guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):186–94.
113. Yachida S, Vakiani E, White CM, Zhong Y, Hicks J, Demarzo AM, et al. Small Cell and Large Cell Neuroendocrine Carcinomas of the Pancreas Are Genetically Similar and Distinct from Well- differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumors Shinichi. 2012;36(2):173–84.
114. Sorbye H, Welin S, Langer SW, Vestermark LW, Holt N, Osterlund P, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study. *Ann Oncol*. 2013;24(1):152–60.
115. Takaku H, Oka K, Naoi Y, Santoh N, Setsu Y, Mori N. Primary advanced gastric small cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 1999 May;94(5):1402–4.
116. Yata Y, Nakayama Y, Takahara T, Yamazaki K, Masuyama K, Sawataishi M, et al. A case of small cell gastric carcinoma with an adenocarcinoma component operated curatively. *Acta Med Okayama* 2004 Dec;58(6):275–8.
117. Shia J, Tang LH, Weiser MR, Brenner B, Adsay NV, Stelow EB, et al. Is nonsmall cell type high-grade neuroendocrine carcinoma of the tubular gastrointestinal tract a distinct disease entity? *Am J Surg Pathol*. 2008 May;32(5):719–31.
118. Bernick PE, Klimstra DS, Shia J et al. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:163–9.
119. O’Kane AM, O’Donnell ME, Shah R, Carey DP, Lee J. Small cell carcinoma of the appendix. *World J Surg Oncol*. 2008;6:4.
120. Rossi G, Bertolini F, Sartori G, Bigiani N, Cavazza A, Foroni M, Valli R, Rindi G, De Gaetani C LG. Primary Mixed Adenocarcinoma and Small Cell Carcinoma of the Appendix. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(9):1233–9.
121. O’Connor TP, Wade TP, Sunwoo YC, Reimers HJ, Palmer DC, Silverberg AB JF. Small Cell Undifferentiated Carcinoma of the Pancreas Report of a Patient with Tumor Marker Studies. 1992;70(6):1514–9.
122. Rossi G, Mengoli MC, Cavazza A, Nicoli D, Barbareschi M, Cantaloni C, et al. Large cell carcinoma of the lung: clinically oriented classification integrating immunohistochemistry and molecular biology. *Virchows Arch*. 2014 Jan 13;464(1):61–8.
123. Planchard D, Le Péchoux C. Small cell lung cancer: New clinical recommendations and current status of biomarker assessment. *Eur J Cancer*. 2011 Sep;47(SUPPL. 3):S272-83.
124. Svensson G, Ewers S-B, Ohlsson O, Olsson H. Prognostic factors in lung cancer in a defined geographical area over two decades with a special emphasis on gender. *Clin Respir J*. 2013 Jan;7(1):91–100.

125. Righi L, Volante M, Tavaglione V, Billè A, Daniele L, Angusti T, et al. Somatostatin receptor tissue distribution in lung neuroendocrine tumours: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 218 “clinically aggressive” cases. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2010 Mar 1;21(3):548–55.
126. Rindi G, Klersy C, Inzani F, Fellegara G, Ampollini L, Ardizzoni A, et al. Grading the neuroendocrine tumors of the lung: an evidence-based proposal. *Endocr Relat Cancer*. 2013 Dec 16;21(1):1–16.
127. Yamazaki S, Sekine I MY et al. Clinical responses of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to cisplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer*. 2005;49:217–23.
128. Iyoda A, Hiroshima K MY et al. Prospective study of adjuvant chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:1802–7.
129. Arnold R, Chen YJ, Costa F, Falconi M, Gross D, Grossman AB, Hyrdel R, Kos-Kudła B, Salazar R PU. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: follow-up and documentation. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):227–33.
130. Belhocine T, Foidart J, Rigo P, Najjar F, Thiry A, Quatresooz P HR. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for diagnosing and staging carcinoid tumours: correlations with the pathological indexes p53 and Ki-67. *Nucl Med Commun*. 2002;23(8):727–34.
131. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471–4.
132. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, K??rner M, Lopes JM, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: A consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2007;451(4):757–62.
133. Voss SM, Riley MP, Lokhandwala PM, Wang M YZ. Mitotic count by phosphohistone H3 immunohistochemical staining predicts survival and improves interobserver reproducibility in well-differentiated neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(1):13–24.
134. Ozturk Sari S, Taskin OC, Gundogdu G, Yegen G, Onder S, Keskin M, et al. The Impact of Phosphohistone-H3-Assisted Mitotic Count and Ki67 Score in the Determination of Tumor Grade and Prediction of Distant Metastasis in Well-Differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Endocr Pathol*. 2016;27(2):162–70.
135. Reid MD, Bagci P, Ohike N et al. Calculation of the Ki67 index in pancreatic neuroendocrine tumors: a comparative analysis of four counting methodologies. *Mod Pathol* 2015;28(5)686–694. 2015;28(5):686–94.
136. Reid MD, Balci S, Saka B AN. Neuroendocrine tumors of the pancreas: current concepts and controversies. *Endocr Pathol*. 2014;25(1):65–79.
137. Kasper H-U, Drebber U, Dries V, Dienes HP. [Liver metastases: incidence and histogenesis]. *Z Gastroenterol*. 2005 Oct;43(10):1149–57.

138. Khadim MT, Jamal S, Ali Z, Akhtar F, Atique M, Sarfraz T, et al. Diagnostic challenges and role of immunohistochemistry in metastatic liver disease. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(2):373–6.
139. Burad DK, Kodiatte TA, Rajeeb SM, Goel A, Burad DK, Kodiatte TA. Neuroendocrine neoplasms of liver - A 5-year retrospective clinico-pathological study applying World Health Organization 2010 classification. 2016;22(40):8956–66.
140. Bergsland EK, Family HD, Cancer C, Nakakura EK, Family HD, Cancer C. Neuroendocrine Tumors of Unknown Primary Is the Primary Site Really Not Known? 2014;149(9):889–90.
141. Koo J, Mertens RB, Mirocha JM, Wang HL, Dhall D. Value of Islet 1 and PAX8 in identifying metastatic neuroendocrine tumors of pancreatic origin. *Mod Pathol*. 2012;25(6):893–901.
142. Agaimy A, Erlenbach-Wünsch K, Konukiewitz B, Schmitt AM, Rieker RJ, Vieth M, et al. ISL1 expression is not restricted to pancreatic well-differentiated neuroendocrine neoplasms, but is also commonly found in well and poorly differentiated neuroendocrine neoplasms of extrapancreatic origin. *Mod Pathol*. 2013 Jul 15;26(7):995–1003.
143. Graham RP, Shrestha B, Caron BL, Smyrk TC, Grogg KL, Lloyd R V, et al. Islet-1 is a sensitive but not entirely specific marker for pancreatic neuroendocrine neoplasms and their metastases. *Am J Surg Pathol*. 2013 Mar;37(3):399–405.
144. Du EZ, Goldstraw P, Zacharias J, Tiffet O, Craig PJ, Nicholson AG, et al. TTF-1 Expression Is Specific for Lung Primary in Typical and Atypical Carcinoids: TTF-1–Positive Carcinoids Are Predominantly in Peripheral Location. *Human Pathology*. 2004;35(7):825–831.
145. Saqi A, Alexis D, Remotti F, Bhagat G. Usefulness of CDX2 and TTF-1 in differentiating gastrointestinal from pulmonary carcinoids. *Am J Clin Pathol*. 2005;123(3):394–404.
146. Folpe AL, Gown AM, Lamps LW, Garcia R, Dail DH, Zarbo RJ, et al. Thyroid transcription factor-1: immunohistochemical evaluation in pulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol*. 1999 Jan;12(1):5–8.
147. Sturm N, Rossi G, Lantuejoul S, Papotti M, Frachon S, Claraz C, et al. Expression of thyroid transcription factor-1 in the spectrum of neuroendocrine cell lung proliferations with special interest in carcinoids. *Hum Pathol*. 2002 Feb;33(2):175–82.
148. International Agency for Research on Cancer, Travis WD, Brambilla E, Burke A, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 412 p.
149. Bellizzi AM. Assigning site of origin in metastatic neuroendocrine neoplasms: a clinically significant application of diagnostic immunohistochemistry. *Adv Anat Pathol*. 2013;20(5):285–314.

150. Wang Y, Chauhan A, Rau J, Diebold AE, Opoku-boateng A, Boudreaux JP, et al. Neuroendocrine tumors (NETs) of unknown primary : is early surgical exploration and aggressive debulking justifiable ? 2016;5(1):1–5.
151. Wang SC, Parekh JR, Zuraek MB, Venook AP, Bergsland EK, Warren RS, et al. Identification of unknown primary tumors in patients with neuroendocrine liver metastases. *Arch Surg*. 2010 Mar 1;145(3):276–80.
152. Massimino KP, Han E, Pommier SJ, Pommier RF. Laparoscopic surgical exploration is an effective strategy for locating occult primary neuroendocrine tumors. *Am J Surg*. 2012 May;203(5):628–31.
153. Boudreaux JP, Putty B, Frey DJ, Woltering E, Anthony L, Daly I, et al. Surgical treatment of advanced-stage carcinoid tumors: lessons learned. *Ann Surg*. 2005 Jun;241(6):839-45-6.
154. Bartlett EK, Roses RE, Gupta M, Shah PK, Shah KK, Zaheer S, et al. Surgery for metastatic neuroendocrine tumors with occult primaries. *J Surg Res*. 2013 Sep;184(1):221–7.
155. Silberg DG, Swain GP, Suh ER, Traber PG. Cdx1 and cdx2 expression during intestinal development. *Gastroenterology*. 2000 Oct;119(4):961–71.
156. Moskaluk C a, Zhang H, Powell SM, Cerilli LA, Hampton GM, Frierson HF. Cdx2 protein expression in normal and malignant human tissues: an immunohistochemical survey using tissue microarrays. *Mod Pathol*. 2003;16(9):913–9.
157. Fraggetta F, Pelosi G, Cafici A, Scollo P, Nuciforo P, Viale G. CDX2 immunoreactivity in primary and metastatic ovarian mucinous tumours. *Virchows Arch*. 2003 Dec 1;443(6):782–6.
158. Werling RW, Yaziji H, Bacchi CE, Gown AM. CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2003 Mar;27(3):303–10.
159. Ikeda K, Clark JC, Shaw-White JR, Stahlman MT, Boutell CJ, Whitsett JA. Gene Structure and Expression of Human Thyroid Transcription Factor-1 in Respiratory Epithelial Cells. *J Biol Chem*. 1995 Apr 7;270(14):8108–14.
160. Lazzaro D, Price M, de Felice M, Di Lauro R. The transcription factor TTF-1 is expressed at the onset of thyroid and lung morphogenesis and in restricted regions of the foetal brain. *Development*. 1991 Dec;113(4):1093–104.
161. Ordóñez NG. Thyroid transcription factor-1 is a marker of lung and thyroid carcinomas. Vol. 7, *Advances in anatomic pathology*. 2000. p. 123–7.
162. Krause G, Winkler L, Mueller SL, Haseloff RF, Piontek J, Blasig IE. Structure and function of claudins. *Biochim Biophys Acta - Biomembr*. 2008;1778(3):631–45.
163. Van Itallie CM AJ. Claudins and epithelial paracellular transport. *Annu Rev Physiol* 2006;68:403–29. 2006;68:403–29.

164. Osanai M, Takasawa A, Murata M, Sawada N. Claudins in cancer: bench to bedside. *Pflügers Arch - Eur J Physiol.* 2017 Jan 13;469(1):55–67.
165. Günzel D, Yu ASL. Claudins and the modulation of tight junction permeability. *Physiol Rev.* 2013;93(2):525–69.
166. Lu Z, Ding L, Lu Q, Chen Y-H. Claudins in intestines. *Tissue Barriers* [Internet]. 2014;1(3):e24978.
167. Rahner C, Mitic LL, Anderson JM. Heterogeneity in expression and subcellular localization of claudins 2, 3, 4, and 5 in the rat liver, pancreas, and gut. *Gastroenterology.* 2001 Feb;120(2):411–22.
168. Soini Y. Claudins in lung diseases. *Respir Res.* 2011;12(1):70.
169. Kominsky SL, Argani P, Korz D, Evron E, Raman V, Garrett E, et al. Loss of the tight junction protein claudin-7 correlates with histological grade in both ductal carcinoma in situ and invasive ductal carcinoma of the breast. *Oncogene.* 2003 Apr 3;22(13):2021–33.
170. Kramer F, White K, Kubbies M, Swisshelm K, Weber BH. Genomic organization of claudin-1 and its assessment in hereditary and sporadic breast cancer. *Hum Genet.* 2000 Sep;107(3):249–56.
171. Michl P, Barth C, Buchholz M, Lerch MM, Rolke M, Holzmann K, et al. Claudin-4 Expression Decreases Invasiveness and Metastatic Potential of Pancreatic Cancer Claudin-4 Expression Decreases Invasiveness and Metastatic Potential of Pancreatic Cancer 1. *Cancer Res.* 2003;63(19)(May 2016):6265–71.
172. De Oliveira SS, De Oliveira IM, De Souza W, Morgado-Díaz JA. Claudins upregulation in human colorectal cancer. *FEBS Lett.* 2005;579(27):6179–85.
173. Zhu Y, Brännström M, Janson P-O, Sundfeldt K. Differences in expression patterns of the tight junction proteins, claudin 1, 3, 4 and 5, in human ovarian surface epithelium as compared to epithelia in inclusion cysts and epithelial ovarian tumours. *Int J cancer J Int du cancer.* 2006 Apr 15;118(8):1884–91.
174. Kominsky SL, Vali M, Korz D, Gabig TG, Weitzman SA, Argani P, et al. *Clostridium perfringens* enterotoxin elicits rapid and specific cytolysis of breast carcinoma cells mediated through tight junction proteins claudin 3 and 4. *Am J Pathol.* 2004 May;164(5):1627–33.
175. Kimura N, Pilichowska M, Okamoto H, Kimura I, Aunis D. Immunohistochemical expression of chromogranins A and B, prohormone convertases 2 and 3, and amidating enzyme in carcinoid tumors and pancreatic endocrine tumors. *Mod Pathol.* 2000;13(2):140–6.
176. Federspiel BH, Burke AP, Sobin LH, Shekitka KM. Rectal and colonic carcinoids. A clinicopathologic study of 84 cases. *Cancer.* 1990 Jan 1;65(1):135–40.

177. Perez MA, Saul SH, Trojanowski JQ. Neurofilament and chromogranin expression in normal and neoplastic neuroendocrine cells of the human gastrointestinal tract and pancreas. *Cancer*. 1990 Mar 1 65(5):1219–27.
178. Portela-Gomes GM, Lukinius A, Grimelius L. Synaptic vesicle protein 2, A new neuroendocrine cell marker. *Am J Pathol*. 2000;157(4):1299–309.
179. Pelosi G, Rodriguez J, Viale G, Rosai J. Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the management of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(2):179–87.
180. La Rosa S, Chiaravalli AM, Placidi C, Papanikolaou N, Cerati M, Capella C. TTF1 expression in normal lung neuroendocrine cells and related tumors: Immunohistochemical study comparing two different monoclonal antibodies. *Virchows Arch*. 2010;457(4):497–507.
181. Tseng I, Yeh MM, Yang C, Jeng Y-M. NKX6-1 Is a Novel Immunohistochemical Marker for Pancreatic and Duodenal Neuroendocrine Tumors. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(6):850–7.
182. Snow AN, Mangray S, Lu S, Clubwala R, Li J, Resnick MB, et al. Expression of cadherin 17 in well-differentiated neuroendocrine tumours. *Histopathology*. 2015;66(7):1010–21.
183. Erickson LA, Papouchado B, Dimashkieh H, Zhang S, Nakamura N, Lloyd R V. Cdx2 as a marker for neuroendocrine tumors of unknown primary sites. *Endocr Pathol*. 2004;15(3):247–52.
184. La Rosa S, Rigoli E, Uccella S, Chiaravalli AM, Capella C. CDX2 as a marker of intestinal EC-cells and related well-differentiated endocrine tumors. *Virchows Arch*. 2004;445(3):248–54.
185. Sheehan GM, Kallakury BVS, Sheehan CE, Fisher HAG, Kaufman RP, Ross JS. Loss of claudins-1 and -7 and expression of claudins-3 and -4 correlate with prognostic variables in prostatic adenocarcinomas. *Hum Pathol*. 2007;38(4):564–9.
186. Sato N, Fukushima N, Maitra A, Iacobuzio-Donahue CA, van Heek NT, Cameron JL, et al. Gene Expression Profiling Identifies Genes Associated with Invasive Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Am J Pathol*. 2004 Mar;164(3):903–14.
187. Michl P, Barth C, Buchholz M, Lerch MM, Rolke M, Holzmann KH, et al. Claudin-4 expression decreases invasiveness and metastatic potential of pancreatic cancer. *Cancer Res*. 2003 Oct 1;63(19):6265–71.
188. Heinzelmann-Schwarz VA, Gardiner-Garden M, Henshall SM, Scurry J, Scolyer RA, Davies MJ, et al. Overexpression of the cell adhesion molecules DDR1, claudin 3, and Ep-CAM in metaplastic ovarian epithelium and ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10(13):4427–36.
189. De Oliveira SS, De Oliveira IM, De Souza W, Morgado-Díaz JA. Claudins upregulation in human colorectal cancer. *FEBS Lett*. 2005 Nov 7;579(27):6179–85.

190. Tsujikawa T, Itoh A, Yasuoka T, Fukunaga T, Satoh J, Uda K, et al. Mucosal permeability regulates receptor binding of luminal epidermal growth factor in the adult rat intestine. *Int J Mol Med*. 2003 Mar;11(3):349–52.
191. Johnson AH, Frierson HF, Zaika A, Powell SM, Roche J, Crowe S, et al. Expression of tight-junction protein claudin-7 is an early event in gastric tumorigenesis. *Am J Pathol*. 2005;167(2):577–84.
192. Lechpammer M, Resnick MB, Sabo E, Yakirevich E, Greaves WO, Sciandra KT, et al. The diagnostic and prognostic utility of claudin expression in renal cell neoplasms. *Mod Pathol*. 2008 Nov 27;21(11):1320–9.
193. Kominsky SL, Argani P, Korz D, Evron E, Raman V, Garrett E, et al. Loss of the tight junction protein claudin-7 correlates with histological grade in both ductal carcinoma in situ and invasive ductal carcinoma of the breast. *Oncogene*. 2003;22(13):2021–33.
194. Lioni M, Brafford P, Andl C, Rustgi A, El-Deiry W, Herlyn M, et al. Dysregulation of Claudin-7 Leads to Loss of E-Cadherin Expression and the Increased Invasion of Esophageal Squamous Cell Carcinoma Cells. *Am J Pathol*. 2007;170(2):709–21.
195. Nakayama F, Semba S, Usami Y, Chiba H, Sawada N, Yokozaki H. Hypermethylation-modulated downregulation of claudin-7 expression promotes the progression of colorectal carcinoma. *Pathobiology*. 2008;75(3):177–85.
196. Soini Y, Takasawa a., Eskelinen M, Juvonen P, Karja V, Hasegawa T, et al. Expression of claudins 7 and 18 in pancreatic ductal adenocarcinoma: association with features of differentiation. *J Clin Pathol*. 2012;65(5):431–6.
197. Tzelepi VN, Tsamandas AC, Vlotinou HD, Vagianos CE, Scopa CD. Tight junctions in thyroid carcinogenesis: diverse expression of claudin-1, claudin-4, claudin-7 and occludin in thyroid neoplasms. *Mod Pathol*. 2008 Jan 26;21(1):22–30.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Emine Bilge AYNİ

Doğum tarihi ve yeri: 02.07.1987, İstanbul

Mezun olduğu ilkokul-ortaokul: Resneli Niyazi Bey İlköğretim Okulu (1993-1997)

Özel Ufuk Koleji (1997-2001)

Mezun olduğu lise: Vefa Anadolu Lisesi (2001-2005)

Mezun olduğu üniversite: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi (2005-2011)

Uzmanlık eğitimi: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı (2012-2017)

E-mail: bilgeayni@gmail.com