



T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NÖROENDOKRİN TÜMÖR TANISI ALMIŞ HASTALARIN
KLİNİK, LABORATUVAR, TANI VE TEDAVİLERİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. AHMAD ZARIF SEDEQI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2021



T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NÖROENDOKRİN TÜMÖR TANILI HASTALARIN KLİNİK,
LABORATUVAR, TANI VE TEDAVİLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ahmad Zarif SEDEQI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Elif Kılıç KAN

SAMSUN-2021

TEŞEKKÜR

Öncelikle tez konusunu seçerken isteklerimi göz önünde bulundurup bana yardımcı olan uzun ve meşakkatli tez hazırlama sürecinde bana gösterdiği anlayış ve destek için tez danışmanım sayın Dr. Öğr. Üyesi Elif Kılıç KAN'a,

Tez değerlendirme jürimde yer alan anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Ramis ÇOLAK'a,

Asistanlık eğitimi boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen kıymetli hocam sayın Prof. Dr. Melda DİLEK'e,

Tezimin yazımı konusunda beni destekleyen kıymetli hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Eercan TÜRKMEN'e

Tez sürecinde benden desteğini bir an için bile esirgemeyen değerli arkadaşım Dr. Arif Cengiz GÜLTEKİN ve Dr. Ayşe Ferhunde YANMAZ'a,

Asistanlık sürecinde desteklerini esirgemeyen bana hep destek olan ve yanımda duran Dr. Melda İŞEVİ'ne, Dr. İbrahim TİKEN'e, Dr. Merve ÖNDER KÖSE'ye, Dr. Ersin ÇINAR'a, Dr. Teyfik DEMİR'e, Dr. Ceren CANTÜRK'e, Dr. Yusuf Bünyamin KETENCİ'ye, Dr. Muhammed Alperen KARAÇEŞME'ye, Dr. Semih CON'a, Dr. Ahmet KILINÇ'a ve adını yazamadığım asistanlığım boyunca benden desteklerini esirgemeyen OMÜ Dahiliye asistanı arkadaşlarıma,

Beni okutan yetiştiren ve doktor olmamı sağlayan öncelikle Türkiye Cumhuriyeti Devletine, üzerimde her daim emeği olan her biri birbirinden değerli Ondokuz Mayıs Üniversitesi İç Hastalıkları ABD'nda görevli hocalarıma, her dönemde desteklerini esirgemeyen Türk Halkına, gerek pandemi gerek diğer çalışma zamanında yardımlarını esirgemeyen ve bu işi özveri ile yapmış tüm diğer sağlık çalışanlarına çok çok teşekkür ederim.

Dr. Ahmad Zarif SEDEQI

BEYAN

“Nöroendokrin tümör tanılı hastaların klinik, laboratuvar, tanı ve tedavilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Ahmad Zarif SEDEQI

ÖZET

Amaç: Nöroendokrin tümörler (NET) son yıllarda görüntüleme tekniklerinin artması ile birlikte görülme sıklığı artan ve birçok bilim dalını ilgilendiren heterojen bir tümör topluluğudur. Bu çalışmada tek merkezde multidisipliner olarak takip edilen hastaların verileri incelenerek literatüre katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 01.01.2010-30.06.2021 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde NET tanısı almış ve/veya dış merkezde tanı alıp takibi Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan 69 hasta dahil edilmiştir. Hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar NET ve Nöroendokrin karsinom (NEK), fonksiyonel ve nonfonksiyonel olarak alt gruplara ayrılmıştır. Bu gruplar demografik özellikler, başvuru sebebi olan semptom ve bulgular, tümör lokalizasyonları, karsinoid sendrom varlığı, serum/idrar belirteçleri, histopatolojik özellikleri, tanı-tedavi yöntemleri ve remisyon durumları açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Hastaların 34'ü (%49,3) kadın, 35'i (%50,7) erkekti. Tüm hastaların tanı anındaki ortalama yaşı $51,8 \pm 13,7$ iken, medyan yaş 59 bulundu. NET tanısı alan hastaların 62'si (%89,7) gastroenteropankreatik (GEP) kaynaklı iken, 4'ü (%5,7) GEP sistem dışı NET'ti. Bunlardan 2'si (%2,9) retroperitonda, 1'i akciğerde (%1,4), 1'i (%1,4) sürrenalde tespit edildi. Üç hastada (%4,3) ise primer tümör tespit edilememiş olup başka organların metastazından tanı aldığı tespit edildi. Histopatolojik olarak; 54 (%78,3) hastada NET, 10 (%14,5) hastada NEK, 4 (%5,8) hastada paraganglioma ve 1 (%1,4) hastada feokromositoma tespit edildi. Hastaların 11'i (%15,9) fonksiyonel iken, 58 (%84,1) hasta nonfonksiyonel olarak tespit edildi. Gradeleme yapıldığında; 42 hasta (%60,9) grade 1, 24 hasta (%34,8) grade 2 ve 3 hasta (%4,3) grade 3 olarak saptandı. NET ve NEK'li hastalar karşılaştırıldığında vasküler invazyon, uzak metastaz, lenfatik invazyon, Ki-67 indeksi ve mitotik indeks NEK tanılı hastalarda istatistiksel anlamda daha sık gözlenmiştir (sırasıyla, $p=0,024$, $p=0,001$, $p=0,016$, $p=0,002$ ve $p=0,001$). Serum ve idrar belirteçleri fonksiyonel tümörlerde nonfonksiyonel NET'lere göre anlamlı yükseklikte saptanıp, erken tanı ve tedavi açısından önem taşıdığı belirlendi.

Tartışma ve Sonuç: Son yıllarda insidansı artış gösteren NET'ler multidisipliner olarak yaklaşılması gereken heterojen bir hastalık grubudur. Çok farklı tanı ve tedavi yaklaşımları olup tek bir algoritma ile yönetilmesi mümkün değildir. Multidisipliner değerlendirildiğinde daha başarılı sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nöroendokrin tümör, nöroendokrin karsinom, grade, Ki-67 indeksi, mitotik indeks



ABSTRACT

Aim: Neuroendocrine tumors (NET), which are of interest to many disciplines, are a heterogeneous group of tumors that incidence has increased with the new imaging techniques in recent years. This study aimed to contribute to the literature by analyzing the data of patients who were followed up in a single-center multidisciplinary.

Materials and Methods: Between 01.01.2010 and 30.06.2021, 69 patients were diagnosed with NET in Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Hospital or other hospitals, followed up in Ondokuz Mayıs University were included in the study. The data of the patients were analyzed retrospectively. Patients were subdivided into NET and Neuroendocrine carcinoma (NEC), functional and non-functional. These groups were compared in terms of demographic characteristics, symptoms, and signs that are the reason for applying, tumor localization, presence of carcinoid syndrome, serum/urine markers, histopathological features, diagnosis-treatment methods, and remission status.

Results: 34 (49,3%) patients were female and 35 (50,7%) were male. The mean age of patients at the time of diagnosis was $51,8 \pm 13,7$ years, and the median age was 59 years. While 62 (89,7%) of the patients diagnosed with NET were of gastroenteropancreatic (GEP) origin, 4 (5,7%) were non-GEP system. 2 of them (2,9%) were detected in the retroperitoneum, 1 (1,4%) in the lung, 1 (1,4%) in the adrenal gland. In 3 patients (4,3%), the tumor could not be detected as primary, but it was understood that it was diagnosed from metastasis of other organs. Histopathologically it was detected that NET in 54 (78,3%) patients, NEC in 10 (14,5%) patients, paraganglioma in 4 (5,8%) patients, and pheochromocytoma in 1 (1,4%) patient. While 11 (15,9%) of the patients were functional, 58 (84,1%) patients were found to be non-functional. 42 patients (60,9%) were grade 1, 24 patients (34,8%) were grade 2 and, 3 patients (4,3%) were grade 3. When patients with NET and NEC were compared, vascular invasion ($p=0,024$), distant metastasis ($p=0,001$), lymphatic invasion ($p=0,016$), Ki-67 index ($p=0,002$) and mitotic index ($p=0,001$) were observed statistically more frequently in patients with NEC. Serum and urine markers were found to be significantly higher in functional tumors compared to non-

functional NETs. It was understood these two markers are important in terms of early diagnosis and treatment.

Discussion and Conclusion: NETs, which have increased in recent years, are a heterogeneous group of diseases that should be evaluated multidisciplinary. There are many different diagnosis and treatment methods, and it is not possible to manage with a single algorithm. It is thought that more successful results can be obtained when evaluated multidisciplinary.

Keywords: Neuroendocrine tumor, neuroendocrine carcinoma, grade, Ki-67 index, mitotic index



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
BEYAN	II
ÖZET	III
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	IX
TABLolar LİSTESİ	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Tarihçe.....	4
2.3. Epidemiyoloji	5
2.4. Sınıflama	8
2.4.1. Embriyojenik sınıflama.....	11
2.4.2. Histopatoloji.....	13
2.5. Semptom ve Bulgular	15
2.6. Lokalizasyonlarına Göre NET'ler	18
2.6.2. Orta bağırsak.....	31
2.6.3. Arka bağırsak	32
2.7. Tanı.....	34
2.7.2. Radyoloji.....	37
2.7.3. Nükleer Tıp	38
2.8. Tedavi	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	50
3.1. İstatistiksel analiz	50
3.2. Etik Komisyon Onayı	51
4. BULGULAR	52
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ	67
7. KAYNAKLAR	68

8. EKLER.....	76
EK-1. Etik Kurul Onam Formu	76
Ek-2. Orijinallik Raporu	77



SİMGELER VE KISALTMALAR

¹¹ C-5-HT	: ¹¹ C-5-Hidroksitriptofan
5-HIAA	: 5-Hidroksiindolasetik asit
5-HT	: 5-Hidroksitriptamin
5-http	: 5-Hidroksitriptofan
⁶⁸ Ga-DOTATEC-PET	: ⁶⁸ Gallium-DOTATE Pozitron Emisyon Tomografisi
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ADH	: Antidiüretik hormon
APUD	: Amin Prekürsörleri Dekarboksilasyonu
BBA	: Büyük Büyütme Alanı
BHNEK	: Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CgA	: Kromogranin-A
CGRP	: Kalsitonin Gen İlişkili Peptid
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
DNES	: Diffüz Nöroendokrin Sistem Hücresi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECL	: Enterokromaffin Benzeri Hücre
EGFR	: Endotelyel Growth Faktör
EMR	: Endoskopik Mukozal Rezeksiyon
ENETS	: European Neuroendocrine Society
ESD	: Endoskopik Submukozal Diseksiyon
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
FDG	: Florodeoksiglukoz
FOLFIRI	: Folinik Asit, Florourasil, İrinotekan
FOLFOX	: Folinik Asit, Florourasil, Oksaliplatin
GEP	: Gastroenteropakreatik
GHRH	: Büyüme Hormon Salgılatıcı Hormon
GIS	: Gastrointestinal Sistem
GIS-NET	: Gastrointestinal Sistem NET
GLP	: Glukagon Benzeri Peptid

g-NET	: Gastrik Nöroendokrin Tümör
hCG	: İnsan koryonik gonadotropin
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
INF-a	: İnterferon Alfa
İHK	: İmmünohistokimyasal
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
KHAK	: Küçük Hücreli Acığer Kanseri
KHNEK	: Küçük Hücreli Nöroendokrin Karsinom
Ki-67	: Ki-67 Proliferasyon İndeksi
KT	: Kemoterapi
MANEK	: Mikst Adenonöroendokrin Karsinom
MEN	: Multipl Endokrin Neoplazi
Mİ	: Mitotik İndeks
MİNEN	: Mikst Nöroendokrin-Nonnöroendokrin Neoplazi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTC	: Medullar Tiroid Kanseri
mTOR	: Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi Olan Reseptör
NCCN	: Tümör ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NCI	: Amerikan Kanser Ulusal Enstitüsü
NE	: Nöroendokrin Hücre
NEK	: Nöroendokrin Karsinom
NEN	: Nöroendokrin Neoplazm
NESP-55	: Nöroendokrin Sekretuar Protein-55
NET	: Nöroendokrin Tümör
NF-1	: Nörorfibromatozis Tip-1
NSE	: Nöron Spesifik Enolaz
NTPRO-BPN	: N-Terminal Pro Brain Natriüretik Peptid
OPS	: Otoimmün Poliglandular Sendrom
PDGF	: Platelet Kökenli Growth Faktör
PD-L1	: Programlı Hücre Ölümü Ligand-1
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PG	: Prostaglandin

PGP	: Protein Gen Ürünü
PHH-3	: Fosfohiston H3
Pİ	: Proliferasyon indeksi
P-NEK	: Pankreatik Nöroendokrin Karsinom
p-NET	: Pankreatik Nöroendokrin Tümör
PP	: Pankreatik Polipeptid
PPİ	: Proton pompa inhibitörleri
PPRT	: ¹⁷⁷ Lutenium ve ⁹⁰ Yttrium İşaretli Peptid Reseptör Radyonüklid
PRRT	: Peptid reseptör radyonüklid tedavi
PTHRP	: Paratiroid Hormonla İlişkili Peptid
RF	: Radyofrekans Ablasyon
RT	: Radyoterapi
SEER	: Surveillance, Epidemyology, and End Results
SIRT	: Selektif İnternal Radyoterapi
SRS	: Somatostatin Reseptör Sintigrafisi
SSA	: Somatostatin Analogu
SSTR	: Somatostatin Reseptör
TAE	: Transarteriyel Embolizasyon
TAKE	: Transarteriyel Kemoembolizasyon
TNM	: Tümör-Nod-Metastaz
TTF-1	: Transkripsiyon Faktörü -1
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör
VHL	: Von Hippel Lindau
VIP	: Vazoaktif İntestinal Peptid
VMAT	: Veziküler Monoamin Trasnporter
WDHHA	: Sulu Diyare, Hipokalemi. Aklohidri
ZE	: Zollinger Ellison
ZES	: Zollinger-Ellison Sendromu

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. DSÖ 2010 yılı NET sınıflama.....	9
Tablo 2. Yıllara göre DSÖ NET sınıflama karşılaştırılması	11
Tablo 3. DSÖ 2019 Gastrointestinal ve Hepatobiliyer NET'lerin Sınıflaması.....	11
Tablo 4. Anatomik lokalizasyonlarına göre karsinoid tümörlerin sınıflaması.....	12
Tablo 5. NET'lerde klinik prezentasyon, sendrom, tümör tipi, lokalizasyonu ve hormonları (35)	17
Tablo 6. Embriyolojik Lokalizasyonlarına Göre NET'lerin Sıklığı ve Metastaz Yüzdesi (35).....	18
Tablo 7. Bronkopulmoner NET'lerin Klasifikasyonu ve Tanı Kriterleri (56,57)	20
Tablo 8. Mide NET'lerinin Klinik, Histolojik ve Prognostik Özellikleri (34, 44, 61)	25
Table 9. p-NET sendromları (45).....	29
Tablo 10. Nöroendokrin Tümörlerin Biyokimyasal Belirteçleri (12).....	35
Tablo 11. Nöroendokrin Tümörlerin Biyokimyasal Belirteçleri ve İlgili Endikasyonları (100).....	37
Tablo 12. Hedefe Yönelik Tedavilerde Kullanılan Ajanlar (24).....	49
Tablo 13. Hastaların Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı.....	52
Tablo 14. Hastaların Histopatolojik ve Laboratuvar Bulguların Dağılımı.....	54
Tablo 15. Nöroendokrin tümörlerde medikal tedavi yanıtı, nüks ve remisyon dağılımı	55
Tablo 16. NET ve NEK tanılı hastaların demografik özellikler yönü ile karşılaştırılması	56
Tablo 17. NET ve NEK tanılı hastaların başvuru sebebi olan semptom ve bulgular	56
Tablo 18. NET ve NEK tanılı hastaların tümör lokalizasyonu dağılımı	57
Tablo 19. NET ve NEK tanılı hastaların fonksiyonelite, karsinoid sendrom varlığı ve serum/idrar belirteçleri yönünden karşılaştırılması.....	57
Tablo 20. NET ve NEK tanılı hastaların patolojik özellikler yönünden karşılaştırılması	58
Tablo 21. NET ve NEK tanılı hastaların tanı ve tedavi yöntemleri, remisyon durumu yönünden karşılaştırılması	59
Tablo 22. Fonksiyone ve nonfonksiyone NET tanılı hastaların demografik özellikler yönü ile karşılaştırılması	59
Tablo 23. Fonksiyone ve nonfonksiyone NET tanılı hastaların başvuru sebebi olan semptom ve bulgular	60
Tablo 24. Fonksiyone ve nonfonksiyone NET tanılı hastaların tümör lokalizasyonu dağılımı	60
Tablo 25. Fonksiyonel ve nonfonksiyonel NET tanılı hastaların patolojik özellikler yönünden karşılaştırılması	61
Tablo 26. Fonksiyonel ve non-fonksiyonel hastalarda tanı ve tedavi yöntemleri, remisyon durumu	62

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöroendokrin tümörler (NET) heterojen neoplazmlar olup, diffüz nöroendokrin (NE) sistem hücrelerinden kaynaklanmakta ve çeşitli klinik prezentasyon ve prognoz gösteren heterojen bir tümör grubunu oluşturmaktadırlar. NET'ler çeşitli peptit, hormon ve biyojenik aminleri salgılama yeteğine sahiptirler. NE hücreler vücutta yaygın olarak bulunmakla beraber baskın NE farklılaşması olan epitelyal neoplazmalar olarak tanımlanan NE neoplazmalar (NEN) çoğu organda ortaya çıkabilir (1).

Nöroendokrin tümörler nadir görülmesine rağmen farkındalığın ve tanısal tetkiklerin kullanım sıklığının, görüntüleme tekniklerinin sensitivite ve spesitivitelerinin artması ile son yıllarda insidansının önemli ölçüde arttığı görülmektedir. İnsidansının yılda yaklaşık 5,25/100.000, prevalansının ise 35/100.000 oranında olduğu tahmin edilmektedir. Rektal NET'lerin yılda 0,86/100.000, pankreatik NET'lerin (p-NET) yılda 0,32 /100.000 ve mide NET'lerinin yılda 0,30/100.000 görüldüğü tahmin edilmektedir (3). NET'ler lokalizasyonlarına, salgıladıkları mediyatörlere göre fonksiyonel ve nonfonksiyonel olarak çeşitlilik göstermekte ve çeşitli klinik tablolarla karşımıza çıkmaktadırlar (4). Nonfonksiyonel NET'ler genelde asemptomatik seyrederek insidental veya bası bulguları ile karşımıza çıkmaktadırlar (6). NET tanısı klinik bulgu, hormonal salgılama yetenekleri ve histopatoloji ile konulmaktadır. Biyobelirteçler ile lezyonun lokalizasyonu ve semptomların korelasyonu tanı açısından önem taşımaktadır (7). NET'lerde tedavi, tümör yükü, lokalizasyonu ve semptomlarının çeşitliliğine göre bireyselleştirilmelidir. Tedavinin ana amacı tümör büyümesini yavaşlatmak ve/veya biyoaktif ajanların salgılanmasını inhibe ederek semptomları iyileştirmek olmalıdır (7). NET'lerde prognostik belirteç olarak European Neuroendocrine Society (ENETS) Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) tarafından tümör-nod-metastaz (TNM) evreleme sistemi önerilmektedir. Dünya sağlık örgütü (DSÖ), 2019 yılında güncellenen klasifikasyon kriterleri olan Ki-67 proliferasyon indeksi (Ki-67), mitotik indeks ve diferansiyasyon durumu prognoz ile ilgili önemli belirteçlerdir. Diğer prognostik faktörler ise tümör lokalizasyonu, cerrahi sınır pozitifliği ve daha önce tedavi görüp görmediği olarak

sayılabılır (10). NET'ler klinikopatolojik seyir farklılıklarından dolayı seyri hala tam anlaşılammış bir hastalık grubu olarak karşımıza çıkmaktadır (2).

Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde NET tanısı almış ve Endokrinoloji Bilim Dalı konseyinde değerlendirilmiş hastaların hastane bilgi işletim sistemine kayıtlı verilerinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Tedavi ve alınan yanıtlar ve sağkalımı belirleyen faktörlerin ortaya konması planlanmaktadır.

Nöroendokrin tümörlerle ilgili Türkiye'de az sayıda çalışmanın bulunması ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi NET'lerin tanı, ileri tetkik ve tedavi konusunda multidisipliner çalışan bir merkez olması nedeniyle bu çalışmanın literatür için değerli bilgiler sağlayacağı düşünülmektedir. Diğer yandan bölgedeki NET hastalarının durumunun belirlenmesi ve erken tanı/tedavi yöntemlerinin en iyi şekilde kullanılması için kaynak oluşturacak bir çalışma olması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Nöroendokrin tümörler farklı organlardan ortaya çıkabilen ve vücutta yaygın olarak bulunan diffüz NE sistem hücrelerinden (DNES) köken almaktadırlar (1). DNES hücreleri gastrointestinal, bronkopulmoner, genitoüriner sistemlerde daha çok görülürken daha nadir olarak merkezi sinir sistemi, larenks, meme dokusu, tiroid, paratiroid, hipofiz ve adrenal bezlerde görülmektedir (2, 3). Bu hücrelerin nöral krest kökenli olduğu bilinmektedir. NET'lerin en çok DNES barındıran gastrointestinal ve endodermal hücrelerden kaynaklandığı bilinmektedir (3). Işık mikroskopik boyanma özelliklerinden dolayı daha önce DNES hücreleri yerine enterokromafin hücre (potasyum kromat boyanma pozitif), arginafin hücre ve argirofilik hücre (gümüş boyanma pozitif), APUD hücresi (amin prekürsörleri dekarboksilasyonu) ya da kulchitsky hücreleri gibi farklı terminolojiler kullanılsa da, DNES hücreleri terimi en çok kabul gören ve en güncel olan terimdir (4, 5). DNES hücrelerinin elektron mikroskobu altında çok sayıda granüle sahip oldukları ve bu granüllerin çeşitli maddeler salgıladıkları izlenmektedir. Granüller çeşitli hormonlar ve biyoaktif maddeler içermektedir. Bu granüllerin salgıladıkları hormonlar ve biyoaktif aminler spesifik immünohistokimyasal (İHK) boyalarla tespit edilebilmekte ve tanıda önem taşımaktadırlar (6). Karsinoid hücrelerin diyetdeki triptofandan 5-hidroksitriptamin (5-HT) sentezleme yeteneğine sahip olmaları tümör için patognomoniktir (7). Karsinoid sendromun semptomlarından sorumlu serotonin yıkım ürünü olan ve 24 saatlik idrarda düzeyi tespit edilen 5-Hidroksiindolasetik asitin (5-HIAA) oldukça spesifik bir belirteç olduğu bilinmektedir (7, 8). Serotonine ek olarak bu granüllerde kininler, prostaglandinler, substance-P, gastrin, somatostatin, kortikotropin, nöron spesifik enolaz (NSE) gibi peptitler bulunmaktadır. Bazen tek bir hücrede birden fazla hormon ve biyoaktif amin bulunmakta ve aynı zamanda hücre zarı üzerinde birçok türde peptit reseptörü bulunabilmektedir (7).

2.2. Tarihçe

İlk kez 1870 yılında Alman fizyolog Rudolf P.H. Heidenhain oksintik, chief ve enterik hücrelerden farklı olan ve sarı boyanma özelliği gösteren bir grup gastrointestinal hücrenin varlığını tespit etmiştir. Rus anatomist ve histolog olan Nikolai K. Kultschitzky tarafından 1897 yılında bu tanım genişletilmiştir. Arm Elo Ciaccio, 1907 yılında bu hücrelere enterokromaffin adını vermiş ve enterokromaffin hücre terimi tanımlanmıştır. Fransız cerrah ve anatomist olan Antoni Gosset ve Fransız-Kanadalı patolog olan Pierre Masson 1944 yılında gümüş boyama tekniklerini kullanarak aynı hücrelerde gümüş boyanma özelliğini keşfederek bu hücrelere argentaffin hücre adını vermişlerdir (9).

Karsinoid terimi ilk olarak 1907'de Oberdorfer tarafından diğer adenokarsinomlara göre benign tümörler olduğunu vurgulamak amacıyla "karzinoide tumoren" kanser benzeri tümör olarak adlandırmıştır (9-11). Geriye dönüp bakıldığında aslında 1867'de Theodor Langhans, 1888'de Otto Lubarsch ve 1890 yılında İngiliz hekim ve fizyolog olan William Brawel Ransom da benzer lezyonlar gözlemlenmelerine rağmen karsinomlardan ayrı bir tümör grubu olarak tanımlamamışlardır (9, 10).

Serotonin veya 5-HT 1948 yılında ABD'li biyokimyacılar olan Maurice M. Rapport, Arda Alden Green ve ABD'li fizyolog olan Irvine H. Page tarafından izole edilip tanımlanmıştır. Avusturyalı klinisyen ve farmakolog olan Fred Lembeck 1953 yılında ileal karsinoid tümörlerde serotoninin varlığını biyokimyasal olarak tespit etmiş ve böylece enterokromaffin hücrelerinin biyoaktif amin içerdiğini doğrulamıştır. Hollandalı patolog AJ Scholte tarafından 1931 yılında bronkopnömoniden ölen hastanın otopsisinde ileal bölgede 1cm karsinoid tümörü saptanmıştır. Ödem, flushing, diyare ve triküspit kapakta kalınlaşma ile ileal bölgedeki karsinoid tümör birlikteliği ile seyreden tabloya "karsinoid sendrom" adı verilmiştir. A. Thorson ve arkadaşları tarafından 1954'te periferik vazomotor semptomlar, bronkokonstriksiyon, siyanoz ile başvuran, pulmoner stenoz triküspit yetmezlik, karaciğer metastazı ve ince barsakta karsinoid tümör saptanan bir seri yayınlanmıştır (9, 10).

Irvine H. Page tarafından 1954 yılında serotonin ve onun metaboliti olan 5-HIAA idrar düzeyinin birlikteliği gösterilmiştir. Daha sonra 1956 yılında BJ Haverback ve A. Sjoerdsma karsinoid sendromlu hastalarda 24 saatlik idrarda 5-HIAA'nın yüksek düzeylerini saptamışlardır. B. Pernow Stockholm 1957 yılında abdominal karsinoid tümörü olan 33 hastanın serum 5-HT ve idrar 5-HIAA seviyelerini ölçmüştür (10). C. Moertel ve ark. 1961 yılında karsinoid tümörlerin invazyon yeteneklerinin olduğunu böylece periton, mezenter, retroperitonun yanı sıra akciğer ve kalp kapakçıklarında da fibroblastik reaksiyonu uyardıklarını bildirmişlerdir (10).

İngiliz patolog Elizabeth D. William ve farmakolog–kimyager Merton Sandler 1963 yılında karsinoid tümörleri ilk olarak embriyolojik kökenlerine göre; ön bağırsak, orta bağırsak, arka bağırsak kökenli olarak sınıflandırmayı önermişlerdir. İlk olarak 1995 yılında İtalyan patolog Carlo Capella ve diğer Avrupalı NET uzmanı patologlar tarafından karsinoid tümör tanımı yerine bütün NET'leri kapsayacak şekilde NE tümör tanımı önerilmiştir. Bu sınıflandırma başka bir İtalyan patolog olan Enrico Solcia ve diğer Avrupalı NET patologları tarafından güncellenmiş ve takiben 2000 yılında DSÖ NET'leri;

a) İyi diferansiye-düşük gradeli endokrin karsinomlar

b) Kötü diferansiye endokrin karsinomlar

c) Mikst ekzokrin–endokrin karsinomlar olarak ilk defa NET sınıflandırması yapılmıştır.

DSÖ'nün bu sınıflandırması 2010 yılında NET ve nöroendokrin karsinom (NEK) olarak güncellenmiştir (9).

2.3. Epidemiyoloji

NET'ler tüm kanserlerin %0,5'ini oluşturmaktadırlar. Tanı yöntemlerinin yaygınlığı ile birlikte insidansı yaklaşık olarak 2-5,8/100.000/yıl olduğu tahmin edilmekte ve otopsi serilerinde insidansı 8,4/100.000/yıl olarak bildirilmektedir. Prevelansı ise yaklaşık 35/100.000/yıl olarak hesaplanmıştır. Ortalama tanı yaşı 50-60 yaş arası olmakla birlikte primeri appendiks olan, multiple endokrin neoplazi (MEN), Von Hippel Lindau (VHL) ve nörofibromatozis-1 (NF-1) sendromlu olgularda 10-15 yıl

daha erken görüldüğü bildirilmektedir (2, 12-15). GEP-NET insidansı yaklaşık olarak 2,25-5/100.000/yıl olarak bildirilmektedir. Bu oran adenokarsinomlara göre daha düşük görülmekle birlikte son yıllarda sıklığının giderek arttığı görülmektedir. Karsinoid sendromların insidansı ve prevalansı giderek artmakta olup artışın nedeni ise; klinisyenlerin farkındalığının artması, gelişmiş endoskopik ve radyolojik teknikler olduğu düşünülmektedir (5). Amerikan Kanser Ulusal Enstitüsü (NCI) tarafından yürütülen Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar (SEER) programı veri tabanı kayıtlarına göre SEER 9'da (1973-1991) %9,5; SEER 13'te (1992-1999) %13,8; SEER 17'de ise (2000-2004) %26,2 olarak artış gözlemlendiği gösterilmiştir (16). Kadınlarda insidans daha yüksek olmakla birlikte Lepage ve ark. tarafından Fransa merkezli yapılan iki çalışmanın ilkinde 1967-1987 yılları arasında erkeklerde, 1988-1999 yılları arasında kadınlarda daha yüksek oranda görüldüğü gözlemlenmiştir (17). Etnisite ile ilgili kısıtlı veriler bulunmasına rağmen siyahi ırkta insidansın daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (14, 17, 18).

Nöroendokrin tümörlerin çoğu sporadik olarak ortaya çıkmakta olup aile öyküsü %1'den azdır. İsveç kaynaklı bir çalışmada aile öyküsü pozitif olanların 3,3 kat risk artışına neden olduğu bildirilmektedir (14). MEN-1 dışı primeri ince bağırsak ve kolon olan NET'li aileler için, ince bağırsak NET için 4,35 kat, kolon NET için 4,65 kat risk artışı olduğu tespit edilmiştir (19). NET'ler en çok gastrointestinal (GI) kanalda (%60,9), ikinci sıklıkta ise bronkopulmoner (%27,4) sistemde bulunurlar. Sırasıyla bunu overler, testisler, hepatobiliyer sistem ve pankreas izlemektedir (20).

SEER verilerine göre GEP-NET'lerin primer organ tutulumunun dağılımına göre; ince bağırsak %4,7, rektum %19,6, apendiks %16,7, kolon %10,6, mide %7,2 olarak gösterilmiştir. Beş yıllık sağkalım oranı mide için %75,1, ince bağırsak için %76,1, apendiks için %76,3 ve rektum için %87,5 olarak saptanmıştır (20-22). İnce bağırsak dışındaki GİS-NET'ler spesifik olmayan semptomlara yönelik yapılan endoskopik işlemler sonucunda tesadüfen karşımıza çıkarken, ince bağırsak NET'leri ise obstruksiyon ve kanama ile karşımıza çıkmaktadır (23). SEER verilerine göre NET tanısı alan hastaların tanı anında %53'ü lokal, %20'sinde lokorejyonel hastalık, %27'sinde uzak metastaz tespit edildiği bildirilmektedir (13).

Son dönemde gastroskopi ve kolonoskopi gibi girişimsel işlemlerin yaygınlığı ile beraber mide ve kolon kökenli NET'lerin sıklığında artış izlendiği gösterilmiştir. Tsikitis ve ark.nın yaptığı bir çalışmada 1975-2008 yılları arasında gastrik NET'lerin (g-NET) ince bağırsak NET'lerine göre daha yüksek oranda izlendiği gösterilmektedir (17). NET'lerin %20'sinde tanı anında metastaz izlendiği tespit edilmiştir. Metastaz potansiyeli en yüksek olanlar ince bağırsak ve pankreatobiliyer sistemde yerleşik NET'lerdir. Ayrıca metastaz potansiyelinin tümörün boyutu ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. En sık metastaz yaptıkları organ karaciğer (%60) daha az sıklıkla periton, kemik ve akciğerlerdir (10, 20). Almanya'da yapılan analizlerde metastatik hastalık %22 iken ABD'de %13 olarak izlenmiştir (14). Japonya gibi periyodik tarama programı olan ülkelerde daha düşük izlenmektedir (17). Beş yıllık sağkalım ise lokalize NET'lerde %78-93 iken, metastatik hastalıkta bu oran %19-28 arasında değişmektedir. Karaciğer metastazı prognozu oldukça kötü etkilemektedir. Primeri bilinmeyen metastatik hastalıklı NET'ler tüm NET'lerin %10'unu oluşturmakta olup prognozları oldukça kötüdür. Ortalama sağkalımın primeri bilinmeyen metastatik NET'lerde 11 ay iken, diğer metastatik NET'lerde ortalama 19 ay olduğu gösterilmiştir (24).

2.4. Sınıflama

Tümörlerde sınıflandırmanın temel amaçları; hastalık seyrinin nereye varacağını tahmin etmek ve prognozun belirlenmesidir. NET'ler heterojen bir hastalık grubu olduğundan sınıflandırma oldukça güç olup son 50 yıldır birçok sınıflandırma ortaya atılmıştır (3, 9). Sınıflandırma yapılırken tümörün fonksiyonalitesi, lokalizasyonu ve histopatolojik özelliği göz önünde bulundurulmaktadır. Araştırmacılar tarafından 20. yüzyılın ortalarında benzer morfolojik özelliklere sahip olmalarına rağmen bu tümörlerin heterojenliği farkedilmeye başlanmış ve ilk olarak 1963 yılında William ve Sandler tarafından NET'lerin kökenlerine göre sınıflandırma önerilmiştir. Soga ve Tazawa tarafından 1971 yılında ve buna müteakip DSÖ tarafından 1980 yılında hücre yapısı ve gümüş boyanma özelliklerine göre sınıflandırma önerilmiştir (3). Capella ve arkadaşları tarafından 1995 yılında akciğer, pankreas ve bağırsaktaki NET'lerin ilk kapsamlı sınıflandırması yapılmıştır. Bu sınıflandırmada NET'ler önce köken aldıkları organa göre sınıflandırılmış sonrasında tümörün histolojik farklılaşma, boyut, komşu organ metastazı, damar invazyonu ve hormonal salgılaya yeteneklerine göre; benign, belirsiz davranış gösteren, düşük ve yüksek gradeli maligniteler olarak alt gruplara ayrılmışlardır. Buna ek olarak histolojik farklılaşma sınıflandırma kriterlerine dahil edilmiştir. NET'ler morfolojik ve biyolojik özelliklerine göre iyi diferansiye NET ve kötü diferansiye NEK olarak ikiye ayrılmıştır. Kötü diferansiye NEK'ler genel olarak agresif seyrederken iyi diferansiye NET'ler iyi seyir göstermektedirler. Ancak bu ikisi arasında kesintisiz seyir bulunmamaktadır (3). Histolojik, immunfenotipik özellik, değişken metastaz oranı ve sağkalım süreleri nedeniyle iyi diferansiye NET'leri tek çatı altında toplamak güçtür. Zaman içinde Ki-67 ve mitotik indekslerin prognoz üzerine olan etkilerinin gösterilmesi ve Capella ve arkadaşlarının sınıflandırması ile proliferatif indekslerin (PI) kombinasyonu DSÖ'nün 2000 yılındaki GEP-NETs sınıflandırmasının esasını oluşturmuştur (3).

Buna göre NET'ler;

-İyi diferansiye endokrin tümör ($PI < 2\%$)

-İyi diferansiye endokrin karsinom ($2\% < PI < 20\%$)

-Kötü diferansiye endokrin karsinom (PI >%20)

-Miks ekzokrin-endokrin tümör

-Tümör benzeri lezyonlar

şeklinde sınıflandırılmıştır.

Kural olarak grup 1 tümör boyutu <2 cm olan monoton hücrelerden oluşan, mukoza ve submukoza ile sınırlı, anjioinvazyon ve lenfovasküler invazyon göstermeyen, düşük gradede mitotik indekse sahip olan (<2/10BBA (büyük büyütme alanı)), uzun süreli sağkalım, iyi klinik seyir gösteren iyi diferansiye NE hücrelerden oluşup benign özellikler taşımaktadırlar.

Grup 2 NEK'ler genelde boyutu >2 cm üstünde, invazif büyüme gösteren, anjioinvazyon ve lenfoinvazyon gösteren, hücrel pleomorfizm gösteren, ara ara nekroz ve amiloid birikimi ile seyreden orta grade mitotik indekse sahip olan (%2<PI<%20), G1 den daha agresif seyreden iyi diferansiye NE hücrelerden oluşmaktadırlar.

Grup 3 NEK'ler malign olup anjioinvazyon ve/veya lenfoinvazyon gösteren, ileri gradede atipi sergileyen, nükleer atipi ve hiperkromazi ile karakterize, yoğun nekrozun izlendiği mitotik indeksi yüksek olan (>20), PI> %5 olan kötü differansiye neoplazilerdir (2, 25-27).

Tablo 1. DSÖ 2010 yılı NET sınıflama

Grade	Mitoz sayısı/10BBA	KI-67 indeksi (%)
NET G1	<2	<2
NET G2	2-20	3-20
NET G3	>20	>20

BBA: Büyük büyütme alanı, G: Grade, NET: Nöroendokrin tümör.

Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda bu sınıflandırmanın da prognostik açıdan bazı kısıtlılıklarının olduğu ortaya konulmuştur (9). 2006 ve 2007 yıllarında ENETS

tarafından TNM sınıflandırması (tümör boyutu, invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı) ve proliferatif indeksler için ortak gradelendirme şeması önerilmiş ve daha sonra 2010 yılında DSÖ tarafından kabul görmüştür (9, 29, 32). Grade 1 ve 2 kategorisindeki neoplaziler iyi diferansiye NET'ler olarak isimlendirilmekte ve DSÖ 2000 sınıflandırmasında karsinoid tümör olarak adlandırılan neoplazilere karşılık gelmektedir. Grade 3 neoplaziler ise az diferansiye belirgin nükleer atipi gösteren NEK'lerdir (9, 19, 29, 32). Kötü diferansiye NEK'lerin %40'ına adenokarsinom gibi NE olmayan komponent eşlik etmektedir. 2010 sınıflandırmasında, bunlara mikst adenonörendokrin karsinom (MANEK) ismi önerilmiştir. MANEK'ler ekzokrin ve endokrin komponent içermektedirler. Ekzokrin ve endokrin komponentlerin her biri tümör hacminin en az %30'nu içermelidir. Aksi takdirde kısmi nöroendokrin farklılaşması olan adenokarsinom olarak adlandırılır. MANEK'lerde en yaygın görülen ekzokrin komponent adenokarsinom olmakla beraber istisnai olarak özefagus ve anal MANEK'lerde skuamöz diferansiyasyon da bulunabilmektedir (31).

Grade 3 NET'ler aralarında farklılaşma göstermelerinden dolayı DSÖ, 2017 yılında pankreatik NE neoplazilerle ilgili güncelleme yapma kararı vermiş ve bunlar iyi diferansiye NET ve kötü diferansiye NEK (p-NET G3 ve P-NEK G3) olarak ikiye ayrılmıştır. Ek olarak 2010 yılında MANEK olarak adlandırılan gruba, nöroendokrin ve glandüler grupların her birinin %30'luk orana sahip olması şartı ile mikst NE-NE olmayan neoplazi tanımını önermiştir. Bu tanım ise NE hücrelere eşlik eden adenokarsinom dışı neoplazi gruplarını da kapsamıştır (9, 33, 34). ENETS/DSÖ prognostik önemi birçok çalışma ile desteklenmiştir (9).

NET'lerin sınıflandırmasında terminolojide fonksiyonalite de yer almaktadır. Salgıladıkları hormonlara bağlı klinik semptomların olması halinde fonksiyonel NET'lerden sözedilmektedir. Bu sınıflandırmada boyama özelliklerinden ziyade klinik semptomların varlığının kullanıldığı unutulmamalıdır.

Tablo 2. Yıllara göre DSÖ NET sınıflama karşılaştırılması

DSÖ 1980	DSÖ 2000	DSÖ 2010
Karsinoid	İyi differansiye endokrin tümör İyi differansiye endokrin karsinom Az diferansiye nöroendokrin (karsinom/küçük hücreli karsinom)	Nöroendokrin tümör (NET G1) Nöroendokrin tümör (NET G2) Nöroendokrin karsinom (NEK) (Büyük hücreli ya da küçük hücreli tip)
Mukokarsinoid Karsinoid-adenokarsinom mikst formları	Mikst ekzokrin-endokrin karsinom	Mikstadenonöroendokrin karsinom (MANEK)
Psödötümör lezyonları	Tümör benzeri lezyonlar	Hiperplastik ve neoplastik lezyonlar
NET: Nöroendokrin tümör...		

Tablo 3. DSÖ 2019 Gastrointestinal ve Hepatobiliyer NET'lerin Sınıflaması

Terminoloji	Diferansiyasyon	Gade	Mitoz sayısı//10BBA	Kİ-67 indeksi (%)
NET G1	İyi diferansiye	Düşük	<2	<3
NET G2	İyi diferansiye	Orta	2-20	3-20
NET G3	İyi diferansiye	Yüksek	>20	>20
Küçük hücreli karsinom	Az diferansiye	Yüksek	>20	>20
Büyük hücreli karsinom	Az diferansiye	Yüksek	>20	>20
Miks nöroendokrin-nöroendokrin neoplazm	İyi veya kötü diferansiye	Değişken	Değişken	Değişken
NET: Nöroendokrin tümör, BBA: Büyük Büyütme Alanı				

2.4.1. Embriyojenik sınıflama

Embriyojenik sınıflandırma eski bir sınıflandırma olmasına rağmen NET'ler için hala önem taşımakta ve aynı zamanda gruplama kolaylığı oluşturmaktadır.

Williams ve Sandler, 1963 yılında karsinoidleri embriyolojik kökenlerine göre ön bağırsak, orta bağırsak ve arka bağırsak olarak üçe ayırmıştır (4). NET'ler; timus,

özofagus, bronkopulmoner sistem, mide, doudenumun ilk kısmı, pankreas ve overlerden kaynaklanan tümörlerdir. Ön bağırsak fNET'lerinde düşük serotonin içeriğine sahip olmakla birlikte argenafin negatif boyama özelliği göstermektedirler. Genellikle serotonin öncüsü olan 5-hidroksitriptofan (5-HTP), histamin ve çok sayıda polipeptit yapıda hormonlar salgılamaktadırlar.

Orta bağırsak NET'leri doudenum ikinci kısmı, jejunum, ileum, appendiks, çekum ve sağ kolonda görülmektedir. Bunlar ön bağırsak NET'lerinin tersine argenaffin pozitif boyanırlar ve yüksek serotonin içeriğine sahiptirler. Nadiren 5-HTP salgırlar. Bazıları ise kinin, prostaglandin (PG) ve substans-P gibi bir dizi başka vazoaktif bileşik üretirler. Klinik olarak flushing, diyare ve/veya wheezing gibi klasik karsinoid sendrom belirtilerini içermektedirler (35).

Arka bağırsak NET'leri ise distal kolon ve rektumda görülmektedirler. Argenaffin negatif boyanıp nadiren serotonin ve 5-HTP ve diğer peptitleri salgırlar ve genellikle sessiz klinik seyir göstermektedirler. Kemik metastazı yapabilmektedirler (35, 36)

Tablo 4. Anatomik lokalizasyonlarına göre karsinoid tümörlerin sınıflaması

Tümör lokalizasyonu	Kaynaklandığı organ	Klinik bulgu	Biyokimyasal belirteçler
Ön bağırsak	Timus Özofagus Bronkopulmoner sistem Mide Duodenumun ilk kısmı Pankreas	Atipik karsinoid sendrom Gastrinoma Akromegali Cushing İntestinal obstruksiyon vs.	Serotonin 5-HTP Histamin Polipeptit vs.
Orta bağırsak	Doudenum ikinci kısmı Jejunum İleum Appendiks Çekum Sağ kolon	Flushing Diyare Wheezing İntestinal obstruksiyon vs.	Serotonin 5-HTP Kinin PG Sunbstans-p ACTH
Arka bağırsak	Distal kolon Rektum	Sessiz klinik seyir	Serotonin 5-HTP

5-HTP: 5-Hidroksitriptofan, PG: Prostaglandin, ACTH: Adrenokortikotropik hormon

2.4.2. Histopatoloji

Nöroendokrin tümör tanısında ilk basamakta ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) kullanılabilir ve bu yöntem hücrelerin yapısı ve içeriği ile ilgili bilgi verilebilmektedir. Ancak büyüme paterni ve proliferatif indeksler hakkında bilgi vermek için yetersiz kalmaktadır.

Kötü diferansiye tümörlerde İHK tekniklerin NE komponenti tanımlamada yetersiz kaldığı durumlarda elektron mikroskopik incelemeye ihtiyaç duyulmaktadır. Elektron mikroskopisi yararlı olmakla beraber karsinoid hücrelerin değerlendirmesinde tanısal değildir. Bu nedenle karsinoid tümörlerin tanısını doğrulamak için İHK yöntem ile granüllerin hormonal içeriği incelenmelidir. Karsinoid tümörlerin 5-HTP sentezleme yetenekleri tümör için patognomoniktir (7, 11).

Çoğu patolog ışık mikroskopisi ile büyüme paternine göre hücreleri insular (tip A), trabeküler (tip B), glandüler (tip C) ve andiferansiye (tip D) gibi alt tiplere ayırt edebilmektedir. Kötü diferansiye NEK'ler yüksek grade pleomorfizm gösteren, düzensiz çekirdekleri olan, hiperkromazi ile karakterize, yüksek mitoz ve yaygın nekrotik tabakalar içeren yüksek gradeli tümörlerdir(7, 11).

Günümüzde İHK incelemeler ister NET'lerde ister diğer malignitelerin teşhisinde histopatolojik olarak önemli yer tutmaktadır. İHK yöntemler NET'lerin salgıladıkları biyoaktif aminler ve nörohumoral peptitlerin tayinine dayanmaktadır. Günümüzde en yaygın kullanılan belirteçler sinaptofizin ve CgA'dır (27). İyi diferansiye NET'lerde genellikle CgA ve sinaptofizin ile diffüz birlikte boyanma görülürken, diferansiyasyon kötüleştikçe sinaptofizin pozitif boyanırken CgA pozitif veya negatif olabilmektedir. Ancak sinaptofizin NE diferansiyasyon açısından CgA'ya göre daha düşük spesitivite ve daha yüksek duyarlılığa sahiptirler. Granül içeriği düşük olan NE hücrelerde NSE ekspresyonu, CD56/NCAM ve protein gen ürünü (PGP)-9,5 gibi sitozolik proteinler İKH marker olarak kullanılabilir ancak özgül olmadıkları için artık yaygın kullanılmamaktadır (27, 28). Ek olarak bazı NET'ler insülin, glukagon, somatostatin, gastrin, VIP (Vazoaktif intestinal peptid), pankreatik polipeptit, serotonin, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kalsitonin içermektedirler (27).

Metastatik olgularda tümörün primerini belirlemek için de İHK yöntemler kullanılabilir. Veziküler monoamin transporter-2 (VMAT-2) gastrik NET'leri işaret ederken, serotonin pozitifliği primer olarak ileal NET'i düşündürmekle beraber jejunum, appendiks ve daha nadir olarak akciğer ve pankreasın primer odak olabileceğini akla getirmektedir (27). Somatostatin ve gastrin duodenal veya pankreasın primer olabileceğine işaret ederken, NE sekretuar protein-55 (NESP-55) pankreas veya adrenal NET'e, insülin, glukagon ve pankreatik polipeptid pozitifliği pankreas primerine işaret etmektedir. Transkripsiyon faktörü CDX2 intestinal NET'lerde tespit edilirken transkripsiyon faktörü -1 (TTF-1) genellikle pulmoner NET'lerde, nadiren tiroid meduller karsinomlarında görülmektedir. Rektal NET'ler ise %80-100 oranında prostat spesifik asit fosfataz ekspresyonunu göstermektedirler. Merkel hücreli cilt karsinomlarında CK20 pozitifliği izlenmektedir. CK20 Merkel hücreli karsinomların ve pulmoner NET'lerin kutanöz metastazlarının ayırıcı tanısında kullanılmaktadır (27, 29).

Tümör dokusunun somatostatin reseptör (SSTR) ekspresyonu özellikle GEP kaynaklı tümörlerde karşımıza çıkmakta olup iyi diferansiye NET'lerin tipik özelliğidir. Preoperatif bir SSTR görüntüleme yokluğunda İHK potansiyel bir reseptör ekspresyonunu belirlemede en iyi yöntemdir. Ayrıca sitokeratin -19 ve CD117 gibi prognoz ile korelasyon gösteren ancak klinik uygulamada olmayan İHK markerler olduğu da tanımlanmıştır (27, 28).

Tümörlerde büyüme mitotik aktivite ile ilişkilidir. DSÖ ve ENETS tarafından mitoz hızı ve Ki-67 indeksi; NET'lerde proliferatif indeksler olarak belirlenmiştir (9). Ki-67 indeksi S fazında artıp, M fazında en üst seviyeye ulaşırsa da G0 (dinleme) fazı dışında bütün fazlarda ekspresyon göstermektedir. Teorik olarak Ki-67 ekspresyonunu gösteren bütün tümörler proliferasyon aşamasındadırlar. Bu nedenle Ki-67 indeksi proliferasyonun çok hassas bir belirteci haline gelmiştir. Ayrıca Ki-67 indeksinin prognoz üzerinde önemli etkisi olduğu kanıtlanmıştır (38). Fosfohiston H3 (PHH-3) son zamanlarda alternatif bir proliferasyon indeksi olarak önerilmektedir. Histon-3, geç G2 V ve M fazında fosforile edilmekte ve mitoz spesifik olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan iki çalışmada PHH-3 ün GEP-NET'lerde kullanımı araştırılmış her iki çalışmada da mitotik indeksten üstün ancak Ki-67 ile korelasyon gösterdiği

kanıtlanmıştır. Ayrıca Ki-67 indeksine göre mitoz fazına daha spesifik ve daha kısa sürede değerlendirme sağlamaktadır (9).

2.4.3. Gradelendirme

Esas olarak NET'ler için iki önemli prognostik indeks bulunmaktadır. Bunlar; proliferatif indeks ve nekroz olup olmamasıdır. Tüm NET'lerde bu faktörlere bakılmakla beraber tümörün lokalizasyonuna göre sınıflandırma kuralları değişiklik göstermektedir. İstisna olarak GEP-NET'ler, tümör boyutundan, yaygınlığından ve primerinden bağımsız olarak 10 BBA'da mitoz sayısı ve Ki-67 proliferasyon indeksine göre gradelendirilir (3). Mitoz sayısı için en az 50 BBA (1 BBA=2 mm²) incelenmelidir. Ki-67 için ise en az 500-2000 hücre değerlendirilmelidir. Grade 1 NET'ler düşük proliferatif aktiviteye sahip olup Ki-67 indeksi <2% ve/veya mitoz sayısı 2/10 BBA, grade 2 NET'lerde Ki-67 indeksi %3-20 ve mitoz sayısı 2-20/10 BBA arasındadır. Kötü diferansiyel, küçük ve büyük hücreli grade 3 NET'lerde Ki-67 indeksi >20% ve/veya mitoz sayısı >20/10 BBA'dır (3, 27, 30). Sonuç olarak Ki-67 indeksi önemli bir prognostik değişken olup NET'ler için önemli bir gradelendirme parametresidir (31).

2.5. Semptom ve Bulgular

NET'ler buldukları bölgeye ve gösterdikleri fonksiyona göre semptom gösterirler. Timik yerleşimli NET'lerde semptomlar genelde basıya sekonder olmakla beraber bazen ACTH ve büyüme hormon salgılatıcı hormon salgılayarak (GHRH) ektoptik Cushing sendromu, ektoptik akromegali gibi sendromlarla karşımıza çıkabilmektedirler (41). Bronkopulmoner NET'ler genellikle öksürük, hemoptizi, bronşiyal obstrüksiyona bağlı pnömoni, atelektazi ve plöretik ağrı gibi semptomlar ile karşımıza çıkmaktadırlar (42). Özofagus kaynaklı NET'ler nadir görülmekle birlikte özofagogastroduodenoskopi sırasında insidental tespit edilebilmektedirler. En sık disfaji görülmekle beraber karın ağrısı, melena, kilo kaybı ve göğüs ağrısı da görülen semptomlar arasındadır. Diğer özofagus malignitelerinin de benzer semptomlar gösterdiği akılda tutulmalıdır (43). Mide yerleşimli NET'ler genelde tesadüfen veya multiple peptik ülserle sekonder karın ağrısı, sekretuar diyare, anemi, üst GİS kanama gibi spesifik olmayan semptomlar ile karşımıza çıkmaktadırlar.

Nadir de olsa bazen histamin salgılatarak tipik karsinoid sendromlu hastalara göre daha yoğun kaşıntı, döküntü ve flushing ile karakterize atipik karsinoid sendroma yol açabilmektedirler. Tip-1 ve tip-2 gastrik NET'ler genelde asemptomatik seyredip karsinoid sendroma yol açmazken tip-3 gastrik NET'lerin metastaz yapma kabiliyetleri bulunmakta ve atipik karsinoid sendroma yol açmaktadırlar (44). Pankreatik yerleşimli NET'ler fonksiyonel ve nonfonksiyonel olarak karşımıza çıkabilir. Yaklaşık %50 kadarı fonksiyonel olarak salgıladıkları biyoaktif aminlere bağlı olarak klinik semptomlara yol açmaktadırlar. En sık insülinomalar, bunu azalan sıra ile gastrinomalar, glukagonomalar, VIPomalar, somatostatinomalar ve diğer nadir tipler izlemektedir. Non fonksiyonel p-NET'ler ise insidental ya da tıkanma sarılığı, ağrı ve karaciğer metastazı gibi lokal bası semptomları ile karşımıza çıkmaktadırlar (45).

İnce bağırsak NET'leri genellikle asemptomatik seyredip genellikle son evrede tanı almaktadırlar. En sık semptom genellikle tümör/lenf nodu metastazı ya da mezenterde fibrozise sekonder mezenter iskemisine bağlı spesifik olmayan karın ağrısıdır. Hastalar tekrarlayan parsiyel bağırsak tıkanıklığı veya acil cerrahi gerektiren tam tıkanma ile karakterize olan epizodik, kramplı karın ağrısı şikayeti ile başvurumaktadırlar. Yapılan çalışmalarda ince bağırsak NET'leri olan hastaların yaklaşık yarısında obstrüktif semptomlar tespit edilmiştir (46).

Kolonik NET'lerde semptomlar genellikle karın ağrısı, iştahsızlık, kilo kaybı ve kabızlık şeklindedir. Tümör boyutu 2 cm'den büyük olan vakaların 2/3'ünde uzak metastaz raporlanmıştır (47). Rektal NET'ler genellikle asemptomatik olup genellikle insidental tespit edilirler. Boyut olarak genellikle küçüktürler. Semptomatik olan hastalar genelde rektal kanama, ağrı ya da kabızlık ile başvurumaktadırlar (47).

Tablo 5. NET'lerde klinik prezentasyon, sendrom, tümör tipi, lokalizasyonu ve hormonları (35)

Prezentasyon	Sendrom	Tümör Tipi	Lokalizasyon	Hormonlar
Flushing	Karsinoid	Karsinoid	Gastrik, orta bağırsak, ön bağırsak, pankreas adrenal medulla	Serotonin, substans-p, PP VIP, CGRP
Diyare	Karsinoid	Karsinoid	Gastrik, orta bağırsak, ön bağırsak, pankreas Adrenal medulla	Serotonin, substans-p, PP VIP, CGRP
	Vermer-morrison sendrom (WDHHA, pankreatik kolera)	VIPoma	Pankreas, mast hücreleri	VIP
	ZE	Gastrinoma	Pankreas, duodenum	Gastrin
	MTC	Medullar karsinom	Tiroid, pankreas	Kalsitonin
	PP	PPoma	Pankreas	PP
Diyare/steatore	Somatostatinoma	Pankreas Nörofibromat ozis	Pankreas, duodenum Gis kanama	Somatostatin
Wheezing	Karsinoid	Karsinoid	Bağırsak, pankreas , akciğer	Sertonin, substans-p CgA
Dispepsi, ülser, endoskopide düşük pH	ZE	Gastrinoma	Pankreas (%85) Duodenum (%15)	Gastrin
Hipoglisemi	Whipple triadı	İnsülinoma	Pankreas	İnsülin
		Sarkomalar	Retroperitoneal	IGF/bağlayıcı protein
		Hepatomoa	Karaciğer	IGF
Dermatit	Sweet's Sendromu	Glukagonoma	Pankreas	Glukagon
	Pellegra	Karsinoid	Midgur	Serotonin
Demans	Sweet's Sendromu	Glukagonoma	Pankreas	Glukagon
Diyabet	Glukagonoma	Glukagonoma	Pankreas	Glukagon
	Somatostatin	Somatostatino ma	Pankreas	Somatostatin
Derin ven trombozu	Somatostatin	Somatostatino ma	Pankreas	Somatostatin
Steatore	Somatostatin	Somatostatino ma	Pankreas	Somatostatin
Kolelitiazis/nörofibromat ozis	Somatostatin	Somatostatino ma	Pankreas	Somatostatin
Sessiz/karaciğer metastazi	PPoma	PPoma	Pankreas	PP
Akromegali/gigantizm	Akromegali	Nöroendokrin tümör	Pankreas	GHRH
Cushing's	Cushing's	Nöroendokrin tümör	Pankreas	ACTH/CRF
Anoreksi, bulantı, kusma	Hiperkalsemi	Nöroendokrin tümör	Pankreas	PTHRP
Konstipasyon, karın ağrısı		VIPoma	Pankreas	VIP
Pigmentasyon		Nöroendokrin Tümör	Pankreas	VIP
Dumping, senkop, taşikardi, hipotansiyon, hiperaktif bağırsak sesi, diyare, terleme, mental konfüzyon	Postgastrektomi	Bilinmiyor	Mide Duodenum	Osmolarite İnsülin GLP

PP: Pankreatik Polipeptid, VIP: Vazoaktif İntestinal Peptid, WDHHA: Sulu diyare, hipokalemi, aklohidri, ZE: Zollinger ellison, MTC: Medullar tiroid kanseri, IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü, GHRH: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon ACTH: Adrenokortikotropik hormon CRF: CRH salgılatıcı faktör PTHRP: Parathormon salgılatıcı peptid CGRP: Kalsitonin gen ilişkili peptid GLP: Glukagon benzeri peptid

2.5.1. Karsinoid Sendrom

Karsinoid sendrom, karsinoid tümörü olan hastaların %10'undan daha azında görülmektedir. İleum ve jejunum orjinli tümörler yaygın görülmele beraber bronş ve over kaynaklı diğer serotonin salgılayan NET'ler de karsinoidler olarak karşımıza çıkmaktadırlar.

Rektum kaynaklı NET'lerde yaygın metastaz yok ise karsinoid sendrom nadiren görülmektedir. Karsinoid sendromlarda semptomlar genellikle epizodik olarak karşımıza çıkmaktadır. Semptomların başlangıcı ile NET tanısı konulma arasındaki geçen süre yaklaşık olarak ortalama 9 yıl civarındadır. Çalışmalardaki pik yaşı ise 6. ve 7. dekat olarak gösterilmiştir. Karsinoid sendrom semptomları; flushing (%90-100), diyare (%70-80), tipik olarak triküspit kapak hastalıkları ile seyreden kalp hastalıkları (%60-80), abdominal ağrı (%40), telenjektazi (%25), bronkokonstrüksiyon, wheezing (%20), ödem (%20), siyanoz (%15), artropati (%13), pellegra (%10), miyopati (%7) olarak görülmektedir. Karsinoid sendromlu hastalarda intraoperatif veya postoperatif dönemde ciddi hipotansiyon, taşikardi, aritmi, wheezing, bronkospazm, flushing ve santral sinir sistemi anormallikleri ile karakterize tabloya karsinoid kriz adı verilmektedir. Karsinoid kriz tedavisinde octreotid kullanılmaktadır (5,14,35,36).

2.6. Lokalizasyonlarına Göre NET'ler

Tablo 6. Embriyolojik Lokalizasyonlarına Göre NET'lerin Sıklığı ve Metastaz Yüzdesi (35)

	Lokalizasyon	Tümör yüzdesi (%)	Metastaz yüzdesi (%)
Ön bağırsak	Mide	38	31
	Duodenum	21	33
	Akciğer	32,5	27
Orta bağırsak	Jejunum	2,3	70
	İleum	17,6	70
	Apendiks	7,6	35
	Kolon	6,3	71
Arka bağırsak	Kolon ve rektum	10	14

2.6.1. Ön bağırsak

2.6.1.1. Timik yerleşimli NET'ler

Timik yerleşimli NET'ler oldukça nadir görülmekte olup tüm ön mediasten kitlelerinin %5'ini, timus kaynaklı tümörlerin %2-5'ini oluşturmaktadır (32). Timik NET'ler tüm karsinoid tümörlerin %0,4'ünü oluşturur. Yıllık insidansı 2/10.000.000'dur. Timik NET hastalarının yaklaşık %20'si MEN-1'e sahipken, MEN-1'i olan hastaların yaklaşık %5 kadarında timik NET görülmektedir (15, 33-36). Altıncı dekatta ve erkeklerde daha sık (3:1) görülmektedir. Çoğu zaman asemptomatik olmakla beraber yaklaşık 1/3'ü ön mediastene yönelik yapılan görüntülemelerin sonucunda insidental tespit edilmekte ve tanı anında genelde uzak metastazlar görülmektedir (16, 32). İleri evrede tümörün bası etkisine bağlı olarak öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, vena kava superior sendromu, rekürren larengeal sinir basısına bağlı ses kısıklığı ve mediastinal yapıların destrüksiyonu gibi klinik bulgular görülebilmektedir. Timik NET'ler ektopik Cushing sendromu, ektopik akromegali, uygunsuz ADH (antidiüretik hormon) sendromuna neden olabilirler. Timik NET'li hastaların prognozu oldukça kötüdür. Evre ve tam cerrahi rezeksiyon en önemli prognostik faktörlerdir. 5 yıllık sağkalım düşük gradeli NET'lerde %50 iken yüksek gradeli olanlarda neredeyse %0 olarak rapor edilmektedir (27, 28, 33-37).

2.6.1.2. Bronkopulmoner yerleşimli NET'ler

Akciğer yerleşimli NET'ler tipik karsinoid, atipik karsinoid, büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK) ve küçük hücreli akciğer kanserine (KHAK) kadar değişken seyir gösteren oldukça heterojen bir malignite grubudur (38). Akciğer NET'lerinin insidansı 1973 yılında 0,3/100.000 iken, 2004 yılında yıllık insidansı 1,35/100.000 olarak tahmin edilmektedir (34). Kadınlarda ve siyah ırkta insidansı daha fazladır. Pulmoner NET'ler tüm akciğer malignitelerinin %1-2'sini, tüm NET'lerin %20-30'unu oluşturmaktadır (34). Pulmoner NET'lerin alt tiplerinde ise en yaygın KHAK (%20), BHNEK (%3), tipik karsinoid (%2), atipik karsinoid (%0,2) görülmektedir. Karsinoid tümör insidansının son 30 yılda artmış olması görüntüleme tekniklerinin artan kullanımına bağlanmaktadır (8, 39). Sigara

kullanımının pulmoner NET'ler için risk faktörü olduğu raporlanmıştır. Travis ve ark. tarafından 200 bronşiyal NET hastası üzerinde yapılan bir çalışmada; tipik karsinoidler için 5-10 yıllık sağkalım oranları %87 olarak gösterilmişken, atipik karsinoidler için bu oran sırası ile %56 ve %37 olarak gösterilmiştir (40). Pulmoner NET'ler çoğu zaman sporadik olmakla birlikte MEN-1'in komponenti olarak da karşımıza çıkabilmektedir (34). Bronşiyal NET'lerin yaklaşık %60-70 kadarı santral yerleşimli olup ana, lobar ve segmental bronşları içermektedirler ve bunların %90 kadarı semptomatiktir (33). Akciğer NET'leri genellikle klinik olarak bronşiyal obstruksiyona bağlı tekrarlayan pnömoni, ateş, plöretik göğüs ağrısı, öksürük, wheezing, dispne, hemoptizi, atelektazi gibi tümörün lokal veya sistemik etkilerinin semptomları ile kendilerini göstermektedirler. Periferik yerleşimli NET'ler ise asemptomatik seyretmekte ve genellikle insidental saptanmaktadır. Erkeklerde ve sigara içme öyküsü olanlarda daha sık görülmektedirler (2). Karsinoid sendrom nadiren görülmektedir (8). Ektopik ACTH salgınımına bağlı ektopik Cushing sendromu vakaların %2 'sinde görülürken, Cushing sendromlu hastaların <%1'inden azında pulmoner NET görülmektedir. Ektopik Cushing sendromunun en sık nedeni pulmoner NET'lerdir. Karsinoidlerle ilişkili diğer nadir görülen durumlar ise akromegali, hiperkalsemi ve hipoglisemi sayılabilmektedir (41).

Tablo 7. Bronkopulmoner NET'lerin Klasifikasyonu ve Tanı Kriterleri (56,57)

Histolojik tip	Grade	Nekroz	Mitotik indeks	Ki-67 proliferasyon indeksi
Tipik karsinoid	Düşük	Yok	<2/10 BBA	%5
Atipik karsinoid	Orta	Fokal pozitif	2-9/10 BBA	%20
BHNEK	Yüksek	Geniş pozitif	9/10 BBA	%40-80
KHAK	Yüksek	Geniş pozitif	50/10 BAA	%50-100
BBA: Büyük büyütme alanı, BHNEK: Büyük hücreli nöroendokrin karsinom, KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri				

Tipik karsinoidler BHNEK ve KHAK'lere göre daha genç yaşta görülmekle beraber cinsiyetten bağımsız, sigara ile ilişkisi olmayan tümörlerdir. Atipik karsinoidler, BHNEK ve KHAK'lere göre genel sağkalım oranı daha iyi olan tümörlerdir. Nadiren toraks dışı metastaz yapmaktadırlar. Ayrıca moleküler olarak p53 ve retinoblastom

gibi onkogenler eksprese etmedikleri gösterilmiştir. Atipik karsinoidler, mitoz ve nekroz varlığı ile tipiklerden, mitoz varlığı ile BHNEK ve KHAK'lerden ayırtedilmektedirler. BHNEK, daha ileri yaşta, sigara içen ve ağırlıklı olarak erkeklerde görülmektedir. KHAK'ler ise klinik olarak BHNEK hastalarına benzer olup genetik değişikliğin en sık görüldüğü pulmoner NET'lerdir. Prognozu oldukça kötü olarak raporlanmıştır (56). Tipik karsinoidlerin prognozu iyi olup 5 yıllık sağkalım oranı %87-90 olarak gösterilmiş olmakla beraber radikal rezeksiyonlardan yıllar sonra da metastazlar gözlenebilmektedir. Bu nedenle 15 yıllık gibi uzun bir dönem takibe alınmaları önerilmektedir. Atipik karsinoidler ise orta ve kötü prognosa sahip olup, 5 yıllık sağkalım oranları %44-78 arası rapor edilmiştir. KHNEK (küçük hücreli nöreoendokrin karsinom)'ler için beş yıllık sağkalım oranı %15-57 arası iken KHAK'ler için ise yaklaşık %5 olarak gösterilmiştir (57).

2.6.1.3. Özefagus yerleşimli NET

Özefagusun NET'leri çok nadir görülmektedir. Tüm özefagus malignitelerinin %0,4-2'sini oluştururlar. Özefagus kaynaklı NET'ler, tüm NET'lerin yaklaşık %0,04'ünü, tüm GİS-NET'lerinin ise %0,04-4,6'sını oluşturmaktadır. Coğrafik farklılık göstermekle beraber özefagus NET'lerinin %0,05-7,6 arası görüldüğü tahmin edilmektedir. Ayrıca Güneydoğu Asya ülkelerinde insidansı daha yüksektir (58). Özofageal NET'ler en sık orta ve alt özefagusta yerleşim gösterirler. En sık erkeklerde ve 6-7. dekatta görülmektedir. Özefagus NET'leri iyi diferansiye, kötü diferansiye ve miks adenonöroendokrin karsinom olmak üzere üçe ayrılmaktadır. Histolojik olarak özofageal NET'ler tipik karsinoid, atipik karsinoid, büyük hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom ve kombine olan adenonöroendokrin karsinom olarak alt tiplere ayrılmaktadır. 2010 DSÖ sınıflandırmasına göre özefagus NET'leri; düşük gradeli NET (G1, Ki-67<%3), orta gradeli NET (G2, Ki-67 %3–20) ve yüksek gradeli NET (G3, Ki-67>%20) olarak sınıflandırılmıştır. Endoskopide genellikle tek lezyon şeklinde, bazen de ülser veya mantar kitlesi görünümü sergilemekte ve özefagus duvarını infiltre etmektedirler. En sık semptom disfaji olup odinofaji, reflü, kilo kaybı, epigastrik ağrı, göğüs ağrısı, dispepsi, iştahsızlık, ses kısıklığı, boyunda kitle gibi müphem klinik tablo ile de karşımıza çıkabilmektedirler. Vakaların sadece %3,8'i tipik karsinoid sendrom kliniği ile gösterir. Prognoz lenf nodu metastazı ve

lenfovasküler invazyon ile yakından ilişkilidir. Mitotik indeks ve Ki-67 proliferatif indeksleri de önemli prognostik parametrelerdir. Ancak hastaların tanı anında ne yazık ki çoğu metastatik olup prognoz oldukça kötüdür (43, 58-60).

2.6.1.4. Mide yerleşimli NET'ler

Gastrik NET'ler (g-NET) de tüm NET'ler gibi nadir görülen neoplazmlardır. Bununla birlikte son yıllarda artan görüntüleme ve girişimsel tekniklerin artması ile birlikte insidansı giderek artmaktadır. G-NET'ler tüm gastrik malignitelerinin %0,5'ini, gastrointestinal sistem malign tümörlerinin %2'sini ve tüm karsinoid tümörlerin %7'sini oluşturmaktadır (42). SEER verilerine göre;1973-2012 arasındaki g-NET'lerin insidansının 0,5/100.000 olduğu gösterilmiştir (43). Yine İngiltere'de yapılan bir başka çalışmada 2000-2006 yılları arasındaki verilere göre g-NET'lerin görülme sıklığı erkeklerde 0,16/100.000 olarak gösterilmişken, kadınlarda 0,15/100.000 olarak gösterilmiş ve 1995 yılındaki verilere göre erkeklerde 23 kat, kadınlarda 47 kat artış olduğu tespit edilmiştir (44). Gastrik NET'ler 4 alt tipe ayrılmaktadır. Tip 1 ve tip 2 kronik hipergastrinemiye bağlı olarak gelişirken, tip 3 g-NET'ler ise gastrik patolojiden bağımsız olarak ortaya çıkmakta ve gastrin düzeyleri normal tespit edilen sporadik vakalardır (19, 34). Tip 4 ise bütün tipler arasında en az görüleni olup genelde 60 yaş üstü erkeklerde daha sık görülmektedir (42).

Tip 1 tümörler tüm g-NET'lerin yaklaşık %80'nini oluşturmakta ve kadınlarda daha sık görülmektedir. Kronik atrofik gastrit, pernisiyöz anemi, vitamin B12 eksikliği, vagotomi, kronik asit baskılayıcı tedaviler gibi faktörlere sahip olan aklohidri durumlarında, hipoasidite veya asit sekresyonunun yokluğuna bağlı olarak gastrin yüksekliği sonucunda karşımıza çıkmaktadırlar. Biyokimyasal olarak genellikle yüksek mide pH'i, yüksek gastrin, histamin ve CgA düzeylerine sahiptirler (11, 36, 44). Klinik olarak genelde epigastrik ağrı, bulantı ve kusma ile kendini gösterirler. Tip 1 g-NET'ler genellikle yapılan üst gastrointestinal endoskopiler sonucunda midenin korpus veya fundusunda mukoza ve submukozda yerleşimli subsantimetrik, ortası çukurumsu yuvarlak polipoid kitleler şeklinde tespit edilmektedirler (34). Endoskopik ultrasonografi (EUS) ile lamina propria veya submukozada düzenli kenarlı izoekoik veya hipoekoik görünüm veren lezyonlar olarak da görüntü vermektedirler. Vakaların %2'sinde meydana gelen uzak metastazları saptamak için

bilgisayar tomografi (BT) veya MRI yapılması önerilmektedir. Tedavide lezyonun boyutu önem taşımakta olup <1cm boyutlu lezyonlarda polipektomi, endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR), endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) gibi endoskopik işlemler uygulanırken, >1 cm boyutlu lezyonlara yönelik gastrin kaynağını ortadan kaldırmak için gastrik antrektomi düşünülebilir. Ancak bütün NEK'ler radikal gastrektomi ile tedavi edilmelidir. Prognoz oldukça iyi olup 5 yıllık sağkalım %100'e yakındır. Endoskopik rezeksiyon veya ameliyatı takiben 6 ayda bir endoskopi ile takip önerilmektedir (11, 20, 34, 36, 42).

Tip 2 tümörler tüm g-NET'lerin yaklaşık olarak %5-6'sını oluşturur. Tipik olarak MEN-1 ile ilişkili gastrinoma (Zollinger-Ellison Sendormu=ZES)) ve nadiren de sporadik olarak ortaya çıkmaktadırlar. Klinik olarak epigastrik ağrı, bulantı, kusma, ishal ve bazen tedaviye dirençli peptik ülser ile karşımıza çıkabilmektedirler (4, 11, 20, 34, 45). Endoskopik görünüm olarak midede 1-2 cm boyutunda multipl polipoid, mukoza ve submukoza ile sınırlı iyi diferansiye tümörlerdirler. Vakaların sadece %10-13'ünde metastaz raporlanmıştır. Tedavi seçenekleri cerrahi rezeksiyon veya agresif gastrektomiye içermektedir. Somatostatin analogu olan oktreotidin de serum gastrin düzeylerini azalttığına dair vaka düzeyinde çalışmalar olduğu gösterilmiştir. Tip 2 g-NET'lerin prognozu iyi olup 5 yıllık sağkalım oranı %70-90 arasında değişmektedir (3, 15, 42, 44, 46).

Tip 3 g-NET'ler tüm g-NET'lerin %15-20 kadarını oluşturmaktadır. Genellikle sporadik olup en sık 50 yaş üstü erkeklerde görülmektedir (7, 43). Boyutları genelde 2 cm'nin üstünde ve soliter lezyon şeklinde tespit edilirler (46). Genelde enterokromaffin benzeri hücre (ECL) hücrelerden kaynaklanırlar. Ancak hücrelerde hiperplazi gözlenmemekte olup gastrine bağımlı değildirler. Hastalar asemptomatik olmakla beraber semptomatik olan vakalarda karın ağrısı, kilo kaybı, GİS kanama, demir eksikliği anemisi (DEA) veya başlangıç semptomu olarak karaciğer metastazı ile karşımıza çıkabilmektedirler (42). Endoskopide midenin korpus ve fundusunda normal gastrik mukozada yerleşmiş polipoid, soliter görünümde, genelde >2 cm boyutlu lezyonlar olarak karşımıza çıkarlar. >%50 oranında lokal ve uzak metastaz potansiyeli olan, lenfatik veya duvar invazyonu sergileyebilen kötü diferansiyasyon ve yüksek Ki-67 indeksine sahip grade 3 tümörlerdir. Metastatik olmayan tip 3 g-

NET'lerin tedavisi cerrahi rezeksiyon (parsiyel veya total gastrektomi) ve lokal lenfadenektomidir. Metastatik vakalarda ise karsinoid sendrom varlığında somatostatin analogları, sistemik kemoterapiler (streptozosin, lökovorin ile 5-florourasil, siklofosfamid, doksorubisin, oksaplatin, dakarbazin), moleküler hedefli ajanlar (bevacizumab, sunitinib, sorafenib, everolimus), hedefe yönelik radyonüklid tedaviler (indium-DTPA-oktreotide, Lutetium-DOTA-Tyr3-oktreotide, Yttrium-DOTA-Tyr3-oktreotide), transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) ve karaciğer metastazı olanlarda radyofrekans ablasyon (RF) tedavi seçenekleridir. Tip 3 g-NET'lerin prognozu kötü olup 5 yıllık sağkalımın %35 olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda %5 oranında gastrik adenokarsinomların da eşlik ettiği gösterilmiştir (7, 11, 42, 47, 48).

Tip 4 g-NET'ler tüm g-NET'ler içerisinde en nadir görülen tip olup 60 yaş ve üstü erkeklerde sık görülmektedir. ECL hücre kökenli olmayıp gastrinden bağımsız olarak gelişmektedir. Vakaların 1/3'ünde hipergastrinemi görülmekte ve vakaların %82'sinde kronik atrofik gastrit bulunmaktadır. Klinik olarak hastalar; kanama, dispepsi, DEA ve kilo kaybı ile başvurmaktadır. Endoskopide midenin herhangi bir yerinde polipoid görünümde >4 cm boyutlu tümörler olarak tespit edilirler. Tip 4 g-NET'lerin tanı anında çoğunlukla lenf nodu ve karaciğer metastazı bulunmaktadır. Histolojik olarak genellikle vasküler invazyon, lenfatik invazyon ve derin invazyon göstermektedirler. İmmünohistokimyasal olarak CgA negatif iken, NSE ve sinaptofizin ile güçlü pozitif boyanmaktadırlar. Tedavide lokalize tip g-NET'lere yönelik parsiyel/total gastrektomiye ek olarak bölgesel lenfadenektomi ve adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Metastatik tip 4 g-NET'ler için ilk seçenek sisplatin bazlı (sisplatin+platinol) kemoterapilerdir. Sisplatin bazlı tedavinin başarısız olduğu durumlarda FOLFOX (folinik asit, florourasil ve oksaliplatin) ve FOLFIRI (folinik asit, florourasil ve irinotekan) kemoterapileri tedavi seçenekleri olarak kabul görmektedirler. Tip 4 g-NET'lerin prognozu oldukça kötü olup ortalama sağkalım ise 6,5-14,9 ay arasında değişmektedir (42, 43).

Tablo 8. Mide NET'lerinin Klinik, Histolojik ve Prognostik Özellikleri (34, 44, 61)

	Tip 1	Tip 2	Tip 3	Tip 4
Gastrik NET yüzdesi	%70-80	%5-6	%15-20	Çok nadir
Köken aldığı hücre	ECL	ECL	Çoğunlukla ECL	ECL dışı hücrelerden
Eşlikeden otoimmün hastalıkları	Otoimmün poliglandular sendrom (OPS)	MEN-1, ZES		
Tümör lokalizasyonu	Gastrik korpus, fundus	Gastrik korpus, fundus	Midenin herhangi bir yerinden	Midenin herhangi bir yerinden
Serum Gastrin düzeyi	Hipergastrinemi	Hipergastrinemi	Normogastrinemi	1/3'ünde Hipergastrinemi
Gastrik pH	Yüksek	Düşük	Normal	Normal
Gastrik mukoza	Atrofik	Hipertrofik	Normal mukoza	Çoğunluklaatrofiktir ancak hipertrofik de olabilir
Endoskopik görünüm	Subsantimetrik, multipl polipoid lezyon	Multipl polipoid lezyonlar	Soliter polipoid lezyon	Polipoid lezyon
Tümör çapı	<1 cm	1-2 cm	>2cm	>4 cm
Karaciğer metastazi	%2-5	%10	%22-75	%100'e yakın
Lenf nodu metastazi	%5-10	%10-20	%50-100	%100'e yakın
Tedavi	Polipektomi, EMR, ESD, gastrik wedge rezeksiyonu, gastrik antrektomi	Gastrinomanın cerrahi rezeksiyonu, Agresif gastrektomi	Parsiyel veya total gastrektomi, lokal lenfadenektomi, KT	Parsiyel veya total gastrektomi, lokal lenfadenektomi ve ardından adjuvan KT
Prognoz	Oldukça iyi	Çok iyi	Gastrik adenokarsinomlara benzer	Çok kötü

ECL: Enterokromaffin Benzeri Hücre, OPS: Otoimmün Poliglandular Sendrom, MEN-1: Multiple Endokrin Neoplazi, ZES: Zollinger-Ellison Sendromu, EMR: Endoskopik Mukozal Rezeksiyon, ESD: Endoskopik Submukozal Diseksiyon, KT: Kemoterapi

2.6.1.5. Pankreas yerleşimli NET

Pankreas yerleşimli NET'lerin insidansının 0,32-0,8/100.000 olduğu tahmin edilmektedir (49). Otopsi serilerinde ise bu oran %0,8-10 olarak bildirilmektedir. Pankreatik NET'ler tüm NET'lerin yaklaşık %6'sını, pankreas neoplazilerinin yaklaşık %1-2'sini oluşturmaktadır. En sık 3-6. dekatta görülmektedir. Bazı serilerde kadın /erkek oranı 1,8/2,6 olarak gösterilsede son çalışmalarda cinsiyet farkı olmadığı gösterilmiştir (8, 12, 47, 50, 51). Diffüz nöroendokrin hücrelerden kaynaklanan p-NET'ler klinik olarak nadir görülen heterojen pankreas neoplazileridir. Son 30 yıl içinde insidansında önemli ölçüde artış olduğu gösterilmiştir. Bu artışın önemli sebepleri arasında hekimlerin farkındalığının artması

ve artan görüntüleme teknikleri sayılmaktadır (51, 52). Pankreatik NET'ler çoğunlukla sporadik olarak görülmekte ancak %10-30 oranında MEN-1, MEN-4, NF-1, VHL, tuberosklerozis gibi herediter sendromlara da eşlik etmektedirler. Herediter sendromlarda fonksiyonel p-NET'lerin sıklığı artmaktadır (53). Gösterdikleri klinik tabloya göre p-NET'ler fonksiyonel ve nonfonksiyonel olarak ikiye ayrılmaktadır. Pankreatik NET'lerin yaklaşık %90'ı non-fonksiyonel iken %10'u fonksiyoneldir. Fonksiyone tümörler ise; insülin, gastrin, VIP, glukagon ve somatostatin gibi hormonlar veya peptitler salgılamakta ve salgıladıkları hormona spesifik klinik tablolar ile karşımıza çıkmaktadırlar (52). Fonksiyone p-NET'ler gösterdikleri klinik tablo ile karşımıza çıkarken, nonfonksiyone olanlar insidental olarak ya da kitle etkisi ve metastatik hastalık tablosu ile karşımıza çıkabilmektedir (53). Spesifik klinik sendromlarla seyreden fonksiyone p-NET'ler; insülinoma (%30-40), gastrinoma (%16-30), glukagonoma (<%10), VIPoma (<%10), somatostatinoma (<%5) ve PPoma olarak karşımıza çıkmaktadırlar (12, 19, 33, 47, 52, 53). Prognozu etkileyen faktörler; tümör boyutu, grade, TNM evresi, tedavi stratejileri ve hastanın performans durumudur (54). Pankreatik NET'ler tüm NET'ler arasında en kötü prognoza sahip olan tümörler olup 5 yıllık sağkalım oranı %27-43 arasında değişmektedir (8). Genel sağkalımın lokalize hastalıkta 40 yıl, regional hastalıkta 9 yıl ve uzak metastazı olanlarda 25 ay olduğu tahmin edilmektedir (49).

2.6.1.5.1. Non-fonksiyonel p-NET'ler

Non-fonksiyonel p-NET'ler tüm p-NET'lerin %60'ı, bazı çalışmalarda ise %40-90'ını oluşturur (49, 51). Sıklığı yaş ile artmakta olup en sık 6-7. dekatta görülmektedirler. Gelişmiş kesitsel tekniklerin ortaya çıkması ile beraber non-fonksiyonel NET'ler daha erken tanı almaktadırlar (55). Non-fonksiyonel p-NET'ler genellikle asemptomatik olup ancak hastaların bir kısmında kitle etkisinden ya da uzak metastaza bağlı semptomatik olabilirler (19). Non-fonksiyonel p-NET'ler, iyi huyludan agresif metastatik tabloya kadar geniş bir klinik yelpazeye sahiptirler (56). Non-fonksiyonel p-NET'ler CgA, PP, NSE, insan koryonik gonadotropin (hCG) subunitleri, grelin, nörotensin, kalsitonin gibi maddeler salgılamaktadırlar. Ancak bu hormonlar ve peptitlerin düzeyi düşük olması nedeniyle semptomatik klinik tabloya yol açmazlar (57). Non-fonksiyonel p-NET'lerde tümör önemli bir yüke ulaşmadan

asemptomatik seyretmekte bu nedenle geç evrede semptom göstermektedirler. Semptomlar genellikle kitle etkisine, lenf nodu metastazına veya uzak metastaza sekonder gelişmektedir. Semptomatik vakalarda sıklık sırasına göre en sık karın ağrısı (%35-78), kilo kaybı (%20-35), bulantı ve iştahsızlık (%45) görülürken, daha az sıklıkta sarılık (%17-50), intraabdominal hemoraji (%4-20) ve palpabl kitle ile karşımıza çıkabilmektedirler (58, 59). Beş yıllık sağkalım %44-63 arasında değişmektedir. Prognozu etkileyen en önemli faktör uzak metastaz olup diğer prognostik faktörler ise grade, hasta yaşı ve cerrahi sınır pozitifliği olarak görülmektedir (60).

2.6.1.5.2. Fonksiyonel p-NET'ler

2.6.1.5.2.1. Gastrinoma (ZES)

En sık görülen malign fonksiyonel p-NET olup insidansı 0,5-3/100.000 olarak bildirilmekle beraber insidansı giderek artmaktadır (61). Gastrin sekrete etmekte olup klinik olarak ZES'e neden olmaktadır. Genelde 20-50 yaş arasında görülmekte olup erkeklerde (%55) daha sıktır. Gastrinoma vakalarının %60 kadarı tanı anında metastaz yapmış olup prognozu kötü etkilemektedir. Gastrinomalar sporadik olabileceği gibi (%75-80), MEN-1 (%20-30) ile de ilişkili olabilmektedir (61). Tümörlerin %80-90 kadarı gastrinoma üçgeni denilen anatomik yapılardan köken almaktadır (61). Nadiren mide, peripankreatik lenf nodları, karaciğer, safra yolları, yumurtalıklar ve kalpten kaynaklandığı gibi, küçük hücreli akciğer kanseri ile de ilişkili olabilmektedir. Duodenal gastrinomalar genellikle multipl, boyutları <1 cm olup sporadik ZES'lerin %50-88'ini, MEN-1 ile ilişkili ZES'lerin %70-100'ünü oluşturmaktadır. Pankreastan kaynaklanan gastrinomalar duodenal olanlardan daha büyük olup pankreasın herhangi bir yerinden köken almakta ve bu tümörlerin %25'ini oluşturmaktadır. MEN-1 ile ilişkili gastrinomalar erken yaşta (10-30 yaş) ortaya çıkmaktadır. Yavaş büyüyen tümörler olan gastrinomaların yaklaşık %60'ı malign olup tanı anında metastatiktirler (20, 44, 61, 62). Semptomlar arasında en sık karın ağrısı ve ishal görülmektedir. Daha az sıklıkta görülen semptomlar ise; dispepsi gastroözofageal reflü, GİS kanama ve kilo kaybıdır. Tekrarlayan multipl duodenum ülseri ve diyaresi olan hastalar gastrinoma açısından dikkatle incelenmelidir. Peptik ülseri olan hastalarda yaklaşık %0,1-1 oranında ZES saptandığı raporlanmıştır (15,

45, 57, 61). Prognoz tümör rezeksiyonuna bağlı olarak değişmektedir. Tam rezeksiyon olanlarda %90'dan daha fazla iken tam rezeksiyon sağlanamayanlarda prognoz kötü olup 5 yıllık sağkalım %43, 10 yıllık sağkalım ise %25 olarak gösterilmiştir (61, 62). En kötü prognoz göstegesi uzak organ metastazı olup diğer kötü prognostik faktörler ise kontrolsüz asid hipersekresyonu, kadın cinsiyet, sporadik form, semptomlar ile tanı arasındaki zaman aralığının kısa olması, yüksek gastrin düzeyleri, primer tümör boyutunun büyük olması (1-3 cm), tümörün pankreas kaynaklı olması, gastrinoma ile beraber ektopik ACTH sekresyonunun olması, kemik metastazı olması, anjioinvazyon ve perinöral infiltrasyon olmasıdır (62).

2.6.1.5.2.2. İnsülinoma

İnsülinomalar en sık fonksiyonel p-NET'ler olup pankreas endokrin neoplazilerinin %1-2'sini oluşturmaktadır. İnsidansı 1-4/100.000 olarak raporlanmaktadır. Başvuru anındaki ortanca yaş 47 (8-82) olup, kadın erkek oranı ise 1,4/1'dir. İnsülinomaların neredeyse tümü intrapancreatiktir (63, 64). MEN-1 ile ilişkili vakalar daha erken yaşta karşımıza çıkar ve sporadik insülinomalara göre multilpl lezyon şeklindedir. Cerrahi sonrası rekürrens oranlarının daha fazla olduğu raporlanmıştır (34, 65). İnsülinomalar tipik olarak Whipple triadı olarak adlandırılan hipoglisemi (plazma glukoz düzeyi <50 mg/ dl), hipoglisemi semptomları (halsizlik, terleme, çarpıntı, konfüzyon) ve glukoz alımı ile düzelen klinik tablo ile karşımıza çıkmaktadır (52, 65). Hipoglisemiye bağlı adrenerjik ve nöroglükopenik belirtiler gözlenir (57, 65). Semptomlar genellikle uzamış açlık ve egzersiz sonrası ortaya çıkmakta, nadir de olsa post-prandiyal dönemde de görülebilmektedir. Hastaların 12 saat açlık sonrası 1/3'ünde, 24 saat açlık sonrası %80'inde hipoglisemi gelişebilmektedir. Bununla birlikte asemptomatik vakalarda uzun açlık (72 saat) testi altın standart olup %100'e yakın tanı koydurmaktadır. Plazma glukoz düzeyi 50 mg/dl'nin altına düştüğünde test sonlandırılmalıdır (4). İnsülinomalar %90-95 benign tümörler olup cerrahi kür oranı %95-100 arasındadır (5). Lezyonların %90'ı <2 cm olup, %50 hastada ise <1,3 cm'dir. Çoğu benign olarak karşımıza çıkarken %10 oranında malignite riski taşımaktadırlar. Başarılı cerrahi rezeksiyon sonrası 10 yıllık sağkalım %88 oranındadır (64). Prognoz hastalığın evresine göre değişmektedir. Lokal hastalıkta pankreatik rezeksiyon ve lenfadenektomi önerilmektedir (64). Metastatik

hastalıkta çeşitli tedavi protokollerine rağmen 2 yıllık sağkalımın düşük olduğu gösterilmiştir (64, 65).

Table 9. p-NET sendromları (45)

	Salgılanan peptid	İnsidans (yeni vaka/10 ⁵ /yıl)	Tümör lokalizasyonu	Malignensi (%)	MEN-1 ilişkisi (%)	Semptom ve bulgular
A. Sık görülen p-NET sendromları						
İnsülinoma	İnsülin	1-3	Pankreas (>%99)	<10	4-5	Hipoglisemi semptomları (%100)
Zollinger-Ellison Sendromu	Gastrin	0,5-2	Duodenum (%70) Pankreas (%25) Diğer (%5)	60-90	20-25	Ağrı (%79-100) Diyare (%30-75) Özefageal (%31-56)
B. Nadir görülen p-NET sendromları						
VIPoma	Vazoaktif intestinal peptid	0,05-0,2	Pankreas (%90) Diğer (%10 nöral, adrenal, periganlionik)	40-70	6	Diyare (%90-100) Hipokalemi (%80-100) Dehidratasyon (%83)
Glukagonoma	Glukagon	0,01-0,1	Pankreas (%100)	50-80	1-20	Döküntü (%67-90) Glukoz intoleransı (%38-87) Kilo kaybı (%66-96)
Somatostatino ma	Somatostatin	Nadir	Pankreas (%55) Duodenum/ Jejunum (%44)	>70	45	Diabetes mellitus (%63-90) Kolelitiazis (%65-90) Diyare (%35-90)
GRHoma	Growth hormon realising hormon	Bilinmiyor	Pankreas (%30) Akciğer (%54) Jejunum (%7) Diğer (%13)	>60	16	Akromegali (%100)
ACTHoma	ACTH	Nadir	Pankreas (ektopik Cushing %4-16)	>95	Nadir	Cushing's sendromu (%100)
Karsinoid sendrom yapan p-NET	Serotonin, taşikinin	Nadir	Pankreas (tüm karsinoidlerin <%1)	60-88	Nadir	Karsinoid sendrom
Hiperkalsemi yapan p-NET (PTHrpom)	PTHrp, diğerleri bilinmiyor	Nadir	Pankreas	84	Nadir	Hepatik metastatza bağlı karın ağrısı, hiperkalsemi semptomları
Muhtemel nadir p-NET sendromları (vaka bildirimleri)						
Kalsitonin salgılayan p-NET	Kalsitonin	Nadir	Pankreas	>80	16	Diyare (50%)
Renin salgılayan p-NET	Renin	Nadir	Pankreas	Bilinmiyor	Yok	Hipertansiyon
Luteinizan hormon salgılayan p-NET	LH	Nadir	Pankreas	Bilinmiyor	Yok	Anovulasyon Virilizasyon (kadın) Libido kaybı (erkek)
Eritropoetin salgılayan p-NET	Eritropoetin	Nadir	Pankreas	100	Yok	Polisitemi
İnterferon salgılayan p-NET	İnsulin-like growth factor II	Nadir	Pankreas	Bilinmiyor	Yok	Hipoglisemi

2.6.1.5.2.3. Nadir fonksiyonel p-NET'ler

Pankreas veya pankreas dışı görülebilen spesifik hormon salgılayabilen ve tüm p-NET'lerin %10'dan daha azını oluşturan nadir görülen tümörlerdir. Cinsiyet farkı

olmayıp ortalama pik yaşı 50-55 yaşdır (45, 57). Salgıladıkları hormonlara göre semptomları değişkenlik göstermektedir. Glukagonoma; dermatit (nekrolitik migratuar eritem), diyare, derin ven trombozu, depresyon (4D sendromu), ağrılı glossit, angular stomatit, normokrom normositik anemi, kilo kaybı, ılımlı diabetes mellitus ve hipoaminoasidemi ile karşımıza çıkmaktadır (36, 45). VIPoma; diyare, hipokalemi ve aklohidri ile karşımıza çıkarken, somatostatinomada ise diabetes mellitus, ishal, steatore, safra taşı, hipoklorhidri ve kilo kaybı gözlenmektedir (34, 36, 45). Pankreas kaynaklı olanlarda %40-90 oranında başvuru anında karaciğer metastazı izlenmekte olup 5 yıllık sağkalım %29-45 olarak bildirilmektedir (20, 45, 66).

2.6.1.6. Duodenum yerleşimli NET'ler

Duodenum kaynaklı NET'ler oldukça nadir görülen tümörlerdir. Tüm GİS tümörlerinin %2-3'ünü oluşturmaktadırlar. SEER verilerine göre insidansı 0,19/100.000'dir. Erkek cinsiyette daha baskın olduğu görülmektedir. Duodenal NET'lerin %90'ı duodenumun birinci ve ikinci kısmından kaynaklanmaktadır (44, 67, 68). Periampular bölge NET'lerinin NF-1 ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Duodenal NET'lerin yaklaşık %10'u multipl olarak karşımıza çıkmakta olup MEN-1 ile birlikteliği akılda tutulmalıdır (44, 67, 68). Histopatolojik olarak %50-75'i G1 NET, %25-50'si G2 NET ve <%3'ü ise G3 NEK olarak raporlanmaktadır (5, 44). Duodenal NET'lerin; %19-27'si non-fonksiyonel, %2'si duodenal gangliositik paragangliomalar, <%3'ü yüksek gradeli kötü diferansiye duodenal NEK, %50-60'ı duodenal gastrinoma ve %15'i duodenal olarak 5 farklı alt tipe ayrılmaktadırlar (44). Duodenal NET'li hastaların %90'ı asemptomatik olup insidental saptanmakta bazen de kitlenin büyüklüğüne bağlı mide çıkış obstruksiyonu sonucunda semptomla karşımıza çıkabilmektedirler. Geri kalan %10 oranında ZES ile ilişkili semptomlarla ve %3 oranında karsinoid sendrom kliniği ile karşımıza çıkmaktadırlar (44, 67, 68). Duodenal NET'lerin %75 oranında çapları <2 cm olup mukoza ve submukoza ile sınırlıdırlar. Tanı anında vakaların %40-60'ında lokal lenf nodu metastazı saptanırken, %10'unda karaciğer metastazı bildirilmektedir. İyi diferansiye duodenal NET'ler için 5 yıllık sağkalım %80-85 iken, iyi diferansiye NEK'ler için bu oran %75'dir (42, 44, 68).

2.6.2. Orta bağırsak

2.6.2.1. Jejunum ve ileum yerleşimli NET'ler

Tüm NET'lerin %21'ini, GİS-NET'lerinin %38'ini ve tüm ince bağırsak kanserlerinin %35'ini oluşturmaktadır. Yıllık insidansı SEER verilerine göre 0,28-0,8/100.000 vaka olarak bildirilmektedir (42, 69, 70). Pik yaşı 6-7. dekat olup erkek ve kadınlarda eşit oranda görülmektedir (69). Jejunioleal NET'lerin tümör boyutu genellikle >2 cm olup %40 oranında multisenterik olarak karşımıza çıkmaktadırlar. En sık gözlenen semptomlar nonspesifik karın ağrısı, inflamatuvar bağırsak hastalığını taklid eden diyare ve kilo kaybıdır. Jejunioleal NET'lerin yaklaşık %50'sinde desmoplastik reaksiyona sekonder mezenterik fibrozisin gözleendiği ve buna sekonder intestinal obstruksiyon geliştiği raporlanmaktadır. Fibrozise sekonder olarak vakaların %10'unda mezenterik iskemi görülmektedir. Ayrıca retroperitoneal fibrozis, obstruktif üropati ve hidronefrozis ile de karşımıza çıkabilmektedir (42, 69, 71). Tanı anında hastaların %70'inde muskularis propria invazyonu ve bölgesel lenf nodu metastazı izlenirken, %50'sinde karaciğer metastazı izlenmektedir. Metastaz riski tümör çapından bağımsız olarak karşımıza çıkmaktadır (42, 69). İnce bağırsak NET'leri için 5 yıllık sağkalım yaklaşık %60 oranında raporlanmaktadır (72). Sağkalım oranları hastalığın evresi ile korele olup 5 yıllık sağkalım oranı lokal ileri hastalıkta %80-100 iken, lokoregional hastalıkta %70-80 ve metastatik hastalıkta ise %35-80 arasında değişmektedir (73).

2.6.2.2. Apendiks yerleşimli NET'ler

Apendiks yerleşimli NET'ler apendiks neoplazmalarının en sık görülen tipi olup yaklaşık %60-88'ini oluşturmaktadır (74). İnsidansının 0,15-0,6/100.000 olduğu bildirilmekte ancak son yıllarda insidansı giderek artmaktadır. Ortalama tanı yaşı 38-51 olup kadın cinsiyette daha sık görülmektedir. Pedyatrik yaş grubunda da vakaların olduğu bildirilmektedir (71, 75, 76). İnsidental olarak apendektomi materyalinde 3-5/1.000 olduğu raporlanmaktadır. Tümörlerin çoğu (%70) apendiks uç kısmında submukozal yerleşim göstermekte olup genellikle asemptomatik seyretmektedirler. Sıklıkla apendektomi materyalinde saptanmaktadır. Çok az oranda (%10) apendiks tabanında yerleşim göstermekte olup obstruksiyon ve apandisit yol

açabilmektedir (42). Asemptomatik olanlar başka bir endikasyon nedeniyle yapılan görüntülemeler sonucunda ya da postapendektomi materyalinde saptanmaktadırlar. Nadiren semptom göstermekte ve semptomlar genellikle lokal olarak tümörün kitle etkisine bağlı obstruksiyon, karın ağrısı ve nadir de olsa metastatik olanlarda karsinoid sendrom kliniği ile karşımıza çıkmaktadırlar (42, 74-76). Prognozu etkileyen en önemli faktörler; lenf nodu metastazı, tümör çapı, invazyon derinliği ve tümörün evresidir (55). Lokal hastalıkta prognoz oldukça iyi olup 5 yıllık sağkalım oranı %95-100'e yakınken, lokoregional hastalıkta bu oran %85-100 ve metastatik hastalıkta %12-28 olarak bildirilmiştir (71, 75, 76).

2.6.3. Arka bağırsak

2.6.3.1. Kolon yerleşimli NET'ler

Kolonik NET'ler tüm NET'lerin yaklaşık %7,5'ini oluşturmaktadır. İnsidansı 0,3-1,1/100.000 vaka olarak bildirilmektedir (8, 74, 77). Ortalama görülme yaşı 7. dekat olup kadın/erkek oranı 2:1 olarak raporlanmıştır. Son 30 yılda kolonoskopik taramaların artışı ile beraber insidansında 10 kat artış olduğu bildirilmektedir. Kolonik NET'ler, kolonun Liberkün kriptlerinde bulunan Kulchitsky hücrelerinden veya enterokromaffin hücrelerinden kaynaklanmaktadırlar. Kolonik NET'lerin yaklaşık %70'i sağ kolonda özellikle de çekumdan köken almaktadırlar. Sağ kolonun çapı sol kolona göre daha büyük olduğundan NET boyutu büyüyene kadar asemptomatik seyreder. Tanı anında çapları yaklaşık 5 cm olup çoğunlukla lokal veya uzak metastaz saptanmaktadır. En sık karaciğer, lenf nodu ve peritona metastaz yapmaktadırlar. Semptomatik olanlar ise; kitle etkisi, tümör kaynaklı desmoplastik reaksiyon, diyare, karın ağrısı, GİS kanama ve kilo kaybı ile karşımıza çıkmaktadır. Kolonik NET'ler GİS-NET'leri arasında en kötü sağkalım oranına sahiptirler. Beş yıllık sağkalım lokalize hastalık için %76, lenf nodu tutulumu olduğunda %72 ve metastatik hastalıkta %32 olarak raporlanmaktadır (42, 71, 74).

2.6.3.2. Rektum yerleşimli NET'ler

Tüm NET'lerin %17'sini, GİS-NET'lerinin %27'sini ve tüm rektal neoplazmların %2'sini oluşturmaktadırlar (19, 71, 78, 79). İnsidansı giderek artmakta olan rektal

NET'ler son 30 yıl içinde 10 kat artış göstermiştir. İnsidansı 1/100.000 vakadır. Sıklığı erkek cinsiyette daha fazla olup 5-6. dekatta karşımıza çıkmaktadırlar. Çoğunlukla asemptomatik seyredip kolonoskopik tarama sırasında rastlantısal olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Anal kanaldan 8 cm uzaklıkta yaklaşık olarak 6 mm boyutunda polipoid, CgA varlığından dolayı genellikle sarı renkte görünen subepitelyal lezyonlar olarak görülmekte olup lipomlarla da karışabilme ihtimalleri olduğu akılda tutulmalıdır (42, 71). Semptomatik hastalarda; rektal kanama, rektal rahatsızlık, kaşıntı vebağırsak alışkanlığında değişiklikler gibi semptomlarla karşımıza çıkabilmektedirler. SEER verilerine göre %2-8 oranında metastaz saptanmış olup en çok metastaz bölgeleri ise kemik, karaciğer ve lenf nodlarıdır (42, 71). Yaklaşık %80-90 oranında <1 cm boyutlu submukoza ile sınırlı ve iyi prognoza sahip lezyonlardır. Tüm GİS-NET'ler arasında en iyi prognoza sahip olup 5 yıllık sağkalım %74-88 arasında değişmektedir (42, 79).

2.6.4. Primeri belli olmayan NET'ler

İnsidansı tam olarak bilinmemekle beraber primeri bilinmeyen NET'ler primeri bilinmeyen kanserlerin %5'inden daha azını, tüm NET'lerin %13'ünü oluşturmaktadır. İmmünohistokimyasal ve görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler bu tümörlerin vücudun hangi bölgesinden kaynaklandığının tanımlanmasında yardımcı olmaktadır (6, 80). Primer tümör odağının tespit edilmesinde; aile öyküsü, fonksiyonel bir sendromun varlığı (MEN-1,ektopik hormon ve peptid salgısı) açısından spesifik semptom ve bulgular, laboratuvar testleri (5-HIAA, ACTH, CgA, NSE), immünohistokimyasal (CDX2, ISL1, TTF1, RET proto-onkogen) ve görüntüleme teknikleri (EUS, BT, MRG, PET/BT, OctreoScan, bronkoskopi, üst ve alt GİS endoskopisi) birlikte kullanılmalıdır (81). Vücutta bulunan NE hücrelerin herhangi birinden ortaya çıkmakla birlikte genellikle karaciğer, akciğer, pankreas, kolon ve rektumdan kaynaklanmaktadır. Yine en sık karaciğere ayrıca periton, lenf nodları, kemik, akciğer ve beyin dokusuna metastaz yaptıkları gösterilmiştir (81, 82). Primeri belli olmayan NET'ler diğer NET'lere göre daha kötü prognoza sahiptirler. On yıllık ortalama sağkalımı ön bağırsak NET'leri için %62, orta bağırsak NET'leri için %50, arka bağırsak NET'leri için %48 iken, primeri belli olmayan NET'ler için bu oranın %22 olduğu bildirilmektedir. Tek metastatik odağı

olan hastaların ≥ 2 ve metastatik odağı olanlara göre daha iyi sağkalım sahip olduğu gösterilmiştir (81).

2.6.5. Nadir görülen NET'ler

İnsidansı çok düşük olduğu ve kısıtlı veriden dolayı bu NET'ler vaka bazlı olarak bildirilmektedir ve çok nadir görülmektedirler. Karaciğer, safra kesesi, safra yolları, over, uterus, serviks, testis, mesane, böbrek, meme ve cilt (merkel hücreli karsinom) kaynaklı olabileceği bildirilmektedir (34). Bu bölgelerden kaynaklanan tümörlerin primer tümörü ile metastaz ayırımı onkologları genellikle zorlamaktadır. Tüm NET'ler arasında en kötü prognoza sahip olan prostatın saf NET'leri nadir görülmekle birlikte son derece kötü prognoza sahip olup 5 yıllık sağkalım ise %0-23 arasında değişmektedir (8).

2.7. Tanı

Nöroendokrin tümörlerin tanısı kendine has zorlukları olup multidisipliner yaklaşım, deneyimli ekip ve donanımlı merkez gerektirmektedir. Tümörlerin tanısında ise; klinik semptom ve bulgular, laboratuvar testleri, radyolojik ve nükleer tıp teknikleri, endoskopik işlemler, İHK ve patolojik işlemlerin bir arada olması ile konulmaktadır. Bu işlemler ayrıca tedaviye başlarken, hastalığın seyrinde, tedavi cevabını değerlendirmede ve prognozun belirlenmesinde de yol gösterici olabilmektedir (83).

2.7.1. Laboratuvar ve biyokimyasal belirteçler

Nöroendokrin tümörler çeşitli biyolojik aminler ve polipeptit hormonları salgılama kapasitesine sahiptirler. Bu biyobelirteçler NET'li hastaların tanısı, tedavi yanıtı, nüks ve prognozunun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Biyobelirteçler fonksiyonel ve nonfonksiyonel NET'lerde salgılanabilmektedirler. Biyokimyasal belirteçler genel ve organ spesifik olarak ikiye ayrılmaktadırlar (34, 55). Spesifik belirteçler; fonksiyonel NET varlığını, primer tümör lokalizasyonunu belirlemede ve anti tümöral tedavinin izlenmesinde kullanılmaktadır (4).

Tablo 10. Nöroendokrin Tümörlerin Biyokimyasal Belirteçleri (12)

Genel biyobelirteçler	Spesifik biyobelirteçler
<p>1. Kromograninler</p> <ul style="list-style-type: none">• Kromogranin A• Kromogranin B• Sekretogranin II• Sekretogranin III(1B1075)• Sekretogranin IV(HISL-19)• Sekretogranin V(7B2)• Sekretogranin VI(NESP55) <p>2.Nöron spesifik enolaz</p> <p>3.Pankreatik polipeptit</p> <p>4.Koryonik gonadotropin</p>	<p>1.Karsinoid tümör</p> <ul style="list-style-type: none">• 24 saatlik idrarda 5-HIAA• 24 saatlik idrarda 5-HT• Plazma serotonin <p>2.İnsülinoma</p> <ul style="list-style-type: none">• Açlık insülini• Açlık-proinsülini• C-peptid <p>3.Gastrinoma</p> <ul style="list-style-type: none">• Açlık/stimüle gastrin <p>4. Glukagonoma</p> <ul style="list-style-type: none">• Açlık glukagon <p>5. VIP-oma</p> <ul style="list-style-type: none">• Açlık vazoaktif intestinal peptid <p>6. Somatostatinoma</p> <ul style="list-style-type: none">• Açlık somatostatin
5-HIAA: 5-hidroksi indol asetik asit, 5-HT: 5-hidroksitriptamin	

Kromogranin A, sekretogranin protein ailesine ait olup katekolaminlerle birlikte sinir uçlarındaki veziküllerden ve nöroendokrin hücrelerden salgılanan asidik bir proteindir (36). CgA hemen hemen bütün NET'ler tarafından salgılanan genel bir belirteç olup NET'lerin alt tiplerinin belirlenmesinde yeri yoktur (4). CgA non-fonksiyonel NET'lerin tanısında yararlı olmakla birlikte düzeylerin yüksek olması tedavi yanıtını değerlendirmek ve erken dönemde progresyon nüksünü saptamak için potansiyel bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır (15, 19, 55, 84). CgA düzeyleri gastrinoma hariç diğer NET'lerde tümörün kitlesi ile korelasyon göstermekte ve başlangıç düzeyine göre %25 ve üzerindeki değişiklikler anlamlı kabul edilmektedir (36). CgA'nın NET'lerin tanısında yüksek sensitivite (%63-93) ve spesifiteye (%95) sahip olduğu gösterilmiştir. CgA düzeyleri gastrinomalar (%100) ve gastrik NET'ler (%95) için yüksek sensitiviteye sahipken, pankreatik NET'ler için daha düşük (%70) sensitiviteye sahiptir. Yüksek CgA düzeyleri ince bağırsak ve p-NET'ler için kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (19). CgA düzeyleri somatostatin analogları ile tedavi edilen hastaların takibinde kullanılmaktadır. RADIANT-1 çalışmasına göre somatostatin analogları ve everolimus ile tedavi edilen hastaların

CgA düzeylerinde >%50 azalma erken tedavi yanıtının bir göstergesi olarak kabul edildiği raporlanmıştır (4). Aklohidri, kronik atrofik gastrit, asid salgısını inhibe eden ilaçlar proton pompa inhibitörleri (PPI) gastrin düzeylerinin yükselmesine yol açmaktadır. Hipergastrinemi midenin ECL hiperplazisine yol açarak CgA düzeylerinin yükselmesine neden olmakta ve yalancı pozitifliğe yol açmaktadır. CgA düzeylerini yükselten tümöral olmayan nedenler ise; karaciğer, böbrek fonksiyon bozukluğu ve glukokortikoid yüksekliğidir. Yanlış pozitifliğe yol açan daha az yaygın durumlar ise; parkinson hastalığı, tedavisiz hipertansiyon, gebelik, heterofil antikor varlığı ve kötü diferansiye NET'ler olarak karşımıza çıkmaktadır (4, 15). Yapılan çalışmalarda CgA'nın sensitivitesinin yüksek olması nedeniyle NET'lerin tanı, izlem ve prognoz tayininde bakılması zorunlu olan bir belirteç olarak bildirilmektedir(85, 86). NSE NET'lerde bir tümör belirteci olarak karşımıza çıkmakta ancak CgA gibi tümörün subtipelendirmesinde yeri yoktur. Nöronlardan ve nöroendokrin hücrelerden salgılanmaktadır. Yüksek NSE düzeyleri özellikle kötü diferansiye NET'lerin %30-50'sinde ve küçük hücreli akciğer kanserinde yükselmekle beraber sağkalım üzerinde de etkili olduğu raporlanmaktadır. NSE tek başına küçük hücreli akciğer kanserinde yüksek duyarlılığa sahiptir. CgA ile bir arada bakıldığında duyarlılığı daha da artmaktadır. NSE tümör boyutundan bağımsız olup yapılan son çalışmalarda Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi olan (mTOR) inhibitörleri ile tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanıldığı öne sürülmüştür (4, 34, 62, 86). Pankreastatin diğer bir NET belirteci olup CgA'nın proteolitik bölünmesiyle ortaya çıkan 52 amino asitlik bir peptiddir. Yapılan bir çalışmada pankreastatin ve CgA ile karşılaştırıldığında sırasıyla sensitivitenin %64-43 iken, özgüllüğün %100-64 olduğu raporlanmıştır. Pankreastatin gelecekte sağkalım ve tedavi yanıtının değerlendirmesinde umut vaatmektedir. Kronik PPI kullanımından düzeyinin etkilenmemesi diğer bir avantaj olarak karşımıza çıkmaktadır (4, 34). Pankreatik polipeptit hücrelerinden ve bağırsak mukozasından salgılanıp diferansiyasyon belirteci olarak kullanılmaktadır. Genellikle non-fonksiyonel p-NET'lerin tanısında kullanılmakla birlikte duyarlılığı %50-80 arasında değişmektedir (4). Fonksiyonel tümörlerde belirteçler tanı, tedavi cevabı ve izlemde kullanılmaktadır. Ek olarak tanıda kullanılan birtakım belirteçler mevcuttur (86). (Tablo 10)

Tablo 11. Nöroendokrin Tümörlerin Biyokimyasal Belirteçleri ve İlgili Endikasyonları (100)

Genel biyobelirteçler	İlgili endikasyon
Kromogranin A	Hemen hemen tüm NET'ler
Nöron spesifik enolaz	Atipik karsinoidler, akciğer NEC, mikrositoma
Pankreatik polipeptid (PP)	Pankreatik NET
β -hCG(α -Subunit)	Pankreatik, akciğer NET
Spesifik biyobelirteçler	İlgili endikasyon
Serotonin, 5-HIAA	İyi diferansiye NET
Gastrin	Zolinger-Ellison Sendromu
İnsülin	İnsülin salgılayan pankreatik NET
Glukagon, VIP, Somatostatin	İyi diferansiye pankreatik NET
Katekolamin	Feokromasitoma/paraganglioma
Kalsitonin	Tiroid medullar kanseri, pankreatik NET
PTHrp, ACTH, CRH, GHRH	Akciğer ve pankreatik NET (ektopik)
NTpro-BPN	Karsinoid sendromu (karsinoid kalp hastalığı)
NET: Nöroendokrin tümör, NEC: Nöroendokrin karsinom, 5-HIAA: 5-Hidroksiindolasetik asid, VIP: Vazoaktif intestinal peptid, PTHrp: Paratiroid hormonla ilişkili peptid, ACTH: Adrenokortikotropin hormon, CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon, GHRH: Büyüme hormon salgılatıcı hormon, NT pro-BPN: N-terminal pro brain natriüretik peptid	

2.7.2. Radyoloji

Nöroendokrin tümörlerin tanısında çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmakta olup bunların hiçbiri %100 spesifik olmadığından genellikle birden fazla görüntüleme yöntemi birlikte kullanılmaktadır. Bu görüntüleme yöntemleri tümörün primer lokalizasyonunun tespitinde, tümör boyutu, evreleme, tedavi yanıtı ve progresyonu değerlendirmede yol göstermektedir (19). BT hem küratif hem de debulking sitoredüktif cerrahi rezeksiyonlar için anatomik harita sağlamaktadır. Multidedektörlü BT ile p-NET'lerin %69-94'ü tespit edilmektedir. Bifazik ve trifazik BT özellikle p-NET'ler ve karaciğer metastazlarında tercih edilen görüntüleme yöntemidir (19, 33). Yapılan son çalışmalarda BT ve MR enterografi ince bağırsak malignitelerinin (NET'ler dahil) saptanmasında sırasıyla %100-94 oranında sensitivite ve %96,2-98 oranında spesitiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Yumuşak doku görüntülemesinde MRG'nin BT'ye göre daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir. Diffüzyon MRG biliyer sistem, p-NET'ler ve karaciğer metastazlarının tespitinde ön plana çıkmaktadır. MRG'in en büyük avantajı ise radyasyon

maruziyetinin olmaması ve yağlı karaciğer zeminindeki metastazların tespitinde daha yüksek duyarlılığa sahip olmasıdır. BT'nin primer veya metastatik hastalığın tespit edilmesinde duyarlılığı lezyonun boyutu ile korelasyon göstermektedir (19, 33, 36). Küçük metastatik lenf nodlarını, kemik, karaciğer, pankreas, beyin metastazlarını BT ile karakterize etmek zor olup bunun yerine kontrastlı difüzyon ağırlıklı MRG tercih edilmelidir. Ultrasonografi (USG) karaciğer lezyonlarının görüntülenmesinde ilk yapılacak görüntüleme yöntemi olmakla birlikte lezyonun karakterizasyonu BT veya MRG ile yapılmaktadır. USG toraks NET'leri hariç diğer NET'lerin histopatolojik tanısında biyopsi işlemine klavuzluk yapmaktadır. EUS p-NET'ler olmak üzere GİS kaynaklı NET'lerin tanı ve tedavisinde önem arz etmektedir (87).

2.7.3. Nükleer Tıp

Son zamanlarda görüntüleme tekniklerinin yeteri kadar bilgi vermemesi ve prognostik açıdan daha az etkili olmaları nedeniyle radyonüklid tetkiklerin kullanımı yaygınlaşmaktadır. Tüm vücut değerlendirmesi olanağı sağlamakta ve evreleme gibi daha net bilgiler verebilmektedir. NET'lerin yaklaşık %70-90'ı SSTR eksprese etmektedir. Somatostatin reseptörleri, beyin, hipofiz, gastrointestinal sistem, pankreas, tiroid, dalak, böbrek, immün sistem hücreleri, vasküler yapılar, santral ve periferik sinir sistemi dahil olmak üzere birçok dokuda yüksek yoğunlukta bulunmaktadır (87-89). Bu dokularda somatostatinin 5 farklı (SSTR 1-SSTR 5) reseptörü bulunmaktadır. Bunların arasından sadece SSTR2 ve SSTR5 oktreatide yüksek afinite göstermekte ve fonksiyonel görüntüleme yöntemlerin hedefi olmaktadır. Somatostatin reseptör sintigrafisi (SRS) radyonüklid işaretli somatostatin analogları (111In-octreotid ve 111In-lanreotid) kullanılarak yapılan görüntüleme yöntemine dayanmaktadır. Somatostatin reseptörleri tümöre özgü bir özellik olmayıp sarkoidoz ve romatoid artrit gibi aktif iltihabı olaylarda da eksprese olabileceği gözönünde bulundurulmalıdır (87). 111In-octreotid ve 111In-lanreotid SRS'nin NET lokalizasyonunu tespit etmede sırasıyla %80-90 ve %87 başarı gösterebilmektedir. Bu yöntemlerin en büyük avantajı kesitsel görüntülemenin aksine tüm vücudu görüntüleyerek evreleme ve prognoz hakkında daha net bilgi verebilmeleridir (19, 89, 90). SRS'nin çok etkili olmasının yanında görüntü kalitesinin küçük tümörler için nispeten düşük çözünürlükte olması, reseptör yoğunluğunun az olması,

radyonüklidin biyolojik dağılımının kesin miktarının olmaması gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Bundan dolayı DOTA-D-Phe1-Try3-oktreotid (DOTATOC), DOTA-D -Phe1-Try3-oktreotat (DOTATATE) ve DOTA-1-NaI Try3-oktreotid (DOTANOC) gibi daha yeni somatostatin analogları geliştirilmiştir. Bu moleküller SSTR2'ye daha fazla olmak üzere SSTR3 ve SSTR4'e de yüksek afinite göstermektedirler (88, 89). 68Ga-DOTATATE PET- BT SSTR2'ye yüksek afinite gösterip geleneksel Octreoscan ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek duyarlılığa sahiptir (58, 89). 68Ga-DOTA-lanreotid SSTR2 ve SSTR5'e yüksek afinite göstermektedir. Farklı çalışmalarda SSTR pozitif NET'lerin önce 123I ile sonrasında 111In ve 99mTc ile işaretleme yapıldıktan sonra SRS ile yapılan görüntüleme sensitivitenin %50-100 oranında değiştiği bildirilmektedir (88). SSTR'ler sadece radyonüklid görüntüleme için bir hedef olmayıp aynı zamanda NET'lerin radyonüklid tedavisinde de işlev görmektedir (88).

Pozitron emisyon sintigrafisi bir başka görüntüleme yöntemi olup 18F-florodeoksiglukoz ya da 11C-5-hidroksitriptofan (11C-5-HT) gibi biyolojik maddelerin kullanılarak hücrelerin metabolik aktivitesini göstermektedir. Bu yöntem yüksek metabolik aktiviteye sahip olan kötü diferansiye NET'lerde (G3) daha iyi sonuç verirken, iyi diferansiye tümörlerde ne yazık ki duyarlılığı düşük olarak raporlanmıştır (19, 53, 89). İnsülinomanın SSTR ekspres etmediği veya çok nadir ekspres ettiğinden 68Ga-DOTA-PET, octreoscan ve SRS'nin sensitivitesinin düşük olduğu akılda tutulmalıdır (53).111Indium–oktreotid sintigrafisi (octreoscan) ve 68Ga-DOTATATE PET düşük gradeli (G1-G2) ve iyi diferansiye NET'lerin görüntülemesinde daha duyarlı olduğu bildirilmektedir (19). Bir başka radyoaktif işaretli amin öncülü olan 6-1-18F-floro-dihidroksifenilalanin (18F–DOPA) SRS'ye göre daha üstün olduğu bildirilmektedir. 18F– DOPA nöroektodermal tümörler gibi daha düşük SSTR ekspresyonu yapan malignitelerin tanısında kullanılmaktadır (88).

2.7.4. Endoskopik İşlemler

Konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin yetersiz olduğu durumlarda endoskopik yöntemler devreye girmektedir. Bronkopulmoner ve mediastinel yerleşimli NET'ler bronkoskopi ve mediastinoskopi ile tespit edilmektedir (36, 41). Bunlar aynı

zamanda hem primer tümörleri tespit etmede hem de metastazları saptamada yol göstericidirler. Bu yöntemlerin en büyük avantajı ise primer veya metastatik kitleden biyopsi alma ve histopatolojik değerlendirme olanağı sağlamalarıdır (41). Üst GİS endoskopi treitz ligamentin seviyesine kadar olan lezyonların tanımlanmasında kullanılmaktadır. Kolonoskopi kolon ve rektum NET'lerine ek olarak distal ileum NET'lerini de tespit edebilmektedir. Endoskopik ultrasonografi submukozal yerleşimli NET'lerin tanı ve preoperatif değerlendirmesinde oldukça etkili bir yöntemdir. EUS genellikle mide, duodenum, pankreas, rektum lokalizasyonlu NET'lerin tanısında gitgide kullanımı yaygınlaşmaktadır. EUS bir yandan lezyonu tespit ederek biyopsi alınmasını sağlarken diğer yandan lezyonun invazyon derinliğini, bölgesel lenf nodu metastazını belirleyerek evrelendirme konusunda olanak sağlamaktadır. EUS'un p-NET'leri tespit etmede sensitivite ve spesivitesi sırasıyla %86 ve %92 oranında iken duodenum NET'lerinin %45-60 oranında olduğu bildirilmektedir (5, 20, 69, 91).

2.8. Tedavi

Nöroendokrin tümörlerde tedavinin amacı kütatif olmakla birlikte tümörle ilişkili klinik semptomları ve tümör büyümesini kontrol etmektedir (91). Tedavi tümörün yüküne ve semptomlarına göre oldukça sepsifikleştirilerek yapılmaktadır. Tedavideki amaç tümör büyümesini yavaşlatmak ve biyolojik ajanların salgılanmasını inhibe ederek semptomları iyileştirmektir. NET'lerin tedavisi cerrahi, girişimsel işlemler ve medikal tedavi olmak üzere 3 komponentten oluşmaktadır. Bunlar tümörün tipine, yayılımına ve uzak metastaza göre tek veya kombine olarak kullanılmaktadır (74, 91).

2.8.1. Cerrahi

Nöroendokrin tümörlerin tedavisinde kür sağlanan en spesifik tedavi yöntemidir. G3 ve uzak metastazı olan NET'lerde cerrahi yöntemlerkontrendikasyon teşkil etmektedir. Bununla birlikte uzak organ metastazı olmayan karaciğer ile sınırlı olan rezekveya potansiyel rezekolan tümörlerde cerrahi yöntemler tercih edilmelidir. Medikal tedavi ile kontrol edilemeyen karsinoid sendromun semptomlarını hafifletmek amaçlı tümör yükünü azaltmak adına debulking cerrahi yöntemlerinin

defaydalı olduğu bildirilmektedir. Palyatif cerrahi ise; kanama, perforasyon ve obstruksiyona yol açan tümörlerde tercih edilmektedir. Fonksiyonel NET'lerde klinik semptomlar kontrol altına alınmadan müdahaleden kaçınılması önerilmektedir (42, 91, 92). Cerrahi rezeksiyon mümkün olmayan hastalarda transarteriyel embolizasyon, kemoembolizasyon ve radyoembolizasyon gibi lokoregional yöntemler cerrahiye alternatif olarak düşünülebilir. Yapılan çalışmalarda kombine tedavilerin 5-10 yıllık sağkalım oranlarını sırasıyla %80 ile 59 arasında değiştiği bildirilmiştir. Karaciğer nakli, karaciğer ile sınırlı olan rezeke edilemeyen karaciğer metastazı olan hastalarda çok özenle seçilmiş vakalarda geçerli bir seçenek olabilir. Ancak nakil öncesi ekstrahepatik metastazın yokluğu, iyi diferansiye tümörler (G1, G2) histopatolojik olarak Ki-67 < %10 olan, primer ve metastatik tümör hacminin total karaciğer hacmine göre <% 50 olan , en az 6 ay önce tedaviye yanıt olarak stabil hastalık olarak değerlendirilen ve <60 yaş altı gibi kriterleri karşıladıktan sonra nakil düşünülebilir. Çok özenle seçilmiş olan hastalarda nakil sonrası 5 yıllık sağkalım oranının %69-97 olduğu bildirilmiştir. Nakil yapılmadan önce bütün tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır. Nakil kararı verilirken NET'e özel multidisipliner ekip tarafından kapsamlıca tartışılmadığıdır. Düşük hacimli sessiz ekstrahepatik hastalık durumunda veya karaciğer metastazlarının sadece >%70'inin çıkarılabildiği durumlarda bile cerrahi rezeksiyonun uygun olduğunu savunan çalışmalar mevcuttur(37, 55, 74, 87, 91, 93). Ayrıca hastalığın yagınlığı, uzak metastaz, evre, survey beklentisi ve medikal tedaviye yanıt durumu multidisipliner ekip tarafından değerlendirilerek en uygun tedavi protokolü uygulanmalıdır (87, 92, 94).

2.8.2. Endoskopik İşlemler

Üst GİS lezyonları (mide, duodenum) ve kolorektal kaynaklı NET'lerde endoskopik rezeksiyon yöntemleri uygulanmaktadır. Mide NET'lerinin tedavisi tümör alt tiplerine, tümör çapına, lokal invazyon derinliğine ve metastatik olup olmasına göre farklılık göstermektedir. Cerrahi yöntemler her ne kadar küratif tedavi potansiyeline sahip olsa da son zamanlarda endoskopik yöntemler lapraskopik cerrahide olduğu gibi gastrik NET'lerin alt tipinin yönetiminde yaygınlaşmaktadır. Tip 1 ve Tip 2 NET'lerde tümör çapı 1cm'den küçük ve lezyon sayısı 5'ten az ise

mukoza ve submukoza ile sınırlı olması durumunda polipektomi, EMR ya da ESD uygulanmaktadır. Tümör çapı 1 cm'den büyük ve lezyon sayısı 5'ten fazla ise antrektomi ve lokal rezeksiyon uygulanmaktadır. Tip 3 gastrik NET'lerde parsiyel/total gastrektomi ± lenf nodu diseksiyonu uygulanmaktadır. Ayrıca tip 1 ve tip 2 gastrik NET'lerin takibinde rekürens ve nüks olması durumunda antrektomi ve lokal rezeksiyon uygulanırken, antrektomi ve lokal rezeksiyon sonrası rekürenslerde total gastrektomi önerilmektedir (11, 15, 44, 89, 95). Yapılan çalışmalarda gastrik NET'lerin rezeksiyon sonrası 1 yıl içinde nüks oranı %18-63,6 arasında değişmektedir (46). Duodenal NET'lerin tedavisinde tümör çapı 1 cm'den küçük ve periampular bölge yerleşimli ise cerrahi rezeksiyon, periampular bölge yerleşimli değilse endoskopik rezeksiyondur. 1cm'den büyük 2 cm'den küçük olan tümörlere endoskopik veya cerrahi rezeksiyon önerilmektedir. İki cm'den büyük olan tümörlerde lenf nodu pozitif olanlara cerrahi rezeksiyon uygulanırken metastatik olanlara octreoscan ve ardından medikal tedavi uygulanmaktadır (15, 95). Kolonik NET'lerde mukoza ile sınırlı olanlarda net bir bilimsel öneri olmamakla birlikte bunlarda lenf nodu metastazı nadir görülmekte ve endoskopik olarak NET'in çıkarılması önerilmektedir. Ancak lokoregional hastalıkta segmental rezeksiyon ve lenfadenektomi önerilmektedir (77). Rektal NET'ler düşük gradeli olup çapı 2 cm'den küçük olanlara genellikle transanal endoskopik rezeksiyon önerilmekte ve nadiren metastaz yaptıkları gösterilmiştir. Aksine tümör çapı 2 cm'den büyük olan rektal NET'lerin %50'den fazlasında evre 4 hastalık mevcut olup bunlara düşük anterior rezeksiyon ve abdominoperineal rezeksiyon önerilmektedir. Orta büyüklükteki tümörlerin metastaz potansiyelinin muskularis proprianın invazyon derinliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çekum distalindeki kolonik NET'ler rektal NET'lere göre kötü diferansiye olup daha agresif seyir göstermektedirler. Rektal NET'lerin tedavisinde ESD'nin, EMR'ye göre negatif sınır oluşturmada daha üstün olduğu gösterilmiştir. Rezeksiyon sonrası 6-12 aylık aralıklarla takip önerilmektedir (15, 77, 95).

2.8.3. Girişimsel Radyoloji

Girişimsel radyoloji, karaciğer metastazı olan hastaların tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Güncel verilere göre metastatik NET'lerin %80'inde karaciğer

metastazı saptanmakta ve %50 oranında karaciğerde soliter metastaz olarak karşımıza çıkmaktadır. Soliter karaciğer metastazları gastroenteropankreatik sistemden köken almaktadırlar. Karaciğer metastazlarında prognoz; karaciğer parankiminin tutulum derecesine ve tümör dokusunun karaciğer parankim invazyonuna bağlıdır (96, 97). Sitoredüktif cerrahi metastatik hastalığın lokalize olduğu ve tümör yükünün >%70 olduğu durumlarda hormonal, lokal semptomları azaltmaya ve sistemik tedaviyi iyileştirmeye yardımcı olmaktadır (12). Ablatif prosedürler genellikle oligometastatik hastalık için tek başına veya hepatic rezeksiyon ile birlikte kullanılmaktadır (93). NET'lerin karaciğer metastazı baskın bir arteriyel vaskülarizasyona sahip olduğundan karaciğer metastazlarının ablasyonu için cerrahi tedaviye ek olarak çeşitli girişimsel radyoloji teknikleri kullanılmaktadır. Bu teknikler; RF, Transarteriyel Embolizasyon (TAE), TAKE ve Selektif İnternal Radyoterapi (SIRT) gibi girişimsel tekniklerdir. Bu tedavi seçenekleri, sistemik tedavilere yanıt vermeyen ve ekstrahepatik yayılım göstermeyen hastalarda önerilmektedir. Günümüzde mevcut veriler göz önüne alındığında benzer etkinlik ve daha iyi hasta toleransı nedeniyle TAE'nin TAKE'ye tercih edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Karaciğer metastazlarının boyutu, sayı ve dağılımı, sağkalımı ve tedavi stratejilerini etkileyen önemli faktörlerdir (12, 19, 96, 98). Tümör çapı 5 cm'den küçük olan olgularda RF uygulaması sonrası 1 yıllık semptomların kontrol altına alınma oranının %70-80 olduğu raporlanmıştır. Selektif TAE ve TAKE ile hepatic arter embolizasyonu karaciğer metastazlı olan G1, G2 tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Bu yöntemler ile yapılan tedavilerde tam veya kısmi semptom kontrolü, tümör belirteçlerinde azalma ve tümör boyutunda küçülme sırasıyla %70-100, %50-90 ve %30-50 oranındadır (12). TAKE uygulanan hastaların %60-80'inde semptom kontrolü ve tümör boyutunda küçülme sağlanırken, %100'e yakın oranda karaciğer parankimine olan kitle basısının ortadan kalktığı bildirilmektedir (96). Progresyonsuz süre ortalama 15 ay iken 5 yıllık sağkalımın %50 olduğu bildirilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda rezeksiyon ile birlikte kullanılan ablatif yöntemlerde 5 yıllık sağkalım %80 iken, 10 yıllık sağkalım %50 tespit edilmiştir (93). Embolizasyon sonrası postembolizasyon sendromu (ağrı, ateş, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme) hastaların yaklaşık %90'ında izlenirken hastaların %10'unda akut karaciğer ve akut böbrek yetmezliği, karsinoid kriz,

kolesistit, peptik ülser kanaması gibi ciddi klinik tablolar gözlenebilmektedir. Tedaviye bağlı ölüm oranları çok nadir olarak raporlanmıştır (5). Total portal ven trombozu, karaciğer yetmezliği, Whipple operasyonu öyküsü embolizasyon için kontrendikasyon teşkil etmektedirler (5, 12). Bu tekniklerin yanısıra bir başka yöntem ise SIRT olup radyonüklid ajan ile (90Yttrium) kullanılarak embolizasyon işlemi uygulanmaktadır. Bu yöntem ile doğrudan tümöre yüksek dozda radyasyon enjekte etmek mümkündür. Bu tedavi yöntemi ile karaciğer metastazlı hastaların tedavisinde sonuçları iyileştirebildiğine dair çalışmalar mevcuttur. SIRT'ın komplikasyonları (radyasyon pnömonisi, hepatopulmoner şant, diffüzinterstisyel pnömoni, karaciğer toksisitesi) nadir olup çoğunlukla radyasyona bağlı komplikasyonlar görülmektedir. Hayatı tehdit eden komplikasyon ise radyoembolizasyonun indüklediği karaciğer hastalığı olup SIRT uygulanan hastaların %0-13'ünde mortalite %30 oranında olup SIRT'ten 4-8 hafta sonra ortaya çıktığı bildirilmektedir (96).

2.8.4. Medikal Tedavi

Nöroendokrin tümör tanılı hastaların medikal tedavisinde semptomların kontrol altına alınması tümör yayılımının azaltılması amaçlanmaktadır. SSA her boyuttaki NET'lerin tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. İnterferon alfa semptomların kontrolü için kullanılmakla birlikte toksik etki profili nedeniyle genellikle ikinci seçenek olarak tercih edilmektedir. Sistemik sitotoksik kemoterapiler, tümör biyolojisine yönelik tedaviler tek başına veya kombine şekilde kullanılmaktadır (12, 38).

2.8.4.1. Somatostatin analogları

Somatostatin ilk olarak 1973 yılında büyüme hormonu inhibitörü olarak tanımlanmıştır. Somatostatin bir yandan gastrointestinal sistemin peristaltik hareketlerini ve mezenterik kan akışını azaltırken, diğer yandan safra asitlerinin salınımını, serotonin, gastrin ve kolesistokinin gibi hormonların salınımını inhibe etmektedir. Somatostatinin inhibitör ve tümör kitlesini küçültücü etkileri nedeniyle NET'lerin tedavisinde kullanılmak üzere 1980 yıllarında somatostatin analogları geliştirilmiş ve NET tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Endojen somatostatinin

yarılanma ömrünün kısa olması nedeniyle (yaklaşık 1.5-2 dakika) tedavi amaçlı daha uzun ömürlü sentetik preparatları olan somatostatin analogları (octreotid, lanreotid, pasireotid) geliştirilerek kullanıma sunulmuştur (89, 99, 100). Somatostatinin G-protein bağımlı hücre yüzeyinde beş farklı (SSTR1-SSTR5) reseptörü bulunmakta ve bu reseptörlere bağlanarak inhibitör etkisini göstermektedir. Somatostatin analogları da bu mekanizma üzerinden etkilerini göstermektedirler. Octreotid ve lanreotid SSTR1 ve 5'e yüksek afinite ile bağlanırken SSTR3'e orta gradede afinite ile SSTR1 ve 4'e ise düşük afinite ile bağlanmaktadır. Pasireotid geniş bir bağlanma profiline sahip olup başta SSTR5,1,3 olmak üzere bütün SSTR'lere yüksek afinite göstermekte ve bundan dolayı dirençli vakaların tedavisinde kullanılmaktadır. SSA'ların NET tedavisinde semptom kontrolü ve antiproliferatif etkisinden faydalanılarak kullanılmaktadırlar (53, 89, 100). Klinik pratikte en yaygın octreotid ve lanreotid kullanılmaktadır. İlk geliştirilen formül octreotid olup uzun etkili formu octreotid LAR (sandostatin LAR) 3-4 haftada bir 10-30 mg derin İ.M kullanılırken, Lanreotid LAR her 4-6 haftada bir 60-120 mcg subkutan olarak kullanılmaktadır. Dirençli vakalarda dozun artırılması ve süre aralığının kısaltılması önerilmektedir (18, 23, 100). Octreotid ve lanreotid semptomatik vakalarda benzer etkinliğe sahip olup etkinliklerinin %55-75 oranında olduğu bildirilmektedir (101). Hastaların %40-60'ında biyokimyasal yanıt elde edildiği bildirilmektedir. Uzun etkili formların NET'ler üzerine antiproliferatif etkisi orta düzeyde olup hastaların %10'undan daha azında tümör kitlesinde küçülme olup kısmi veya tam yanıt elde edildiği, bununla birlikte daha önce hastalık progresyonu saptanan vakaların %24-57'sinde tümör büyümesinin stabilizasyonunu sağlandığı gösterilmiştir (5, 15, 69). SSA'lar iyi diferansiye NET'lerde (G1-G2) tercih edilirken, birinci tercihin cerrahi olduğu G3 ve kötü diferansiye NET'lerde tercih edilmemektedir (11, 18). Cerrahi girişimler ve girişimsel işlemlerden 1-2 saat önce (250-500 µg iv, sc) kısa etkili olan octreotidin karsinoid krizin önlenmesinde etkili olduğu bildirilmiş ve rutin olarak kullanılmaktadır. Karsinoid kriz sırasında meydana gelen hipotansiyonun tedavisinde 1 mg octreotid bolusu takiben 50-200 µg/saat semptomlar kontrol altına alınana kadar sürekli infüzyon verilmektedir. Yapılan çalışmalarda karsinoid sendromu olan hastaların preoperatif dönemde octreotid profilaksisi alanların almayanlara göre intraoperatif komplikasyonları benzer olsa da ENETS kılavuzları preoperatif

octreotid profilaksisini önermektedir (15). SSA'lar hastalar tarafından genellikle tolere edilebilmekle birlikte en sık görülen yan etkileri safra taşı oluşumudur. Mide bulantısı, karın ağrısı, baş ağrısı, halsizlik, baş dönmesi, sırt ağrısı, şişkinlik, ishal, steatore diğer yan etkileridir. Nadir görülen yan etkilerin ise; enjeksiyon bölgesinde ağrı/eritem, hiper hipoglisemi, sinüs bradikardisi ve aritmiler olduğu bildirilmiştir. Uzun süreli kullanımında safra kesesi ve safra kanalı taşı riskinin arttığı görülmektedir. Ayrıca uzun süreli SSA tedavisine ihtiyaç duyulması durumunda başka endikasyon nedeniyle yapılan abdominal cerrahilerin yanında, profilaktik kolesistektomi önerilmektedir (15, 100).

2.8.4.2. İnterferon tedavisi

İnterferon (INF) NET'lerin tedavisinde kullanılan SSA'lara benzer etkiye (semptom kontrolü) sahip olan ve ikinci basamakta SSA'lara ek olarak kullanılan ajanlardır (haftada 3 kez 3-5 milyon ü sc). Yan etki profili nedeniyle daha az tercih edilen bir ajandır (91). INF alfa (INFa) fonksiyonel NET'lerin tedavisinde kullanılmaktadır. NET'lerin salgıladığı hormonları baskılayarak NET hastalarında %70 oranında iyileşme sağladığı bildirilmektedir. IFNa'nın etkinliğini analiz eden büyük faz III çalışmaları eksik olmasına rağmen, yapılan birkaç küçük çalışmada, IFNa tedavisi alan hastaların %27'sinde yanıt alınmış ve %40 oranında tümör stabilizasyonu sağlandığı gösterilmiştir. SSA'lara yanıt vermeyen NET'li vakaların %40 -50'sinde haftada 3 kez 3-5 milyon ünite sc kullanılması karsinoid sendromunun semptomlarını iyileştirebilmektedir. INFa ile intestinal G1 NET'lerde %60 oranında biyokimyasal ve %9-10 oranında tümöral yanıt elde edildiği bildirilmektedir. Mekanizma olarak; T hücrelerini uyardığı, hücre döngüsünü durdurduğu ve anjiyogenezi inhibe ettiği gibi birden fazla antitümör etkisine sahip olduğu bilinmektedir (42, 49, 102). Bununla birlikte, SSA ile karşılaştırıldığında, IFNa önemli ölçüde daha yüksek yan etki oranları nedeniyle (ateş, iştahsızlık, kilo kaybı, yorgunluk, kemik iliği depresyonu, hepatotoksik reaksiyon, depresif sendrom, zihinsel değişiklikler, görme bozuklukları) olumsuz bir toksisite profiline dayanarak, NET hastalarında IFNa kullanımı son yıllarda önemli ölçüde azalmıştır (2, 102).

2.8.4.3. Sitotoksik kemoterapi

Sistemik kemoterapiler lokal ileri, unrezektabl, kötü diferansiye ve progrese seyreden G3 NET'lerde birinci basamak tedavi yöntemidir (91, 92). NORDIC verilerine göre, Ki-67 indeksi <55 olan iyi farklılaşmış G3 NET'ler kapesitabin ve temozolamid kombinasyonu ile tedavi edilebilirken, Ki-67 indeksi >55 olan G3 tümörler platin ve etoposid kombinasyonu ile tedavi edilmelidir (19, 93, 103). Sitotoksik ajanlar kötü diferansiye GEP-NET'lerde tedavinin temel taşıdır. Yapılan çalışmalarda kötü diferansiye G3S-NET'lerde platin ve etoposid kombinasyonu ile tedavide yanıt oranının %42-67 arasında olduğu bildirilmektedir. Karboplatinin sisplatin ile karşılaştırıldığında benzer etkinlik ve düşük toksisiteye sahip olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan platin bazlı rejimlerle yanıt hızlı iken, remisyonun kısa olduğu gösterilmiştir. GEP-NET'lerde ikinci basamak tedavi ise; FOLFIRI (folinik asit, 5-fluorourasil [5-FU] ve irinotekan) FOLFIRINOX (FOLFIRI ve oksaliplatin) rejimlerle de yanıt alındığı gösterilmiştir (19, 62, 99). Streptozosin, 5-fluorourasil ve doksorubisin kombinasyonunda yanıt oranının %39 oranında olduğu bildirilmiştir.

P-NET'lerde ise; Temozolamid monoterapisi ile yanıt oranı %33-70 arasında iken kapesitabin veya bevacizumab ile kombinasyonu halinde daha yüksek yanıt oranları elde edildiği raporlanmıştır (2, 19, 62, 99).

2.8.4.4. Biyolojik ajanlar

Gastroenteropankreatik NET'ler üzerinde sitotoksik kemoterapotiklerin etkisinin sınırlı olması nedeniyle yeni tedavi ajanları geliştirilmiş ve geliştirilmeye devam edilmektedir. Bu tedavi rejimleri ise anjiyogenik faktörleri ve reseptörlerini hedef almaktadır. Bunların arasında en yaygın olanları ise; vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve reseptörleri, platelet kökenli growth faktör (PDGF) ve reseptörleri, peptid reseptörler (endotelial growth faktör [EGFR], IGF-1, SSTR1-5) ve interasellüler molekül olan mTOR olduğu bilinmektedir (20, 91).

Everolimus: mTOR inhibitörü olup metastatik p-NET'lerde kullanım onayı almıştır. Ayrıca son zamanlarda GEP-NET'ler ve pulmoner NET'lerde de kullanımı onayı almıştır. GEP-NET'lere karşı araştırma aşamasında olan diğer anjiyogenik faktörlerin ise; lenvatinib ve cabozantinib olduğu bilinmektedir (91, 93). Everolimus ile ortalama sağkalım oranının %10'dan az olduğu ancak kombine tedavilerde sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir. Yan etkiler arasında en sık stomatit (>%60), ishal (%30), yorgunluk (30%), enfeksiyonlar (%20-29), pnömonit (%12-%16) ve hiperglisemi (%10-%13) görüldüğü bildirilmiştir(91).

Sunitinib: Tirozin kinaz inhibitörü olup rezeke edilemeyen p-NET'lerde kullanılmaktadır. Sağkalım üzerinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcut. Yan etkileri arasında en sık ishal (%59), bulantı (%45), asteni (%34), kusma (%34) ve yorgunluk (%32) olduğu bildirilmiştir. Daha az yan görülen yan etkiler ise: Hipertansiyon (%26), lenfopeni (%26) ve saç rengi değişiklikleri (%29) olduğu bilinmektedir (20, 91).

Tablo 12. Hedefe Yönelik Tedavilerde Kullanılan Ajanlar (24)

Etki mekanizması	Etken madde
Somatostatin reseptör inhibitörü	Oktreotid, lanreotid, pasireotid
Anjiogenez inhibitörleri	
Anti-VEGF monoklonal antikoru	Bevacizumab
Tirozin kinaz reseptör inhibitörleri	Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Imatinib, Vatalanib
Diğer	Talidomid
Sinyal iletim inhibitörleri	
PIK-3/Akt/mTOR yolunun inhibitörü	Everolimus, Temsirolimus
İnsülin benzeri büyüme faktörü reseptörünün inhibitörü	Cixitumumab, Dalotuzumab
Epidermal büyüme faktörü reseptörünün inhibitörü	Gefitinib
İmmümodülatör	Interferon-a

2.8.4.5. Peptid Reseptör Radyonuklid Tedavi

Peptid reseptör radyonuklid tedavi (PRRT) SSTR eksprese eden NET'lerin tedavisinde terapötik bir seçenektir. PRRT'de en yaygın olarak kullanılan iki peptid, DOTATOC ve DOTATATE olduğu bilinmektedir. Bu yöntem; radyoaktif madde işaretli SSA'ların SSTR eksprese eden NET'lere bağlanarak internal radyoterapi esasına dayanmaktadır (91, 93, 104). Son çalışmalarada 177Lu-DOTATATE'nin sitotoksik, nefrotoksik etkisinin olmaması ve dozimetri ayarlaması nedeniyle, Yttrium-90 (90Y) ile işaretli SSA'lara göre tercih edilmektedir. Progresif hastalıklarda kullanılmaktadır ancak dezavantajı etkinliğinin kalıcı olmamasıdır (33, 91, 92). PRRT dirençli fonksiyonel p-NET'li hastalarda oldukça etkili olduğu bildirilmiştir. Çok merkezli prospektif faz III NETTER-1 çalışmasında, metastatik iyi diferansiye (G1 -G2) orta bağırsak kaynaklı NET'leri olan 229 hastada 177Lu-DOTATATE'i (8 haftada bir) + 30 mg oktreotid LAR ve tek başına 60 mg oktreotid LAR (4 haftada bir) karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak 177Lu-DOTATATE ile progresyonsuz sağkalım 28,4 ay iken, yüksek doz oktreotid ile 8,5 ay olduğu saptanmıştır. Orta bağırsak dışındaki NET'lerde faz II denemelerde PRRT ile yapılan tedavilerde %4-39 yanıt oranı elde edildiği bildirilmiştir (49, 91, 105). 177Lu-DOTATATE ile tedavi genel olarak güvenilir kabul edilmekle birlikte hastaların %3-4'ünde kemik iliği depresyonu, lösemi, kemik iliği displazisi gibi geri dönüşü olmayan kemik iliği toksisitesi ve uzun dönem kullanımında %30 renal toksisite izlendiği bildirilmiştir (33, 91, 105).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya; 01.01.2010-30.06.2021 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde ve/veya dış merkezde NET tanısı almış olup takibi Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan hastalar dahil edildi. Hastaların bilgi işlem sistemine kayıtlı verileri retrospektif incelendi. Çalışmaya 18 yaş üstü olan 69 hasta dahil edildi. Hastaların cinsiyetleri, tanı anındaki yaşları, başvuru şikayetleri, primer tümör yerleşim yerleri, fonksiyoniteleri, tanı metodları, histopatolojik özellikleri, yapılan radyolojik ve nükleer tıp tetkikleri, lenf nodu pozitifliği ve uzak metastaz durumları, tedavi yöntemleri ve remisyon durumları incelendi. Hastalar histopatolojik tanılarına göre NET ve NEK olarak, fonksiyonitelerine göre fonksiyonel ve non-fonksiyonel olarak gruplara ayrıldı. Patoloji raporlarında belirtilen tümör boyutu, gradeleri, Ki-67 ve mitotik indeksleri, immünohistokimyasal boyanma özellikleri, vasküler ve lenfatik invazyon derinlikleri incelendi. Gruplar arasında demografik veriler, klinik semptom ve bulgular, histopatolojik özellikler, tedavi modaliteleri ve remisyon açısından fark olup olmadığı incelendi.

3.1. İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS 25 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maximum) olarak, nominal değişkenler için gözlem sayısı ve yüzde (%) olarak gösterildi. Sayısal değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi ve Shapiro-Wilks testi ile araştırıldı. Gruplar arasında normal dağılmayan sayısal değişkenler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile; normal dağılan sayısal değişkenler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı Independent Samples T test ile değerlendirildi. Nominal değişkenler Ki-Kare testi, Fisher Exact test ve Fisher-Freeman Halton Exact testi ile değerlendirildi. $P < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.2. Etik Komisyon Onayı

Çalışma öncesinde Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.09.21 tarih ve B.30.2.ODM.0.20.08/553 sayı ve OMÜ KAEK 2021/411 karar no'lu yazısı ile onay alınmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya 69 NET hastası dahil edildi. Hastaların 34'ü (%49,3) kadın, 35'i (%50,7) erkekti. Tüm hastaların tanı anındaki ortalama yaşı $51,8 \pm 13,7$ iken, medyan yaş 59 (minimum 25-maksimum 81) olarak bulundu. NET tanısı alan hastaların 62'si (%89,7) GEP kaynaklı iken, 4'ü (%5,7) GEP sistem dışı NET'ti. Bunlardan 2'si (%2,9) retroperitonda, 1'i akciğerde (%1,4), 1'i (%1,4) sürrenalde tespit edildi. Üç hastada (%4,3) ise primer tümör tespit edilememiş olup başka organların metastazından tanı alan hastalardı. GEP kaynaklı NET'lerin 32'si (%46,4) pankreas, 14'ü (%20,3) mide, 8'i (%11,6) duodenum, 3'ü (%4,3) jejunum, 2'si (%2,9) karaciğer, 1'i (%1,4) kolon, 1'i (%1,4) appendiks, 1'i (%1,4) rektumda tespit edildi.

Tablo 13. Hastaların Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı

	Tüm hastalar n (%)
Cinsiyet	
Erkek	35 (50,7)
Kadın	34 (49,3)
Tanı Yaşı	
Ortalama \pm Standart Sapma	$51,8 \pm 13,7$
Ortanca (Min-Maks)	59 (25-81)
Lokalizasyon	
GEP-NET	62 (89,7)
GEP-NET dışı	4 (5,7)
Primeri bilinmeyen	3(4,3)
GEP-NET lokalizasyonları	
Pankreas	32 (46,4)
Mide	14(20,3)
Duodenum	8 (11,6)
İnce Bağırsak	3 (4,3)
Karaciğer	2 (2,9)
Kolon	1 (1,4)
Appendiks	1 (1,4)
Rektum	1 (1,4)
GEP-NET dışı lokalizasyonlar	
Retroperiton	2 (2,9)
Akciğer	1 (1,4)
Sürrenal	1 (1,4)
GEP-NET: Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör	

Histopatolojik olarak; 54 (%78,3) hastada NET, 10 (%14,5) hastada NEK, 4 (%5,8) hastada paraganglioma ve 1 (%1,4) hastada feokromositoma tespit edildi. Fonksiyonel açıdan bakıldığında; hastaların 11'i (%15,9) fonksiyonel iken, 58 (%84,1) hasta non-fonksiyonel olarak tespit edildi. Sadece bir (%1,4) hastada karsinoid sendrom tespit edildi. Gastrin düzeyi hastaların 8'inde (%11,6) yüksek, 61

(%88,4) hastada normal olarak tespit edildi. Hastaların 4'ünde (%5,8) katekolamin düzeyi yüksek bulunurken, 65 (%94,2) hastada normal olarak izlendi. 5-HIAA düzeyi 1 (%1,4) hastada yüksek bulundu. Kromogranin A düzeyi 21 (%30,4) hastada yüksek tespit edilirken 48 (%69,6) hastada normal saptandı.

Patoloji raporları incelen 69 hastanın sırasıyla 53'ünde (%76,8) kromogranin ile, 58'inde (%84,1) sinaptofizin ile, 42'sinde (%60,9) CD56 ile pozitif boyanma saptanmıştır. Tümör çapı olarak bakıldığında; tümör çapı <1 cm olan hasta sayısı 18 (%26,1), tümör çapı 1-5 cm arasında olan hasta sayısı 47 (%68,1), tümör çapı 5-10 cm arasında olan hasta sayısı 3 (%4,3) ve tümör çapı >10 cm olan hasta sayısı 1 (%1,4) olarak tespit edildi. Gradeleme yapıldığında; 42 hasta (%60,9) grade 1, 24 hasta (%34,8) grade 2 ve 3 hasta (%4,3) grade 3 olarak saptandı.

Hastaların Ki-67 indeksine bakıldığında; 45 (%65,2) hastada <%3 bulunurken, 21 (%30,4) hastada %3-20 ve 3 hastada (%4,3) >%20 tespit edildi. Mitotik indeksleri ise; 50 (%72,5) hastanın düşük, 15 (%21,7) hastanın orta ve 4 (%5,8) hastanın yüksek olarak hesaplandı. Hastalar lenfatik invazyon açısından değerlendirildiğinde 18 (%26,1) hastada lenfatik invazyon tespit edildi. Uzak metastaz açısından bakıldığında 17 (%24,6) hastada uzak metastaz saptanırken, 52 (%75,4) hastada uzak metastaz tespit edilmedi. Vasküler invazyon 14 (%20,3) hastada pozitif bulundu. Tümörün dokulardaki invazyon derinliği incelendiğinde; <1 cm olan invazyon derinliği 9 (%13,0) hastada izlenirken, invazyon derinliği 1-2 cm arasında olan hasta sayısı 9 (%13,0) olarak izlendi, 51 (%73,9) hastada ise tümörün komşu doku ve organlara invazyonu izlenmedi.

Tablo 14. Hastaların Histopatolojik ve Laboratuvar Bulguların Dağılımı

Histopatoloji	Tüm hastalar n (%)
NET	54 (78,3)
NEK	10 (14,5)
Paraganglioma	4 (5,8)
Feokromositoma	1 (1,4)
Fonksiyonalite	
Fonksiyonel	11 (15,9)
Non-fonksiyonel	58 (84,1)
Karsinoid sendrom	
Var	1 (1,4)
Yok	68 (98,6)
Kalsitonin düzeyi	
Yüksek	0 (0)
Normal	69 (100)
Gastrin düzeyi	
Yüksek	8 (11,6)
Normal	61 (88,4)
Katekolamin düzeyi	
Yüksek	4 (5,8)
Normal	65(94,2)
5-HIAA düzeyi	
Yüksek	1(1,4)
Normal	68 (98,6)
Kromogranin A düzeyi	
Yüksek	21 (30,4)
Normal	48 (69,6)
Kromogranin ile boyanma	
Negatif	16 (23,2)
Pozitif	53 (76,8)
Sinaptofizin	
Negatif	11 (15,9)
pozitif	58 (84,1)
CD56	
Negatif	27 (39,1)
Pozitif	42 (60,9)
Tümör çapı	
<1 cm	18 (26,1)
1- 5 cm	47 (68,1)
5-10 cm	3 (4,3)
>10 cm	1 (1,4)
Grade	
Grade I	42 (60,9)
Grade II	24 (34,8)
Grade III	3 (4,3)
Ki-67 indeksi	
<% 3	45 (65,2)
%3-20	21 (30,4)
>%20	3 (4,3)
Mitotik indeksi	
Düşük	45 (65,2)
Orta	21 (30,4)
Yüksek	3 (4,3)
Lenfatik invazyon	
Var	18 (26,1)
Yok	51 (73,9)
Uzak metastaz	
Var	17 (24,6)
Yok	52 (75,4)
Vasküler invazyon	
Var	14 (20,3)
Yok	55 (79,7)
İnvazyon derinliği	
<1 cm	9 (13,0)
1-2 cm	9 (13,0)
Yok	51 (73,9)
5-HIAA: Hidroksiindol asetik asit	

Eşlik eden malignite 15 (%21,7) hastada görülürken, 54 (%78,3) hastada eşlik eden malignite izlenmedi. Eşlik eden maligniteler arasında 7 hastada trioid papiller karsinom, 2 hastada mide karsinomu, 1 hastada renal hücreli karsinom, 1 hastada akciğer adenokarsinomu, 1 hastada kolon karsinomu, 1 hastada osteosarkom, 1 hastada myelodisplastik sendromdan akut lösemiye dönüşüm ve 1 hastada prostat karsinom izlendiği tespit edildi. Hastaların medikal tedavi durumuna bakıldığında tedavi uygulanmayan hasta sayısı 42 (%60,9) iken tedavi uygulanan hasta sayısı 24 (%34,8) olarak raporlandı. Üç (%4,3) hastada ise tedavi alıp almadıkları bilgisine ulaşılamadı. Medikal tedavi uygulanan 24 (%34,8) hastanın 11'ine (%15,9) SSA, 4 (%5,8) hastaya SSA+lutesyum, 4 (%5,8) hastaya SSA+KT, 2 (%2,9) hastaya KT, 1 (%1,4) hastaya RT, 1 (%1,4) hastaya SSA+RT+KT+lutesyum ve 1 (%1,4) hastaya SSS+ diazoksid olarak kombine tedavi uygulandığı tespit edildi. Hastaların remisyona ve tedavi cevabına bakıldığında; 59 (%85,5) hastada kür tespit edilirken, 10 (%14,5) hastada nüks tespit edildi. Takip sırasında hastaların 12'sinin (%17,4) eksitus olduğu bilgisine ulaşıldı. Beş (%7,2) hastanın ölümü hastalığa bağlı olarak gerçekleşmişken, 6 (%8,7) hastada komorbid durumlara bağlı olduğu tespit edildi. 1(%1,4) hastanın ölüm nedenine ulaşılamadı.

Tablo 15. Nöroendokrin tümörlerde medikal tedavi yanıtı, nüks ve remisyona dağılımı

	Tüm hastalar n(%)
Medikal tedavi	
Uygulanan	24 (34,8)
Uygulanmayan	42 (60,9)
Bilinmeyen	3 (4,3)
Uygulanan medikal tedaviler	
SSA	11(15,9)
SSA+lutesyum	4 (5,8)
SSA+KT	4 (5,8)
KT	2 (2,9)
RT	1 (1,4)
SSA+RT+KT+lutesyum	1 (1,4)
SSS+ Diazoksid	1 (1,4)
Remisyon durumu	
Evet	59 (85,5)
Hayır	10 (14,5)
Mortalite	
Sağ	57 (82,6)
Eksitus	12 (17,4)
Eksitus	
Hastalığa bağlı	5(7,2)
Komorbid duruma bağlı	6(8,7)
Bilinmiyor	1(1,4)
KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi, SSA: Somatostatin analogları	

NET tanısı alan hastalarla NEK tanısı alan hastalar karşılaştırıldı. NET tanısı alan 59 hastanın yaş ortalaması $56,68 \pm 13,98$ iken, NEK tanısı alan 10 hastanın yaş ortalaması $57,20 \pm 12,39$ olarak bulundu. NET tanısı olanların tanı yaşı ortalaması $52,03 \pm 14,07$ iken, NEK tanısı alanların ortalama tanı yaşı $50,60 \pm 12,62$ olarak bulundu. İki grup arasında yaş ortalamaları ve tanı yaşları açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,912$, $p= 0,764$). Cinsiyetlerine bakıldığında; NET tanısı alan hastaların 28'i (%47,5) kadın iken, 31'i (%52,5) erkekti. NEK tanısı alan hastaların 6'sı (%60) kadın iken, 4'ü (%40) erkekti. İstatistiksel olarak bakıldığında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,513$).

Tablo 16. NET ve NEK tanılı hastaların demografik özellikler yönü ile karşılaştırılması

	NET n (%)	NEK n (%)	p
Cinsiyet	59 (100)	10 (100)	0,513
Kadın	28 (47,5)	6 (60)	
Erkek	31 (52,5)	4 (40)	
Yaş ortalaması (yıl)	$56,68 \pm 13,98$	$57,20 \pm 12,39$	0,912
Tanı yaşı (yıl)	$52,03 \pm 14,07$	$50,60 \pm 12,62$	0,764
Mortalite			0,064
Sağ	51 (86,4)	6 (60)	
Eksitus	8 (13,6)	4 (40)	
Eşlik eden malignite			0,679
Var	12 (20,3)	3 (30)	
Yok	47 (79,7)	7 (70)	

Tablo 17. NET ve NEK tanılı hastaların başvuru sebebi olan semptom ve bulgular

Semptom ve bulgular	NET n(%)	NEK n(%)	Tüm hastalar n(%)
Karın ağrısı	24 (40,7)	2 (20)	26 (37,7)
İnsidentaloma	16 (27,1)	1(10,0)	17 (24,6)
Anemi	7 (11,9)	0 (0,0)	7 (10,1)
Nöbet+hipoglisemi	3 (5,1)	1 (10,0)	4 (5,8)
KCFT yüksekliği ^a	0 (0,0)	3 (30,0)	3 (4,3)
Kilo kaybı	2 (3,4)	0 (0,0)	2 (2,9)
Baş ağrısı	2 (3,4)	0 (0,0)	2 (2,9)
Diyare	1 (1,7)	1(10,0)	2 (2,9)
Karaciğerde kitle	1 (1,7)	1(10,0)	2 (2,9)
Senkop	1 (1,7)	0 (0,0)	1 (1,4)
Terleme	1 (1,7)	0 (0,0)	1 (1,4)
Derin ven trombozu	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (1,4)
Hiperparatiroidi	1 (1,7)	0 (0,0)	1 (1,4)
Toplam	59 (100)	10 (100)	69 (100,0)

a: Karaciğer fonksiyon testleri

Tablo 18. NET ve NEK tanılı hastaların tümör lokalizasyonu dağılımı

Lokalizasyon	NET n (%)	NEK n (%)	Tüm hastalar
Pankreas	28 (47,5)	4 (40,0)	32 (46,4)
Mide	13 (22,0)	1 (10,0)	14 (20,3)
Duodenum	7 (11,9)	1 (10,0)	8 (11,6)
Jejunum	3 (5,1)	0 (0,0)	3 (4,3)
Primeri bilinmeyen	1 (1,7)	2 (20,0)	3 (4,3)
Karaciğer	2 (3,4)	0 (0,0)	2 (2,9)
Retroperiton	2 (3,4)	0 (0,0)	2 (2,9)
Akciğer	1 (1,7)	0 (0,0)	1 (1,4)
Sürenal	1 (1,7)	0 (0,0)	1 (1,4)
Kolon	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (1,4)
Appendiks	1 (1,7)	0 (0,0)	1 (1,4)
Rektum	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (1,4)
Toplam	59 (100)	10 (100)	69 (100,0)

Tablo 19. NET ve NEK tanılı hastaların fonksiyonalite, karsinoid sendrom varlığı ve serum/idrar belirteçleri yönünden karşılaştırılması

	NET n (%)	NEK n (%)	p
Fonksiyonalite Fonksiyonel Non Fonksiyonel	11 (18,6) 48 (81,4)	0 (0,0) 10 (100)	0,345
Karsinoid sendrom varlığı Var Yok	1 (1,7) 58 (98,3)	0 (0,0) 10 (100)	1,000
Serum kalsitonin düzeyi, n (%)n=69 Yüksek Normal	0 (0) 59 (100)	0 (0) 10 (100)	-
Serum gastrin düzeyi Yüksek Normal	8 (13,6) 51 (86,4)	0 (0,0) 10 (100)	0,592
İdrarda katekolamin metabolitleri ^a Yüksek Normal	4 (6,8) 55 (93,2)	0 (0,0) 10 (100)	1,000
5-HİAA Yüksek Normal	1 (1,7) 58 (98,3)	0 (0,0) 10 (100)	1,000
Plazma kromogranin A düzeyi Yüksek Normal	19(32,2) 40(67,8)	2(20,0) 8(80,0)	0,712

Nöroendokrin tümör ve NEK'li hastalar karşılaştırıldığında vasküler invazyon, uzak metastaz, lenfatik invazyon NEK tanılı hastalarda istatistiksel anlamda daha sık gözlenmiştir (sırasıyla, $p=0,024$, $p=0,001$, $p=0,016$). Ki-67 indeksi açısından değerlendirildiğinde de NEK tanılı hastalarda Ki-67 indeksi istatistiksel olarak anlamlı olarak NET tanılı hastalardan daha yüksek tespit edildi ($p=0,000$) Her iki grup kromogranin, sinaptofizin, CD56 ile boyanma açısından istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 19).

Tablo 20. NET ve NEK tanılı hastaların patolojik özellikler yönünden karşılaştırılması

Tümörün patoloji özellikleri	NET n(%)	NEK n(%)	p
Kromogranin			
Pozitif	46 (78,0)	7(70,0)	0,687
Negatif	13 (22,0)	3(30,0)	
Sinaptofizin			
Pozitif	50 (84,7)	8(80,0)	0,656
Negatif	9 (15,3)	2(20,0)	
CD56			
Pozitif	34 (57,6)	8 (80,0)	0,295
Negatif	25 (42,4)	2 (20,0)	
Lenfatik invazyon			
Var	12 (20,3)	6 (60,0)	0,016
Yok	47 (79,7)	4 (40,0)	
Uzak metastaz			
Var	10 (10,49)	7 (70,0)	0,001
Yok	49 (83,1)	3 (30,0)	
Vasküler invazyon			
Var	9 (15,3)	5 (50,0)	0,024
Yok	50 (84,7)	5 (50,0)	
İnvazyon derinliği (cm)			
<1	9 (15,3)	0 (0,0)	0,006
1-2	4 (6,8)	5 (50,0)	
İnvazyon yok	46 (78,0)	5 (50,0)	
Tümör çapı (cm)			
<1	16 (27,1)	2 (20,0)	0,611
1-5	40 (67,8)	7 (70,0)	
5-10	2 (3,4)	1 (10,0)	
>10	1 (1,7)	0 (0,0)	
Grade			
I	41 (69,5)	1 (10,0)	<0,001
II	18 (30,5)	6 (60,0)	
III	0 (0,0)	3 (30,0)	
Ki-67 (%)			
<3	41 (69,5)	4 (40,0)	0,002
3-20	18 (30,5)	3 (30,0)	
>20	0 (0,0)	3 (30,0)	
Mitotik indeks ^a n (%)			
Düşük			<0,001
Orta	48 (81,4)	2 (20,0)	
Yüksek	11 (18,6)	4 (40,0)	
	0 (0,0)	4 (40,0)	

NET ve NEK hastaları tanı ve tedavi yöntemleri ve remisyon açısından değerlendirildi. Her iki grup arasında uygulanan girişimsel işlem, cerrahi sıklığı açısından anlamlı fark bulunmazken, medikal tedavi açısından NET'lerde daha yüksek oranda medikal tedaviler uygulandığı tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,002). (Tablo 20).

Tablo 21. NET ve NEK tanılı hastaların tanı ve tedavi yöntemleri, remisyon durumu yönünden karşılaştırılması

	NET n (%)	NEK n (%)	p
Endoskopik işlemler			
Uygulanmış	47 (79,7)	7 (70)	0,679
Uygulanmamış	12 (20,3)	3 (30)	
Girişimsel işlemler ^a			
Uygulanmış	25 (42,4)	5 (50)	0,737
Uygulanmamış	34 (57,6)	5 (50)	
Cerrahi			
Uygulanmış	35 (59,3)	5 (40,7)	0,732
Uygulanmamış	24 (50,0)	5 (50,0)	
Medikal tedavi			
SSA	10 (16,9)	1 (10)	0,002
KT	1 (1,7)	1 (10)	
RT	1 (1,7)	0 (0)	
SSA+Lutesyum	3 (5,1)	1 (10)	
SSA+KT	2 (3,4)	2 (20)	
SSA+KT+RT+Lutesyum	0 (0)	1 (10)	
SSS+ Diazoksid	0(0,)	1 (10)	
Uygulanmamış	40 (67,8)	2 (20)	
Bilinmiyor	2 (3,4)	1 (10)	
Remisyon durumu			
Var	52 (88,1)	7 (70)	0,152
Yok	7 (11,9)	3 (30)	

Fonksiyone ve nonfonksiyone tümörler karşılaştırıldı. Her iki grup arasında cinsiyet, eşlik eden malignite ve mortalite açısından istatistiksel farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 21).

Tablo 22. Fonksiyone ve nonfonksiyone NET tanılı hastaların demografik özellikler yönü ile karşılaştırılması

	Fonksiyonel (%)	Non-fonksiyonel (%)	p
Cinsiyet			
Kadın	6 (54,5)	28 (48,3)	0,958
Erkek	5 (45,5)	30 (51,7)	
Yaş ortalaması (yıl)	57,09±8,44	56,69±14,51	0,930
Tanı yaşı (yıl)	52,64±9,04	51,67±14,57	0,834
Mortalite			
Sağ	10 (90,9)	47 (81,0)	0,674
Eksitus	1 (9,1)	11 (19,0)	
Eşlik eden malignite			
Var	3 (27,3)	12 (20,7)	0,694
Yok	8 (72,7)	46 (79,3)	

Tablo 23. Fonksiyone ve nonfonksiyone NET tanıli hastaların başvuru sebebi olan semptom ve bulgular

Semptom ve bulgular	Fonksiyonel n (%)	Nonfonksiyonel n (%)	Tüm hastalar
Karın ağrısı	5 (45,5)	21 (36,2)	26 (37,7)
İnsidentaloma	0 (0,0)	17 (29,3)	17 (24,6)
Anemi	4 (36,4)	3 (5,2)	7 (10,1)
Nöbet+hipoglisemi	0 (0,0)	4 (6,9)	4 (5,8)
Kcft yüksekliği ^a	0 (0,0)	3 (5,2)	3 (4,3)
Kilo kaybı	0 (0,0)	2 (3,4)	2 (2,9)
Baş ağrısı	0 (0,0)	2 (3,4)	2 (2,9)
Diyare	0 (0,0)	2 (3,4)	2 (2,9)
Karaciğerde kitle	0 (0,0)	2 (3,4)	2 (2,9)
Senkop	0 (0,0)	1 (1,7)	1 (1,4)
Terleme	1 (9,1)	0 (0,0)	1 (1,4)
Derin ven trombosu	0 (0,0)	1 (1,7)	1 (1,4)
Hiperparatiroidi	1 (9,1)	0 (0,0)	1 (1,4)

a: Karaciğer fonksiyon testleri

Tablo 24. Fonksiyone ve nonfonksiyone NET tanıli hastaların tümör lokalizasyonu dağılımı

Lokalizasyon	Fonksiyonel n (%)	Nonfonksiyonel n (%)
Pankreas	3 (27,3)	29 (50,0)
Mide	5 (45,5)	9 (15,5)
Duodenum	0 (0,0)	8 (13,8)
Jejunum	0 (0,0)	3 (5,2)
Primeri bilinmeyen	0 (0,0)	3 (5,2)
Karaciğer	1 (9,1)	1 (1,7)
Retroperiton	0 (0,0)	2 (3,4)
Akciğer	1 (9,1)	0 (0,0)
Sürrenal	1 (9,1)	0 (0,0)
Kolon	0 (0,0)	1 (9,1)
Appendiks	0 (0,0)	1 (9,1)
Rektum	0 (0,0)	1 (9,1)

Fonksiyonel ve nonfonksiyonel tümörler patolojik boyanma özellikleri açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında boyanma özellikleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$)

Tablo 25. Fonksiyonel ve nonfonksiyonel NET tanıli hastaların patolojik özellikler yönünden karşılaştırılması

Tümörün patoloji özellikleri	Fonksiyonel n (%)	Non-fonksiyonel n (%)	p
Kromogranin Pozitif Negatif	11 (100) 0 (0)	42 (72,4) 16 (27,6)	0,056
Sinaptofizin Pozitif Negatif	11 (100) 0 (0)	47 (81,0) 11 (19,0)	0,191
CD56 Pozitif Negatif	7 (63,6) 4 (36,4)	35 (60,3) 23 (39,7)	1,000
Lenfatik invazyon Var Yok	3 (27,3) 8 (72,7)	15 (25,9) 43 (74,1)	1,000
Uzak metastaz Var Yok	2 (18,2) 9 (81,8)	15 (25,9) 43 (74,1)	0,719
Vasküler invazyon Var Yok	2 (18,2) 9 (81,8)	12 (20,7) 46 (79,3)	1,000
İnvazyon derinliği (cm) <1 1-2 İnvazyon yok	1 (9,1) 1 (9,1) 9 (81,8)	8 (13,8) 8 (13,8) 42 (72,4)	1,000
Tümör çapı (cm) <1 1-5 5-10 >10	2 (18,2) 9 (81,8) 0 (0) 0 (0)	16 (27,6) 38 (65,5) 3 (5,2) 1 (1,7)	0,859
Grade I II III	4 (36,4) 7 (63,6) 0 (0)	38 (65,5) 17 (29,3) 3 (5,2)	0,140
Ki-67 (%) <3 3-20 >20	5 (45,5) 6 (54,5) 0 (0)	40 (69,0) 15 (25,8) 3 (5,2)	0,169
Mitotik indeks ^a Düşük Orta Yüksek	6 (54,5) 5 (45,5) 0 (0)	44 (75,9) 10 (17,2) 4 (6,9)	0,148
a: Mitotik indeks <2/10 büyük büyütme alanı olması düşük, 2-9/10 büyük büyütme alanı olması orta, >9/10 büyük büyütme alanı olması yüksek olarak sınıflandırılmıştır.			

Fonksiyonel ve non-fonksiyonel NET'ler arasında tanı, tedavi yöntemleri ve remisyon açısından istatistiksel farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 25).

Tablo 26. Fonksiyonel ve non-fonksiyonel hastalarda tanı ve tedavi yöntemleri, remisyon durumu

	Fonksiyonel n (%)	Nonfonksiyonel n (%)	p
Endoskopik işlemler			
Uygulanmış	10(90,9)	44 (75,9)	0,434
Uygulanmamış	1 (9,1)	14 (24,1)	
Girişimsel işlemler ^a			0,514
Uygulanmış	6 (43,5)	24 (41,4)	
Uygulanmamış	5 (45,5)	34 (58,6)	
Cerrahi			0,104
Uygulanmış	9 (81,8)	31 (53,4)	
Uygulanmamış	2 (18,2)	27 (46,6)	
Medikal tedavi			
SSA	0 (0,0)	11 (19)	
KT	0 (0,0)	2 (3,4)	
RT	1 (9,1)	0 (0,0)	
SSA+Lutesyum	1 (9,1)	3 (5,2)	
SSA+Diazsoxid	0 (0,0)	1 (1,7)	
SSA+KT	0 (0,0)	4 (6,9)	
SSA+KT+RT+Lutesyum	0 (0,0)	1 (1,7)	
Uygulanmamış	9 (81,8)	33 (56,9)	
Bilinmiyor	0 (0,0)	3 (5,2)	
Remisyon durumu			
Var	9 (81,8)	50 (86,2)	
Yok	2 (18,2)	8 (13,8)	

5. TARTIŞMA

Nöroendokrin tümörler farklı organlardan ortaya çıkabilen ve vücutta yaygın olarak bulunan DNES hücrelerinden köken almaktadırlar (1). Nöroendokrin tümör tanılı hastaların ortalama tanı yaşı 50-60 yaş olarak bildirilmektedir (21, 69). Çalışmamızda da ortalama tanı yaşı 51,8 (25-81) olarak saptanmış olup literatür ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastaların %49,3'ü kadın, %50,7'si erkekti. Literatüre bakıldığında; cinsiyet dağılımı açısından yapılan çalışmalar değişiklik göstermektedir. Isabel H. ve ark.'nın yaptığı çalışmada NET erkeklerde %55 oranında görülürken, kadınlarda %45 oranında görüldüğü bildirilmiştir (17). Paul E. Sackstein ve ark.'nın yaptığı çalışmada erkeklerde %47,6 görülürken, kadınlarda %52,4 olduğu bildirilmiştir (22). U.Topal ve ark. nin yaptığı çalışmada ise erkeklerde %55,2 olduğu bildirilmektedir (84). NET'lerin dağılımına bakıldığında; %60,9'u GİS kaynaklı iken, %27,4'ü bronkopulmoner sistem kaynaklı, %11,7'si primeri bilinmeyen ve geriye kalanı daha nadir lokalizasyonlarda görülmektedir (89). Son dönemde gastroskopi ve kolonoskopi gibi girişimsel işlemlerin yaygınlığı ile beraber mide ve kolon kökenli NET'lerin sıklığında artış izlendiği gösterilmiştir. Tsikitis ve ark.'nın 1975-2008 yılları arasında yaptığı bir çalışmada g-NET'lerin ince bağırsak NET'lerine göre daha yüksek oranda izlendiği gösterilmektedir (17, 85). Çalışmamızdaki NET dağılımına bakıldığında %89,7'si GEP kaynaklı iken, %5,7'si GEP dışında tespit edildi. GEP kaynaklı NET'lerin %46,4'ü pankreas, %20,3'ü mide, %11,6'sı duodenum, %4,3'ü jejunum, %2,9'u karaciğer, %1,4'ü kolon, %1,4'ü appendiks, %1,4'ü rektumda tespit edildi. Çalışmamızda dağılımın literatürden farklı olması GİS ve p-NET'lerin bir arada değerlendirilmiş olmasından kaynaklanmıştır olabilir. Frilling A. ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada GEP-NET'lerin en yaygın olarak ince bağırsak (%30,8), rektum (%26,3), kolon (%17,6), pankreas (%12,1), mide (%8,9) ve apendikte (%5,7) görüldüğü bildirilmiştir (89). Büyükaşık ve ark.'nın yaptığı 42 vakalık bir çalışmada ise GEP-NET'lerin %35,7'si mide, %26,2'si appendiks, %14,3'ü rektum, %9,5'i pankreas, %4,8'i ileum ve kolon, %2,4'ü duodenum ve jejunumda tespit edilmiştir (106). Yücel ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada GEP-NET'lerin en sık görüldüğü lokalizasyonun mide olduğu gösterilmiştir (107). Çalışmamızda hem endokrinoloji bölümünde hem de endokrinoloji bölümü dışında takip edilen bütün NET'ler çalışmaya dahil edilmiş

olup lokalizasyon, fonksiyonalite ve dağılım açısından literatürden farklılık göstermesini açıklamaktadır.

Görüntüleme olarak çalışmamızda; hastaların %79,7'sine USG, %97,1'ine BT, %94,2'sine MRG, %72,5'ine nükleer tıp tetkikleri uygulandığı görüldü. Büyükaşık ve ark.'nın yaptığı çalışmada %31 hastaya BT, %21 hastaya nükleer tıp tetkikleri uygulandığı bildirilmiştir (106). Literatüre bakıldığında görüntüleme yöntemlerinin bölgeye yönelik daha spesifik uygulandığı, radyasyon maruziyetinin minimuma indirildiği, mümkün olduğunca tek görüntüleme yönteminin tercih edildiği ve bundan dolayı çalışmadan çalışmaya değişiklikler gösterdiği görülmüştür (33). Bizim çalışmamızda görüntüleme yöntemlerinin daha sık ve kombine kullanıldığı görüldü. Çalışmamızda görüntüleme yöntemlerinin sık kullanılması tümörün primer odağını ve metastazı tespit etmede farklı görüntüleme yöntemlerinin kullanılması, ayrıca nükleer tıp tekniklerinin hem tanı hem de tedavi amaçlı olarak kullanılması ile açıklanabilir. Çalışmamızda histopatolojik tanı olarak hastaların %78,3'üne özefagogastroskopik biyopsi, %43,5'ine girişimsel radyoloji işlemi uygulandığı görüldü. Büyükaşık ve ark.'nın çalışmasında da benzer şekilde hastaların yaklaşık yarısından fazlasında endoskopik işlemler uygulandığı bildirilmektedir (106).

Çalışmamızda fonksiyonalite açısından bakıldığında hastaların %15,9'u fonksiyel iken, %84,1'i nonfonksiyonel olarak saptandı. Karsinoid sendrom sadece %1,4 hastada tespit edildi. Literatürde NET'lerde karsinoid sendromun %10-15 oranında görüldüğü bildirilmiş ancak NET'lerde görülen karsinoid sendromunun %1-5 kadarının ciddi semptomatik olduğu bildirilmiştir (89). İto T. ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; 8876 hastanın %8'inde karsinoid sendrom saptanmış olmakla birlikte farklı serilerde sıklığının %1,7-18,7 arasında değiştiği bildirilmektedir (101). Halfdanarson ve ark.'nın yaptığı çalışmada 1483 vakalık seride nonfonksiyonel NET oranı %90,2 olarak saptanırken, fonksiyonel NET oranı %9,8 olarak bildirilmiştir (50). Bizim çalışmamızda da bu oranlar literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak bulundu. Fonksiyonel NET'lere erken dönemde tanı konulurken, non-fonksiyonel NET'lerde semptomlar basıya veya metastaza bağlı geliştiğinden tanı geç konulmaktadır (89). Hastaların hepsinde kalsitonin düzeyi normal bulunurken, 69 hastanın %11,6'sında

gastrin düzeyi, %5,8'inde katekolamin düzeyi, %1,4'ünde 5-HIAA, %30,4'ünde CgA düzeyi yüksek bulundu. Literatüre bakıldığında; 1483 vakalık seride çalışmaya sadece p-NET'ler dahil edilmiş olup hastaların %2,5'inde malign insülinoma, %6,7'sinde diğer malign fonksiyonel tümörler bildirilmiş (%4,2'sinde gastrinoma, %1,6'sında glukagonoma, %0,9'unda VIPoma) somatostatinoma vakasına rastanıldığı bildirilmiştir (50). Çalışmamızdaki gastrin düzeyi yüksek olan ve gastrinoma tanısı alan hastaların fazla olmasının p-NET'ler dışındaki NET'lerin dahil edilmesinden kaynaklandığı düşünüldü. Diğer oranlar ise literatür dağılımına benzer olarak bulundu. Çalışmamızda İHK değerlendirilmesinde hastaların %76,8'inde CgA, %84,1'inde sinaptofizin, %60,9'unda CD56 pozitifliği saptandı. Büyükaşık ve ark.'nın yaptığı çalışmada %78,8 hastada CgA, %90,3 sinaptofizin pozitifliği bildirilmiştir (106). Çalışmamız literatür ile uyumlu bulundu.

Çalışmamızda Ki-67 indeksleri %65,2 hastada < 3 , %30,4 hastada %3-20 ve %4,3 hastada > 20 olduğu tespit edildi. Mitotik indeksleri ise; %72,5 hastada düşük, %21,7 hastada orta ve %5,8 hastada yüksek olduğu tespit edildi. Büyükaşık ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise Ki-67 indeksi %66,7 hastada ≤ 2 , %31 hastada %2-20 ve 1 hastada > 20 olduğu bildirilmektedir. Yine aynı çalışmada mitotik indeks açısından bakıldığında; %90,5 hastada düşük, %9,5 hastada orta olarak bildirilmiştir (106). Çalışmamızda tümör çapına bakıldığında; hastaların %26,1'inde tümör çapı < 1 cm, %68,1'inde 1-5 cm, %4,3'ünde 5-10 cm, %1,4'ünde > 10 cm olduğu tespit edildi. Yine DSÖ 2010 yılı gradelendirmesine göre; %60,9 grade I, %34,8 gradeII ve %4,3 hastada grade III tümör olarak değerlendirildi. Büyükaşık ve ark.'nın yaptığı çalışmada; ortalama tümör çapı 9,7 mm (2-105 mm) çapında bildirilmiş olup çalışmamızla uyumlu olduğu görüldü.

Lenfatik invazyon yönünden bakıldığı zaman hastaların %26,1'inde lenfatik invazyon, %20,3 hastada vasküler invazyon pozitifliği saptandı. Yücel ve ark.'nın yaptığı 39 vakalık seride hastaların %52'sinde lenfovasküler invazyon olduğu gösterilmiş olup sonuçların çalışmamıza göre daha yüksek oranda saptanması hastalardaki lenfatik ve vasküler invazyonun bir arada değerlendirmesine bağlı olduğu düşünüldü (107).

Çalışmamızda %24,6 hastada uzak metastaz tespit edildi. Yao ve ark.'nın yaptığı 35618 vakalık bir seride; metastaz oranının %21 olduğu gösterilmiştir (16). Yine Dhall ve ark.'nın yaptığı 57 vakalık seride; hastaların %35'inde uzak metastaz saptandığı gösterilmiş olup metastaz açısından çalışmamızdaki sonuçlar ile uyumlu olduğu görülmüştür (31). Yücel ve ark.'nın serisinde %69 hastaya cerrahi tedavi, %44 hastaya KT, %21 hastaya SSA, %15 hastaya RT uygulandığı tespit edilmiştir (107). Çalışmamızda medikal tedavi olarak sırası ile hastaların; %15,9'una SSA, %5,8'ine SSA+lutesyum, %5,8'ine SSA+KT, %2,9'una KT, %1,4'üne RT, %1,4'üne SSA+RT+KT+lutesyum uygulandığı tespit edildi. Literatüre bakıldığında tedavi açısından çalışmamızdaki tedavilere benzer tedaviler uygulandığı ancak hastanın performans durumu, klinisyen tecrübesi, hedefe yönelik moleküler tedavilerin olduğu unutulmamalıdır. Remisyon durumuna bakıldığında çalışmamızda hastaların %85,5'inde remisyon sağlandığı, %14,5'inde nüks izlendiği görüldü. Genç ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada nüks oranı %17 olarak bildirilmiştir (108).

Çalışmamızda NET'ler ve NEK'ler arasında yapılan karşılaştırmada; cinsiyet, yaş ortalaması, tanı yaşı, mortalite, fonksiyonlite ve eşlik eden malignite açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı. Histopatolojik açıdan bakıldığında; lenfatik invazyon, vasküler invazyon, uzak metastaz), Ki-67 indeksi açısından istatistiksel anlamlı farklılık olduğu tespit edildi. Fonksiyonlite açısından bakıldığında; cinsiyet, yaş ortalaması, tanı yaşı, mortalite ve eşlik eden malignite açısından anlamlı fark bulunamadı. Fonksiyonel ve non-fonksiyonel NET tanılı hastaların patolojik özellikler yönünden karşılaştırıldığında da gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi. Beklenildiği gibi serum gastrin, idrar katekolaminleri ve plazma CgA düzeyleri fonksiyonel NET'lerde non-fonksiyonel NET'lere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu. Nüks ve remisyon açısından bakıldığında yine anlamlı fark olmadığı tespit edildi (p=0,656). Literatüre bakıldığında NET'leri inceleyen yayınlarda alt gruplar olarak incelenmediği ve konu ile ilgili detaylı bilgi olmadığı görüldü.

6. SONUÇ

1. 69 NET tanılı hasta üzerinde yapılan bu çalışma tek merkezden ve multidisipliner takip edilen hastaların verilerini yansıtması açısından önemlidir.
2. NET ve NEK arasında yapılan karşılaştırmada; NEK'lerde lenfatik invazyon, vasküler invazyon, uzak metastaz, Ki-67 indeksi yüksekliğinin daha sık görüldüğü izlendi.
3. Fonksiyonel ve non-fonksiyonel tanılı hastalara bakıldığında fonksiyone tümörlerde serum ve idrar belirteçlerinde anlamlı yükseklik saptandığı ve erken tanı ve tedavi açısından önem taşıdığı belirlendi.
4. Görüntüleme yöntemlerinin daha spesifik ve daha az kullanması konusunda daha dikkatli olunması kararına varıldı.
5. Endoskopik, cerrahi, girişimsel radyoloji ve medikal tedavilerin birbirlerine herhangi bir üstünlükleri olmadığı belirlendi.
6. NET tanılı hastaların tanı, tedavi ve takibiyle ilgili bölümlerin (Gastroenteroloji, Endokrinoloji, Medikal Onkoloji, Genel Cerrahi, Patoloji, NükleerTıp Radyoloji) multidisipliner yaklaşımın çok önemli olduğunu vurgulamak gerekir.

7. KAYNAKLAR

1. Mittra ES. Neuroendocrine Tumor Therapy: (177)Lu-DOTATATE. *AJR Am J Roentgenol.* 2018;211(2):278-85.
2. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia.* 2017;19(12):991-1002.
3. 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.
4. Kanakis G, Kaltsas G. Biochemical markers for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs). *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2012;26(6):791-802.
5. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *The Lancet Oncology.* 2008;9(1):61-72.
6. Spiegel DR, Hainsworth JD, Greco FA. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. *Semin Oncol.* 2009;36(1):52-9.
7. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, Jones AL, Watkinson AF, Burroughs AK. Carcinoid tumour. *Lancet.* 1998;352(9130):799-805.
8. 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.
9. de Herder WW, Rehfeld JF, Kidd M, Modlin IM. A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2016;30(1):3-17.
10. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M. Siegfried oberndorfer: Origins and perspectives of carcinoid tumors. *Human Pathology.* 2004;35(12):1440-51.
11. Crosby DA, Donohoe CL, Fitzgerald L, Muldoon C, Hayes B, O'Toole D, et al. Gastric Neuroendocrine Tumours. *Digestive Surgery.* 2012;29(4):331-48.
12. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology.* 2012;23:vii124-vii30.
13. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1335-42.
14. Taal BG, Visser O. Epidemiology of Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology.* 2004;80(suppl 1)(Suppl. 1):3-7.

15. Kulke MH, Benson AB, Bergsland E, Berlin JD, Blaszkowsky LS, Choti MA, et al. Neuroendocrine tumors. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2012;10(6):724-64.
16. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063-72.
17. Huguet I, Grossman AB, O'Toole D. Changes in the Epidemiology of Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology*. 2017;104(2):105-11.
18. Öberg 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;23 Suppl 7:vii124-30.
19. Basuroy R, Srirajaskanthan R, Ramage JK. Neuroendocrine Tumors. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(3):487-507.
20. 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.
21. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg*. 2004;240(1):117-22.
22. Sackstein PE, O'Neil DS, Neugut AI, Chabot J, Fojo T. Epidemiologic trends in neuroendocrine tumors: An examination of incidence rates and survival of specific patient subgroups over the past 20 years. *Seminars in Oncology*. 2018;45(4):249-58.
23. Karpathakis A, Caplin M, Thirlwell C. Hitting the target: where do molecularly targeted therapies fit in the treatment scheduling of neuroendocrine tumours? *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(3):R73-92.
24. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. *Int J Cancer*. 2016;139(12):2679-86.
25. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol*. 2018;31(12):1770-86.
26. La Rosa S, Uccella S. Classification of neuroendocrine neoplasms: lights and shadows. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020.
27. Blank A, Schmitt A, Perren A. Pathology: Classification and Immunoprofile. *Front Horm Res*. 2015;44:104-14.
28. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors: A Review of Nomenclature, Grading, and Staging Systems. *Pancreas*. 2010;39(6):707-12.
29. Moll I. [Merkel-cell carcinoma]. *Pathologe*. 2019;40(Suppl 3):350-4.

30. McCall CM, Shi C, Cornish TC, Klimstra DS, Tang LH, Basturk O, et al. Grading of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors is improved by the inclusion of both Ki67 proliferative index and mitotic rate. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37(11):1671-7.
31. Dhall D, Mertens R, Bresee C, Parakh R, Wang HL, Li M, et al. Ki-67 proliferative index predicts progression-free survival of patients with well-differentiated ileal neuroendocrine tumors. *Human Pathology*. 2012;43(4):489-95.
32. Hsu C-H, Chan JK, Yin C-H, Lee C-C, Chern C-U, Liao C-I. Trends in the incidence of thymoma, thymic carcinoma, and thymic neuroendocrine tumor in the United States. *PloS one*. 2019;14(12):e0227197.
33. Galgano SJ, Sharbidre K, Morgan DE. Multimodality Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Radiol Clin North Am*. 2020;58(6):1147-59.
34. Rorstad OP. Chapter 9 - Neuroendocrine tumors. In: Sadrzadeh H, Kline G, editors. *Endocrine Biomarkers*: Elsevier; 2017. p. 399-437.
35. Gaur P, Leary C, Yao JC. Thymic Neuroendocrine Tumors: A SEER Database Analysis of 160 Patients. *Annals of Surgery*. 2010;251(6).
36. Mamikunian G, Vinik AI, O'Dorisio TM, Woltering EA, Go VLW. *Neuroendocrine Tumors*. 2009.
37. Bakhos CT, Salami AC, Kaiser LR, Petrov RV, Abbas AE. Thymic Neuroendocrine Tumors and Thymic Carcinoma: Demographics, Treatment, and Survival. *Innovations (Phila)*. 2020;15(5):468-74.
38. Metovic J, Barella M, Harari S, Pattini L, Albin A, Sonzogni A, et al. Clinical implications of lung neuroendocrine neoplasm classification. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2021;21(4):377-87.
39. Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2010;134(11):1628-38.
40. Uprety D, Halfdanarson TR, Molina JR, Leventakos K. Pulmonary Neuroendocrine Tumors: Adjuvant and Systemic Treatments. *Curr Treat Options Oncol*. 2020;21(11):86.
41. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2008;113(1):5-21.
42. Ahmed M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020. *World J Gastrointest Oncol*. 2020;12(8):791-807.
43. Gluckman CR, Metz DC. Gastric neuroendocrine tumors (carcinoids). *Current gastroenterology reports*. 2019;21(4):1-7.
44. Sato Y, Hashimoto S, Mizuno K, Takeuchi M, Terai S. Management of gastric and duodenal neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol*. 2016;22(30):6817-28.
45. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with

- digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):98-119.
46. Kwon DH, Nakakura EK, Bergsland EK, Dai S-C. Gastric neuroendocrine tumors: management and challenges. *Gastrointestinal Cancer: Targets and Therapy*. 2017;7:31-7.
 47. Barakat M, Meeran K, Bloom S. Neuroendocrine tumours. *Endocrine-related cancer*. 2004;11(1):1-18.
 48. Safatle-Ribeiro AV, Ribeiro U, Jr., Corbett CE, Iriya K, Kobata CH, Sakai P, et al. Prognostic value of immunohistochemistry in gastric neuroendocrine (carcinoid) tumors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19(1):21-8.
 49. Öberg K. Management of functional neuroendocrine tumors of the pancreas. *Gland Surg*. 2018;7(1):20-7.
 50. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Annals of Oncology*. 2008;19(10):1727-33.
 51. Sun J. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Intractable & rare diseases research*. 2017;6(1):21-8.
 52. Lee DW, Kim MK, Kim HG. Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Clin Endosc*. 2017;50(6):537-45.
 53. Orditura M, Petrillo A, Ventriglia J, Diana A, Laterza MM, Fabozzi A, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: Nosography, management and treatment. *Int J Surg*. 2016;28 Suppl 1:S156-62.
 54. Zhou H, Zhang Y, Wei X, Yang K, Tan W, Qiu Z, et al. Racial disparities in pancreatic neuroendocrine tumors survival: a SEER study. *Cancer medicine*. 2017;6(11):2745-56.
 55. Bonds M, Rocha FG. Neuroendocrine Tumors of the Pancreatobiliary and Gastrointestinal Tracts. *Surg Clin North Am*. 2020;100(3):635-48.
 56. Bu J, Youn S, Kwon W, Jang KT, Han S, Han S, et al. Prognostic factors of non-functioning pancreatic neuroendocrine tumor revisited: The value of WHO 2010 classification. *Annals of Hepato-biliary-pancreatic Surgery*. 2018;22(1):66.
 57. Milan SA, Yeo CJ. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(1):46-55.
 58. Bar-Moshe Y, Mazeh H, Grozinsky-Glasberg S. Non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors: Surgery or observation? *World J Gastrointest Endosc*. 2017;9(4):153-61.
 59. Dumlu EG, Karakoç D, Özdemir A. Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Advances in Diagnosis, Management, and Controversies. *Int Surg*. 2015;100(6):1089-97.
 60. Plöckinger U, Wiedenmann B. Diagnosis of Non-Functioning Neuro-Endocrine Gastro-Enteropancreatic Tumours. *Neuroendocrinology*. 2004;80(suppl 1)(Suppl. 1):35-8.

61. Cingam SR, Botejue M, Hoilat GJ, Karanchi H. Gastrinoma: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2020 2020.
62. Lipiński M, Rydzewska G, Foltyn W, Andrysiak-Mamos E, Bałdys-Waligórska A, Bednarczuk T, et al. Gastroduodenal neuroendocrine neoplasms, including gastrinoma—management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynologia Polska*. 2017;68(2):138-53.
63. Yuniarti R, Auline S. Insulinoma. *Jurnal RSMH Palembang*. 2020;1(2):78-85.
64. Tucker O, Crotty P, Conlon K. The management of insulinoma. *British Journal of Surgery*. 2006;93(3):264-75.
65. Mathur A, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma. *Surgical Clinics*. 2009;89(5):1105-21.
66. Reid MD, Balci S, Saka B, Adsay NV. Neuroendocrine tumors of the pancreas: current concepts and controversies. *Endocr Pathol*. 2014;25(1):65-79.
67. Lipiński M, Rydzewska G, Foltyn W, Andrysiak-Mamos E, Bałdys-Waligórska A, Bednarczuk T, et al. Gastroduodenal neuroendocrine neoplasms, including gastrinoma — management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynologia Polska*. 2017;68(2):138-53.
68. Chin JL, O'Toole D. Diagnosis and Management of Upper Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors. *Clin Endosc*. 2017;50(6):520-9.
69. Eriksson B, Klöppel G, Krenning E, Ahlman H, Plöckinger U, Wiedenmann B, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors—well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology*. 2008;87(1):8-19.
70. Bergestuen DS, Aabakken L, Holm K, Vatn M, Thiis-Evensen E. Small intestinal neuroendocrine tumors: prognostic factors and survival. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(9):1084-91.
71. Byrne RM, Pommier RF. Small Bowel and Colorectal Carcinoids. *Clin Colon Rectal Surg*. 2018;31(5):301-8.
72. Landau M, Wisniewski S, Davison J. Jejunoileal Neuroendocrine Tumors Complicated by Intestinal Ischemic Necrosis Are Associated With Worse Overall Survival. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(5):461-6.
73. Niederle B, Pape UF, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Knigge U, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):125-38.
74. Hrabec J. Neuroendocrine Tumors of the Appendix, Colon, and Rectum. *Surg Oncol Clin N Am*. 2020;29(2):267-79.
75. Pape UF, Niederle B, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas). *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):144-52.

76. Pape UF, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):135-56.
77. Ford MM. Neuroendocrine Tumors of the Colon and Rectum. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2017;60(10):1018-20.
78. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Grozinsky-Glasberg S, Chatzellis E, Grossman AB. Appendiceal neuroendocrine neoplasms: diagnosis and management. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(1):R27-41.
79. Bertani E, Ravizza D, Milione M, Massironi S, Grana CM, Zerini D, et al. Neuroendocrine neoplasms of rectum: A management update. *Cancer Treat Rev*. 2018;66:45-55.
80. Bergsland EK, Nakakura EK. Neuroendocrine Tumors of Unknown Primary: Is the Primary Site Really Not Known? *JAMA Surgery*. 2014;149(9):889-90.
81. Alexandraki K, Angelousi A, Boutzios G, Kyriakopoulos G, Rontogianni D, Kaltsas G. Management of neuroendocrine tumors of unknown primary. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2017;18(4):423-31.
82. Candy N, Young A, Allinson K, Carr O, McMillen J, Trivedi R. Metastatic Neuroendocrine Carcinoma of Unknown Origin Arising in the Femoral Nerve Sheath. *World Neurosurgery*. 2017;104:1047.e1-e6.
83. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The Diagnosis and Medical Management of Advanced Neuroendocrine Tumors. *Endocrine Reviews*. 2004;25(3):458-511.
84. TOPAL U. PANKREAS NÖROENDOKRIN LEZYONLARINA GÜNCEL KLİNİK YAKLAŞIMLAR.
85. Di Giacinto P, Rota F, Rizza L, Campana D, Isidori A, Lania A, et al. Chromogranin A: From Laboratory to Clinical Aspects of Patients with Neuroendocrine Tumors. *International Journal of Endocrinology*. 2018;2018:8126087.
86. Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, Gross D, Grossman A, Jensen RT, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):201-11.
87. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine and Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):212-44.
88. Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, Beheshti M, Rubello D, Decristoforo C, et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with 68 Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and 18 F-DOPA. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44(9):1588-601.

89. Frilling A, Akerstrom G, Falconi M, Pavel M, Ramos J, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape. *ENDOCRINE-RELATED CANCER*. 2012;19:163-85.
90. Bushnell DL, Baum RP. Standard imaging techniques for neuroendocrine tumors. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2011;40(1):153-62.
91. 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.
92. Perri G, Prakash LR, Katz MHG. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(5):468-77.
93. O'Dorisio TM, Harris AG, O'Dorisio MS. Evolution of Neuroendocrine Tumor Therapy. *Surg Oncol Clin N Am*. 2020;29(2):145-63.
94. Kim J, Kim JH, Lee JY, Chun J, Im JP, Kim JS. Clinical outcomes of endoscopic mucosal resection for rectal neuroendocrine tumor. *BMC gastroenterology*. 2018;18(1):1-9.
95. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):119-24.
96. Barat M, Cottreau A-S, Kedra A, Dermine S, Palmieri L-J, Coriat R, et al. The Role of Interventional Radiology for the Treatment of Hepatic Metastases from Neuroendocrine Tumor: An Updated Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(7):2302.
97. Chen JX, Rose S, White SB, El-Haddad G, Fidelman N, Yarmohammadi H, et al. Embolotherapy for Neuroendocrine Tumor Liver Metastases: Prognostic Factors for Hepatic Progression-Free Survival and Overall Survival. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2017;40(1):69-80.
98. Chen JX, Wileyto EP, Soulen MC. Randomized Embolization Trial for NeuroEndocrine Tumor Metastases to the Liver (RETNET): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):390.
99. Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):471-87.
100. Wolin EM. The expanding role of somatostatin analogs in the management of neuroendocrine tumors. *Gastrointest Cancer Res*. 2012;5(5):161-8.
101. Ito T, Lee L, Jensen RT. Carcinoid-syndrome: recent advances, current status and controversies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018;25(1):22-35.
102. Özdirik B, Tacke F, Benz F, Amthauer H, Fehrenbach U, Roderburg C, et al. A case report of an excellent response to interferon- α in a patient with functional metastasized neuroendocrine tumor refractory to other treatments. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(25):e20820-e.
103. 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.

104. Cloyd JM, Ejaz A, Konda B, Makary MS, Pawlik TM. Neuroendocrine liver metastases: a contemporary review of treatment strategies. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2020;9(4):440-51.
105. Scott AT, Howe JR. Management of small bowel neuroendocrine tumors. *Journal of oncology practice*. 2018;14(8):471-82.
106. Büyükaşık K, Arı A, Tatar C, Akçe B, Sevinç MM, Sarı S, et al. Clinicopathological features of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: A retrospective evaluation of 42 cases. *Turk J Surg*. 2017;33(4):279-83.
107. Yucel B, Babacan NA, Kacan T, Eren AA, Eren MF, Bahar S, et al. Survival analysis and prognostic factors for neuroendocrine tumors in Turkey. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2013;14(11):6687-92.
108. Genç CG, Jilesen AP, Partelli S, Falconi M, Muffatti F, van Kemenade FJ, et al. A New Scoring System to Predict Recurrent Disease in Grade 1 and 2 Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Annals of Surgery*. 2018;267(6).

8. EKLER

EK-1. Etik Kurul Onam Formu



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/553

24.09.2021

Sayın Dr.Öğrt. Üyesi Elif KILIÇ KAN

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Nöroendokrin Tümörü olan Hastaların Klinik,Laboratuar, Tanı ve Tedavinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi başlıklı OMÜ KAEK 2021/411 Karar nolu Dosya taraması + Veri kaynakları taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 23.09.2021 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Ek-2. Orijinallik Raporu

TEZ			
ORIJINALLIK RAPORU			
%3	%2	%1	%1
BENZERLIK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
BİRİNCİL KAYNAKLAR			
1	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1	
2	vs1.doczz.fr İnternet Kaynağı	<%1	
3	sagliguncelhaber.com İnternet Kaynağı	<%1	
4	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<%1	
5	www.endotext.org İnternet Kaynağı	<%1	
6	Vay Liang W. Go, Priya Srihari, Leigh Anne Kammerman Burns. "Nutrition and Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors", Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 2010 Yayın	<%1	
7	Submitted to Erciyes Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1	