



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

PANKREAS NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİNDE
KİSSPEPTİN GENİNİN ROLÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan
Dr. Emin Samet SARAÇ

Danışman
Prof. Dr. Fahri BAYRAM

KAYSERİ – 2024



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

PANKREAS NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİNDE
KİSSPEPTİN GENİNİN ROLÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan
Dr. Emin Samet SARAÇ

Danışman
Prof. Dr. Fahri BAYRAM

Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi
Tarafından TTU-2023-12577 No'lu Proje ile Desteklenmiştir.

KAYSERİ-2024

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda ve uzmanlık eğitimim süresince bilgileri ile katkılarını sunan, desteğini ve anlayışını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Fahri BAYRAM'a

Asistanlık sürem boyunca her konuda bilgi ve tecrübelerinden faydalanıp, çalışkanlık konusunda feyz aldığım zaman zaman bir hocadan öte bir abi, bir yol gösterici olan kıymetli hocam Prof. Dr. İsmail KOÇYİĞİT'e,

Eğitim sürecim boyunca hem bilgisinden hem de tıp mesleğinin etiği konusunda duruşu ile bizlere örnek olan Prof. Dr. Şebnem GÜRİSOY hocama,

Her konuda başım sıkıştığında yanı başımda olan değerli dostum Ahmet Safa KAYNAR'a,

Çalışmanın planlanmasında ve genetik analiz konusunda emeğini esirgemeyen Dr.Öğr.Üyesi Müge GÜLCİHAN ÖNAL'a

Hayatım boyunca olduğu gibi asistanlığa başladığımdan itibaren her anımda manevi desteklerini benden esirgemeyen, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim sevgili annem-babam ve abim'e,

Hayattaki en büyük yoldaşım ve destekçim, zor günlerimde ayakta kalmama yardımcı olan, emeğini hiçbir zaman esirgemeyen güzel eşim Gizem TUZCU SARAÇ'a

Sevgi, minnet ve şükranlarımı sunuyorum.

EMİN SAMET SARAÇ

OCAK 2024, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Histopatolojik Sınıflandırma ve Evreleme	6
2.4. Semptom ve Bulgular.....	8
2.5. Tanı	9
2.5.1. Laboratuvar ve Biyokimyasal Belirteçler	9
2.5.2. Görüntüleme	11
2.5.2.1. Radyoloji.....	12
2.5.2.2. Endoskopik İşlemler	12
2.5.2.3. Nükleer Tıp	12
2.6. Tedavi	14
2.6.1. Cerrahi	14
2.6.2. Girişimsel Radyoloji	15
2.6.3. Medikal Tedavi	16
2.6.3.1. Biyoterapi.....	16
2.6.3.2. Hedefe Yönelik Tedavi	17
2.6.3.3. Kemoterapi.....	18
2.6.3.4. Peptid Reseptör Radyonuklid Tedavi	18
2.7. Kisseptin Geni.....	19
3. GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM.....	24
3.1 Araştırmanın Yöntemi.....	24
3.2. İstatistiksel Analiz.....	25

4. BULGULAR.....	26
5.TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇLAR.....	36
7. KAYNAKLAR	38
ONAY.....	45



KISALTMALAR

18FDG PET	: F18-florodeoksiglukoz pozitron emisyonlu tomografik tarama
2-ΔACT	: 2 Üssü eksi delta delta Döngü Eşiği
5-HIAA	: 5-hidroksiindolasetik asit
68 Ga-SSA	: 68 Ga Etiketli Somatostatin Analogları
AJCC	: Amerikan Kanser Ortak Komitesi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CgA	: Kromogranin A
cDNA	: Tamamlayıcı Deoksi Ribonükleik Asit
DOTATAE	: DOTA-D-Phe1-Try3-octreotate
DOTATOC	: DOTA-D-Phe1-Try3 octreotide
ENETS	: Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
GEP-NET	: Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümör
GI-NET	: Gastrointestinal Nöroendokrin Tümör
hCG	: İnsan Koryonik Gonadotrofin
KISS	: Kisspeptin Geni
MANEK	: Mikst Adenonöroendokrin Karsinom
MEN	: Multiple Endokrin Neoplazm
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN	: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NET	: Nöroendokrin Tümör
NSE	: Nöron Spesifik Enolaz
panNET	: Pankreatik Nöroendokrin Tümörler
PET	: Pozitron Emisyonlu Tomografik Tarama
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PNEK	: Pankreas Nöroendokrin Karsinomu
PNET	: Pankreatik Nöroendokrin Tümör
PP	: Pankreatik Polipeptid
PRRT	: Peptid Reseptör Radyonüklid Tedavi
PRRT	: Peptid Reseptörü Radyonüklid Tedavisi

RF	: Radyofrekans Ablasyon
RNA	: Ribonükleik Asit
SRS	: Somatostatin Reseptör Taraması
SS	: Somatostatin
SSA	: Somatostatin Analogları
SST	: Somatostatin Tipleri
SSTR	: Somatostatin Tipi Reseptörü
TAKE	: Transarteriyel Kemoembolizasyon
USG	: Ultrasonografi
VIP	: Vazoaktif İntestinal Polipeptid
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.	PNET ile ilişkili genetik sendromlar	6
Tablo 2.	Pankreatik nöroendokrin neoplazmların 2017 DSÖ sınıflandırması.....	7
Tablo 3.	Pankreatik NET için ENETS ve AJCC TNM evrelemesi.....	7
Tablo 4.	Pankreatik nöroendokrin tümör semptomları	8
Tablo 5.	Fonksiyonel Olmayan ve Fonksiyonel PNET' lerin Genel Özellikleri	9
Tablo 6.	Nöroendokrin tümör tanısında kullanılan genel ve spesifik belirteçler.....	11
Tablo 7.	Oktreotid ve lanreotidin karşılaştırmalı özellikleri.....	17
Tablo 8.	Nöroendokrin tümörlerde kullanılan hedefe yönelik ajanlar.....	17
Tablo 9.	Pankreas NET hastalarının NET derecelerine (grade) ile genel demografik veriler ve KISS1 peptin ekspresyonun derece gruplarına göre karşılaştırılması.....	27
Tablo 10.	PNET hastalarının NET derecelerine (grade) göre; lenf nodu metastazı, toplam metastaz sayısı ve tedavi yöntemlerinin karşılaştırılması	28
Tablo 11.	PNET hastalarının NET derecelerine (grade) göre; metastaz yerlerinin karşılaştırılması.....	29

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** PNET hastalarının derecelerine göre organ metastazları 29
- Şekil 2.** Normal dokular ile PNET dokularındaki KISS1 gen ekspresyonunun derece gruplarına göre Ct değerleri 30



PANKREAS NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİNDE KİSSPEPTİN GENİNİN ROLÜ

ÖZET

Giriş: Nöroendokrin tümörler (NET) endokrin ve merkezi sinir sistemlerindeki nöroendokrin hücrelerden kaynaklanan çeşitli biyoaminleri ve peptitleri salgılayan heterojen bir tümör grubudur. Bu çalışma anti-metastatik bir gen olan kisspeptinin pankreas nöroendokrin tümörlerinde derece (grade) artışı ile gen ekspresyonunun ilişkisini saptamayı amaçlamaktadır.

Materyal metot: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2000-2021 yılları arası pankreas nöroendokrin tümör tanısı almış olup, biyopsi materyalleri hastanemizde olan 80 hastanın geçmişe dönük verileri incelendi. İncelenen hastalar radyolojik veri, patolojik preparatları ve patolojik tanıları ile tedavi yöntemleri tam olarak bilinen hastalardan seçilmiştir.

Bulgular: Hastaların kanser derecelerine göre (grade 1, grade 2, grade 3), grup kategorileri arasında KISS1 peptin ekspresyonu dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlendi [($p < 0.001$). [(G1- G3 ($p = 0.004$), G2- G3 ($p = 0.018$)]. Kontrol grup ile hasta gruplarının her birinin derece grubuna göre karşılaştırmasında da anlamlı farklılık tespit edildi.

Sonuçlar: Literatürde bir ilk olan nöroendokrin tümörlerde kisspeptin gen ekspresyonu çalışmamızda normal hasta grubu ile PNET tanılı derece 1 (G1), derece 2 (G2), derece 3 (G3) hasta grupları arasında KISS1 gen ekspresyonu ilişkisi değerlendirildi ve tümörün derecesi arttıkça gen ekspresyonunda azalma meydana geldiği belirgin olarak anlamlı bulundu.

Anahtar Kelimeler: Nöroendokrin tümör (NET), kisspeptin, derece, gen ekspresyonu, pankreatik nöroendokrin tümör (PNET)

THE ROLE OF THE KISSPEPTIN GENE IN PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS

ABSTRACT

Introduction: Neuroendocrine tumors (NET) are a heterogeneous group of tumors that secrete various bioamines and peptides originating from neuroendocrine cells in the endocrine and central nervous systems. This study aims to determine the relationship between the grade increase of kisspeptin, an anti-metastatic gene, and its gene expression in pancreatic neuroendocrine tumors.

Material method: Retrospective data of 80 patients who were diagnosed with pancreatic neuroendocrine at Erciyes University Faculty of Medicine between 2000 and 2021 and whose biopsy materials were in our hospital were examined. The patients examined were selected from patients whose radiological data, pathological preparations, pathological diagnoses and treatment methods were fully known.

Results: Statistically significant differences in the distribution of KISS1 peptide expression were observed among grade categories of patients' cancer (grade 1, grade 2, grade 3) [($p < 0.001$), (G1-G3 ($p = 0.004$), G2-G3 ($p = 0.018$)). Significant differences were also detected in the comparison of each degree group between the control group and patient groups.

Conclusion: In our study, which is a pioneering work in the literature on kisspeptin gene expression in neuroendocrine tumors, the relationship between KISS1 gene expression was evaluated among the normal control group and grade 1 (G1), grade 2 (G2), and grade 3 (G3) patient groups diagnosed with PNET. It was found to be significantly reduced in gene expression as the tumor grade increased.

Keywords: Neuroendocrine tumor (NET), kisspeptin, grade, gene expression, pancreatic neuroendocrine tumor (PNET)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöroendokrin tümörler (NET) nöroendokrin hücrelerden gelişen heterojen bir tümör grubudur. Nöroendokrin hücreler hormonları, vazoaktif aminleri, peptid ve biyojenik prekürsörleri üretme, depolama ve salgılama yeteneği olan özelleşmiş hücrelerdir (1). Hormon ve vazoaktif amin salınımları, bunun ile ilişkili neden oldukları klinik sendromlar, diferansiyasyon derecelerindeki farklılıklar, yavaş büyüme hızları ve çoğu epitelyal tümörle karşılaştırıldığında daha düşük malignite potansiyellerinin olması, bu grup tümörleri diğer tümörlerden ayırt eden özelliklerindedir.

Yeni klinik seriler de pankreas NET'lerinin çoğunluğu (yüzde 50 ila 85 arasında) non-fonksiyonel olarak tanımlanmaktadır (2-4). Fonksiyonel olmayan pankreas NET'lerinin, kromograninler, nörona özgü enolaz, pankreas polipeptidi ve ghrelin gibi bir dizi salgı işlevi olsa da fonksiyonel benzerleriyle karşılaştırıldığında klinik olarak bir hormonal sendromu göstermezler. Sonuç olarak, sıklıkla hastalığın seyrinde lokal bası veya metastatik hastalık semptomları ile ortaya çıkarlar. Her tümörde olduğu gibi pankreatik nöroendokrin tümörlerde de tümör hücrelerinin metastatik yayılımı, kanser tedavisine karşı büyük bir engel teşkil eder. Metastatik kapasitesi yüksek olan tümör hücreleri çoğunlukla kemoterapi ve tedaviye dirençlidir. Bu bağlamda, birçok metastaz baskılayıcı gen tanımlanmıştır. Bunların içerisinde son yıllarda üstünde durulan önemli bir metastaz baskılayıcı gen de KISS1 genidir.

Fizyolojik olarak, KISS1 geni ergenlik ve üreme fonksiyonlarını düzenleyen hipotalamik-hipofiz-gonadal eksenin aktivasyonunda anahtar bir rol oynar. KISS1 geni tarafından üretilen kisspeptinler G-proteinine bağımlı reseptör GPR54 aracılığıyla sinyal iletimini sağlar. Kanserli hücrelerde bu sinyal hücreye müdahale ederek metastazları baskılar ve yayılmış malign hücrelerin migrasyon ve invazyonunu baskılayarak uykuda kalmasını sağlar. KISS1 geninin azalmış ekspresyonunun çeşitli kanser türlerinde metastazlarla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur.

Özetle PNET'ler de metastazın tedaviye engel olduğu, hasta surveyini anlamlı derecede kısalttığı net olarak bilinmekte ve mevcut anti-metastatik genin prostat ve mide tümörlerinde metastatik olan hastalarda azaldığına yönelik çalışmalar mevcuttur. Fakat NET'li hastalarda halen KISS1 genine ait yapılmış detaylı bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Bilindiği üzere onkolojik hastalıkların tanı ve tedavileri hem kompleks hem de maliyeti yüksek tedavilerdir. Başta kolorektal ve akciğer tümörleri olmak üzere diğer kanser türlerinde de genoterapi tedavinin önemli kısmında yer almaktadır. Bu çalışmada da pankreas nöroendokrin tümör tanısı konulmuş hastalar ile sağlıklı kontrol grubundan alınan pankreas doku örneklerinde anti- metastatik bir gen olan KISS1 geni değerlendirilecek ve klinik özelliklerle ilişkisi ortaya konmaya çalışılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

Önceleri karsinoid tümörler olarak adlandırılan nöroendokrin tümörler çok sayıda farklı organ sisteminde lokalize olan nöroendokrin hücrelerden kaynaklanan neoplazmalardır. Bu tümörler daha çok nöroendokrin hücrelerin yoğun olarak bulunduğu gastrointestinal sistemde ve bronkopulmoner sistemde karşımıza çıkmaktadırlar. Nöroendokrin hücreler heterojen bir hücre popülasyonu olmasına rağmen hormon, vazoaktif amin, peptid ve biyojenik prekürsör üretme, depolama ve salgılama yeteneği ile karakterize edilmektedir. Doku orijinindeki çeşitliliğe rağmen, tüm bu tümörler, büyüme paterni ve nöroendokrin belirteçlerin ekspresyonu dahil olmak üzere ortak özellikleri paylaşmaktadır (1).

On dokuzuncu yüzyılda T. Langhans, O. Lubarsch ve W. B. Ransom ince bağırsakta sıra dışı tümörler tanımlamışlar; ancak her biri bu yeni antiteleri yeterince araştırmayı başaramamışlardır. 1870 yılında ise Alman fizyolog Rudolf P.H. Heidenhain, oksintik, şef ve enterik hücrelerden ayrı bir grup olan ve sarı boyanma özelliği gösteren bir grup gastroenteral hücrenin varlığına dikkat çeken ilk kişi olmuştur. Bu gözlem, 1897 yılında Rus anatomist ve histolog Nikoai K. Kultschitzky tarafından genişletilmiştir (5).

Siegfried Oberndorfer 1907'de kansere benzeyen ancak olağandışı klinik davranışları olan tümörleri tanımlamak için karsinom benzeri anlamına gelen karsinoid terimini kullanan ilk kişi olmuştur (6). 1928 yılında Mason adlı çalışmacı karsinoidlerin endokrin tümörler olarak kabul edilmesi gerektiğini belirtmiştir (7). Başlangıçta iyi huylu olarak

nitelendirilmesine rağmen sonrasında bu tümörlerin kötü huylu olabilecekleri ve metastaz yapabilecekleri keşfedilmiştir.

Karsinoid kökenli hücre olan enterokromaffin hücresi N. Kulchitsky tarafından 1897 gibi erken bir tarihte tanımlanmış olmasına rağmen, 1953 yılında Lembeck bu hücrelerin güçlü bir biyoaktif amin olan serotonin salgıladıklarını tespit ederek karsinoid sendromu tanımlamıştır (8). Page ve arkadaşları ise 1955 yılında karsinoid sendromlu hastalarda idrarda artmış 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) varlığını tespit etmişlerdir (5). 1995 yılında patolog Capella ve diğer Avrupalı çalışmacılar tarafından karsinoid tümör tanımı yerine nöroendokrin tümör tanımı önerilmiştir. Takiben 2000 yılında DSÖ; a) iyi diferansiye-düşük gradeli endokrin karsinomlar, b) kötü diferansiye endokrin karsinomlar, c) mikst ekzokrin-endokrin karsinomlar olarak ilk NET sınıflamasını önermiştir.

2.2. Epidemiyoloji

Nöroendokrin tümörler (NET) endokrin ve merkezi sinir sistemlerindeki nöroendokrin hücrelerden kaynaklanan çeşitli biyoaminleri ve peptitleri salgılayan heterojen bir tümör grubudur. NET'ler tüm kanserlerin yaklaşık %0,5'inden sorumludur. Ana birincil bölgeler gastrointestinal sistem (%62-67) ve akciğerdir (%22-27). Metastatik olarak görülmesi yaklaşık %12-22 oranındadır. NET insidansındaki artış, aynı organın diğer tümörlerine kıyasla daha hızlıdır. Ortalama tanı yaşı 50-60 yaş arasındadır (9). Kaba insidans ise yaklaşık 2/100.000'dir. İnsidans, son otuz yılda kademeli olarak yılda 1.9'dan 5.2/100.000'e yükselmiştir (10).

Sınıflandırma sistemindeki gelişmeler, endoskopi ve görüntüleme tekniklerinin kullanımının artması gibi tanısal tekniklerin gelişmesi ve tümörlerin histopatolojik olarak incelenebilmesi insidansın artmasında büyük ölçüde etkilidir. NET'lerin yavaş büyüyen doğası nedeniyle, görülme sıklığı ile yaygınlığı da artmaktadır. Prevalansın 35/100.000/yıl olduğu tahmin edilmektedir (11). NET'ler, akciğer, meme, over ve endometrium dahil olmak üzere vücutta yer alan nöroendokrin hücrelerden köken almasına rağmen, bu tümörlerin en yaygın lokalizasyonu gastrointestinal sistemdir. Gastroenteropankreatik NET'lerin (GEP-NET) insidansı kadın ve erkekte benzerdir (9,12,13).

Görülme sıklığı yaşla birlikte artar ve apendiks ile pankreastan kaynaklanan NET'lerde medyan yaş gastrointestinal sistemin diğer organlarına göre daha düşüktür. Ortalama yaş apendiks ve pankreatik NET'ler için elli yaşın altında, diğerleri için 60 yaşın üzerindedir. GEP-NET'lerin çoğu semptomatiktir ve en yaygın semptomlar karın ağrısı ve kilo kaybıdır.

Tüm NET'lerin yaklaşık üçte ikisini oluşturan gastrointestinal sistemin NET'leri en sık mide mukozası, ince bağırsak, rektum ve pankreasta bulunur. Gastrointestinal sistem tümörlerinin %2'den azını oluştururlar (5,14). Pankreatik NET'ler (PNET) tüm pankreas neoplazmalarının %1-2'sinden, tüm NET'lerin ise %6'sından sorumludur ve genel insidans yılda 0.5/100.000 kişidir. Ancak otopsi serilerinde insidans %0,8 ile %10 arasında değişmektedir. En sık 3-6.dekatta görülmektedir ve bazı serilerde kadın/erkek oranı 1/1,3-1,8 bildirilmekle beraber, son çalışmalarda cinsiyet farkı gösterilememiştir (15).

Gelişmiş ülkelerde, ince bağırsak NET'lerin en sık yerleşim yeridir, ancak pankreas doğu popülasyonunda en yaygın olanıdır. PNET'lerin yaklaşık %10-20'si MEN tip 1 ile ilişkilidir. PNET'ler çeşitli hormonlar ve peptitler salgılayarak işlevsel olabilirler. En sık gözlenen fonksiyonel tümör, tüm PNET'lerin %70-80'i ile insülinomadır; ancak insülinomanın sadece %10'dan azı maligndir. Çoğunlukla, glukagonoma, VIPoma ve gastrinoma gibi diğer PNET türleri malign olma eğilimindedir. PNET'ler genellikle yavaş büyüyen ve ağrısız tümörler olarak bilinmektedir. PNET'lerde hayatta kalma oranları diğer GEP-NET'lere göre daha düşüktür. İleri evre PNET'lerde sağkalım yaklaşık %27-38'dir (5,10,2,3). Pankreatik NET'ler çoğunlukla sporadik olarak görülmektedir. Ancak %1-2 oranında MEN-1, MEN-2, VHL, tüberosklerozis, nörofibromatozis gibi herediter sendromlarla ilişkili olabileceği akılda tutulmalıdır (Tablo 1). PNET'ler de çoğunlukla iyi diferansiye tümörlerdir. Hormonal belirteçler PNET'lerde çoğunlukla immünohistokimyasal olarak tespit edilebilmekte, ancak hormonal belirteç ekspresyonu fonksiyonel durumu genellikle yansıtmamaktadır (3). Ayrıca sergiledikleri klinik tablolara göre fonksiyonel ve non-fonksiyonel tümörler olarak ayrılmaktadır. Sadece spesifik klinik sendromlarla seyreden gastrinoma, insülinoma ve daha nadir diğer tümörler; fonksiyonel PNET olarak anılmaktadır (4). Fonksiyonel PNET'ler salgıladıkları hormon spesifik klinik tablolar ile karşımıza çıkarken, non-fonksiyonel

tümörler genellikle kesitsel görüntüleme yöntemleri sonucunda rastlantısal olarak saptanmaktadır. Bir kısım hastada ise kitle etkisine ya da metastatik hastalık tablosuna bağlı klinik görülebilmektedir (3).

Tablo 1. PNET ile ilişkili genetik sendromlar (10)

Sendrom	Gen	Klinik Özellikler	PNET sıklığı
Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1	MEN 1	Birçok endokrin organda hiperplazi/neoplazmalar	Hemen hemen %100
Von Hippel-Lindau Hastalığı	VHL	Feokromositoma, paraganglioma, hemanjiyoblastom, renal hücreli karsinom, PNET, seröz kistadenom vb. dahil olmak üzere çeşitli neoplazmalar	%11-17
Nörofibromatozis Tip 1	NF-1	Café au lait, nörofibromlar, kemik displazisi	Nadir
Tuberoskleroz Kompleksi	TSC 1 TSC 2	Birçok organda hamartomlar	%2

2.3. Histopatolojik Sınıflandırma ve Evreleme

Pankreatik nöroendokrin neoplazmalarının patolojik sınıflandırılması için WHO sınıflandırması, ENETS (Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği) kılavuzu, NANETS uzlaşısı ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzu gibi öneriler mevcut olsa da WHO patolojik sınıflandırması en yaygın olarak kullanılan sınıflandırmadır. 1980 yılında yayınlanan ilk nöroendokrin neoplazma WHO sınıflamasında pankreatik islet hücreli tümör ve küçük hücreli karsinom dışında GEP-NET'ler karsinoid tümör olarak sınıflandırılmıştır; ancak bu sınıflama pek kabul görmemiştir. Bu nedenle WHO 2000 GEP-NET ve WHO 2004 PNET sınıflandırmasında tümör çapı, invazyon derinliği, metastaz durumu ve proliferasyon aktivitesine göre nöroendokrin neoplazmalar iyi diferansiye nöroendokrin tümör, iyi diferansiye nöroendokrin karsinom ve kötü diferansiye nöroendokrin karsinom olarak sınıflandırılmıştır (13,16).

Tüm GEP-NET'ler metastatik potansiyele sahip olduğundan, 2010 WHO sınıflamasında tüm GEP-NET'ler malign olarak kabul edilmiş, 2007 yılı ENETS kriterleri baz alınarak tümörün orjini ve boyutundan bağımsız Ki-67 indeksi ve mitoz sayısı baz alınarak yeni bir sınıflandırma yapılmıştır. Buna göre nöroendokrin tümörler düşük-orta dereceli (G1 ve G2) iyi diferansiye nöroendokrin tümör (NET), yüksek dereceli (G3) kötü diferansiye nöroendokrin karsinom (NEK) ve mikst adenonöroendokrin karsinom (MANEK) olarak

tanımlanmıştır. G3 NET'lerin aralarında farklılaşma göstermeleri nedeniyle 2017 WHO sınıflamasında bu grup iyi diferansiye NET (PNET G3) ve kötü diferansiyel NEK (pNEK G3) olarak iki grup olarak değerlendirilmeye başlanmıştır (Tablo 2) (13,17,18).

Tablo 2. Pankreatik nöroendokrin neoplazmların 2017 DSÖ sınıflandırması (19)

Sınıflandırma	Ki-67 proliferasyon indeksi (%)	Mitotik indeks
İyi diferansiye pan-NEN:		
PNET		
PNET G1	<3	<2
PNET G2	3-20	2-20
PNET G3	>20	>20
Kötü diferansiye pan-NEN:		
pNEK		
Pan-NEK (G3)	>20	>20
Küçük hücreli tip	-	-
Büyük hücreli tip	-	-
Mikst nöroendokrin, non-nöroendokrin neoplazm	-	-

PNET'ler için en yaygın kullanılan iki evreleme biri ENETS tarafından, diğeri ise Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tarafından oluşturulmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. Pankreatik NET için ENETS ve AJCC TNM evrelemesi (17)

	ENETS TNM	AJCC/UICC TNM
T1	Pankreasla sınırlı, <2 cm kitle	Pankreasla sınırlı, <2 cm kitle
T2	Pankreasla sınırlı, 2-4 cm kitle	Pankreasla sınırlı, 2-4 cm kitle
T3	Pankreasla sınırlı >4 cm veya duodenum veya ortak safra kanalının tümör invazyonu	Majör vasküler invazyonu içermeyen peripankreatik dokunun tümör invazyonu
T4	Herhangi bir komşu yapının tümör invazyonu veya majör vasküler invazyon	Majör vasküler invazyon
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı	Bölgesel lenf nodu metastazı
M0	Uzak metastaz yok	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz	Uzak metastaz M1a: Karaciğere sınırlı metastaz

	M1b: En az bir ekstrahepatik bölgede metastaz M1c: Hem hepatik hem de ekstrahepatik metastaz
Evre	AJCC ve ENETS evreleme
IA	T1, N0, M0
IB	T2, N0, M0
IIA	T3, N0, M0
IIB	T4, N0, M0
III	T1-4, N1, M0
IV	T1-4, N0-1, M1

2.4. Semptom ve Bulgular

Non fonksiyonel NET'ler herhangi bir fonksiyonel sendromla ilişkili olmadığından başvuru anındaki semptomları tümörün büyüklüğüne bağlıdır. Semptomlar spesifik olmadığından dolayı hastalık genellikle geç teşhis edilir. Hastaların büyük bir kısmında primer büyük (ortalama 4-6 cm) ve karaciğerde metastatik hastalık (%40-90 oranında) mevcuttur. Fonksiyonel NET'ler ise salgıladıkları hormon tipine göre farklı semptomlarla karşımıza çıkabilmektedirler (Tablo 4 ve Tablo 5).

Tablo 4. Pankreatik nöroendokrin tümör semptomları (13)

Semptom	Vaka (%)
Karın ağrısı	28-79
Barsak tıkanıklığı	18-24
İshal	10-32
Sarılık	25-40
Kilo kaybı	30-45
Abdominal kitle	10-40
Gastrointestinal kanama	4-10
Flushing	4-25
Karsinoid kalp hastalığı	8-19
Tesadüfi	9-18

Hastaların başvuru sırasında ki en sık şikayeti karın ağrısı ve kilo kaybı olmakla birlikte; sarılık, karında kitle ve tablodaki semptomlarla başvuru görülebilmektedir (Tablo 4).

Tablo 5. Fonksiyonel Olmayan ve Fonksiyonel PNET' lerin Genel Özellikleri (10)

Tip	İnsidans (%)	Sendroma neden olan hormon	Lokalizasyon	Malignite (%)	Klinik
Non-fonksiyonel	1-3	CgA, NSE, PP	Pankreas	60-90	Spesifik olmayan (tümör kitlesi ile ilgili)
İnsulinoma	0,1-0,3	İnsulin	Pankreas	5-15	Hipoglisemik semptomlar
Gastrinoma	0,5-1,5	Gastrin	Pankreas-%10-30 Duodenum- %70-90 Diğer- %0-10	60-90	Abdominal ağrı, diyare, özofageal semptomlar
Glukagonoma	0,01-0,1	Glukagon	Pankreas	60	Dermatit, diyabet/glukoz intoleransı, kilo kaybı
VIPoma	0,05-0,2	VIP	Pankreas- %90 Diğer- %10 (nöral, adrenal, periganliyonik doku)	80	Ciddi sulu diyare, hipokalemi
Somatostatinoma	<0,1	Somatostatin	Pankreas- %56 Duodenum/jejunum-%44	60	Diyabet, kolelitiazis, diyare
PPoma	Nadir	PP	Pankreas	60-90	Spesifik olmayan, tümör kitlesi ile ilgili
Polifonksiyonel	Nadir	Multipl	Pankreas	Bilinmiyor	Salgılanan hormona bağlı

2.5. Tanı

Nöroendokrin tümörlerin tanısında; klinik semptom ve bulgular, laboratuvar testleri, radyolojik ve nükleer tıp tetkikleri, endoskopik işlemler ve patoloji birlikte kullanılmaktadır. Tanı konmanın kendine has zorlukları mevcut olmakla birlikte bunun için multidisipliner yaklaşım, deneyimli ekip ve donanımlı merkeze ihtiyaç duyulmaktadır. Tanısal tetkiklerin bir kısmı tedaviye karar vermede, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde ve prognoz belirlemede yol gösterici olmaktadır (19).

2.5.1. Laboratuvar ve Biyokimyasal Belirteçler

Nöroendokrin tümörlerin salgılamış oldukları çeşitli biyolojik aminler ve polipeptid hormonlar gibi biyobelirteçler hastaların tanısında, tedavi yanıtında, nüks ve prognoz

değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Biyokimyasal belirteçler genel belirteçler ve spesifik belirteçler olmak üzere iki grup altında incelenmektedir (Tablo 6). Genel belirteçlere Kromogranin A (CgA), nöron spesifik enolaz (NSE), pankreatik polipeptid (PP), insan koryonik gonadotropin alfa subuniti örnek verilebilir. Spesifik belirteçlere ise 5-HIAA, serotonin, insülin, gastrin, glukagon, C-peptid, histamin, VIP, somatostatin, kalsitonin, katekolaminler, nöropeptidler, ACTH ve GHRH örnek gösterilebilir. Spesifik belirteçler; klinik sendrom varlığında fonksiyonel nöroendokrin tümörün tanı ve takibinde kullanılsa da primer tümörün lokalizasyonunu belirlemede de faydalıdır (20).Plazma CgA, pankreatik nöroendokrin tümörler de dahil olmak üzere nöroendokrin tümörleri olan hastaların teşhisinde ve izlenmesinde en yararlı belirteçtir. CgA hem tümör kitlesi hem de hastalık sağkalımı ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, biyolojik bir CgA standardı mevcut değildir ve farklı laboratuvarlar arasında test ölçümlerinde geniş farklılıklar meydana gelebilmekte ve sonuçlar testte kullanılan farklı antikorlara bağlı olarak değişebilmektedir. CgA'nın bir biyobelirteç olarak kullanımının sınırlamaları ise proton pompası inhibitörü kullanımı, kronik atrofik gastrit, bozulmuş böbrek fonksiyonu gibi birçok durumda artan CgA konsantrasyonları nedeniyle %60-90 oranında duyarlılık ve %50'den daha az özgüllüğe sahip olmasıdır (21).

NSE küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda ve nöroendokrin tümörlü hastaların %30-50'sinde, özellikle farklılaşma bozukluğu olanlarda sıklıkla yükselmektedir. Bir tanı belirteci olarak küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda çok iyi bir duyarlılığa sahip olmasına karşın nöroendokrin tümör tanısında düşük bir özgüllüğe sahiptir. NET'lerde NSE'nin duyarlılığı CgA ölçümü ile kombine halinde kullanıldığında artmaktadır (22).

PP ağırlıklı olarak pankreas başının arka lobunda ve bağırsak mukozasında bulunan Langerhans adacıklarının PP hücreleri tarafından salgılanmaktadır ve ana işlevi, pankreas ve GI sekresyonunu (endokrin ve ekzokrin) ve ayrıca hepatik glikojen seviyelerini düzenlemektir. PP salınımı, yemek yenilmesi, egzersiz ve akut hipoglisemi ile artar ve somatostatin ve intravenöz glukoz ile azalır. Non-fonksiyonel PNET'lerin tanısında kullanılabilen birlikte düşük duyarlılığa (%50-80) sahip olması nedeniyle daha az kullanılır; ancak CgA ile kombinasyon halinde kullanıldığında duyarlılığı %93'e kadar artırılabilir (14,20). Diyare, müshil kötüye kullanımı, ileri yaş, barsakta inflamatuvar süreçler ve kronik böbrek hastalığı durumlarında yanlış olarak yükselmiş PP seviyeleri

bulunmuştur (23). Pankreatik NET'li hastalarda insan koryonik gonadotropinin (hCG) beta alt birimlerinin arttığı bulunmuştur. Bununla birlikte, CgA daha duyarlı ve spesifik olduğundan, bu bileşiklerin NET belirteçleri olarak klinik yararlılığı sınırlıdır (24).

Tablo 6. Nöroendokrin tümör tanısında kullanılan genel ve spesifik belirteçler (20)

Genel belirteçler	Spesifik belirteçler
1. Kromograninler <ul style="list-style-type: none">• Kromogranin A• Kromogranin B• Sekterogranin II• Sekretogranin III (1B1075)• Sekretogranin IV (HISL 19)• Sekretogranin V (7B2)• Sekretogranin VI (NESP55)	1. Karsinoid tümör <ul style="list-style-type: none">• 24 saat idrar 5 HIAA• 24 saat idrar 5 HT• Plazma serotonin
2. Nöron spesifik enolaz	2. İnsülinoma <ul style="list-style-type: none">• Açlık insülini• Açlık pro insülin
3. Pankreatik polipeptid	3. Gastrinoma <ul style="list-style-type: none">• Açlık/ stimüle gastrin
4. Koryonik gonadotropin	4. Glukagonoma <ul style="list-style-type: none">• Açlık glukagon
	5. VIP oma <ul style="list-style-type: none">• Açlık vazoaaktif intestinal peptid
	6. Somatostatinoma <ul style="list-style-type: none">• Açlık somatostatin

2.5.2. Görüntüleme

PNET'li hastaların yönetimi için görüntüleme çalışmaları gereklidir. Cerrahi planlar (küratif rezeksiyon, debulking veya yalnızca medikal tedavi) dahil olmak üzere tedaviyi yönlendirmek için evrelemenin yanı sıra primeri lokalize etmek, tümör büyümesini izlemek ve tedavi sonrası takip için görüntüleme çalışmalarına gerek duyulmaktadır (23). Yaygın olarak kullanılan görüntüleme modaliteleri şunları içerir; konvansiyonel radyoloji (örn. transabdominal ultrasonografi, BT ve MRG), anjiyografi, nükleer görüntüleme (Ga-68 ve F-18 FDG PET), endoskopik ultrasonografidir. Hiçbir teknik %100 duyarlı değildir, küçük ve biyokimyasal olarak teşhis edilmiş tümörleri saptamak için çoklu görüntüleme metodları gerekebilir (25).

2.5.2.1. Radyoloji

Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile PNET'lerin saptanması lezyonun boyutuna bağlıdır (25). Pankreatik VIPomaların, glukagonomların ve somatostatinomaların çoğu büyüktür ve bu nedenle bu görüntüleme yöntemleri ile saptanabilir. Bununla birlikte, birçok gastrinoma, insülinoma ve duodenal somatostinoma boyutu sıklıkla 1 cm'in altındadır ve bu görüntüleme yöntemleri ile saptanması zordur. Karaciğer metastazı olan hastaları belirlemek için USG en az duyarlı olan görüntüleme yöntemidir ve metastazı olan hastaların yaklaşık %40'ını belirler. Hem yüksek çözünürlüklü spiral BT hem de MRG, karaciğer metastazlarını belirlemede oldukça etkilidir ve %94'e varan duyarlılık gösterebilir. Ancak primer tümörleri belirlemede biraz daha az etkilidirler (hassasiyet %55-78) (2,26).

2.5.2.2. Endoskopik İşlemler

Standart üst endoskopi, lüminal gastrointestinal kanalda ortaya çıkan PNET'leri belirlemede bazen değerli olsa da çoğu zaman endoskopik ultrasonografi (EUS) pankreatik kitleleri değerlendirmek için önemli bir yer tutmaktadır. Endoskopik işlemler aynı zamanda primer ve metastatik tümörlerden biyopsi alınmasını ve histopatolojik değerlendirmeyi de sağladığından dolayı tanıda önemli bir yer tutmaktadır. EUS vakaların yaklaşık %90'ında intrapancreatik PNET'leri belirleyebilmektedir (27,28).

EUS PNET'leri (özellikle non-fonksiyonel PNET) adenokarsinomdan ayırt etmek ve konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan tümörleri lokalize etmek için yararlıdır. EUS, ayrıca insülinomaların lokalize edilmesinde de önemli bir rol oynar çünkü bunlar pankreatiktir, genellikle küçüktür (<1 cm), konvansiyonel çalışmalarda sıklıkla gözden kaçır ve somatostatin reseptör taramasında sıklıkla (>%70) negatiftir (23).

2.5.2.3. Nükleer Tıp

PNET'lerde primer tümör ve metastazlarının değerlendirilmesinde başlangıç olarak radyolojik tetkikler faydalı olsa da tümöre özgü nükleer işaretli reseptör analogları ve

amin öncüllerini kullanan nükleer görüntüleme tekniklerinin sensitivite ve spesifiteleri çok daha yüksektir (1).

Çoğu PNET somatostatin (SS) analogları olan oktreotid ve lanreotid için yüksek afiniteye sahip olup, somatostatin alt tiplerinden ikisi olan SST2 ve SST5 reseptörlerini eksprese etmektedir. SST2 ve SST5 reseptörleri için yüksek afiniteye sahip bu sentetik SS analoglarının radyoaktif olarak işaretlenmiş biçimlerinin hem PNET'in primeri hem de metastazların lokalize edilmesi için yararlı olduğu gösterilmiştir. Somatostatin reseptör sintigrafisi (SRS) insülinomalar için %25, insülinoma dışı PNET'ler için %55-77'lik bir duyarlılığa sahip olduğu belirlenmiştir (23,29,30). SRS yüksek özgüllüğe sahip olmasına rağmen bazı normal ve anormal dokularda yanlış pozitif taramalara neden olabilecek artan SST2/5 reseptör yoğunlukları akılda tutulmalıdır. Yanlış pozitiflikler özellikle tiroid hastalığı, lenfoma, kolanjiyokarsinom, hemanjiyomlar ve granüloamatöz hastalık gibi durumlarda ortaya çıkabilir (23). SRS etkili bir yöntem olmasına rağmen yöntemin en az 2:1'lik bir arka plan oranını gerekliliği, özellikle küçük tümörler için nispeten düşük çözünürlük, reseptör yoğunluğu ve radyonüklid biyodağılımının kesin miktarının olmaması gibi çeşitli faktörler kısıtlamaktadır. DOTA-D-Phe1-Try3 octreotide (DOTATOC), DOTA-D-Phe1-Try3-octreotate (DOTATAE) ve DOTA-1-NaI Try3 gibi daha yeni SS analoglarının geliştirilmesi ile birlikte bu dezavantajlar bir dereceye kadar aşılmıştır. Try3-octreotide (DOTANOC) yüksek bir SSTR2 afinitesinin yanında aynı zamanda SSTR3 ve SSTR5'e (DOTANOC) de yüksek bir afinite sergilemektedir (31).

Pozitron emisyonlu tomografik tarama (PET) PNET lokalizasyonu için önemli bir yer tutmakla birlikte, 18F-deoksiglukoz (18FDG) PET yavaş glikoz dönüşümleri nedeniyle çoğu PNET tanısında yararlı değildir ve yalnızca yüksek proliferatif hızlara ve düşük farklılaşmaya sahip küçük alt kümelerin tanısı için yararlıdır. 18FDG- PET'in PNET saptama hassasiyeti %37-72 aralığındadır. 68Ga etiketli somatostatin analogları (68Ga-SSA) ile PET/CT, daha yüksek teşhis doğruluğu ve daha düşük radyasyon dozu nedeniyle artan sayıda merkezde tercih edilmeye başlanmıştır (31). 68Ga-SSA PET ile PNET tespitinin hassasiyeti %88-93, özgüllüğü %88-95 aralığındadır (32). ¹¹¹İndiyum oktreotid sintigrafisi (OctreoScan) ve 68Ga-DOTATATE PET düşük dereceli (G1 veya G2) ve iyi diferansiye NET'leri olan hastaların değerlendirilmesi için faydalı uygulamalardır (3).

2.6. Tedavi

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerde tedavideki amaç küratif olmakla birlikte, aynı zamanda semptom kontrolü ve antiproliferatif etki sağlamak da amaçlanmaktadır. Tedavi, çeşitli tümör yükü ve semptomlarına dayalı olarak büyük ölçüde bireyselleştirilmelidir. Tedavinin amacının tümör büyümesini yavaşlatmak veya biyoaktif ajanların salgılanmasını engelleyerek semptomları iyileştirmek olduğuna hasta bazlı değerlendirilip karar verilmesi önemlidir (25). NET yönetiminde cerrahi, biyoterapi, kemoterapi, peptid reseptörü radyo nüklid tedavisi (PRRT) ve tümör embolizasyonu dahil olmak üzere birkaç farklı tedavinin kullanılması gerekebilir. NET yönetimine yönelik multimodal yaklaşım göz önüne alındığında multidisipliner bir yaklaşım muhakkak gereklidir. İlerlemiş hastalığı veya nüksü olan hastalar, daha önce aldıkları tedaviye göre yeniden farklı bir tedaviye ihtiyaç duyabilirler (3).

2.6.1. Cerrahi

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör yönetiminin birçok aşamasında cerrahi tedavi esastır ve birincil tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir. Cerrahi tedavi teknik olarak mümkünse tüm hastalarda düşünülmelidir. Lokalize PNET'i olan hastalara primer lezyonun küratif cerrahi rezeksiyonu önerilmelidir. Lokalize PNET'lerin ameliyat öncesi değerlendirmesinde tümör boyutu, spesifik olmayan semptomların varlığı, fonksiyonel aktivite, lezyonun lokalizasyonu ve lokal invazivlik belirtileri dikkate alınmalıdır (13).

Lokalize PNET'lerin küratif rezeksiyonu genel olarak daha uzun süreli sağkalım ve düşük nüks riski ile ilişkili görünmektedir. İki cm'den büyük PNET'ler için nodal metastaz riski arttığı için bölgesel lenfadenektomi ile standart bir pankreatektomi (pankreatiko-duodenektomi veya distal pankreatektomi) önerilmektedir. Çeşitli çalışmalar 2 cm'den küçük asemptomatik non-fonksiyonel PNET'ler için cerrahi yerine izle-bekle stratejisinin güvenilirliğini savunmaktadır. Bununla birlikte takibin kısa olması ve bununla ilgili yeterli prospektif çalışmanın da olmayışı nedeniyle bu yaklaşıma temkinli bir tutum sergilenmektedir (3,25). Önemli komorbiteleri olan tesadüfen keşfedilen 2 cm altında PNET'i olan yaşlı hastalarda yıllık görüntüleme takibi önerilebilir. Tümörün boyutundan bağımsız olarak fonksiyonel PNET'lerin varlığında cerrahi zorunludur ve bu hastalarda herhangi bir cerrahi müdahaleden önce klinik semptomlar yönetilmelidir (13).

İlerlemiş hastalığı olan hastalarda, palyasyon ve daha fazla sağkalım için sitoredüktif cerrahi önerilebilir. Çalışmalar özellikle PNET'lerde primer tümörün rezeksiyonuna ek karaciğer metastazlarına yönelik yapılan cerrahi müdahalenin sağ kalımda artışa neden olduğunu saptamışlardır. Cerrahinin ana sınırlaması, hastaların %80'den fazlasında karaciğer veya lenf düğümü metastazlarının veya her ikisinin birden bulunmasıdır. Cerrahi tedavi, onkolojik ve teknik hususlar ile komorbiditeler göz önüne alındığında her hasta için bireyselleştirilmelidir (13,33).

2.6.2. Girişimsel Radyoloji

Nöroendokrin tümörlerin karaciğer metastazlarının çoğu hipervaskülerdir ve hepatik arterin partiküller veya sitotoksik ajanlar tarafından embolizasyonu etkili bir şekilde nekroza neden olur. Transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE), hedeflenen intraarteriyel kemoterapi infüzyonunu ve ardından arteriyel embolizasyonu içerir. Arteriyel embolizasyon ilaç infüzyonundan sonra gerçekleştirilir ve nöroendokrin tümörün karaciğer metastazının iskemisini indüklemektedir. TAKE standart sistemik kemoterapiye kıyasla sitotoksik ilaçların tümör içindeki lokal konsantrasyonunu artırmayı, sistemik konsantrasyonu ve müteakip yan etkileri azaltmayı amaçlamaktadır. TAKE ile kullanılan sitotoksikler lipiodol ile karışımlar halinde doksorubisin veya streptozotosin içerir. TAKE portal ven trombozu, hepatik yetmezlik veya bilio-enterik anastomoz varlığında kontrendikedir (34).

Radyofrekans ablasyon (RF) intraoperatif olarak perkütan ve laparoskopik girişimler sırasında veya metastazektomiye uygun olmayan hastalarda laparotomi sırasında kullanılabilir. 5 cm'den küçük lezyonlarda RF kullanılabilir de en iyi sonuç çapı maksimum 3 cm olan lezyonlarda alınmaktadır. RF'nin uygulanabileceği lezyon sayısı konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. Ancak 4'ten fazla lezyon varsa başarı şansı azalır. Lezyon sayısı 10'dan fazla ise radyofrekans ablasyonun kullanılması önerilmez. Radyofrekans ablasyonu tümör ve semptom kontrolü sağlayabilir; ancak bu tedavi yöntemleriyle genel sağ kalımda artış saptanabileceğine dair yeterli çalışma bulunmamaktadır (3,17).

2.6.3. Medikal Tedavi

Medikal tedavinin amaçları genel olarak semptomların iyileştirilmesi ve tümör büyümesinin ve yayılmasının baskılanması olarak tanımlanabilir. Somatostatin analogları ile semptomların giderilmesi sağlanabilir. Bununla birlikte, çeşitli kemoterapötik ajanlar, tek başına veya kombinasyon halinde kullanılabilirler (3).

2.6.3.1. Biyoterapi

NCCN ve ENETS kılavuzlarına göre somatostatin analogları (SSA) düşük proliferasyon indeksi (Ki-67 <%10) ve somatostatin reseptörü (SSRT) pozitif ekspresyonu olan PNET'ler için ilk tercihtir. SSA'lar antiproliferatif bir etki gösterir ve klinik pratikte esas olarak lanreotid ve oktreotid kullanılmaktadır. Doğal somatostatinin intravenöz uygulama ihtiyacı, kısa etki süresi (yarı ömür <3 dakika) ve infüzyon sonrası hormonların rebound hipersekresyonu nedeniyle yalnızca sınırlı klinik yararlılığı olduğundan, sentetik somatostatin analogları geliştirilmiştir. Oktreotide bu tür ilk üretilen SS analogu olmakla birlikte subkutan uygulamadan sonra eliminasyon yarılanma ömrü 2 saattir ve hormonlarda rebound hipersekresyona neden olmaz. Oktreotidin yavaş salınımlı intramüsküler formülasyonu oktreotid LAR genellikle 4 haftada bir, lanreotid (lanreotid LAR) ise 4 haftada bir uygulanır. Bu iki ajana ilişkin karşılaştırmalı veriler Tablo 7'de gösterilmektedir (35, 36).

Somatostatin ve analogları, etkilerini somatostatin reseptörü alt tipleri 1-5 (sst1 ila sst5) ile etkileşim yoluyla gösterir. Doğal somatostatin, tüm somatostatin alt tiplerine yüksek afinite ile bağlanırken, oktreotid ve lanreotid sst2'ye yüksek afinite ile ve sst3 ve sst5 reseptörlerine biraz daha düşük afinite ile bağlanır. Yeni nesil SSA'ların (pasireotid LAR) aynı anda daha fazla SSRT ile kombine edilebilmesine ve daha geniş bir antiproliferasyon etkisi oluşturabilmesine rağmen; pasireotid LAR ile tedavi edilen hastaların %79'a varan kısmında hiperglisemi görülmüştür, bu nedenle şu anda çok tercih edilmemektedir (37). Bir faz 3 çalışması olan CLARINET araştırmasında ilerlemiş PNET olan hastalarda lanreotid tedavisi ile uzun süreli PFS arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (38). SSA'lar ayrıca ameliyattan önce veya rezeksiyon yapılamıyorsa PNET'lerde hormon fazlalığı durumu için tercih edilen tedavi olmaya devam etmektedir. Plasebo kontrollü çift kör prospektif bir çalışma olan PROMID çalışmasında da oktreotid LAR tedavisi alan

hastalarda plasebo alan gruba göre tümör progresyonuna kadar geçen süre anlamlı derecede uzamış saptanmıştır (35,39,40).

İnterferon α , dirençli karsinoid sendromlu hastalarda SSA'ların etkisiz olduğu durumlarda tek başına veya SSA'larla birlikte kombinasyon halinde kullanılabilir (41).

Tablo 7. Oktreotid ve lanreotidin karşılaştırmalı özellikleri (35)

	Oktreotid	Lanreotid
İshali azaltma oranı (%)	50	45
Flushing azaltma oranı (%)	68	54
En çok görülen yan etki	Gastrointestinal bozukluklar, biliyer bozukluklar, enjeksiyon bölgesi ağrısı	Gastrointestinal bozukluklar, biliyer bozukluklar, enjeksiyon bölgesi ağrısı
Kısa etkili formülasyonun mevcudiyeti	Evet	Hayır
Uygulama sıklığı	4 haftada bir	2-4 haftada bir

2.6.3.2. Hedefe Yönelik Tedavi

Sunitinib unrezektabl, lokal ileri veya metastatik hastalığı olan progresif iyi diferansiye PNET tedavisi için onaylanmış oral kullanılan bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Bir faz III çalışmasında progresif PNET'i olan hastalarda sunitinibin plaseboya kıyasla progresyonsuz ve genel sağ kalımda anlamlı bir artışa neden olduğu bildirilmiştir (12,42).

Tablo 8. Nöroendokrin tümörlerde kullanılan hedefe yönelik ajanlar (43)

Etki mekanizması	Etken madde
Somatostatin reseptör inhibisyonu	Oktreotid Lanreotid Pasireotid
Anjiyogenez inhibitörleri	
Anti-VEGF monoklonal antikoru	Bevasizumab
Reseptör tirozin kinaz inhibitörleri	Sunitinib Soarafenib Pazopanib Imatinib Vatalinib
Diğer	Talidomid
Sinyal iletim inhibitörleri	
PIK-3/Akt/mTOR yolunun inhibisyonu	Everolimus temsirolimus
İnsülin benzeri büyüme faktörü reseptörünün inhibisyonu	Cixitumumab Dalotuzumab
Epidermal büyüme faktörü reseptörünün inhibisyonu	Gefitinib
İmmünmodülatörler	İnterferon-alfa

mTOR inhibitörü olan everolimus ileri metastatik PNET'li hastalarda kullanılan ikinci basamak bir tedavidir. RADIANT-3 çalışmasında progresif PNET hastalarında plasebo grubuna göre progresyonsuz sağkalımı oranını 3,7 kat arttırdığı saptanmıştır; ancak genel sağkalımda iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada plaseboya rastgele atanan hastalar hastalık ilerlese everolimusa geçebilmişler ve bu nedenle tek başına everolimusun genel sağkalım üzerindeki etkisi net olarak araştırılmamıştır (17,42).

2.6.3.3. Kemoterapi

Sitotoksik kemoterapi lokal ileri, unrezektabl, kötü diferansiye ve progrese seyreden GEP-NET'ler için birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. Etoposid ile birlikte sisplatin kullanımı az diferansiye tümörlerde bir miktar etkinliğe sahip iken, fluorourasil veya doksorubisin ile streptozosin hastaların yaklaşık üçte birinde radyolojik tümör yükünü %30'dan fazla azaltarak PNET hastalarında fayda sağladığı gösterilmiştir (25,44,45).

İyi diferansiye PNET'lerde temozolomid'in monoterapi olarak veya kapesitabin ile kombinasyon halinde kullanımında fayda sağlayacağına dair kanıtlar mevcuttur. Daha önce kemoterapi almamış 30 hastada kapesitabin ile kombine temozolomidin retrospektif bir çalışması, %70'lik bir radyografik yanıt oranı ve 18 aylık bir progresyonsuz sağ kalım göstermiştir (46).

2.6.3.4. Peptid Reseptör Radyonüklid Tedavi

Peptid Reseptör Radyonüklid Tedavi (PRRT) GEP-NET'lerde eksprese edilen SSTR'ye bağlanan sistemik ve hedefe yönelik bir tedavi ajanıdır. Yaygın olarak kullanılan iki radyonüklid tedavisi, her ikisi de benzer etkilere sahip olan itriyum Y-90 DOTA-oktreotat ve lutesyum Lu-177-DOTA-oktreotattır. Çalışmalarda vakaların %60 ila %80'inde semptomatik yanıt bildirilmiştir. Vakaların %9 ila %33'ünde parsiyel yanıt ve yaklaşık üçte ikisinde stabil yanıt elde edildiği raporlanmıştır. NETTER-1 çalışmasında karsinoid sendromulu hastalarda lutesyum Lu-177-DOTA-oktreotat tedavisi haftalık 4 mg okreotid LAR tedavisi ile karşılaştırıldığında progresyonsuz sağkalımın hastalarda lutesyum Lu-

177-DOTA-oktreotat tedavisi lehine anlamlı derecede fazla olduğu saptanmıştır (3,25,39).

PRRT tedavisi için histopatoloji ile kanıtlanmış NET, SRS veya 68 Ga-DOTA-peptit PET/CT ile fonksiyonel görüntüleme ile belirlenen yüksek somatostatin reseptör ekspresyonu (SSTR 2), Karnofsky indeksinin %60'dan büyük veya ECOG skorunun 2'den küçük olması, WHO grade 1-2 ce Ki-67 indeksinin %20'den küçük olması gereklidir (41).

2.7. Kisspeptin Geni

Metastaz baskılayıcı bir gen olan kisspeptin geninin (KISS1), birincil tümör oluşumunu etkilemeden metastazı bloke ettiği gösterilmiş ve KISS1 geninin kaybı morbidite ve mortalitenin yüksek olduğu birçok kanserde invazyona ve metastaza yol açmıştır. KISS1'in keşfinin, erken klinik teşhis ve metastatik kanseri hedef alan etkili tedaviler tasarlamak için bir umut ışığı olabileceği düşünülmüştür ve KISS1'in klinik olarak metastazı tedavi etmek için kullanılabileceği tartışılmaktadır (47). Metastatik hastalık, kanser hastalarının hayatta kalmasındaki en kritik engeldir. Bununla birlikte, metastaz ile ilişkili karmaşık fenotipleri yöneten karışık yollar hakkında nispeten daha az şey bilinmektedir. Kanser oluşumundaki motilite, kemotaksis, adezyon ve invazyon hücre hatlarında gösterilmiştir ve çelişkili gözlemler için çözüm gerekmektedir. Artan klinik kanıtlar, özellikle metastazlarda KISS1 geninde kayıp, KISS1 geni ve metastatin reseptör ekspresyonu tümörün ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir (48). Nash ve arkadaşları çalışmalarında KISS1 sekresyonunun, çoklu organ metastazlarının baskılanması ve yayılmış hücrelerin uyku durumunda kalması için gerekliliğini belirtmiş ve kisspeptinler veya mimetiklerinin tümör uyuşukluğunu sürdürmek için kullanılabileceğini dile getirmiştir. Ayrıca KISS1 geninin halihazırda yayılmış tümör hücrelerinin (yani mikrometastazların) tedavisini meşru bir hedef haline getirebileceğini belirtmiştir (49).

2020 yılında prostat kanserli hastalarda yapılan çalışmada, ilerlemiş prostat kanserinde KISS1-KISS1R sisteminde bir down-regülasyon saptanmıştır. Tümör baskılayıcı olarak KISS1'in gelecekte prostat kanserinin tanısı, prostat kanseri ilerlemesinin risk değerlendirmesi ve ayrıca agresif tümörler için terapötik bir hedef açısından yararlı olabileceğinden bahsedilmiştir (50). Yine Nash tarafından prostat kanseri için yapılan

çalışmaya ilaveten birkaç çalışmada daha KISS1 ekspresyonunun kaybının özofagus, mesane, beyin, meme, yumurtalık, pankreas ve melanom dahil olmak üzere bir dizi insan kanserinde artan metastaz ve kanser ilerlemesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (51). Corno ve arkadaşları, çalışmalarında metastaz gelişmesinde ve anti-tümör ilaçlara yanıtta, metastatik potansiyelin düzenlenmesinin altında yatan moleküler temeli deşifre etmenin, yeni tedavi stratejilerinin oluşturulması için çok önemli olduğunu vurgulamıştır (52). Kisspeptinin kemoterapötik ajanlarla da ilişkisi tespit edilmiş olup baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomunda platin duyarlılığına ve metastaz baskılanmasına aracılık ettiği bilinmektedir (53).

2021 yılı Avrupa Endokrinoloji Kongresinde açıklanan sözel bildirimler içerisinde yer alan bir çalışmada pankreas nöroendokrin tümörleri için tümör prognozu veya cerrahi sonrası tedavinin planlanması için klinik, biyokimyasal, anatomik, patolojik, immünohistokimyasal veya moleküler açıdan anlamlı bir belirteç olmadığı ifade edilmiştir. panNET hücrelerinde ve KISS1-R'yi aşırı eksprese eden hücrelerden türetilen ksenograft tümörlerde, KISS/KISS-R sisteminin anti-tümör etkilerinin, çeşitli onkogenik sinyal yolları ve farklı moleküler mekanizmaları içerdiği gösterilmiştir. Bu durum KISS1'in pankreas NET'lerde yeni biyobelirteç ve/veya terapötik hedefler koyabileceğini belirtmiştir (54).

3. GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, Erciyes NET topluluğu tarafından takip edilen 2000-2021 yılları arası pankreas nöroendokrin tümör tanısı alan, biyopsi materyalleri hastanemizde olan 80 hastanın geçmişe dönük verileri incelendi. İncelenen hastalar radyolojik veri, patolojik preparatları ve patolojik tanıları ile tedavi yöntemleri tam olarak bilinen hastalardan seçildi. Bu kapsamda verileri eksik olan 28 hasta çalışmaya dahil edilmedi ve bir hastada yaşı nedeniyle çalışmaya alınmadı (<18 yaş). Hastalar ki-67 değerlerine göre literatüre uygun olarak derecelendirildi, bu derecelerine göre grade 1, grade 2, grade 3 olarak sınıflandırıldı. Hasta gruplarının verilerinin dağılımında homojenliği sağlayabilmek için gruplardaki hasta sayıları eşit olarak seçildi ve kontrol grubu için de yine eşit sayıda hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya 18 yaş üzerindeki hastalar dahil edildi ve kontrol grubu için tümör dokusu izlenmeyen sağlıklı erişkin hasta preparatları çalışmaya alındı.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu, 10.08.2022 tarih ve 2022/561 karar numarası ile çalışmayı onayladı. Çalışmanın Bilimsel Araştırma Proje (BAP) numarası 12577 olarak belirlendi.

3.1 Araştırmanın Yöntemi

KISS1/KISS1R Gen ekspresyon analizleri için kullanılacak olan dokular, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji anabilim dalından parafin bloklardan kesitler alınarak hazırlandı. Preparatların gen ifadesi çalışmaları yine üniversite bünyesindeki Betül-Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi'nde yapıldı. Bu analizler; Reverse Transkriptaz

PCR'da SYBR Green 1 Master Mix (Bio-Rad, Cat No:1725271) kiti kullanılarak belirlendi. Parafine gömülü dokulardan kesitler alınıp, ilk önce parafinden uzaklaştırılıp dokulardan RNA izolasyonu yapıldı (RNA izolasyon kiti; Marka: Roche high pure rffpet RNA isolation kit, Katalog Numarası: 06650775001). RNA'lar spektrofotometrede (Nanodrop; İScrip cDNA sentez kiti Bio-Rad, Cat No: 1725271) ölçülerek özellikle saflıkları ve yoğunlukları belirlendi. RNA izolasyonundan sonraki aşama cDNA sentez aşaması idi. RNA'lardan cDNA sentezi için İScrip cDNA sentez kiti (Bio-Rad, Cat No:1708891) kullanıldı. Elde edilen cDNA sentezleri Genom ve Kök Hücre merkezindeki Light Cycler 480 cihazında KISS1 ve KISS1R genlerinin ve housekeeping gen (organizmanın tüm hücreleri için değişmeyen seviyelerdeki ekspresyonları olan gen) olan beta-actin ile birlikte analizleri yapıldı. Çıkan Ct (eşik döngüleri-threshold cycles) değerlerine bağlı olarak $2^{-\Delta\Delta CT}$ analizleri yapıldı. Çıkan sonuçlar istatistiksel analiz yöntemi olarak; One-Way Anova ve Student-T testleri ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında da Ki-Kare testi kullanıldı. P <0.05 anlamlı olarak ifade edildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 22 kullanıldı. Verilerin dağılımı için Shapiro Wilk normallik testi kullanıldı. Sürekli değişkenler dağılımına göre ortalama \pm standart sapma, ortanca (çeyreklikler) olarak ifade edildi. İstatistiksel karşılaştırmalar için uygun testler kullanıldı. Sürekli normal dağılan veriler için ANOVA ve post-hoc Bonferoni testi, normal dağılmayan veriler için Kruskal-Wallis ve post-hoc Conover testi kullanıldı. Nominal/ordinal veriler için Pearson Ki-Kare veya Fisher Exact testi kullanıldı. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya primer dokusu pankreas nöroendokrin tümör olan 51 PNET'li hasta ve 15 normal pankreas dokusuna sahip kontrol grubu dahil edildi. Hastalara ait veriler nöroendokrin tümör derecesine göre kontrol grubu dahil edilerek 4 ayrı grupta incelendi. Hastaların yaş ortalamalarının dağılımı tüm gruplarda 50 yaş altı, 50-60 yaş arası ve 60 yaş üstü olacak şekilde incelendi. Kontrol grubu da dahil olmak üzere G1, G2, G3 gruplarda 60 yaş üstü hakimdi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.886$) Tüm gruplarda cinsiyet dağılımında da istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.113$). (Tablo.9)

Hastaların derecelerine göre TNM evrelerine bakıldığında G1 grupta 18 hastadan 11'i evre I (% 61.1), 1 tanesi evre III (%5.5), 6 tanesi evre IV (%33.4) iken evre II'de hiç hasta yoktu. G2 grupta 17 hastanın 11 tanesi evre I (%64.7), 1 tanesi evre III (%5.8), 6 tanesi evre IV (%29.5) olarak dağılım gösterirken evre II'de yine hiç hasta yoktu. G3 grupta ise 16 hastadan 2 tanesi evre I (%12.5), 1 tanesi evre II (%6.3), 2 tanesi evre III (%12.5), 11 tanesi evre IV (%67.7) olarak dağılım gösterdi. Derece 1 ve derece 2 gruplarında hastaların evreleri benzer dağılım gösterirken derece 2 ve derece 3 grup hastaların evrelerine göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.041$).

KISS1 gen ekspresyonununun derece grupları arasındaki dağılımına ortanca değer olarak bakıldı. Normal gruptaki hastaların ortanca değeri 1 olarak kabul edildiğinde, G1 grupta bu değer 0.005 (0.0005-0.0972), G2 grupta 0,009 (0.0007-0.0318), G3 grupta 0,0012 (0-0.0028) çıktığı görüldü. Hastaların derecelerine grup kategorileri arasında bakıldığında KISS1 peptin ekspresyonu dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık

bulunmaktadır (p<0.001). [(Post Hoc: G1- G3 (p=0.004), G2- G3 (p=0.018)]. Kontrol grup ile hasta gruplarının her birinin derece grubuna göre karşılaştırılmasında da istatistiksel anlamlı farklılık bulunmaktadır. [Post hoc:Kontrol grup - G1 (p<0.001), kontrol grup - G2 (p<0.001), kontrol grup - G3 (p<0.001)] (Tablo.9).

Tablo 9. Pankreas NET hastalarının NET derecelerine (grade) ile genel demografik veriler ve KISS1 peptin ekspresyonun derece gruplarına göre karşılaştırılması

Değişken	Grup				p	
	Kontrol (15)	Grade 1 (18)	Grade 2 (17)	Grade 3 (16)		
Cinsiyet [n (%)]	Erkek	12 (80.0%)	7 (38.8%)	9 (52.9%)	10 (57.5%)	0.113 ^a
	Kadın	3 (20.0%)	11 (61.2%)	8 (47.1%)	6 (37.5%)	
Yaş grupları [n(%)]	<50yaş	3 (20.0%)	4 (22.2%)	6 (35.3%)	5 (31.2%)	0.886 ^a
	50-60 yaş	4 (26.6%)	6 (33.3%)	4 (23.5%)	6 (37.5%)	
	>60yaş	8 (53.4%)	8 (44.5%)	7 (41.2%)	5 (31.3%)	
Yaş (Ortalma±SS)		59.8±9.0	57.5±9.8	55.0±16.1	52.0±15.8	0.381 ^c
Evre [n(%)]	I	-	11 (61.1%)	11 (64.7%)	2 (12.5%)	0.014 ^{*b}
	II	-	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)	
	III	-	1 (5.5%)	1 (5.8%)	2 (12.5%)	
	IV	-	6 (33.4%)	5 (29.5%)	11 (67.7%)	
KISS1 (Ortanca- IQR)		1 (1-1)	0.005 (0.0005- 0.0972)	0.009 (0.0007- 0.0318)	0.0012 (0- 0.0028)	<0.001 ^{*d}

^aPearson Ki-kare, ^bFisher kesin, ^cANOVA, ^dKruskal Wallis testi.

*Posthoc : Conover testi, Normallik testi : Shapiro Wilk Normallik testi.

Normal dağılan verilerde ortalama±SS, normal dağılmayan verilerde ortanca-IQR sunulmuştur

Hasta gruplarında lenf nodu metastaz durumu karşılaştırıldığında G1 grupta 12(%66.6) hastada lenf nodu metastazı yoktu. G2 grupta 13(%76.5) hastada lenf nodu metastazı yokken, kalan 4 (%23.5) hastada lenf nodu metastazı vardı. G3 grupta hastaların 6 tanesinde (%37.5) lenf nodu metastazı yokken, 10 tanesinde (%62.5) lenf nodu metastazı saptandı. G1 ve G2 gruba göre G3 grupta lenf nodu metastazı daha fazla görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p=0.039).

Tablo 10. PNET hastalarının NET derecelerine (grade) göre; lenf nodu metastazı, toplam metastaz sayısı ve tedavi yöntemlerinin karşılaştırılması

Değişken		Grup				p
		Kontrol (15)	Grade 1 (18)	Grade 2 (17)	Grade 3 (16)	
Lenf nodu metastazı [n(%)]	Yok	-	12 (66.6%)	13 (76.5%)	6 (37.5%)	0.039^c
	Var	-	6 (33.3%)	4 (23.5%)	10 (62.5%)	
Metastaz sayısı (ortanca-IQR)		-	0 (0-1)	0 (0-1)	1 (0-1.7)	0.040^b
Cerrahi tipi [n(%)]	Cerrahi yok	-	6 (33.3%)	6 (35.3%)	12 (75.0%)	0.038^{*a}
	Küratif cerrahi	-	11 (61.1%)	11 (64.7%)	4 (25.0%)	
	Palyatif cerrahi	-	1 (5.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

^aFisher kesin, ^bKruskal Wallis testi, ^aPearson Ki-kare,
^{*}Posthoc : Conover testi, Normallik testi : Shapiro Wilk Normallik testi.
Normal dağılmayan verilerde ortanca-IQR sunulmuştur.

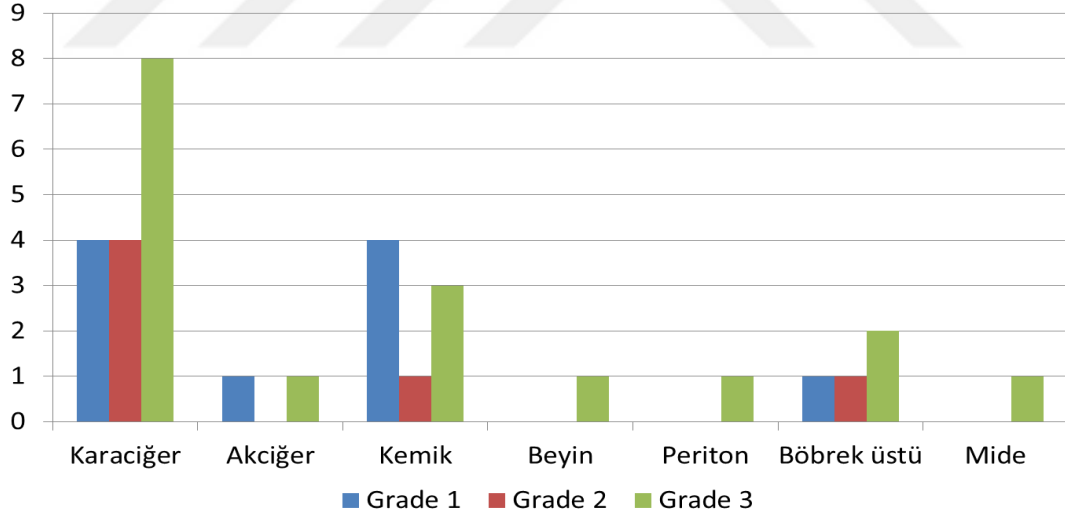
Hastaların NET derece gruplarına göre metastaz sayıları ortanca değeri karşılaştırıldığında G1 grup 0(0-1), G2 grup 0(0-1), G3 grupta 1(0-1,7) olarak hesaplandı ve metastaz sayısı ile derece grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptandı (p=0.040). Ancak bu fark G2 ve G3 kategorileri arasındaki fark nedeni ile oluştu (p = 0.044).

Tüm derecelerde cerrahi yapılan (küratif veya palyatif) ve cerrahi yapılmayan (hormonoterapi, kemoterapi veya tedavisiz izlem) hastalar karşılaştırıldığında G1 grupta 11 hastaya (%61.1) küratif cerrahi uygulandığı gözlemlendi. G2 grupta 11 hastaya (%64.7), G3 grupta ise 4 hastaya (%5) küratif cerrahi uygulanmıştı. G3 grupta cerrahi uygulanmayan hasta sayısı 12 (%75) iken palyatif cerrahi uygulanan hiç hasta yoktu (%0). Cerrahi tipi ile derece grupları arasında karşılaştırma yapıldığında ise istatistiksel anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (p=0.038). G2 ve G3 grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p = 0.046).

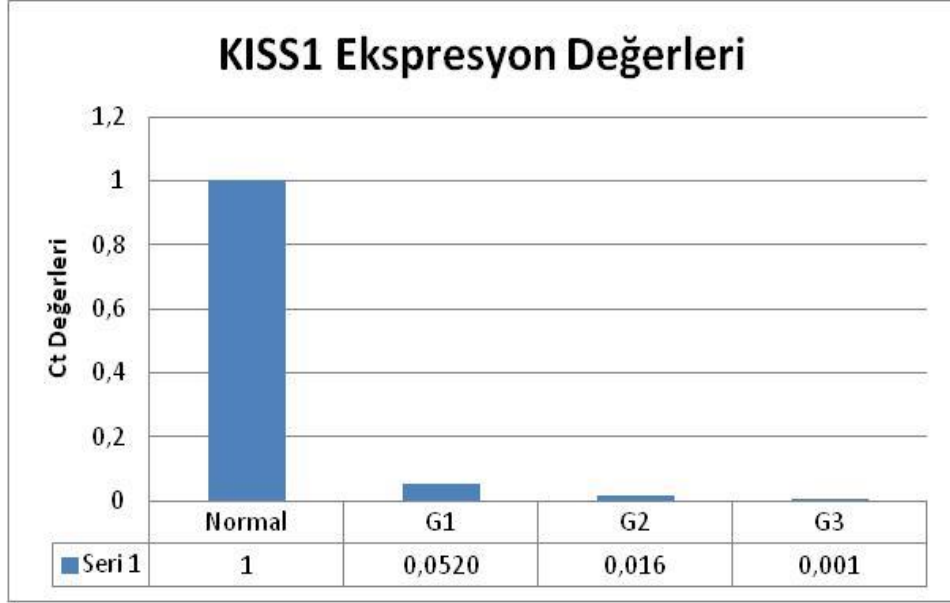
Tablo 11. PNET hastalarının NET derecelerine (grade) göre; metastaz yerilerinin karşılaştırılması

Değişken		Grup			
		Kontrol (15)	Grade 1 (18)	Grade 2 (17)	Grade 3 (16)
Metastaz [n(%)]	Karaciğer	-	4 (12.0%)	4 (12.0%)	8 (24.0%)
	Akciğer	-	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)
	Kemik	-	4 (12.0%)	1 (3.0%)	3 (9.0%)
	Beyin	-	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)
	Periton	-	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)
	Adrenal bez	-	1 (3.0%)	1 (3.0%)	2 (6.0%)
	Mide	-	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)

Hastaların PNET'lerinin metastaz yaptıkları yerler; karaciğer, akciğer, kemik, beyin, periton, böbrek üstü bezi ve mide olarak gözlemlendi. En sık metastazın %31,3 (n:16) ile karaciğere, ikinci sıklıkta %15,6 (n:8) ile kemiğe, üçüncü sıklıkta %7 (n:4) ile böbrek üstü bezine olduğu ve sonrasında sırası ile %3 (n:2) akciğer, %1,9 (n:1) beyin ve mideye eşit oranda metastaz yaptığı görüldü. Karaciğere olan metastazların %50'sini (n:8) derece 3 hastaların oluşturduğu saptandı (şekil.1).



Şekil 1. PNET hastalarının derecelerine göre organ metastazları



Şekil 2. Normal dokular ile PNET dokularındaki KISS1 gen ekspresyonunun derece gruplarına göre Ct değerleri

Çalışmamızda derece 1 (G1), derece 2 (G2) ve derece 3 (G3) hastalar ile normal pankreas dokusu kisspeptin gen ekspresyonu karşılaştırıldığında; normal grup ile derece 1 (G1), derece 2 (G2), derece 3 (G3) hasta grubu arasında ve derecelerin kendi içlerinde istatistiksel olarak belirgin anlamlı fark saptandı. Çalışmaya alınan PNET'li hastaların dereceleri yükseldikçe tümörlerin daha fazla metastaz yaptıkları saptandı ve derece arttıkça gen ekspresyonunda çok belirgin azalma olduğu görüldü. Gen ekspresyon değerlerinin ortalaması alındığında normal hasta grubu ile derece 1 (G1) hasta grubu arasında yaklaşık 20 kat, G2 ile 65 kat, G3 ile 1000 kat ekspresyon düşüşü gözlemlendi. Derece 1 (G1) ile derece 2 (G2) hasta grubu arasında yaklaşık 3,5 kat, derece 2 (G2) ile derece 3 (G3) hasta grubu arasında da 16 kat KISS1 gen ekspresyonunda düşüş tespit edildi.

5.TARTIŞMA

Nöroendokrin tümörler (NET), endokrin ve merkezi sinir sistemlerindeki nöroendokrin hücrelerden kaynaklanan çeşitli biyoaminleri ve peptitleri salgılayan heterojen bir tümör grubudur. NET'ler tüm kanserlerin yaklaşık %0,5'inden sorumludur. NET'lerin birincil bölgeleri, gastrointestinal sistem (%62-67) ve akciğerlerdir (%22-27). Gelişmiş ülkelerde, ince bağırsak en sık yerleşim yeri iken doğu ülkelerinde pankreas yerleşimi daha sık görülmektedir. PNET'lerin yaklaşık %10–20'si MEN tip 1 ile ilişkilidir. PNET'ler çeşitli hormonlar ve peptitler salgılayarak işlevsel olabilirler. PNET'lerde hayatta kalma oranları diğer GEP-NET'lere göre daha düşüktür (5,10). Nöroendokrin tümörlerin % 12-22'si metastatik seyretmektedir (9).

Yaptığımız çalışmada, hastanemizde tanı konulup takip ve tedavi edilen PNET hastalarının demografik verileri, klinikopatolojik özellikleri ve KISS1 gen ekspresyonunun hastalığın derecesi ile ilişkisi ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Genel olarak PNET'in görülme yaşı 50-60 aralığında olmakla birlikte, yaş ilerledikçe görülme sıklığı artmaktadır. Markow ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, görülme sıklığı yaşla birlikte artmıştır, apendiks ve pankreastan kaynaklanan NET'lerde medyan yaş ortalamasının gastrointestinal sistemin diğer organlarına göre daha düşük olduğu belirtilmiştir. Ortalama yaşın apendiks ve pankreas NET'ler için elli yaşın altında, diğer gastrointestinal sistem NET'lerinde ise 60 yaşın üzerinde olduğu belirlenmiştir (5,14). Fusukushima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PNET'in en sık 3-6. dekatta görüldüğü

tespit edilmiştir (55). Çalışmamızda PNET'in ortalama görülme yaşına bakıldığında literatür ile uyumlu olarak iyi diferansiye NET (G1) $57,5 \pm 9,8$, orta diferansiye NET (G2) $55 \pm 16,1$ yıl, nöroendokrin karsinom (G3) $52 \pm 15,8$ yıl olarak bulunmuştur. Fakat tanı konulma yaşına bakıldığında literatürde hastaların %20,4'ünün 50 yaş altında, %31,3'ünün 50-60 yaş aralığında, %39,2'sinin 60 yaş üzerinde tanı aldığı tespit edilmiş ve yapılan çalışmaların aksine en yüksek oranda tanı alma yaşımız 60 yaş olarak tespit edildi. Bilindiği üzere pankreasın retroperitoneal bir organ olması hastalarda tümörün basıya bağlı semptomlarının geç ortaya çıkmasına ve tümörün metastazla birlikte tanı konulmasına neden olmaktadır. Bu durumun hastalarımızda da tanı yaşını artırdığı düşünülmektedir. Son yıllarda endoskopik yöntemlerin yaygınlaşması ve genel görüntüleme yöntemlerinin daha sık yapılması nedeniyle hastaların daha erken yaşta tanı aldığı düşünülmektedir. Çalışmaya aldığımız hastaların bazılarının PNET tanısını 2000-2010 yılları arasında alması sebebiyle çalışmamızda 60 yaş üzeri hastaların ağırlıkta olduğu yorumu yapılmıştır.

Basuroy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PNET'ler iyi diferansiye tümörler olarak tanımlanmıştır (3). Merkezimizde Özaslan ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları çalışmada da bu durum benzer şekilde tespit edilmişti (56). Çalışmamızda da hastaların %47'si evre 1 olarak değerlendirilmiş ve bu veri literatür ile uyumlu bulunmuştur. Evre 2 hastalar %1, evre 3 hastalar %7, evre 4 hastaların oranı %43 olarak bulunmuştur. Tümör boyutu ve lenf nodu metastazından bağımsız olarak metastazı olan hastaların evre 4 olarak değerlendirilmesi nedeni, çalışmamızda evre 1'den sonra en sık evre 4 hastaların olduğu görülmektedir.

Çalışmamızdaki G1 hastaların %61,1'inin, G2 hastaların %64,7'sinin, G3 hastalarının %12,5'inin evre 1 olduğu saptanmıştır. G1 hastalarının %33,4'ünün, G2 hastalarının %29,5'inin, G3 hastalarının %67,7'sinin evre 4 olduğu belirlenmiştir. İstatistiksel olarak G2 ve G3 hastaların evresel değişkenleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır.

Hastalarda evre 2 değerlendirmesinin sadece duodenum ve damar invazyonuyla yapılabilmesi sebebiyle evre 2 sınıflandırması zorlaşmaktadır. Bu durumun çalışmamızdaki evre 2 hastaların, diğer evrelerdeki toplam hasta sayısına göre daha düşük olmasının sebebi olduğunu düşündük. Başka bir deyişle, hastalara bu evrede teşhis

konulma ihtimalinin düşük olması veya bu evrede hastaneye başvuru yapılmaması nedeniyle hastalara ancak evre 4 aşamasında tanı konulabilmiştir.

Lenf nodu metastazı açısından çalışmamızdaki hastalara bakıldığında G1 hastaların %35,3'ü, G2 hastaların %23,5'i, G3 hastaların %62,5'inde lenf nodu metastazı saptanmıştır. G1 ve G2 arasında anlamlı fark olmamasına rağmen, G3 hastalar, G1 ve G2 ile karşılaştırıldığında G3 hastaların lenf nodu metastazı oranında yaklaşık 2 kat yükseklik mevcuttur.

PNET tanılı hastaların tedavilerinde ilk basamak her ne kadar cerrahi olarak biliniyor olsa da çalışmamızda hastalar tedavi açısından cerrahi yapılmayan (ilaçsız takip, hormon tedavisi ve kemoterapi) ve cerrahi yapılanlar olarak (palyatif veya küratif) değerlendirildi. Pavel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör yönetiminin birçok aşamasında cerrahi tedavi esastır ve birincil tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir. Cerrahi tedavi teknik olarak mümkünse tüm hastalarda ilk tercih olarak düşünülmelidir. Lokalize PNET'i olan hastalara primer lezyonun küratif cerrahi rezeksiyonu önerilmelidir. Lokalize PNET'lerin ameliyat öncesi değerlendirmesinde tümör boyutu, spesifik olmayan semptomların varlığı, fonksiyonel aktivite, lezyonun lokalizasyonu ve lokal invazivlik belirtileri dikkate alınmalıdır (13,57,58).

Capurso ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da cerrahi tedavi, onkolojik ve teknik hususlar ile komorbiditeler göz önüne alındığında tedavi her hasta için bireyselleştirilmelidir (13,33). Cerrahi birçok durumda ilk tedavi olarak geçse de Kouvaraki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sitotoksik kemoterapi lokal ileri, unrezektabl, kötü diferansiye ve progrese seyreden GEP-NET'ler için birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. Etoposid ile birlikte sisplatin kullanımı az diferansiye tümörlerde bir miktar etkinliğe sahip iken, fluorourasil veya doksorubisin ile streptozosin hastaların yaklaşık üçte birinde radyolojik tümör yükünü %30'dan fazla azaltarak PNET hastalarında fayda sağladığı gösterilmiştir (25,44).

Pankreas nöroendokrin tümör tedavileri ideal olarak küratif tedaviyi amaçlamakla birlikte semptom kontrolü ve antiproliferatif etkilere de odaklanmaktadır. Tedavide; cerrahi, kemoterapi, biyoterapi, peptid reseptör radyonüklid tedavi gibi birçok tedavi şekli kullanılmaktadır, sonuç olarak tedavide multidisipliner bir yaklaşım izlenmelidir.

Çalışmamızdaki hastalar ele alındığında %47'sine cerrahi yapılmadığı, %53'üne cerrahi yapıldığı saptanmıştır. Cerrahi yapılan hastaların %96,2'sine küratif, %3,8'ine palyatif cerrahi yapıldığı görülmüştür. Yapılan çalışmalar ile karşılaştırıldığında hastalara yarı yarıya medikal ve cerrahi tedavi uygulandığı görülmektedir. Cerrahi yapılan hastalara bakıldığında küratif cerrahinin palyatif cerrahiden daha ön planda olduğu saptanmıştır. Çalışmadaki hastalarımızın %39,2'sinin 60 yaş üzerinde olmasından ötürü ileri yaş nedeni cerrahi yapılamadığı ve hastaların %84,3'nün metastazı olması veya tümör boyutunun küçüklüğü nedeni ile cerrahi yapılmadığı, medikal tedavinin ön planda tutulduğu düşünülmüştür. Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da tesadüfen keşfedilen boyutu 2 cm'den küçük PNET'lerin genellikle iyi huylu davranış sergilediği gösterilmiştir. Küçük, işlevsel olmayan PNET'lerin giderek daha sık teşhis edilmesi, bu tümörlerin nasıl yönetilmesi gerektiği konusundaki tartışmayı artırmıştır. Tek merkezli çalışmalar, 2 cm'den küçük PNET'lere ameliyatsız yaklaşımın uygulanabilir ve güvenli olduğunu göstermiştir. Yine aynı çalışmada ortalama 3 ila 4 yıllık takipte, gözlem altındaki hiçbir hastada metastaz gelişmemiş ve hastalığa özgü mortalite görülmemiştir (59). Çalışmamızda derece ile cerrahi türü karşılaştırıldığında da G2 hastaların %64,7'sine küratif cerrahi yapılırken %35,3'üne cerrahi yapılmadığı, G3 hastaların %25'ine küratif cerrahi yapılırken %75'ine cerrahi yapılmadığı görülmüş ve istatistiksel olarak da anlamlı kabul edilmiştir.

Tüm tümörlerde olduğu gibi hastalığın tanı anında veya seyrinde tümör metastazının olması hastaların yaşam sürelerini anlamlı derecede azaltmaktadır. PNET tanılı hastalar incelendiğinde literatürde en sık metastazın karaciğere olduğu görülmüştür. Riihimaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; karaciğer, PNET'ler için ezici bir çoğunlukla ilk metastaz bölgesidir ve tüm metastazların kabaca %80'ini oluşturur, ancak kemiğe, uzak lenf düğümlerine ve periton boşluğuna metastaz da sık görülür (60). Yaptığımız çalışmada hastaların karaciğer, akciğer, kemik, beyin, periton, böbrek üstü bezi ve mide metastazları ile dereceleri karşılaştırıldı. En sık metastazın %31,3 ile karaciğerde olduğu; ikinci sıklıkta %15,6 ile kemik, üçüncü sıklıkta %7 ile böbrek üstü bezinde olduğu tespit edilmiştir. Sonrasında sırası ile akciğer, eşit oranda da beyin, periton ve mide metastazları görülmüştür. Hastaların metastaz sayılarının grade durumuna göre ortanca değerlerine bakıldığında G1 ve G2'de 0, G3'te 1 olduğu görülmüştür. G2 ile G3 arasında istatistiksel anlamlı farklılık elde edilmiştir. Dereceler ile organ metastazları karşılaştırıldığında G1

grubu hastaların %33,3'nün, G2 grubu hastaların %29,4'ünün, G3 grubu hastaların da %68,7'sinin metastazı olduğu görülmüştür. Şekil 1'de görüldüğü gibi tüm derecelerde en sık metastazın literatürle uyumlu olarak karaciğerde olduğu görülmektedir.

Literatürde KISS1'in tümör baskılayıcı etkisi ve anti-metastatik fonksiyonunu araştırmaya yönelik, mesane (61-63), over (64), kolorektal (65,66), pankreas (67), nazofarengeal (68), hipofiz (69), prostat (70) ve tiroid (71,72) gibi birçok kanser türünde çalışmalar mevcuttur. Harms ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, hastalığın metastatik olmasının kanser hastalarının hayatta kalmasındaki en kritik engel olduğunu vurgularken metastaz ile ilişkili karmaşık fenotipleri yöneten karışık yollara değinmişlerdir. Kanser gelişimindeki motilite, kemotaksis, adezyon, invazyon oluşumlarını hücrelerde göstermiş ve özellikle metastazlarda KISS1 geninde kayıp, metastin ve KISS1 geni reseptör ekspresyonunu tümörün ilerlemesi ile ilişkilendirilmişlerdir (48). Nash ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma da KISS1 geni ekspresyon kaybının özefagus, mesane, beyin, meme, yumurtalık, pankreas ve melanom dahil olmak üzere bir dizi insan kanserinde artan metastaz ve kanser ilerlemesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (51). Çalışmamızda da G1, G2 ve G3 hastaların dokularındaki KISS1 gen ekspresyonu ile normal pankreas dokusundaki gen ekspresyonu karşılaştırıldığında; normal grupta, tüm derece gruplarına göre fazlalık dikkat çekmiştir. Bu durum belirgin olarak istatistiksel öneme sahiptir. Çalışmaya alınan PNET'li hastaların dereceleri yükseldikçe tümörlerin daha fazla metastaz yaptıkları saptanmış olup grade arttıkça gen ekspresyonunda çok belirgin azalma olduğu görülmüştür. Gen ekspresyon değerlerinin ortalaması alındığında normal hasta grubu ile G1 hasta grubu arasında yaklaşık 20 kat, G2 ile 65 kat, G3 ile 1000 kat ekspresyon düşüşü olduğu gözlemlenmiştir. G1 ile G2 hasta grubu arasında yaklaşık 3,5 kat, G2 ile G3 hasta grubu arasında da 16 kat KISS1 gen ekspresyonunda düşüş tespit edilmiştir.

6. SONUÇLAR

PNET tanılı hastalarda KISS1 gen ekspresyonunun tümör dereceleri ile ilişkisini saptamak için yaptığımız bu çalışma sonucunda;

1. Literatürde KISS1 geninin hem nöroendokrin tümör hem de PNET ile ilişkisine yönelik hiçbir çalışma bulamadık.
2. Çalışma grubundaki hastaların yaş ortalamaları baz alındığında literatür ile uyumlu şekilde PNET tanısı alma yaş aralığının 30-60 olduğu görüldü.
3. Cinsiyet açısından bakıldığında geçmiş çalışmalardaki gibi PNET tanısı konulan erkek ve kadın hastalar arasında sayısal olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
4. Hastaların dereceleri ve lenf nodu tutulumu kıyaslandığında G3 grubu hastalarda, G1 ve G2 grubu hastalara göre literatürde olduğu gibi lenf nodu tutulumunda artış saptanmıştır.
5. Çalışma grubundaki hastalar tedavi açısından değerlendirildiğinde, G3 grubu hastaların metastaz ve ileri yaş nedeniyle cerrahiden fayda görme ihtimallerinin düşük olduğu, G1 ve G2 grubu hastalarda ise küratif cerrahinin daha fazla yapıldığı görüldü.
6. Çalışma grubundaki hastaların dereceleri ile metastaz sayısı arasındaki ilişkiye bakıldığında, G3 grubu hastaların G1 ve G2 hasta gruplarına göre metastaz sayılarının fazla olduğu gözlemlendi.

7. Çalışmamızda normal hasta grubu ile PNET tanılı G1, G2, G3 hasta grupları arasında KISS1 gen ekspresyonu ilişkisi çalışılmış olup tümörün derecesi arttıkça gen ekspresyonunda azalma yani tümör metastazının çok başlarında meydana geldiği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

8. Bu çalışma PNET'li hastalarda gen tedavisinin mümkün olabileceğini ortaya koymuştur. Aynı zamanda çalışmamız elde edilen sonuçlar bakımından ileride yapılacak olan klinik çalışmalara ışık tutacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AK, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer*. 2008;113(10):2655-64.
2. Rockall AG, Reznick RH. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(1):43-68.
3. Basuroy R, Srirajaskanthan R, Ramage JK. Neuroendocrine Tumors. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(3):487-507.
4. Chabot J. Editorial: Pancreatic neuroendocrine tumors: Primum non nocere. *Surgery*. 2016 Jan;159(1):348-9.
5. de Herder WW, Rehfeld JF, Kidd M, Modlin IM. A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(1):3-17.
6. Tsoucalas G, Karamanou M, Androutsos G. The eminent German pathologist Siegfried Oberndorfer (1876-1944) and his landmark work on carcinoid tumors. *Ann Gastroenterol*. 2011;24(2):98-100.
7. Ploenes T, Börner N, Kirkpatrick CJ, Heintz A. Neuroendocrine tumour, mucinous adenocarcinoma and signet-ring cell carcinoma of the appendix: three cases and review of literature. *Indian J Surg*. 2013;75(Suppl 1):299-302.
8. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M. Siegfried Oberndorfer: origins and perspectives of carcinoid tumors. *Hum Pathol*. 2004;35(12):1440-51.
9. Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*. 2004;80 Suppl 1:3-7.
10. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063-72.
11. Kilickap S, Hayran KM. Epidemiology of Neuroendocrine Tumors. In: Yalcin S, Öberg K, editors. *Neuroendocrine Tumours: Diagnosis and Management*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 23-33.
12. Yao JC. Neuroendocrine tumors. Molecular targeted therapy for carcinoid and islet-cell carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(1):163-72.

13. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(7):844-60.
14. Markow MC, Barbara. (2016). Neuroendocrine Neoplasms of the Pancreas. 10.1007/978-1-4939-3426-3_13.
15. Taskin OC, Clarke CN, Erkan M, Tsai S, Evans DB, Adsay V. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: current state and ongoing controversies on terminology, classification and prognostication. *J Gastrointest Oncol.* 2020;11(3):548-58.
16. Lam AK, Ishida H. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: Clinicopathological features and pathological staging. *Histol Histopathol.* 2021;36(4):367-82.
17. Yalcin S, Bayram F, Erdamar S, Kucuk O, Oruc N, Coker A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: recommendations of Turkish multidisciplinary neuroendocrine tumor study group on diagnosis, treatment and follow-up. *Arch Med Sci.* 2017;13(2):271-82.
18. Shyr BS, Shyr BU, Chen SC, Shyr YM, Wang SE. Impact of tumor grade on pancreatic neuroendocrine tumors. *Asian J Surg.* 2022;45(12):2659-63.
19. Perri G, Prakash LR, Katz MHG. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(5):468-77.
20. Kanakis G, Kaltsas G. Biochemical markers for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs). *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26(6):791-802.
21. Oberg K, Modlin IM, De Herder W, Pavel M, Klimstra D, Frilling A, et al. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):e435-e46.
22. Korse CM, Taal BG, Vincent A, van Velthuisen ML, Baas P, Buning-Kager JC, et al. Choice of tumour markers in patients with neuroendocrine tumours is dependent on the histological grade. A marker study of Chromogranin A, Neuron specific enolase, Progastrin-releasing peptide and cytokeratin fragments. *Eur J Cancer.* 2012;48(5):662-71.
23. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology.* 2008;135(5):1469-92.

24. Shah T, Srirajaskanthan R, Bhogal M, Toubanakis C, Meyer T, Noonan A, et al. Alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotrophin-beta as prognostic markers in neuroendocrine tumour patients. *Br J Cancer*. 2008;99(1):72-7.
25. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008;9(1):61-72.
26. Karahan OI, Kahriman G, Yikilmaz A, Ozkan M, Bayram F. Gastrointestinalcarcinoid tumors in rare locations: imaging findings. *Clin Imaging* 2006;30(4):278-282.
27. Kim MK. Endoscopic ultrasound in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Gut Liver* 2012;6(4):405.
28. McLean AM, Fairclough PD. Endoscopic ultrasound in the localisation of pancreatic islet cell tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19(2):177-93.
29. Gibril F, Jensen RT. Diagnostic uses of radiolabelled somatostatin receptor analogues in gastroenteropancreatic endocrine tumours. *Dig Liver Dis*. 2004;36 Suppl 1:S106-20.
30. Virgolini I, Traub-Weidinger T, Decristoforo C. Nuclear medicine in the detection and management of pancreatic islet-cell tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19(2):213-27.
31. Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, Teunissen JJ, van Eijck CH, Valkema R, et al. Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(1):R53-73.
32. Cavalcanti MS, Gönen M, Klimstra DS. The ENETS/WHO grading system for neuroendocrine neoplasms of the gastroenteropancreatic system: a review of the current state, limitations and proposals for modifications. *Int J Endocr Oncol*. 2016;3(3):203-19.
33. Capurso G, Bettini R, Rinzivillo M, Boninsegna L, Delle Fave G, Falconi M. Role of resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumour only in patients with unresectable metastatic liver disease: a systematic review. *Neuroendocrinology*. 2011;93(4):223-9.
34. Burns WR, Edil BH. Neuroendocrine pancreatic tumors: guidelines for management and update. *Curr Treat Options Oncol*. 2012;13(1):24-34.

35. Oberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol*. 2004;15(6):966-73.
36. Özaslan E, Karaca H, Koca S, Sevinç A, Hacıoğlu B, Özkan M, Özçelik M, Duran AO, Hacibekiroğlu İ, Yıldız Y, Tanriverdi Ö, Menekşe S, Aksoy A, Bozkurt O, Urvay S, Uysal M, Demir H, Çiltaş A, Dane F. Comparison of survival with somatostatin analog and chemotherapy and prognostic factors for treatment in 165 advanced neuroendocrine tumor patients with Ki-67 20% or less. *Anticancer Drugs*. 2017 Feb;28(2):222-229.
37. Breitschaft A, Hu K, Hermosillo Reséndiz K, Darstein C, Golor G. Management of hyperglycemia associated with pasireotide (SOM230): healthy volunteer study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Mar;103(3):458-65.
38. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study. *Endocr-Relat Cancer* 2016;23(3):191-199.
39. Ma ZY, Gong YF, Zhuang HK, Zhou ZX, Huang SZ, Zou YP, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: A review of serum biomarkers, staging, and management. *World J Gastroenterol*. 2020;26(19):2305-22.
40. Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, Bertino EM, Brendtro K, Chan JA, et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2013;42(4):557-77.
41. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153-71.
42. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Therapy of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): recent insights and advances. *J Gastroenterol*. 2012;47(9):941-60.
43. Frilling A, Akerström G, Falconi M, Pavel M, Ramos J, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(5):R163-85.
44. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally

- advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol.* 2004;22(23):4762-71.
45. Janson ET, Sorbye H, Welin S, Federspiel B, Grønbaek H, Hellman P, Ladekarl M, Langer SW, Mortensen J, Schalin-Jääntti C, Sundin A, Sundlöv A, Thiis-Evensen E, Knigge U. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol.* 2014 Oct;53(10):1284-97.
 46. Strosberg J. Advances in the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors (PNETs). *Gastrointest Cancer Res.* 2013;6(4 Suppl 1):S10-2.
 47. Ly T, Harihar S, Welch DR. KISS1 in metastatic cancer research and treatment: potential and paradoxes. *Cancer Metastasis Rev.* 2020;39(3):739-54.
 48. Harms JF, Welch DR, Miele ME. KISS1 metastasis suppression and emergent pathways. *Clin Exp Metastasis.* 2003;20(1):11-8.
 49. Nash KT, Phadke PA, Navenot JM, Hurst DR, Accavitti-Loper MA, Sztul E, et al. Requirement of KISS1 secretion for multiple organ metastasis suppression and maintenance of tumor dormancy. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(4):309-21.
 50. Xoxakos I, Petraki C, Msaouel P, Armakolas A, Grigorakis A, Stefanakis S, et al. Expression of Kisspeptin (KISS1) and its Receptor GPR54 (KISS1R) in Prostate Cancer. *Anticancer Res.* 2020;40(2):709-18.
 51. Nash KT, Welch DR. The KISS1 metastasis suppressor: mechanistic insights and clinical utility. *Front Biosci.* 2006;11:647-59.
 52. Corno C, Perego P. KiSS1 in regulation of metastasis and response to antitumor drugs. *Drug Resist Updat.* 2019;42:12-21.
 53. Jiffar T, Yilmaz T, Lee J, Hanna E, El-Naggar A, Yu D, et al. KiSS1 mediates platinum sensitivity and metastasis suppression in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncogene.* 2011;30(28):3163-73.
 54. Antonio C_Fuentes-Fayos, Emilia Alors-Pérez, Sergio Pedraza Arévalo, Aura D. Herrera-Martínez, Jose Angel Días-Pérez⁶, Teresa Caro, MARIA Angeles Galvez Moreno, Raul M Luque and Antonio Jesús Martínez-Fuentes *Endocrine Abstracts (2021) 73*
 55. Fukushima N. Neuroendocrine Neoplasms of the Pancreas: The Pathological Viewpoint. *JOP J Pancreas.* 2017; S(3):216–20.

56. Özaskan E, Demir S, Karaca H, Güven K. Evaluation of the concordance between the stage of the disease and Ki-67 proliferation index in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Jul;28(7):836-41.
57. Norton JA, Kivlen M, Li M, Schneider D, Chuter T, Jensen RT. Morbidity and mortality of aggressive resection in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Arch Surg.* 2003 Aug;138(8):859-66.
58. Gluckman CR, Metz DC. Gastric Neuroendocrine Tumors (Carcinoids). *Curr Gastroenterol Rep* 2019; 21:13.
59. Lee LC, Grant CS, Salomao DR, et al. Small, nonfunctioning, asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): role for nonoperative management. *Surgery.* 2012;152(6):965–974.
60. Riihimaki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. *Int J Cancer.* 2016;139(12):2679–2686.
61. Sanchez-Carbayo M, Capodiceci P and Cordon-Cardo C: Tumor suppressor role of KiSS-1 in bladder cancer: loss of KiSS-1 expression is associated with bladder cancer progression and clinical outcome. *Am J Pathol* 162(2): 609-617, 2003. P
62. Cebrian V, Fierro M, Orenes-Pinero E, Grau L, Moya P, Ecke T, Alvarez M, Gil M, Algaba F, Bellmunt J, Cordon-Cardo C, Catto J, López-Beltrán A and Sánchez-Carbayo M: KISS1 methylation and expression as tumor stratification biomarkers and clinical outcome prognosticators for bladder cancer patients. *Am J Pathol* 179(2): 540-546, 2011.
63. Takeda T, Kikuchi E, Mikami S, Suzuki E, Matsumoto K, Miyajima A, Okada Y and Oya M: Prognostic role of KiSS-1 and possibility of therapeutic modality of metastatin, the final peptide of the KiSS-1 gene, in urothelial carcinoma. *Mol Cancer Ther* 11(4): 853-863, 2012.
64. Prentice LM, Klausen C, Kalloger S, Kobel M, McKinney S, Santos JL, Kenney C, Mehl E, Gilks CB, Leung P, Swenerton K, Huntsman DG and Aparicio SA: Kisspeptin and GPR54 immunoreactivity in a cohort of 518 patients defines favourable prognosis and clear cell subtype in ovarian carcinoma. *BMC Med* 5: 33, 2007.

65. Jiang Y, Berk M, Singh LS, Tan H, Yin L, Powell CT and Xu Y: KiSS1 suppresses metastasis in human ovarian cancer via inhibition of protein kinase C alpha. *Clin Exp Metastasis* 22(5): 369-376, 2005.
66. Kim JN, Kim TH, Yoon JH and Cho SG: Kisspeptin inhibits colorectal cancer cell invasiveness by activating PKR and PP2A. *Anticancer Res* 38(10): 5791-5798, 2018.
67. Masui T, Doi R, Mori T, Toyoda E, Koizumi M, Kami K, Ito D, Peiper SC, Broach JR, Oishi S, Niida A, Fujii N and Imamura M: Metastin and its variant forms suppress migration of pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 315(1): 85-92, 2004.
68. Wang GM, Liu JF, Zhang L, Sun Q, Zhou Y, Xu HB, Zhang YJ, Cai F, Cheng ZN, Xiang P and Jiang H: Inhibition of KiSS-1 on metastasis of nasopharyngeal carcinoma implant tumor in nude mice. *Am J Transl Res* 11(2): 904-910, 2019.
69. Martinez-Fuentes AJ, Molina M, Vazquez-Martinez R, Gahete MD, Jimenez-Reina L, Moreno-Fernandez J, Benito-López P, Quintero A, de la Riva A, Diéguez C, Soto A, Leal-Cerro A, Resmini E, Webb SM, Zatelli MC, degli Uberti EC, Malagón MM, Luque RM and Castaño JP: Expression of functional KISS1 and KISS1R system is altered in human pituitary adenomas: evidence for apoptotic action of kisspeptin-10. *Eur J Endocrinol* 164(3): 355-362, 2011.
70. Wang H, Jones J, Turner T, He QP, Hardy S, Grizzle WE, Welch DR and Yates C: Clinical and biological significance of KISS1 expression in prostate cancer. *Am J Pathol* 180(3): 1170-1178, 2012.
71. Ringel MD, Hardy E, Bernet VJ, Burch HB, Schuppert F, Burman KD and Saji M: Metastin receptor is overexpressed in papillary thyroid cancer and activates MAP kinase in thyroid cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 2399, 2002.
72. Savvidis C, Papaioiconomou E, Petraki C, Msaouel P and Koutsilieris M: The role of KISS1/KISS1R system in tumor growth and invasion of differentiated thyroid cancer. *Anticancer Res* 35(2): 819-826, 2015.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Emin Samet SARAÇ'a ait **“Pankreatik Nöroendokrin Tümörlerinde Kisspeptin Geninin Rolü”** adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:..../.../2024

İmza:

Başkan : Prof. Dr. Fahri BAYRAM

.....

Üye :Prof. Dr. Metin ÖZKAN

.....

Üye :Dr.Öğr.Üyesi GÜLTEN CAN SEZGİN

.....