

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

**GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN
TÜMÖRLERİN KLİNİKOPATOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Tuğba Akın TELLİ

UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2014**

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

**GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN
TÜMÖRLERİN KLİNİKOPATOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Tuğba Akın TELLİ

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şuayib YALÇIN**

**ANKARA
2014**

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasındaki katkıları sebebiyle tez danışmanım Prof. Dr. Şuayib Yalçın'a,

Bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıları için İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Medikal Onkoloji Bilim Dalı öğretim üyelerine,

İstatistiksel verilerin analizinde yardımları sebebiyle Medikal Onkoloji Ünitesi öğretim üyesi Doç.Dr. Saadettin Kılıçkap'a,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca sevgi ve ilgileriyle her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemde en büyük katkıya sahip ve haklarını ödeyemeyeceğim aileme,

Hayatımın her aşamasında sevgisini, ilgisini ve desteğini esirgemeyen, her daim yanımda olan sevgili eşim Onur Telli'ye,

SONSUZ TEŞEKKÜRLER...

Dr. Tuğba Akın TELLİ

ÖZET

Akın Telli Tuğba, Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörlerin Klinikopatolojik Özelliklerinin İncelenmesi- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2014.

Amaç: Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler (GEP-NET) gastrointestinal kanal ve pankreasın nöroendokrin sisteminden kaynaklanan heterojen bir neoplazi grubudur. Türkiye’de bu konuda geniş çaplı iyi dizayn edilmiş çalışma sayısı yetersizdir. Bu çalışmanın amacı, GEP-NET tanısı olan hastaların demografik, klinikopatolojik ve sağkalım özelliklerinin belirlenmesidir.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı’na 2003-2014 yılları arasında başvuran gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlü hastaların (n=128) dosyaları tarandı. Verileri retrospektif olarak incelendi. Klinik faktörler, patolojik ve prognostik belirteçler ile sağkalım özellikleri incelendi. Sağkalım sürelerinin hesabında Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Hastaların ortanca tanı yaşı 51.5 (17-81) idi. Hastaların 61’i (%47.7) kadın, 67’si (%52.3) erkekti. En sık görülen lokalizasyon mideydi (%36.7). Hastaların 91’i (%71.1) ön barsak, 20’si (%15.6) orta barsak, 9’u (%7.0) arka barsak orijinli NET’e sahip idi. Altı hastada ise metastatik primeri bilinmeyen NET mevcut idi. Tanı anında en sık görülen evre %40.9 ile evre 4’tü. En sık görülen grad %56.8 ile grad 1’di. Hastaların %70.3’ü küratif cerrahi geçirmişti. Hastaların ortanca takip süresi 37 aydı. Üç yıllık genel sağkalım %78 iken 5 yıllık genel sağkalım %69 olarak bulundu. Genel sağkalımı etkileyebilecek parametreler içinde evre (p=0.003), grad (p<0.001), metastaz durumu (p<0.001) ve Ki-67 proliferasyon indeksi (p=0.001) ile 3 ve 5 yıllık genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu.

Sonuç: Genel sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktörler evre, grad, tanı anında uzak metastaz varlığı ve Ki-67 proliferasyon indeksi olarak bulundu.

Anahtar Kelimeler: Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör, karsinoid tümör

ABSTRACT

Akın Telli Tuğba, Clinicopathologic Features of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors- Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine-Thesis in Internal Medicine, Ankara 2014.

Aim: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NET) are a heterogenous group of neoplasm originating from the neuroendocrine system of the gastrointestinal tract and pancreas. There aren't many large well-designed studies investigating NETs in Turkey. The aim of this study is to define the clinicopathologic, demographic and survival features of patients with GEPNETs.

Methods: In this study, we reviewed hospital records of patients. The data was analyzed retrospectively and we investigated clinical, pathological and survival features and prognosis of patients with GEP-NETs (n=128) admitted to Hacettepe University Medical Faculty, Medical Oncology Department between 2003 and 2014. Survival curve estimation was performed using the Kaplan-Meier method.

Results: The median age of patients was 51.5 (17-81). Among 128 patients with GEP-NETs 61 (47.7%) were female and 67 (52.3%) were male. The most common site of tumor was stomach (36.7%). There were 91 (71.1%) NET patients originating from foregut, 20 (15.6%) from midgut and 9 (7.0%) from hindgut. Six patients had unknown primary site NET (UPS) with metastasis. The most common stage at diagnosis was stage 4 (40.9%). The most common grade was grade 1 (56.8%). 70.3% of patients had curative surgery. The median follow-up period was 37 months. Three-years overall survival rate was 78%, while 5 years overall survival rate was 69%. The factors that can significantly affect the overall survival rate were stage ($p=0.003$), grade ($p<0.001$), presence of metastasis ($p<0.001$) and Ki-67 proliferation index ($p=0.001$) and these factors were associated with 3 and 5 years overall survival rate.

Conclusion: Overall survival was found to be related to stage, grade, distant metastasis at diagnosis and Ki-67 proliferation index.

Key words: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor, carcinoid tumor

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörler	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Sınıflandırma	4
2.1.4. Patolojik sınıflama ve Nöroendokrin Belirleyiciler.....	6
2.1.4.1. Kromogranin A	9
2.1.5. Epidemiyoloji	11
2.2. Karsinoid Tümörler.....	12
2.2.1. Mide Nöroendokrin Tümörleri	12
2.2.2. İnce Barsak Nöroendokrin Tümörleri.....	13
2.2.3. Apendiks Nöroendokrin Tümörleri	13
2.2.4. Kolon ve Rektum Nöroendokrin Tümörleri	14
2.2.4.1. Karsinoid sendrom	14
2.3. Pankreas Nöroendokrin Tümörleri	15
2.4. Tanı	15
2.5. Tümörün Lokalizasyonu	17
2.5.1. Konvansiyonel Görüntüleme Yöntemleri (BT/MRG).....	17
2.5.2. Nükleer İncelemeler.....	17
2.6. Tedavi	19
2.6.1. Cerrahi Tedavi	19

2.6.2. Peptid Reseptör Radyonükleid Tedavi (PRRT).....	20
2.6.3. Y-90 Mikroküre Tedavisi	20
2.6.4. Radyofrekans Ablasyon (RFA) ve Transarteriyel Kemoembolizasyon (TAKE).....	21
2.6.5. Somatostatin Analogları	23
2.6.6. İnterferon Tedavisi.....	25
2.6.7. Kemoterapi	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Veri Analizi.....	28
4. BULGULAR	29
4.1. Olguların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri	29
4.2. Sağkalım	37
4.3. Tedavi	45
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	51
7. KAYNAKLAR.....	52
8. EKLER.....	65
Ek 1. Etik Kurul Onay Formu	65

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
CgA	Kromogranin A
DNES	Diffüz Nöroendokrin Sistem
ECL	Enterokromafin benzeri
F-18-FDG	Flor-18-florodeoksiglukoz
GEP-NET	Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümör
GİS	Gastrointestinal sistem
5-HIAA	5-hidroksiindolasetik asit
5-http	5-hidroksitriptofan
IFN-α	İnterferon-alfa
IGF-I	İnsülin benzeri büyüme faktörü I
MANEC	Mikst adenonöroendokrin karsinom
MEN-I	Multiple Endokrin Neoplazi tip I
MIBG	Metiliodobenzilguanidin
mTOR	The mammalian Target of Rapamycin
NET	Nöroendokrin Tümör
NEK	Nöroendokrin karsinom
NSE	Nöron Spesifik Enolaz
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PNET	Pankreatik Nöroendokrin Tümör
PP	Pankreatik Polipeptid
RFA	Radyofrekans ablasyon
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SRS	Somatostatin Reseptör Sintigrafisi
TAKE	Transarteriyel kemoembolizasyon
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü
VIP	Vazoaktif İntestinal Peptid
ZES	Zollinger Ellison Sendromu
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 4.1. Hastaların tanı anındaki ortalama yaş grafiği	33
Şekil 4.2. Erkek hastalar için tanı anındaki ortalama yaş grafiği	33
Şekil 4.3. Kadın hastalar için tanı anındaki ortalama yaş grafiği	34
Şekil 4.4. Tümör lokalizasyonuna göre genel sağkalım (%) grafiği	38
Şekil 4.5. Tümör lokalizasyonuna (pankreas-pankreas dışı) göre genel sağkalım (%).....	39
Şekil 4.6. Embriyolojik kökene göre genel sağkalım (%)	40
Şekil 4.7. Evreye göre genel sağkalım (%).....	41
Şekil 4.8. Grada göre genel sağkalım (%)	42
Şekil 4.9. Tanı anı uzak metastaz varlığına göre genel sağkalım (%).....	43
Şekil 4.10. Ki-67 proliferasyon indeksine göre genel sağkalım (%).....	44
Şekil 4.11. Herhangi bir tedavi yöntemiyle tam yanıt alınma durumuna göre genel sağkalım (%).....	45

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 2.1. Gastrointestinal tümör sendromları	5
Tablo 2.2. WHO 2010 GEP-NET sınıflamasının içerdığı kategorilerin eski WHO sınıflamaları ile karşılaştırılması	7
Tablo 2.3. WHO 2010 sınıflamasına göre GEP-NET gradlaması.....	7
Tablo 2.4. Plazma Cg A seviyesinde artışa neden olan neoplastik ve non- neoplastik nedenler.....	10
Tablo 2.5. Biyokimyasal belirteçler.....	16
Tablo 4.1. GEP-NET'lerin cinsiyete göre dağılımı (n)	29
Tablo 4.2. Embriyolojik kökene göre cinsiyet dağılımı*, n (%)	30
Tablo 4.3. Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri	31
Tablo 4.4. Cinsiyet, embriyolojik köken ve tümör lokalizasyonuna göre ortalama tanı yaşı.....	35
Tablo 4.5. Tanı anında tümör lokalizasyonuna göre evre*, (n).....	35
Tablo 4.6. Olguların embriyolojik kökenine göre evre*, (n).....	36
Tablo 4.7. Tanı anında tümör lokalizasyonuna göre grad*, (n).....	36
Tablo 4.8. Olguların embriyolojik kökenine göre grad*, n (%)	37
Tablo 4.9. Tümör lokalizasyona göre 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım (%).....	37
Tablo 4.10. Tümör lokalizasyonuna (pankreas-pankreas dışı) göre 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım (%).....	38
Tablo 4.11. Olguların embriyolojik kökenine göre 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım (%).....	39
Tablo 4.12. Evre ve grada göre 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım (%).....	41
Tablo 4.13. Tanı anı uzak metastaz varlığına göre 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım (%).....	42
Tablo 4.14. Ki-67 proliferasyon indeksine göre 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım (%).....	43
Tablo 4.15. Herhangi bir tedavi yönemiyle tam yanıt alınma durumuna göre 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım (%)	44

Tablo 4.16. Tedavi seçimine göre hastaların dağılımı, n (%).....	46
Tablo 4.17. Tedavi şekli ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki (ay).....	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler (GEP-NET) gastrointestinal kanal ve pankreasın nöroendokrin sisteminden kaynaklanan heterojen bir neoplazi grubudur. Gastrointestinal sistemde gelişenler en sık görülenleridir. Farklı diferansiyasyon dereceleri, yavaş büyüme hızları, bazılarının fonksiyonel aktif olmaları ve aşırı hormon salınımı ile klinik sendromlara yol açmaları, çoğu epitelyal tümörle karşılaştırıldığında daha düşük malignansi potansiyelleri dikkat çekicidir.

Bu tümörlerin histopatolojik tanısı, morfolojik özelliklerine ve immunhistokimyasal olarak gösterilen nöroendokrin belirleyicilerin ekspresyonuna dayanılarak konulur. Güvenilir tanı için en az iki nöroendokrin belirleyici ile inceleme yapılması önerilmektedir. Yıllar içerisinde çeşitli GEP-NET sınıflamaları yapılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı son sınıflama olan WHO 2010 sınıflaması bu konudaki konsensus yaklaşımını içermektedir. Bu sınıflamada GEP-NET, nöroendokrin tümör grad 1 (G1), nöroendokrin tümör grad 2 (G2) ve nöroendokrin karsinom (G3) olarak üç ana gruba ayrılır. Grادلama, tümör hücrelerinin proliferatif aktivitesine dayanır. Proliferasyon hızını mitotik aktivite ve Ki-67 hücre proliferasyon indeksi belirlemektedir.

Endokrin karsinomların kana salgıladıkları belirteçler vardır. Bunların en önemlisi kromograninlerdir. Kromograninler endokrin hücrelerde veziküllerin içinde bulunan peptidlerdir ve vasostatin adlı hormonların prekürsörüdür. Kromogranin düzeyi endokrin tümörlerde kanda normal değerinin üç katından fazlasına çıkabilir. Tanı aşamasında önemi vardır.

Nöroendokrin tümörlerin pekçok organ sisteminde yerleşmeleri, yavaş seyirli ve küçük çaplı olmaları nedeniyle kesitsel konvansiyonel görüntüleme yöntemleri [Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG)] ile tespit edilmeleri güçtür. Hormon ve peptid salgılamaları, somatostatin reseptörü eksprese etmeleri nedeniyle fonksiyonel görüntüleme [Somatostatin reseptör sintigrafisi (SRS), pozitron emisyon tomografisi (PET)] ile görüntülenebilirler. Köken aldıkları hücre tipi ve lokalizasyonlarına göre oldukça farklı özellik gösteren bu tümörlerin

her hastada aynı görüntüleme yöntemleri ile gösterilememesi nedeniyle tanısı, evrelemesi, tedavi ve takibi oldukça güçtür.

Nöroendokrin tümörler yoğun olarak somatostatin reseptörleri içermektedir. Somatostatin bu reseptörlere bağlanarak inhibitör etki yapmaktadır. Bir sentetik somatostatin analogu olan oktreotid somatostatin reseptör 2 (Sst2) alt gurubuna bağlanmaktadır. Nöroendokrin tümörler yoğun olarak Sst2 içermektedir. Oktreotid çeşitli radyonüklitler ile işaretlenerek tanı ve tedavide kullanılmaktadır.

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerin (GEP-NET) yegane küratif tedavi yöntemi tümörün ve reyonel lenf nodlarının cerrahi rezeksiyonudur. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzunda hem benign hem malign GEP-NET'ler için yapılacak cerrahi tedavi planında tümörün negatif rezeksiyon sınırları ile tamamen çıkarılmasının hedeflenmesi önerilmektedir. Metastazlar genellikle karaciğerde olmaktadır. Bu da karaciğere yönelik girişimleri (radyonüklid embolizasyon, radyonüklid ablasyon, cerrahi metastazektomi, radyofrekans ablasyon) gündeme getirmektedir. Medikal tedavi olarak da somatostatin analogları ve interferon hasta grubu göz önüne alınarak seçilebilir. Yeni tedaviler ise molekuler hedefli tedavilerdir. Bunlar tirozin kinaz inhibitörleri (sunitinib, sorafenib, pazopanib), büyüme hormonu inhibitörü olan monoklonal antikolar (VEGF inhibitörü bevacizumab), sinyal iletim yolağında görev alan, serin-treonin kinaz ailesi üyesi olan mTOR'a (The mammalian Target of Rapamycin) yönelik inhibitor ajanlardır (mTOR inhibitörü-everolimus).

Son 20 yıldır tanı yöntemlerindeki gelişmelere bağlı olarak, gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerin (GEP-NET) gelişimine, biyolojik davranışlarına dair bilgiler artmış olmakla birlikte düşük insidans hızları nedeniyle bu tümörlerin klinikopatolojik özellikleri, tanısı, tedavisi, takibi ile ilgili halen birçok belirsizlikler söz konusudur. Bu konuda büyük ölçekte çalışmalar azdır. Ülkemizde ise bu konuda yeterli veri yoktur.

Bu çalışma ile, son 10 yılda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Ünitesi'ne başvuran GEP-NET tanısı olan hastaların demografik, klinikopatolojik özelliklerinin, uygulanan tedavilerin ve sağkalım sürelerinin ortaya konulması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörler

2.1.1. Tanım

Nöroendokrin tümörler (NET) nöroendokrin hücrelerden köken alan heterojen bir tümör grubudur. Bu hücreler peptid ve biyojenik aminleri üretme, depolama ve salgılama yeteneği olan özelleşmiş hücrelerdir (1). Bu tümörlerin ortak özellikleri hem nöral hem de endokrin belirteçleri eksprese etmeleridir bu yüzden Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümör (GEP-NET) olarak adlandırılmaktadırlar (2). Bu tümörler spesifik organlara sınırlı olabildikleri gibi (böbrek üstü bezlerindeki kromaffin hücreler), diffuz nöroendokrin sistemin (DNES) bir parçası olan sindirim sistemi boyunca yayılmış olarak da bulunabilirler. DNES'e ait olan gastrointestinal (Gİ) hücrelerden ve pankreas adacık hücrelerinden köken alan bu tümörler GEP-NET'leri oluşturmaktadır ve bu tümörlerin ektoderm kökenli ortak prekürsör kök hücreden geliştiği düşünülmektedir (3). Diffuz nöroendokrin (DNES) sistemin en önemli parçası gastrointestinal nöroendokrin sistemdir (4). Ancak gastrointestinal sistem (GİS) dışında da bu tümörlere rastlanmaktadır. Örneğin derinin Merkel hücreli tümörü, bir beyin tümörü olan medulloblastom, yine sık görülen tiroid medüller kanseri, feokromasitoma gastrointestinal sistem dışı nöroendokrin tümörlerdir. Nöroendokrin tümörlerin patolojik boyamasında sinaptofizin ve kromograninin yapılması zorunludur ve bunlar olmadan tanıya gidilemez (5).

2.1.2. Tarihçe

Karsinoid tümör ilk olarak 1888'de otopsi sırasında iki hastada distal ileumda multiple tümörler bulan Lubarsch tarafından tanımlanmıştır. 1890'da ise Ranson ilk olarak ileum karsinoidi tanımını yapmıştır. Karsinoid tümör (karzinoide) ifadesi ise ilk olarak 1907'de Oberndorfer tarafından, bu tümörlerin sindirim sisteminin tipik adenokarsinomlarına göre daha benign nitelikte olduklarını belirtmek amacıyla kullanılmıştır. Mason 1928'de karsinoidlerin endokrin tümörler olarak kabul

edilmesi gerektiğini belirtmiştir. Lembech 1953'de karsinoid tümörlerde serotonin varlığını göstermiş ve 1955'de Page ve arkadaşları karsinoid sendromlu hastalarda idrarda artmış 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) varlığını tanımlamışlardır (6).

2.1.3. Sınıflandırma

GEP-NET'ler bir peptid yapılı hormonun aşırı salgılanmasına bağlı nöroendokrin sendromlara yol açtıklarında''Fonksiyonel GEP-NET'', herhangi bir klinik tabloya neden olmuyorsa''Non-fonksiyonel GEP-NET'' olarak adlandırılırlar (7). Farklı gastrointestinal bölgelerde tanımlanmış farklı hormon üreten 14 çeşit endokrin hücre bulunmaktadır (8). Ancak böyle bir fonksiyonel ayırım prognostik bilgi sağlamamaktadır (9). Özellikle non-fonksiyonel vakalarda tanı konulması 5 yıla kadar gecikebilmektedir (10). Bu sebeple başvuru esnasında hastaların %25'i metastatik iken %60'ı anrezektabl olmaktadır (11,12).

Bu tümörlerin kökeni konusunda William ve Sandler'in 1963 yılında yaptığı sınıflama halen geçerlidir (13). William ve Sandler, embriyolojik olarak bu tümörleri 3 gruba ayırmıştır.

- o **Foregut(ön barsak):** Solunum sistemi, mide, duodenum, proximal jejunum, pankreas
- o **Midgut (orta barsak):** Distal jejunum, ileum, appendix, sağ kolon
- o **Hindgut (arka barsak):** Transvers ve sol kolon, rektum

Karsinoid tümörler sıklıkla anatomik kaynağına (ön barsak, orta barsak, arka barsak) göre sınıflandırılır, çünkü aynı alanlarda ortaya çıkan tümörler, aynı fonksiyonel belirtileri, histokimyasal özellikleri ve sekretuar ürünleri paylaşır. Ön barsak tümörlerinde genellikle serotonin içeriği [5-hidroksitriptamin (5-HT)] düşüktür, argentafin-negatif ama argirofildirler, bazen adrenokortikotropik hormon (ACTH) veya 5-hidroksitriptofan (5-HTP) salgılayarak atipik karsinoid sendroma neden olurlar, çeşitli hormonlar üretirler ve kemiğe metastaz yapabilirler. Salgılanan ürünler nedeniyle nadiren klinik bir sendrom oluştururlar. Orta barsak karsinoidleri argentafin-pozitifdir, yüksek düzeyde serotonin içerirler, metastaz yaptığında en yüksek sıklıkta tipik karsinoid sendroma yol açar, serotonin ve taşikininler salarlar (P maddesi, nöropeptid K, K maddesi), nadiren 5-HTP veya ACTH salgılar ve nadiren

kemiğe metastaz yaparlar. Arka barsak karsinoidleri argentaftin-negatif, sıklıkla argirofildir, nadiren serotonin içerir veya karsinoid sendroma neden olurlar, nadiren 5-HTP veya ACTH salgırlar, çok sayıda peptid içerir ve kemiğe metastaz yapabilirler (14).

Tablo 2.1. Gastrointestinal tümör sendromları

	Sekrete edilen amin/peptid	Tümör lokalizasyonu	Malign, %	MEN-1 ile ilişkili, %	Başlıca semptomlar, belirtiler
Fonksiyonel sendrom					
Karsinoid sendrom	Serotonin, taşikininer, motilin, prostaglandinler	Midgut(%75-80) Foregut (%2-33) Hindgut (%1-8) Bilinmeyen (%2-5)	95-100	Nadir	İshal(%32-88) Flushing (%63-75) Ağrı(%10-34) Kalp hastalığı (%11-41)
Pankreatik nöroendokrin tümör					
Zollinger-Ellison sendromu	Gastrin	Duedonum (%70) Pankreas (%25) Diğer bölgeler(%5)	60-90	20-25	Ağrı(%79-100) İshal (%30-75) Özefajial semptomlar %31-56)
İnsülinoma	İnsülin	Pankreas (<%99)	<10	4-5	Hipoglisemik semptomlar (%100)
VIPoma(Verner Morrison sendromu, pankreatik kolera, WDHA)	Vazoaktif intestinal peptid	Pankreas (%90, erişkin) Diğer (%10, nöral, adrenal, periganglionik)	40-70	6	İshal (%90-100) Hipokalemi (%80-100) Dehidratasyon (%83)
Glukagonoma	Glukagon	Pankreas (%100)	50-80	1-20	Döküntü (%67-90) Glukoz intoleransı (%38-87)
Somatostatinoma	Somatostatin	Pankreas (%55) Duedonum-jejenum (%44)	>70	45	DM (%63-90) Kolelitiazis (%65-90) İshal (%35-90)
GFRoma	Büyüme hormonu releasing hormon	Pankreas (%30) Akciğer (%54) Jejenum (%7) Diğer (%13)	>60	16	Akromegali (%100)
ACTH oma	ACTH	Pankreas (Tüm ektopik Cushing'lerin %4-16'sı)	>95	Nadir	Cushing sendromu (%100)
Fonksiyonel sendrom yok					
Ppoma/nonfonksiyonel	Yok	Pankreas (%100)	>60	18-44	Kilo kaybı (%30-90) Abdominal kitle (%10-30) Ağrı (%30-95)

PNET'lerde fonksiyonel sendromların her biri, salınan spesifik hormondan kaynaklanan semptomlarla ilişkilidir. Buna karşın non-fonksiyonel PNET'ler spesifik bir klinik sendroma yol açacak ürünler salgılamaz. "Non-fonksiyonel" de kuralına uygun bir tanımlama değildir, çünkü bu tümörler sıklıkla ektopik olarak bir dizi peptid salgılar (pankreatik polipeptid, kromogranin A, ghrelin, nörotensin); ancak spesifik bir klinik sendroma yol açmazlar. Non-fonksiyonel PNET'lerin yol açtığı semptomlar tamamen tümörün büyümesine ve kitle etkisine bağlıdır; karın ağrısı, ikter, bulantı ve kusma gibi semptomlar görülebilir (14).

2.1.4. Patolojik sınıflama ve Nöroendokrin Belirleyiciler

Histopatolojik nöroendokrin tümör (NET) tanısını genellikle hematoksilen-eozin boyalı preparatların incelenmesi ile koymak mümkündür. Ancak tanının nöroendokrin belirleyiciler ile immunhistokimyasal olarak verifikasyonu uygulanan standart prosedürdür. Genel nöroendokrin belirleyiciler, hücresel lokalizasyonlarına göre üç ana grupta toplanırlar: Yoğun merkezli (dense core) sekretuar granül belirleyicileri (kromogranin A, kromogranin B, kromogranin C, CD57 (Leu-7), sekretogranin), sitoplazmik belirleyiciler (nöron spesifik enolaz (NSE), protein gen ürünü 9,5 (PGP9,5), nöroendokrin protein 7B2, CD56, veziküler monoamin transporter-2 (VMAT-2), histidin dekarboksilaz) ve presinaptik vezikül proteinleri [sinaptofizin, sinaptik vezikül protein 2 (SV-2)] (15).

Nöroendokrin tümör tanısında en az iki genel nöroendokrin belirleyici ile nöroendokrin diferansiyasyonun gösterilmesi önerilmektedir (15).

Şimdiye kadar birçok sınıflama yapılmış ve kullanılmış olmakla birlikte, uzun bir süre GEP-NET'in tüm dünyada yaygın olarak kabul gören standart ve ideal bir isimlendirme, sınıflama ve evreleme sistemi olamamıştır (16). Tablo 2.2.'de yıllar içerisinde kullanılan GEP-NET sınıflamaları karşılaştırmalı olarak gösterilmektedir (17, 18, 19). GEP-NET'lerin son sınıflaması olan WHO 2010 sınıflaması, Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği (European Neuroendocrine Tumour Society-ENETS)'nin öne sürdüğü kriterlere göre, tümörlerin morfolojik özelliklerine ve hücre proliferasyon oranlarına dayalı bir gradlama ve isimlendirme sistemi ortaya koymaktadır (17).

Tablo 2.2. WHO 2010 GEP-NET sınıflamasının içerdiği kategorilerin eski WHO sınıflamaları ile karşılaştırılması

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
- Karsinoid	- İyi diferansiye nöroendokrin tümör - İyi diferansiye nöroendokrin 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	- Mikst adenonöroendokrin karsinom (MANEK)
-Psödötümör lezyonlar	-Tümör benzeri lezyonlar	-Hiperplastik ve preneoplastik lezyonlar

NET’lerde tümör hücrelerinin proliferatif aktivitesi önemli bir prognostik bilgi kaynağıdır. Bu nedenle, çoğu sınıflama sisteminde gradlama büyük ölçüde hücre proliferasyon hızı incelemeleri ile yapılmaktadır. Proliferasyon hızını mitotik aktivite ve Ki-67 hücre proliferasyon indeksi yansıtmaktadır (20).

WHO 2010 NET sınıflamasında gradlama, hücre proliferasyon hızına (mitotik aktivite ve Ki-67 indeksi) göre tümörleri üç kategoriye ayırmaktadır: G1, G2 ve G3 (Tablo 2.3.) (17).

Tablo 2.3. WHO 2010 sınıflamasına göre GEP-NET gradlaması

	Mitoz		Ki-67 indeksi
G1	<2/10 BBA	ve/veya	≤ %2
G2	2-20/10 BBA	ve/veya	%3-20
G3	>20 /10 BBA	ve/veya	>%20

G: Grad; BBA: Büyük büyütme alanı (400x büyütmede bir mikroskop alanı); Ki-67 indeksi: 500-2000 tümör hücresinde Ki-67 pozitif proliferasyon halinde olan hücrelerin yüzdesi.

G1 ve G2 kategorisindeki tümörler genellikle organoid bir pattern sergilerler. Gradlama için mitotik aktivite değerlendirmesinde toplam 10 mikroskopik büyük büyütme alanında (BBA-400x büyütme) ya da 2mm²'de izlenen mitozlar sayılır. Ayrıca Ki-67 immunhistokimyasında immunreaksiyon gösteren proliferatif hücrelerin yüzdesi belirlenir. Bunun için 500-1000 adet tümör hücresi arasında immunreaksiyon gösteren hücreler sayılır. Bu sayım immunreaktif hücrelerin en yoğun olduğu bölgelerde yapılır. Mitoz sayısının ve Ki-67 skorunun tümörü farklı kategorilerde göstermesi durumunda daha üst kategori tümörün gradı olarak kabul edilir (17).

Proliferatif aktivite incelemesinde mitoz ve Ki-67 incelemelerinden hangisinin daha güvenilir olduğu konusunda tartışmalar mevcuttur. Ancak, mitoz sayısını belirlemek tümör dokusunun sınırlı olduğu küçük biyopsi materyallerinde daha zor olduğundan, küçük biyopsi incelemelerinde Ki-67 tercih edilmektedir. Dokunun yeterli olduğu patolojik materyallerde ise Ki-67'nin mitoz incelemesine üstünlüğü konusunda yeterli veri yoktur (20).

Gastrointestinal kanalda nöroendokrin tümör (iyi diferansiye nöroendokrin neoplazi) terimi, normal gastrointestinal nöroendokrin hücresinin morfolojik özelliklerine sahip, genel nöroendokrin belirleyicileri (özellikle kromogranin A ve sinaptofizin) eksprese eden, hafif ya da orta derecede nükleer atipi ve düşük mitotik aktivite (<20/10 BBA) gösteren tümörler için kullanılmaktadır. Bu kriterlere göre G1 ve G2 kategorilerindeki neoplaziler nöroendokrin tümör (NET) olarak isimlendirilmektedir. Bu tanımlama WHO 2000 sınıflamasında karsinoid tümör olarak adlandırılan tümörlere uymaktadır (18, 21).

Nöroendokrin karsinomlar (NEK) ise az diferansiye ve yüksek gradlı tümörlerdir. Morfolojik olarak, küçük ya da büyük hücreli (küçük hücreli nöroendokrin karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom) olup, nadiren NET'lerde olduğu gibi organoid pattern sergileyebilirler. Genel nöroendokrin belirleyicileri genellikle eksprese ederler. Belirgin nükleer atipi, nekroz ve mitotik aktivite (>20/10 BBA) gösterirler. Histolojik özelliklerine ve proliferatif aktivitelerine göre G3 olarak kategorize edilirler (17). Önceki sınıflamalarda küçük hücreli nöroendokrin karsinom, büyük hücreli nöroendokrin karsinom ya da az

diferansiye nöroendokrin karsinom olarak adlandırılan neoplaziler bu gruba girmektedir (21).

Mikst adenonöroendokrin karsinom (MANEK) kategorisi, morfolojik olarak gland oluşturan, epitelyal ve nöroendokrin komponentlerden oluşan malign bir tümördür. Her iki komponent de malign olduğundan karsinom olarak adlandırılır. Bir tümörün bu kategoride yer alabilmesi için komponentlerin tümörün en az %30'unu oluşturması gerekir (17).

2.1.4.1. Kromogranin A

Kromograninler nörosekretuar granüllerde bulunan asidik glikoproteinlerdir (22). Üç çeşittir; kromogranin A, B ve C (22). Kromogranin A (Cg A) ilk olarak 1965 yılında Banks ve Helle tarafından tanımlanmıştır (23). Bu araştırmacılar, Cg A'nın adrenal medulladaki kromaffin hücrelerin sekretuar granüllerinde bulunan soluble bir protein olduğunu ve uyarılmış adrenal medulladan katekolaminler ile birlikte salındığını ileri sürmüşlerdir. Daha sonra yapılan çalışmalarda Cg A'nın tüm endokrin, nöroendokrin ve sinir sistemindeki sekretuar veziküllerde yaygın olarak bulunduğu anlaşılmıştır (24, 25). Bu dokularda peptid ve amin hormonlarla birlikte bulunan CgA, buradaki sekretuar proteinlerin düzenlenmesinde görev alan, asidik bir glikoproteindir. Bu dokuların yanında gastrointestinal sistem, adeno ve nörohipofiz, immun sistem ve atrial miyokardium ile merkezi sinir sisteminin bir çok alanındaki "densecore sinaptik granüllerde" bulunmaktadır (24, 25).

Cg A-bağlı Peptidlerin Görevleri 1. İnflamasyonda bakterisidal ve antifungal aktivite, 2. Kardiyovasküler reaksiyonlarda inhibitör düzenleyici etki (vazodilatasyon, negatif inotropik etki), 3. İmmunitenin başlangıcında ve enerji metabolizmasında görevli, 4. Kalsiyum dengelenmesi, 5. Hücre adezyonu ve yayılması, 6. Apoptozisin indüklenmesidir (26).

Nöroendokrin sistemde yaygın ekspresyonuna bağlı olarak Cg A nöroendokrin hücreler için genel bir biyomarkerdir ve yüksek Cg A seviyeleri nöroendokrin tümörlerin tespitinde yardımcıdır (27). Cg A biyolojik sıvılarda ve dokularda RIA, ELISA, western blot, immunfloresans mikroskopi ve immunohistokimyasal olarak tespit edilebilmektedir. İmmunassay metodu

kullanılarak tespit edilen dolaşımdaki Cg A düzeyleri, normal olgularda 0,5-2 nM arasındadır (28). GEP-NET olgularında dolaşımdaki Cg A düzeylerinde 100 kata varan artışlar izlenebilir (27). Ancak Cg A seviyesinin GEP-NET'lerde bir biyomarker olarak kullanımını kısıtlayan bazı durumlar vardır. Proton pompa inhibitörlerinin kullanımı sırasında gastrin salgısının artışına bağlı Cg A seviyesi kanda yükselmekte ve bu nedenle ölçüm için ilacın 6 aya varan sürelerde kesilmesi önerilmektedir. Tanısı konulmuş bir hastada takipte bunun fazla bir önemi olmamasına rağmen, tanı konulacak hastada bu durum önem taşımaktadır (29). Tablo 2.4'de plazma Cg A seviyesinde artışa neden olan neoplastik ve non-neoplastik nedenler gösterilmiştir (27).

Tablo 2.4. Plazma Cg A seviyesinde artışa neden olan neoplastik ve non-neoplastik nedenler

Neoplastik nedenler
GEP-NET Gastrik, pankreatik, ince barsak ve kolorektal yerleşimli nöroendokrin tümörler
NET Küçük hücreli akciğer karsinomu, medüller tiroid karsinomu, nöroblastom, feokromasitoma, pitüiter tümörler, paraganglioma
Adenokarsinom Pankreatik adenokarsinom, hepatosellüler karsinom, meme, kolon, over ve prostat kanserleri
Inflamatuvar hastalıklar Sistemik romatoid artrit, dev hücreli artrit, kronik bronşit, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları
Non-neoplastik nedenler
Gastrointestinal hastalıklar Kronik atrofik gastrit, pankreatit, inflamatuvar barsak hastalıkları, karaciğer sirozu, kronik hepatit
Endokrin hastalıklar Hiperparatiroidizm, hipertiroidizm
Kardiyovasküler hastalıklar Arteriyel hipertansiyon, kardiyak yetmezlik, akut koroner sendrom
Renal hastalıklar Renal yetmezlik
İlaçlar Proton pompa inhibitörleri, H2 reseptör antagonistleri, kortikoidler

2.1.5. Epidemiyoloji

Nöroendokrin tümör (NET) insidansı 0.2/100.000 kişi olup NET'ler tüm kanserlerin %0.5'ini oluşturur. Gastrointestinal sistem kaynaklı tümörlerin ise %2'sinden azını oluşturmaktadır (30, 31). ABD'deki yıllık prevalans 100.000'in üzerinde olup, bu rakam mide ve pankreas kanser prevalansından yüksektir (30). NET insidansı 1973-2004 yılları arasında 5 kat artmıştır ve daha da artacağı düşünülmektedir (9). Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler (GEP-NET), gastrointestinal sistemin 2. sıklıkta görülen tümörleridir (30, 31). NET'ler diğer kanserler (over, meme, özofagus, endometrium gibi) ile birlikte bulunabilen bir tümör olduğundan göz ardı edilmemeleri gerekir (9, 32). NET'lerin üçte ikisi GİS'te, dörtte biri akciğerde, diğerleri ise diğer endokrin dokularda görülür. End Results Group (1950-1969) ve Third National Cancer Survey (1969-1971)'in sonuçlarına göre karsinoid tümörlerin en sık yerleşim yerleri sırasıyla apendiks, rektum, ileum, akciğer ve bronşlar ve midedir (33). National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results program (1973-1997) verilerine göre 11.427 olgu analizinde gastrointestinal sistem karsinoidleri tüm karsinoidlerin %54.5'ini oluşturmuştur. Organlara göre dağılım, ince barsakta %44.7, rektumda %19.6, apendikte %16.7, kolonda %10.6 ve midede %7.2 olarak bulunmuştur. Ortalama yaş 60.9 ve cinsiyete göre dağılım kadınlarda %54.2, erkeklerde %45.8'dir. Beş yıllık sağkalım sonuçlarına bakıldığında midede %75.1, ince barsakta %76.1, apendikte %76.3, rektumda ise %87.5 rakamları elde edilmiştir (34). Gastrointestinal sistemdeki ince barsak dışındaki tümörler, nonspesifik semptomlarla yapılan endoskopik muayenelerde tesadüfi saptanmaktadır. İnce barsaktakiler ise genellikle kanama ile prezente olmaktadır. Konstitüsyonel semptomlarla da prezente olabilir ve 5 yıldan fazla geç tanı alabilirler (35).

Hem karsinoid tümörler hem de PNET'ler genelde malign davranış gösterirler. %10'dan azı malign olan insülinomalar dışında PNET'ler %50-100 arası maligndir. Karsinoid tümörlerde malign davranış gösterme oranı lokalizasyona göre değişir. En fazla görüldükleri dört alanda metastazların oluşum oranı birbirinden çok farklıdır; jejunoileum (%58), akciğer-bronş (%6), rektum (%4). Sağkalım ve tümörün agresifliğini belirlemede bir dizi faktör önem taşır. Karaciğer metastazlarının varlığı, hem karsinoid tümörler hem de PNET'ler için tek başına en

önemli prognostik faktördür. Primer tümörün boyutu karaciğer metastazı oluşumunda özellikle önemlidir. Örneğin karaciğerde metastatik hastalığa bağlı olarak en sık karşılaşılan karsinoid sendrom nedeni olan ince barsak karsinoidlerinde, tümör çapı 1 cm'den küçükse %15-25 oranında, tümör çapı 1-2 cm arasındaysa %58-80 oranında ve tümör çapı 2 cm'den büyükse %75'ten yüksek oranda metastaz gerçekleşir. Diğer prognostik faktörler; lenf bezi metastazının varlığı, invazyonun derinliği, primer tümör bölgesi, tümör diferansiyasyonu, yüksek Ki-67 indeksi, yüksek mitotik sayım, karsinoid sendrom varlığı olarak değerlendirilebilir (14).

2.2. Karsinoid Tümörler

2.2.1. Mide Nöroendokrin Tümörleri

GİS NET' lerinin %2-4 kısmını oluşturlar (36). Üç farklı gastrik karsinoid alt tipi belirlenmiştir. Bunların hepsi gastrik mukozadaki gastrik enterokromafin benzeri (ECL) hücrelerden kaynaklanır (14). Tip I en sık görülen tiptir ve tüm vakaların %70-80'ini oluşturur (37).

Tip I gastrik NET'ler kronik atrofik gastrit ile ilişkilidirler ve hastaların yarısından çoğunda pernisiyöz anemi vardır (37, 39). Kadınlarda ve 6-7. dekatta daha sık görülür. Genellikle anemi veya karın ağrısı için tanısal amaçlı yapılan endoskopide tespit edilirler (38, 40). Parietal hücre kaybı nedeniyle hipoklorhidri ve hipergastrinemi gelişir. Sıklıkla çapları 1 cm'den küçük, multifokal tümörlerdir. Çoğunlukla midenin korpus veya fundusunda yerleşimlidirler (38, 41). Prognozu iyidir. Genellikle çok küçük olduklarından endoskopik olarak çıkarılırlar. Çok nadir vakalarda (>2 cm ve muskularis propria infiltrasyonu varsa) rejyonel lenf nodu metastazı görülebilir (42). Bir cm'den küçük birkaç adet polip için endoskopik rezeksiyon ve izlem önerilir. Birden fazla, 1 cm'den büyük poliplere, muskularis propria uzanımı olanlara ve/veya sık rekürrensi olanlara cerrahi rezeksiyon veya antrektomi önerilir. Malign gelişim veya lokal cerrahi rezeksiyona rağmen rekürrens varsa, lenf nodu diseksiyonu ile parsiyel veya total gastrektomi önerilir.

Tip 2 gastrik NET' ler Zollinger Ellison sendromu gelişimine sebep olan, otozomal dominant geçen herediter bir hastalık olan MEN I (multiple endokrin neoplazi) ile ilişkilidir. Tip II mide NET için kadın erkek sıklığı eşit olup, ortaya

çıkış yaşı ortalama 50'dir (43). Korpusta yerleşimli multifokal, genellikle 1.5 cm'den küçük, hipergastrineminin tetiklediği ECL hücre hiperplazisi ve tümörleri görülür. Genetik incelemelerde MEN I'de 11q13 kromozomunda mutasyon tespit edilmiş olup bunun da gastrinoma ilişkili hipergastrinemiye, hipergastrineminin ise Tip II mide NET gelişimine sebep olduğu saptanmıştır (44).

Tip 3 gastrik NET'ler (sporadik), hipergastrinemi olmadan gelişir ve agresif bir seyir izler. %54-66'sında metastaz gelişir. Genellikle tek ve büyük tümörlerdir (14). Ortalama 55 yaşında ve erkeklerde daha sık görülürler. Midede herhangi özel bir yerleşimleri yoktur. Tanıda üçte biri 2 cm'den büyüktür (45).

2.2.2. İnce Barsak Nöroendokrin Tümörleri

İnce barsak hem karsinoidlerin (metastatikler dahil olmak üzere) en sık görüldüğü lokalizasyon hem de ince barsağın en sık görülen tümörüdür. İnce barsak tümörlerinin üçte biri karsinoid tümörler olup tüm karsinoid tümörlerinin %42'si ince barsaktan kaynaklanır (46). Sıklıkla multiple olurlar, %70-80'i ileumda, %70'i ileoçekal kapakçığa 60 cm mesafede ortaya çıkar; %40'ının çapı 1 cm'den küçüktür, %32'si 1-2 cm arasındadır, %29'u 2 cm'den büyüktür ve %35-70'i metastazla ilişkilidir (14). Hastalar genellikle altıncı ya da yedinci dekatta tümörün submukozal yerleşiminden dolayı bazen yıllar süren mekanik obstrüksiyon ve karın ağrısıyla prezente olur. Tümörlerin serotonin ihtiva eden ve salgılayan intraepitelyal endokrin hücrelerinden kaynaklandığı düşünülür (46). Hastaların %36-60'ında karaciğerde, %3'ünde kemikte ve %4'ünde akciğerde uzak metastaz görülür. Karsinoidler duodenumda da oluşur, bunların %21'i metastaz yapar. İnce barsak karsinoidleri karsinoid sendromun en yaygın nedenidir (14). Duodenum karsinoidleri beş farklı alt tipe ayrılırlar: 1- Gastrinoma (en sık, 2/3'ünü oluşturur) 2- Somatostatinoma 3- Nonfonksiyonel tümörler 4- Kötü differansiye nöroendokrin tümörler 5- Gangliositik paraganglioma (47, 48).

2.2.3. Apendiks Nöroendokrin Tümörleri

Apendiksin en sık görülen tümörü karsinoid tümördür (49). 3-5. dekatta görülür. Kadın cinsiyette erkeklere göre daha sıktır. Çoğunlukla apendisit nedeni ile opere edilenlerde apendektomi materyalinde tesadüfen saptanır ve prognozu ileum

NET'lerinden daha iyidir (50). Genellikle appendiks distalinde lokalizedirler. Tümör çapı ve mezoappendiks invazyonu en önemli prognostik faktörlerdir (51). %95'inden fazlasının çapı 2 cm'den küçüktür. Çapı 2 cm'den büyük tümörü olan hastaların yaklaşık 1/3'ünün nodal veya uzak metastazı vardır (52).

2.2.4. Kolon ve Rektum Nöroendokrin Tümörleri

Kolon NET'leri nadir iken, rektum NET'leri GEP- NET'lerinin %20'sini oluşturur (53). 5-6. dekatta görülür, kadın ve erkekte görülme sıklığı eşittir. Kolon NET'leri histolojik olarak kötü diferansiye nöroendokrin karsinomdur. Genellikle tanı anında metastaz mevcuttur. Kötü prognozudur (54). Karın ağrısı ve kilo kaybı görülebilir. Hastaların %5'inden azında karsinoid sendrom gelişebilir (45).

Rektal NET'ler daha sıktır ve prognozları kolon yerleşimli olanlara göre daha iyidir. Çoğunlukla asemptomatiktirler ve karsinoid sendrom görülmez. Semptomu olan hastalar ise genellikle rektal kanama, ağrı veya konstipasyon ile başvururlar. Çoğu 1 cm'den küçüktür. Metastazlar 2 cm'den büyük ve muskularis propria invazyonu olan tümörlerde görülebilir. Az diferansiye nöroendokrin karsinomaların prognozu ise kötüdür (54).

2.2.4.1. Karsinoid sendrom

Karsinoid sendrom, karsinoid tümörlerin barsak obstrüksiyonu ve karın ağrısından sonra en sık görülen prezantasyon şeklidir (55). Karaciğere metastaz yaptıktan sonra görülür (55). Flushing ve ishal en yaygın iki semptom olup, başlangıçta hastaların %73 kadarında, hastalık seyri sırasında %89 kadarında görülür. Karakteristik flushing aniden başlar, vücudun üst kısmında koyu kırmızı veya menekşe renginde eritem şeklinde olur (özellikle boyun ve yüz), sıklıkla bir sıcaklık hissiyle ve bazen pruritis, lakrimasyon, ishal veya yüzde ödemle ilişkilidir. Stres, alkol, egzersiz, peynir gibi bazı yiyecekler veya katekolaminler, pentagastrin ve serotonin reuptake inhibitörleri gibi bazı ajanlar flushing zemin hazırlayabilir. Flushing genelde orta barsak karsinoidlerinde görülür ama ön barsak karsinoidlerinde de ortaya çıkabilir. İshal başlangıçta hastaların %32-73'ünde, hastalığın seyri sırasında herhangi bir zamanda %68-84'ünde görülür. Genellikle flushing ile birlikte (olguların %85'i). İshal genellikle sulu olup, hastaların %60'ında günde 1

litreden azdır. Steatore vakaların %67'sinde vardır. Diğer bulgular astım benzeri tablo, ödem, peptik ülser, sağ kalp kapak hastalıkları, pellegra benzeri deri lezyonları ve artraljidir (14). Tanıda en önemli test, 24 saatlik idrarda 5-HIAA düzeyinin ölçümüdür.

2.3. Pankreas Nöroendokrin Tümörleri

Tüm pankreatik neoplazmların %1-2'sini oluştururlar (56, 57). Klinik tablolarına göre fonksiyonel ve nonfonksiyonel olarak ikiye ayrılırlar. Fonksiyonel PNET'ler genellikle hormon fazlalığı nedeniyle oluşan semptomlarla görülür. Fonksiyonel olan grup içinde insulinoma, glukagonoma, somatostatinoma, gastrinoma, VIPoma, GFRoma, ACTHoma, örneklerdendir (Tablo 2.1.) (14). Fonksiyonel olmayanlar (%30-40) belirli bir hormonal sendroma yol açmazlar; fakat serumda yükselmiş hormon seviyesi ya da dokuda hormonal immunreaktivite gösterilebilir. Non fonksiyonel PNET'ler hemen her zaman kromogranin A (%90-100), kromogranin B (%90-100), PP(%58), α -human koryonik gonadotropin (hCG) (%40) ve β -HCG (%20) salar, ancak bunların hiçbirisi spesifik bir sendroma yol açmaz. Non-fonksiyonel tümörler, boyut arttıkça kitle etkisine bağlı ya da metastaza bağlı semptomlar oluşturarak ortaya çıkar. En yaygın semptomlar karın ağrısı (%30-80), sarılık (%20-35), kilo kaybı, yorgunluk ve kanama olup; %10-15'i tesadüfen bulunmaktadır. Çoğunlukla iyi differansiye tümörlerdir. Tanıda gecikme nedeniyle teşhis edildiklerinde çoğunlukla metastatiklerdir. İnsulinoma genellikle 1 cm altında iken, fonksiyone olmayanlar tanı sırasında genellikle 2 cm'den büyüktürler. Pankreas NET 3 cm'den büyük ise büyük olasılıkla malign karakterlidir. Fonksiyonel tümörler içinde sadece insulinoma %90 oranında benignedir. Diğer fonksiyonel olanlar ise büyük oranda (%60-90) malign karakterdedir (58, 59, 60, 61).

2.4. Tanı

Tanı endoskopik yöntemler, radyoloji, nükleer tıp, biyokimyasal belirteçler ve patoloji yardımı ile konulmaktadır. Tanı yöntemleri aynı zamanda tedaviye yardımcı ve tedavi şemasını belirleyen yöntemlerdir. Metastatik potansiyeli değerlendirmek için görüntüleme yöntemleri ve fonksiyonelliği değerlendirmek için biyokimyasal belirteçler (Tablo 2.5.) kullanılabilir. Kromogranin düzeyinin yüksek olması da

metastaz potansiyelinin yüksek olabileceğini düşündürür (62).

Tablo 2.5. Biyokimyasal belirteçler

Genel belirteçler	Tümör spesifik belirteçler
Kromograninler <ul style="list-style-type: none">• Kromogranin A, B	Karsinoid tümörler <ul style="list-style-type: none">• 24 saatlik idrarda 5-HIAA• 24 saatlik idrarda 5-Hidroksi Triptofan• Serotonin
Sekratograninler	İnsülinoma <ul style="list-style-type: none">• Açlık insülin, C peptid
Nöron Spesifik Enolaz	Glukagonoma <ul style="list-style-type: none">• Açlık glukagon
Pankreatik Poliipeptid	VIP-oma <ul style="list-style-type: none">• Açlık VIP
Koryonik Gonadotropin	Somatostatinoma <ul style="list-style-type: none">• Açlık somatostatin Gastrinoma <ul style="list-style-type: none">• Açlık ve indüklenmiş gastrin

Kromogranin A, GEP-NET’li hastalarda medikal tedaviye yanıtı predikte etmede kullanılabilir. Oktreotid ile yapılan testte ilacın enjeksiyonundan önce ve sonra Cg A serum seviyeleri değerlendirilir. Eğer bazale göre Cg A seviyelerinde %30’dan fazla azalma olursa bu hastalar tedaviye yüksek olasılıklı yanıtı olacaklardır (63).

Nöron Spesifik Enolaz (NSE), glikolitik enzim 2- fosfo-D-gliserat hidrolaz veya enolazın nöron spesifik izomerleridir. NSE seviyesi sıklıkla küçük hücreli akciğer kanserlerinde ve kötü diferensiyasyona rağmen NET’lerin (serum Cg A seviyesi normal bile olsa) %30-50’sinde yüksektir (64). Özellikle Cg A ile kombine edildiğinde sensitivitesi artmaktadır (65). Tümör yükü ile ilişkili olmaması nedeni ile prognostik bir belirteç olarak kullanılamaz (66).

Pankreatik Polipeptid (PP), barsak mukozası ve pankreas başının posterior lobundaki PP hücreleri tarafından sekrete edilen 36 aminoasitlik bir oligopeptiddir. Özellikle yemek sonrası, egzersiz ve akut hipoglisemide salgılanır. Somatostatin ve intravenöz glukoz ile salınımı azalır (67). Endokrinolojik onkolojide bir nöroendokrin diferensiyasyon belirteci olarak fonksiyone olmayan NET'lerin tanısında kullanılır. Genelde metastazlarda %50-80 sensitivite ile yükselir (68).

2.5. Tümörün Lokalizasyonu

Primer tümörün lokalizasyonu ve hastalığın boyutunun belirlenmesi, tüm karsinoidlerin ve PNET'lerin doğru biçimde yönetilmesi için şarttır. NET'lerin her iki tipinde de konvansiyonel görüntüleme çalışmaları (BT görüntüleme, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), transabdominal ultrason, selektif anjiyografi) ve somatostatin reseptör sintigrafisi (SRS) gibi çeşitli tümör lokalizasyon yöntemleri kullanılır. PNET'lerde endoskopik ultrason (EUS) ve venöz hormonal gradyanların ölçümüyle fonksiyonel lokalizasyonun da kullanılabildiği bildirilmiştir. Rektal, duodonal, kolonik ve gastrik karsinoidler genellikle endoskopi ve kolonoskopiyle saptanır (14).

2.5.1. Konvansiyonel Görüntüleme Yöntemleri (BT/MRG)

Şüphelenilen olgularda ilk tanı görüntüleme yöntemi olarak BT/MRG kullanılmalıdır. Son çalışmalarda BT ve MRG'nin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %64-82, %74-100 arasındadır. Standart BT/MRG ile toraks, abdomen ve pelvis taranmalıdır. Bu tanı yöntemleri SPECT-SRS ve trifazik BT ile beraber değerlendirilmelidir. Karaciğer metastazlarını değerlendirmede BT yetersiz kalırsa Gadolinyumlu T2 ağırlıklı MRG incelemeleri veya kontrastlı USG yapılmalıdır. Klinik çalışmalarda karaciğer metastazının tanı ve takibinde MRG'nin BT'ye göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (69).

2.5.2. Nükleer İncelemeler

PNET ve karsinoid tümörlerin, hem primer tümörlerinde hem de metastazlarında yüksek afiniteli somatostatin reseptörleri bulunur (14). Kromozomlarda kodlanan 5 alt tipi vardır. Sst1, sst2, sst3, sst4, sst5 olarak

adlandırılan reseptörler %40-60 oranında birbirine benzer yapıya sahiptir. Sst1-4-5 hücre siklusu üzerine inhibitör etkiye sahipken, sst2-3 apoptozu indükler. Çoğu endokrin tümör sst2 reseptörü içermekle beraber GİS'te en çok bulunanlar sst2-3-5'tir. Oktreotid sst2-sst5'e yüksek afinite ile bağlanırken sst3'e daha düşük afinitesi vardır. Sst1 ve sst4'e bağlanmaz. Lanreotid ve vapreotid sst2 ve sst5'e yüksek afinite ile bağlanırken sst3'e orta derecede afiniteleri mevcuttur (70). Tümörlerin farklı somatostatin subtip kombinasyonları içermesi verilen tedaviye farklı olan cevabın nedenini de açıklamaktadır. Primer tümör hangi reseptör subtiplerini içeriyor ise metastaz da başlangıçta aynı subtipleri içerir. Fakat tümörün yeniden farklılaşması ya da kemoterapi verilmesi sonrasında bu reseptörlerin azalması tanımlanmıştır (71).

Karsinoid tümörlerin %90-100'ü ve PNET'ler sst2'yi eksprese eder ve pek çoğunda diğer dört sst alt tipi de bulunur. Bu reseptörlerle etkileşim oktreotid radyonükleid tarama (SRS) ile NET'lerin lokalizasyonunda ve aşırı hormon salınımının oktreotid veya lanreotidle tedavisinde kullanılabilir. Konvansiyonel görüntülemeye daha duyarlı olması ve tümörün yerini tüm vücutta bir seferde belirleyebilmesi nedeniyle SRS günümüzde hem primer hem de metastatik NET tümörlerinin yerinin belirlenmesinde tercih edilen görüntüleme yöntemidir. SRS tümörleri, karsinoidli hastaların %73-89'unda ve insülinomalar haricinde PNET'leri olan hastaların %56-100'ünde lokalize eder. İnsülinomalar genelde küçüktür ve sst reseptör yoğunlukları düşüktür, bu nedenle insülinomalı hastaların ancak %12-50'sinde SRS pozitif çıkar (14). Somatostatin analogu olarak adlandırılan pek çok peptidin hedefi bu reseptörlerdir ve bunlardan en çok kullanılanı oktreotiddir (72). Günümüzde standart görüntüleme 111 In-DTPA-oktreotid ile (OctreoScan) yapılmaktadır. Bu yöntemde tüm vücut planar görüntüleme ya da statik görüntüleme (SPECT) yapılabilir. Küçük lezyon tespitinde SPECT daha faydalı bir yöntemdir. Somatostatin analoglarının hasta tarafından kullanımı bu tür incelemelerden önce kısıtlanmalı ya da bırakılmalıdır, çünkü bu analoglar reseptörler için oktreotid ile yarışmakta ve hatalı sonuçlara neden olmaktadır (73).

MIBG (metaiyodobenzil guanin) bir katekolamin analogu olup, nöral krest orijinli tümörlerin tanısında kullanılmaktadır. Bu inceleme primer olarak feokromositoma ya da paranganglioma tanısı için kullanılmakta olup diğer NET'lerde de kullanılabilir. Karsinoid tümör tanısında MIBG duyarlılığı ortalama

%70 olup SRS, NET'lerde MIBG'ye üstün bulunmuştur. MIBG sintigrafisi, diğer yöntemlerin duyarsız olduğu zaman ya da MIBG tedavisi planlanacaksa yapılmalıdır (73).

18F-fluoro-deoxy-glucose (FDG) ile yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET), onkolojik incelemelerde sık kullanılan bir yöntem olmakla beraber, NET'ler genel olarak FDG negatiftirler. Ancak FDG pozitif olan NET'ler az differansiye ve kötü prognozlu tümörler olarak tespit edilmiştir (74). Yapılan çalışmalar Ga-68-oktrotid ile yapılan PET/BT sintigrafisinin nöroendokrin tümörlerin tanısında kullanılan en hassas ve en özgül tanısal yöntem olduğunu ortaya koymuştur (75).

2.6. Tedavi

2.6.1. Cerrahi Tedavi

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerin (GEP-NET) yegane küratif tedavi yöntemi tümörün ve reyonel lenf nodlarının cerrahi rezeksiyonudur. Vakaların yaklaşık %20'si küratif rezeksiyon aşamasında tanı almaktadır. Küçük, soliter, non-invazif ve endosonografik olarak tanımlanmış mide, duodenum ve rektum yerleşimli lezyonlar endoskopik olarak rezeke edilebilirler (76). GEP-NET hastalarında cerrahi tedavi temel olarak dört ana grupta grupta değerlendirilir: 1- Primer tümörün ve drenaj alanındaki reyonel lenf nodu alanlarının küratif veya palyatif amaçlı rezeksiyonu; 2- Reyonel veya uzak metastaz yapmış hastalıkta sitoredüktif amaçlı rezeksiyon; 3- Sitoredüktif amaç olmaksızın palyatif rezeksiyon (kanama, obstrüksiyon veya perforasyon nedeniyle); ve 4- Multiple endokrin neoplazi (MEN) sendromlarıyla ilişkili lezyonların rezeksiyonu (77).

Karaciğer rezeksiyonu, nöroendokrin tümörlerin karaciğer metastazlarının tedavisinde 'altın standart' yöntemdir (78, 79). Ayrıca radyofrekans ablasyon ve karaciğer transplantasyonu diğer tedavi seçenekleridir. Cerrahi girişimden önce mutlaka işaretli somatostatin ile PET görüntüleme yapılmalıdır. Bu yöntem, özellikle beklenmeyen ekstrahepatik metastazların ortaya koyulmasında çok etkilidir ve bazı yayınlarda, hastaların yarısında tedavi seçimini değiştirmiştir (80).

2.6.2. Peptid Reseptör Radyonükleid Tedavi (PRRT)

Radyonüklit işaretli peptidlerle ilk tedavi yüksek doz In-111 ile işaretli oktreotidle yapılmıştır (81). Ancak In-111-oktreotid tedavisi günümüzde uygulanmamaktadır. Daha sonra oktreotidler DOTA bağlacı kullanılarak önce Y-90 sonra Lu-177 ile işaretlenerek tedavide kullanılmıştır. Bugün yaygın biçimde Y-90 DOTA-oktreotid (TOC) olarak kullanılmaktadır. Daha sonra oktreotid peptidinde değişiklik yapılarak asit formu, oktreotate, kullanıma girmiştir. Lu-177-DOTA-TATE en sık kullanılan tedavi molekülüdür ve infüzyon halinde verilir. Hastaların mutlaka histopatolojik olarak kanıtlanmış nöroendokrin tümörü olmalıdır. Hastalara mutlaka somatostatin reseptör sintigrafisi, In-111, Ga-68 veya Tc-99m Hynic oktreotid ile yapılmış olmalı ve reseptörün tümörde yeteri kadar tutulum gösterdiği gösterilmelidir. Yaşam süreleri 3 aydan fazla olmalı ve yaşam kalite durumu WHO sınıflamasına göre 3 veya daha fazla olmalıdır. Böbrek fonksiyonları ve hematolojik parametreler yeterince korunmuş olmalıdır. Kalp yetmezliği, gebelik, emzirme ve böbrek yetmezliği kontrendikasyon olarak değerlendirilmelidir. Tedaviden önce hastaların uzun etkili sandostatin LAR tedavisini en az 6 hafta süreyle bırakmış olmaları istenir. Kısa etkili somatostatin analoglarının tedaviden 3 gün önce kesilmesi yeterlidir (82). PRRT iyi diferensiyasyon nöroendokrin tümörlerin tedavisinde kullanılan bilinen en etkili tedavi yöntemidir (83). Bugüne kadar yapılan sayısız çalışmada hastaların yaklaşık %2-5'inde tam cevap, %15-30'unda kısmi cevap, yaklaşık %40-50'sinde ise stabil hastalık gözlenmiştir (84). Progresyonsuz sağkalım ortalama 33 aydır. Bu sonuçlara ulaşabilen herhangi bir medikal tedavi yöntemi günümüzde bulunmamaktadır.

2.6.3. Y-90 Mikroküre Tedavisi

Y-90 mikroküre tedavisi karaciğerin primer ve metastatik tümörleri için kullanılmaktadır. Son yıllarda gittikçe artan biçimde kullanılmaya başlanmıştır. Karaciğer kanserleri için yeni bölgesel tedavi yöntemleri geliştirilmektedir. Bunların arasında damariçi (endovasküler) tedaviler en sık kullanılan yöntemlerdir. Damariçi kemoembolizasyon ve radyoembolizasyon karaciğer kanserlerinin ilerlemesini geciktiren (palyatif) yöntemler olarak kullanılmaktadır. Kemoembolizasyon yöntemi ile tümör içine hem kemoterapi ilacı verilmekte hem de tümör arterleri

embolizasyon yapılarak tümörün arteriyel beslenmesi engellenmektedir. Radyoembolizasyonda ise radyoaktif mikroküreler tümör içine verilerek tümöre yüksek dozda radyasyon verilmektedir (82). Henüz randomize kontrollü bir karşılaştırma yapılmamış olmakla birlikte kemoembolizasyon ve radyoembolizasyonun karşılaştırmalı çalışmasında radyoembolizasyonun daha uzun bir hastalısız sağkalım süresi sağladığı ve yan etkilerinin kemoembolizasyona göre daha az olduğu bildirilmiştir (85). Nöroendokrin kanserlerin karaciğer metastazları çok yüksek vaskülarizasyon gösterir, verilen radyomikroküreleri yüksek oranda absorbe eder ve bu nedenle tedavi başarısı çok daha yüksektir. Normal karaciğer dokusuna verilen radyasyon dozunun da düşük olması nedeniyle yan etkileri de daha düşük olmaktadır. Yitrium-90 (Y-90) en sık kullanılan radyoizotoptur. Saf beta partikülü yayar. Tedavi sonrasında yan etki olarak hastalarda en sık postembolizasyon sendromu görülür. Bu yan etki daha çok reçine mikroküreler ile yapılan tedaviden sonra gözlenir. Çünkü verilen mikroküre sayısı çok fazladır. Tedavi sonrası 24. saatten başlayarak ilk 3 hafta devam eden ateş, ishal, karın ağrısı, titreme, bulantı, kusma ile kendini gösterir. Tedavisi semptomatiktir. Diğer bir yan etki ise karaciğerin radyasyon hasarıdır. Bu yan etki %20'lere varan oranda görülebilir (82).

2.6.4. Radyofrekans Ablasyon (RFA) ve Transarteriyel Kemoembolizasyon (TAKE)

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerin karaciğer metastazları, tümör orijininin bağımsız olarak, hastanın hayat kalitesi ve prognozunu belirleyen en önemli faktördür. Karaciğer metastazlarında en etkin tedavi cerrahi rezeksiyondur, ancak küratif cerrahi girişimi zor lokalizasyonlardaki yaygın hastalık nedeniyle, olguların sadece %10'unda yapılabilmektedir (86). RFA koagülasyon nekrozu gelişene dek, tümör dokusunu ısıtarak destrükte eder. RFA'da amaç tümör dokusunun, etrafındaki 0.5-1 cm'lik sağlam karaciğer parankimi ile beraber tamamen destrükte edilmesidir. RFA, sınırlı metastatik karaciğer hastalığı olan olgularda, tümör uzanımı, lokalizasyonu, eşlik eden medikal problemler nedeniyle cerrahi girişim yapılamayan olgularda ya da hastanın cerrahi tedaviyi tercih etmemesi durumunda uygulanabilecek etkili bir alternatif tedavidir.

Ekstrahepatik hastalık olmamalı ya da kontrol altında olmalıdır (87). Ericsson ve ark. 2008 yılında yayınladıkları çalışmalarında, metastatik nöroendokrin tümör nedeniyle hepatik rezeksiyon yapılan olguların %53'ünde tümörsüz sağkalım sağlanırken, bu oranın RFA yapılan olgularda %21, cerrahi ile beraber RFA yapılan olgularda ise %50 olduğunu bildirmişlerdir (88). Bu sonuçlarla, RFA, cerrahi rezeksiyon ile beraber kullanıldığında daha etkili gibi görünürken, hastalığın tedavisi ve nüks olasılığı gözönüne alındığında cerrahi tedavi ile RFA arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Semptomatik kontrol her iki tedavi türünde benzer oranlarda sağlanırken, RFA'nın daha az komplikasyona yol açtığı bildirilmiştir.

TAKE, tipik olarak nöroendokrin tümörlerin yaygın hepatik metastaza yol açtığı, cerrahi rezeksiyon ya da ablasyon tedavilerinin yapılamadığı durumlarda uygulanmaktadır. Karaciğer kan akımının %75-80'i portal venden gelirken, 3 mm ve daha büyük tümörlerin kan desteğinin %90'dan fazlası hepatik arterden sağlanmaktadır. Bu şekilde tümör besleyici arterler selektif olarak kateterize edilerek, normal karaciğer dokusuna zarar vermeden tümör tedavisi yapılabilmektedir. Hepatopedal akım ya da kollaterallerin olmaması, ensefalopati ve biliyer obstrüksiyon TAKE için kesin kontrendikasyonları oluşturmaktadır. Karaciğer fonksiyonları iyi olan, vasküler invazyonu olmayan, ekstrahepatik hastalığı olmayan ya da kontrol altında olan ve iyi performansa sahip hastalar en iyi TAKE adaylarını oluşturmaktadır. Tedavide tümör büyüklüğüne göre 100-300 mikron ya da 300-500 mikron boyutlarında sferik partiküllere yüklenen doksorubisin kullanılmaktadır. Bilober hastalığı olan olgularda 4-6 hafta arayla selektif lobar tedaviler yapılmaktadır (87). TAKE sonrası şiddetli komplikasyon görülme sıklığı %5'ten azdır ve işleme bağlı mortalite %0.5 olarak bildirilmiştir (89). Kemoembolizasyon (KE) sonrası olguların %86.5'inde değişen şiddette ateş, bulantı, kusma, sağ üst kadran ağrısı ile karakterize olan postembolizasyon sendromu (PES) gelişmektedir. KE sonrası görülebilecek en ciddi komplikasyon karaciğer yetmezliğidir. De Baere ve ark. doksorubisin yüklenebilen partiküller ile TAKE yaptıkları 20 metastatik nöroendokrin tümör olgusundan, 16'sında kısmi yanıt, 3'ünde stabil seyir ve 1 tanesinde progresyon izlediklerini bildirmişlerdir. 15 aylık takip süreci içinde 9 hastanın stabil seyrini koruduğunu saptamışlardır. Bu

bulgularla, metastatik nöroendokrin tümör olgularında TAKE'nin iyi tolere edilen, etkili bir tedavi olduğu sonucuna ulaşılmıştır (90).

2.6.5. Somatostatin Analogları

Nöroendokrin tümörler insülin benzeri büyüme faktörü, PDGF-alfa, basic FGF, tumor growth factor-alfa (TGF-alfa), TGF-beta ve somatostatin gibi bazı büyüme faktörleri için reseptörler taşımaktadır. Bu faktörler hücre proliferasyonu, anjiogenez, hormon sekresyonu ve klinik semptomlar oluşturmada önemli rol oynamaktadırlar. Nöroendokrin tümörlerde somatostatin reseptörlerinin olması sadece somatostatin sintigrafisi ile lokalizasyonunu sağlamaz, ayrıca bu tümörlerin somatostatin analoglarıyla tedavi edilebilir olmasını da sağlamaktadır (91).

Somatostatin reseptörlerinin 5 alt tipi sst1, sst2, sst3, sst4, sst5 vardır. Bu reseptörler G proteini ile eşleşmiş bir membran reseptörüdür. Somatostatin reseptörlerinin vücutta hücrelerdeki yoğunluğu farklılık gösterir. Çoğu nöroendokrin tümör sst2 reseptörüne sahiptir. GIS'de en çok bulunan somatostatin reseptörü sst2, sst3, sst5'tir. GIS NET'lerinin %80 oranından fazla somatostatin reseptörü eksprese ettikleri bildirilmektedir. Barsaklar üretimin %65'inden sorumludur. Bu nedenle tüm sindirim sistemini düşündüğümüzde somatostatin analogları iyi bir tedavi tercihi olarak karşımıza çıkmaktadır. Somatostatin analoglarının reseptör afinitelerine bakıldığında oktreotid sst2, sst3 ve sst 5'e etkilidir. Diğer bir analog olan lanreotidin GIS'te çok bulunan sst3'e afinitesi çok daha azdır. Bu analogların sst1 ve sst4'e afinitesi yoktur (70). Bu nedenle nöroendokrin tümörlerde daha fazla reseptöre bağlanabilmesi açısından oktreotid daha iyi bir tercihtir. Genel olarak sst2 subtipini içermeyen tümörlerin somatostatin analog tedavisine cevap vermediği kabul edilmektedir. Örneğin insülinomalar %50 oranında sst2 eksprese ederler, dolayısıyla bu hastalarda somatostatin analogları ile hipogliseminin engellenmesi hastaların %50'sinde mümkün olabilmektedir (1).

Doğal somatostatinin yarı ömrünün çok kısa olması ve metabolik olarak stabil olmaması nedeniyle klinik pratikte uygulama alanı bulamamışlardır. Bunların plazma yarılanma süresi çok kısa (1-3 dakika) olup, sadece IV formunda kullanılabilirler. Ayrıca kullanıldıklarında ilaç kesilince rebound fenomeni ortaya çıkar. Metabolik olarak daha stabil ve yarılanma ömrü daha uzun oktreotid (yarı ömrü 1.5-2 saat) ve

ona yapısal benzerlik gösteren lanreotide (yarı ömrü 2.5 saat) gibi sentetik somatostatin analogları klinik kullanıma daha uygundur. Bunlar intravenöz veya subkutan formunda kullanılabilir (92). Metastatik NET'lerde oktreotid sintigrafisi pozitif olanlarda kullanım endikasyonu vardır (93). Tedavi dozu konusunda genelde standart yaklaşım 4 haftada bir 30 mg oktreotid (Sandostatin LAR) intramusküler şeklindedir. Diğer seçenekler ise yavaş salınımlı lanreotid formu 30 mg/10-14 gün dozu ya da lanreotid autogel 60-120 mg/ay şeklinde bildirilmiştir.

Metastatik ya da inoperabl tümörlerde oktreotid tedavisi ile tam yanıt sağlanamaz. Burada amaç iyi diferansiye (Ki-67<%10) tümörlerde daha az toksik olan bir ajanla hayat kalitesini sürdürebilmektir. Analog tedavisi GİS nöroendokrin tümörlerde semptomatik iyileşme, tümör kitlesinde ve metastazlarda küçülme sağlamaktadır. Somatostatin analoglarının antiproliferatif, antimitotik etkileri mevcuttur, anjiogenezi inhibe ederler, immunomodulator etkileri mevcuttur (1, 94, 95, 96). Antiproliferatif etkiden sorumlu reseptörler sst1, 2 ve 5'tir. Somatostatin analogları tümör hücrelerindeki somatostatin reseptörlerine bağlanarak hücre siklusu inhibisyonu, büyüme faktörlerinin inhibisyonu ve proapoptotik etkileri ile direkt antiproliferatif etki gösterirler. Ayrıca sistemik olarak immun sistem modülasyonu, anjiogenez inhibisyonu ve trofik ve büyüme hormonlarının inhibisyonu ile indirekt antiproliferatif etki gösterirler (97,98).

Somatostatin analogları ile tedaviye yanıtın değerlendirildiği non randomize çalışmalarda %0 ile %38 arasında değişen objektif kısmı yanıt (sıklıkla <%10 tümör regresyonu), %37 ile %87 arasında değişen stabil yanıt, 8.5 aydan 18 aya değişebilen yanıt süreleri bildirilmiştir (99). Yine çoğu çalışmada %40-55 semptomatik cevap, %40-60 biyokimyasal cevap rapor edilmiştir (100, 101, 102).

Oktreotid'in ayda bir uygulanan depo formu (Sandostatin LAR) kullanımdan 7-11 gün sonra terapötik seviyelere ulaşır. Tek bir enjeksiyondan sonra bir ayı aşkın bir süre terapötik seviyeler korunur. 5-HIAA'yı yaklaşık %50 oranında baskılar. Karsinoid semptomlarını büyük oranda kontrol altına alır. Fonksiyonel karsinoid sendromu olan hastalarda, Sandostatin LAR 20 ile flushing %90, diyare %48, 20-24. haftada yükselmiş 5-HIAA düzeyi bazale göre %54 oranında azalır (100). Tümör kontrolü için tercih edilen doz sıklıkla her 4 haftada bir sandostatin LAR 30 mg'dır.

Ancak semptom kontrolü için malign karsinoid sendromda başlangıç dozu olarak sandostatin LAR 20 mg/ay önerilmektedir (100, 101, 102). Somatostatin analogları, enjeksiyon alanında ağrı, abdominal ağrı-kramp, diyare, steatore, glukoz intoleransı, kolesistokinin inhibisyonuna bağlı olarak safra taşı oluşumu gibi yan etkilere yol açabilirler. Daha nadir olarak, hipoglisemi, su intoksikasyonu, alopesi ve cilt döküntüsü görülür. Tedaviye devam edildiği takdirde genellikle 10 gün içinde gastrointestinal yan etkiler ortadan kalkmaktadır.

2.6.6. İnterferon Tedavisi

Somatostatin analoglarıyla beraber başka ilaçlar da denenmiştir. İnterferon-alfa'nın biyokimyasal ve antitümöral etkinliği oktreotid ile benzerdir. Oktreotid ile interferonun additif ve sinerjistik etkileri olduğu bildirilmiştir. İnterferonun da tümör proliferasyonunu inhibe edici, hepatik metastazlarda fibrozis gelişimini kolaylaştırıcı ve immunomodulatör etkileri mevcuttur. Somatostatin analogları ve interferon kombinasyonu ile yapılan çalışmalarda kısmen daha iyi semptom kontrolü ve daha uzun sürede tümör progresyonu elde edilmiştir. Ancak interferona bağlı yan etkiler kullanımı sınırlayan önemli bir sorundur (92).

2.6.7. Kemoterapi

GEP-NET'lerin primer küratif tedavisi cerrahi olmakla birlikte, bu tümörlerin yavaş büyümeleri ve tümör aracılı salgılanan hormonlara bağlı semptomların doğru bir şekilde tanımlanması zor olduğundan tanı gecikebilmekte ve bu yüzden bazı hastalara cerrahi tedavi uygulanamamaktadır. Metastatik veya anrezektabl tümörler için medikal tedavi gerekmektedir. Hiçbir medikal tedavi seçeneği günümüz koşullarında küratif olmadığından, medikal tedavinin hedefleri; yaşam kalitesini arttırmak, aşırı salgılanan hormon veya peptidlere bağlı semptomları kontrol etmek, tümör proliferasyonunu kontrol altına almak ve sağkalımı uzatmak olarak sayılabilir (91).

Moertel ve ark. NET'lerde sisplatin+etoposid kullanımı ile ilgili ilk çalışmayı 1991'de yayınlamışlardır (103). On dört tanesi GEP-NET olan toplamda 45 metastatik NET hastası çalışmaya alınmıştı. 130 mg/m²/gün I.V. etoposid 3 gün boyunca ve 45 mg/m²/gün I.V. sisplatin 2 ve 3. günlerde verilmişti. On sekiz hasta

kötü differansiye NET ve 25 hasta iyi differansiye NET' e sahipti. Yanıt oranı iki grup arasında belirgin olarak farklıydı; kötü differansiye grupta parsiyel ve tam yanıt %67 iken, iyi differansiye grupta bu oran %7 idi. Bu çalışmadan sonra sisplatin+etoposid kombinasyonu kötü differansiye NET'ler için referans tedavi olmuştur.

Kemoterapi kararı; primer tümör bölgesi, tümör differansiyasyonu ve grad, evre ve proliferasyon indeksi göz önüne alınarak verilmelidir (104).

Grad I (iyi differansiye) tümörler için kemoterapi uygulanmasının yararı yoktur ve somatostatin analogu ve ardından mTOR inhibitörleri veya tirozin kinaz inhibitörleri ikinci basamakta kullanılır. Grad III tümörler (kötü differansiye) için ise doğrudan kemoterapi uygulanır. Octreotide sintigrafisi ve Galium Octreotide PET'inde negatif tutulum sergileyen bu tümörlerin tedavisinde kemoterapi birinci tercihtir. Radyolojik veya klinik progresyon geliştiğinde ikinci basamak kemoterapiye geçilir. Grad II (orta differansiye) tümörlerde ise karar vermek oldukça zordur. ENETS'in (European Neuroendocrine Tumor Society) yapmış olduğu çalışmada kemoterapiden fayda gören grubun Ki-67 indeksi %5 ve üstü olan hastalardan oluştuğu retrospektif analizde gösterilmiştir. Tümör gradındaki bu karmaşa, Amerika (NANETS) ve Avrupa (ENETS) grubu arasında belirgin bir konsensusa ulaşılamaması ve patolojik sınıflamadaki zorluklar nedeniyle özellikle nöroendokrin tümörün gri alanı denilen grade II (orta differansiye) grubunda kemoterapi kararının ilk basamakta verilmesini zorlaştırmaktadır. Bu konudaki yapılacak en iyi yaklaşım grad II (orta differansiye) tümörlerde çekilen galium octreotide PET ve/veya octreotide sintigrafisinde tutulum (uptake) yaygın ise bu hastalarda ilk tercih olarak somatostatin analogu ile başlamak ve progresyon halinde kemoterapiyi ikinci basamağa çekmektir. Sonuçta kemoterapi uygulanacak hasta grubu grad III ve seçilmiş grad II'ler olarak adlandırılabilir (105).

Klasik orta barsak karsinoidleri kemoterapiye hiç cevap vermez. Ön barsak karsinoidleri diğerlerine göre daha malign seyrettiğinden sitotoksik tedavi denir. İlaç kombinasyonlarından streptozosin, 5-fluorourasil, doksorubisin; sisplatin, etoposid ve dakarbazin, 5-fluorourasil; temozolamid, kapesitabin kullanılmaktadır. Somatostatin analogları bu rejimlerle kombine edilebilir. Yeni tedaviler ise moleküler hedefli tedavilerdir. Bunlar tirozin kinaz inhibitörleri (sunitinib, sorafenib,

pazopanib), büyüme hormonu inhibitörü olan monoklonal antikorlar (VEGF inhibitörü bevacizumab), sinyal iletim yolağında görev alan, serin-treonin kinaz ailesi üyesi olan mTOR'a (The mammalian Target of Rapamycin) yönelik inhibitor ajanlardır (mTOR inhibitörü-everolimus).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda 2003–2014 yılları arasında izlenen ve medikal kayıtlarına ulaşılabilen 128 GEP-NET tanısı konulmuş hasta alındı. Bu hastaların klinik ve patolojik özellikleri retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri (tanı yaşı ve cinsiyet), klinik özellikleri (tümör lokalizasyonu, embriyolojik köken, karsinoid sendrom varlığı), patolojik özellikleri (Ki-67 proliferasyon indeksi ve mitotik aktivite), tanı anı uzak ve reyonel metastaz durumu, küratif operasyon geçirip geçirmediği, uygulanan tedaviler (medikal ve cerrahi) ve genel sağkalım süreleri kaydedildi.

Gradlama WHO (World Health Organization) 2010 GEP-NET patolojik sınıflamasına göre hücre proliferasyon hızı incelemeleri (mitotik aktivite ve Ki-67 indeksi) ile yapıldı. Evreleme American Joint Cancer Committee (AJCC) / Union for International Cancer Control (UICC) /WHO (World Health Organization) TNM evreleme sistemine göre yapıldı.

Progresyonsuz sağkalım tedavi başlangıcından progresyon/nüks veya ölüme kadar geçen süre olarak alınırken, genel sağkalım tanı anından ölüme kadar geçen süre olarak alındı.

3.1. Veri Analizi

Verilerin analizinde SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Tüm hasta gruplarında ve alt gruplarda sıklık tabloları kullanıldı. Ordinal değişkenler için gruplar arasındaki fark Ki-kare testi kullanılarak analiz edildi. Gruplar arasındaki normal dağılmayan sayısal verilerin analizi için Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Normal dağılan sayısal veriler ise bağımsız gruplarda Student t-testi ile analiz edildi. Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier testi kullanıldı. Tüm istatistiksel karşılaştırmalar iki yönlüydü ve $p < 0.05$ olması halinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Olguların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri

GEP-NET tanısı olan 128 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 61'i kadın (%47.7), 67'si erkekti (%52.3). Kırk yedi hasta mide (%36.7), 39 hasta pankreas (%30.5), 20 hasta ince barsak-apendiks (%15.6), 9 hasta kolorektal (%7.0), 5 hasta ampulla (%3.9), 1 hasta karaciğer (%0.8), 1 hasta safra kesesi (%0.8) NET'e sahipti ve 6 hasta (%4.7) primeri belli olmayan metastatik NET tanısı almıştı. Mide NET'lerinin 27'si tip 1, 1'i tip 2 ve 19'u tip 3 mide NET idi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 4.3.'te ayrıntılı gösterilmektedir.

Cinsiyete göre tümör lokalizasyonuna baktığımızda erkeklerde en sık NET görülen bölgeler pankreas (%32.8), mide (%31.3) ve ince barsak-apendiksti (%17.9), kadınlarda ise mide (%42.6), pankreas (%27.9) ve ince barsak-apendiksti (%13.1) (Tablo 4.1.). Mide NET alt gruplarına baktığımızda, mide tip 1 kadınlarda fazlayken (19 kadın, 8 erkek), mide tip 3 erkeklerde fazlaydı (13 erkek, 6 kadın).

Tablo 4.1. GEP-NET'lerin cinsiyete göre dağılımı (n)

Lokalizasyon	Erkek	Kadın	Toplam
Kolorektal	6	3	9
Pankreas	22	17	39
İnce barsak-apendiks	12	8	20
Ampulla	3	2	5
Mide	21	26	47
Karaciğer	1	0	1
Safra kesesi	0	1	1
Primeri belli olmayan	2	4	6
Toplam	67	61	128

Embriyolojik olarak, hastaların 91'i ön barsak (%71.1), 20'si orta barsak (%15.6), 9'u arka barsak (%6.7) kökenli NET'e sahip idi. Sekiz hastada (%6.3) ise embriyolojik köken belirlenemedi. Ön barsak NET'i olan hastaların 45'i kadın (%49.5), 46'sı erkek (%50.5), orta barsak kökenli tümörü olanların 8'i kadın (%40.0), 12'si erkek (%60.0), arka barsak kökenli tümörü olanların 3'ü kadın (%33.3), 6'sı erkek (%66.7) idi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Embriyolojik kökene göre cinsiyet dağılımı*, n (%)

	Erkek	Kadın	p değeri
Ön barsak	46 (50.5)	45 (49.5)	
Orta barsak	12 (60.0)	8 (40.0)	0.526
Arka barsak	6 (66.7)	3 (33.3)	
Toplam	64	56	

*Embriyolojik kökeni belirlenemeyen olgular dışlanmıştır (n=8).

Histopatolojik olarak hastaların 17'sinin gradı değerlendirilemedi, kalan hastaların 63'ü grad 1 (%56.8), 32'si grad 2 (%28.8), 13'ü grad 3 (%11.7) ve 3'ü MANEC (%2.7) olarak değerlendirildi.

Patoloji raporlarında Ki-67 proliferasyon indeksi belirtilen hasta sayısı 73 ve mitoz sayısı belirtilen hasta sayısı 43'tü. Bu hastalara kendi içinde baktığımızda vakaların 34'ünün (%46.6) Ki-67 proliferasyon indeksi \leq %2 idi, 26'sının (%35.6) Ki-67 proliferasyon indeksi %3-20 arasındaydı ve 13'ünün (%17.8) Ki-67 proliferasyon indeksi $>$ %20 idi. Mitoz sayısına baktığımızda toplam 43 hastanın 28'inde (%65.1) mitoz sayısı 2/10 BBA, 14'ünde (%32.6) mitoz sayısı 2-20/10 BBA ve 1 tanesinde (%2.3) mitoz sayısı $>$ 20/10 BBA idi.

Tanı anında evrelendirilebilen 115 hastanın 16'sı (%13.9) evre 0, 18'i (%15.7) evre 1, 15'i (%13.0) evre 2, 19'u (%16.5) evre 3 ve 47'si (%40.9) evre 4'tü.

Hastaların 47'sinde (%36.7) tanı anında uzak metastaz vardı, kalan 81'inde (%63.3) yoktu. En çok metastaz olan organ karaciğerdi, hastaların 45'inde karaciğer

metastazı vardı, 3 hastanın karaciğer ve kemik metastazı, 2 hastanın karaciğer ve over metastazı, 1 hastanın akciğer ve 1 hastanın da beyin metastazı vardı.

Hastaların 90'ında (%70.3) küratif cerrahi yapılmıştı, 38'inde (%29.7) küratif cerrahi yapılmamıştı. Beş hastada (%3.9) karsinoid sendrom vardı, 3 hastada (%2.3) MEN-1 mevcuttu. Hastaların 33'ü (%25.8) eksitus oldu.

Hastaların tanı anında ortalama yaşı 50.45 ± 13.6 , ortanca yaş 51.5 (minimum 17-maksimum 81) idi (Şekil 4.1.). Erkeklerin ortalama tanı yaşı 51.7 ± 12.0 iken kadınların ortalama tanı yaşı 48.1 ± 15.6 idi ve her iki cinsiyet arasında tanı anında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.172$) (Şekil 4.2. ve 4.3).

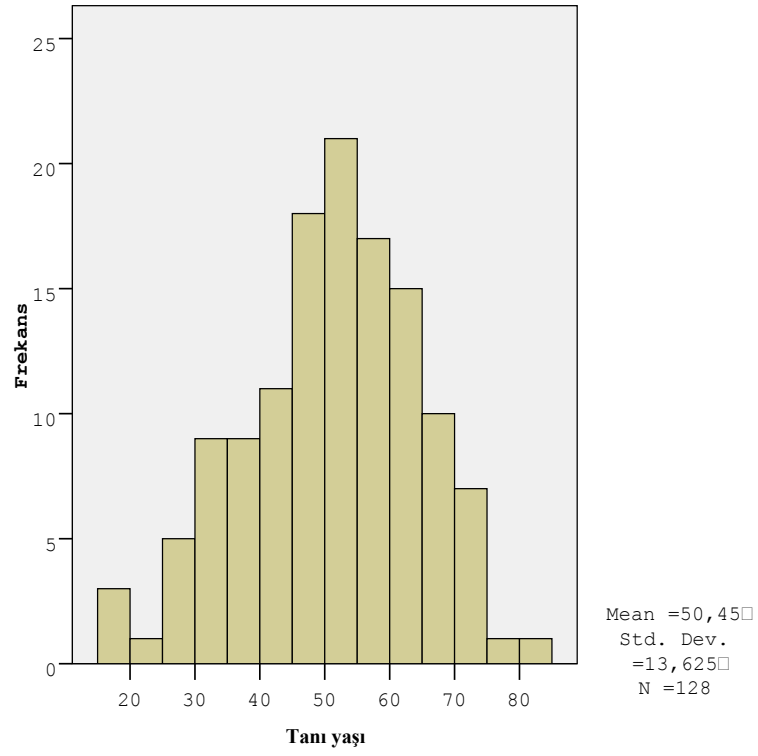
Tablo 4.3. Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri

	n=128	%
Cinsiyet		
Kadın	61	47,7
Erkek	67	52,3
Tümör lokalizasyonu		
Kolorektal	9	7,0
Pankreas	39	30,5
İnce barsak-apendiks	20	15,6
Ampulla	5	3,9
Mide	47	36,7
KC	1	0,8
Safra kesesi	1	0,8
Primeri belli olmayan	6	4,7
Embriyolojik köken		
Ön barsak	91	71,1
Orta barsak	20	15,6
Arka barsak	9	7,0
Belirlenemeyen	8	6,3
Grad *		
1	63	56,8
2	32	28,8
3	13	11,7
MANEC	3	2,7
Belirlenemeyen	17	

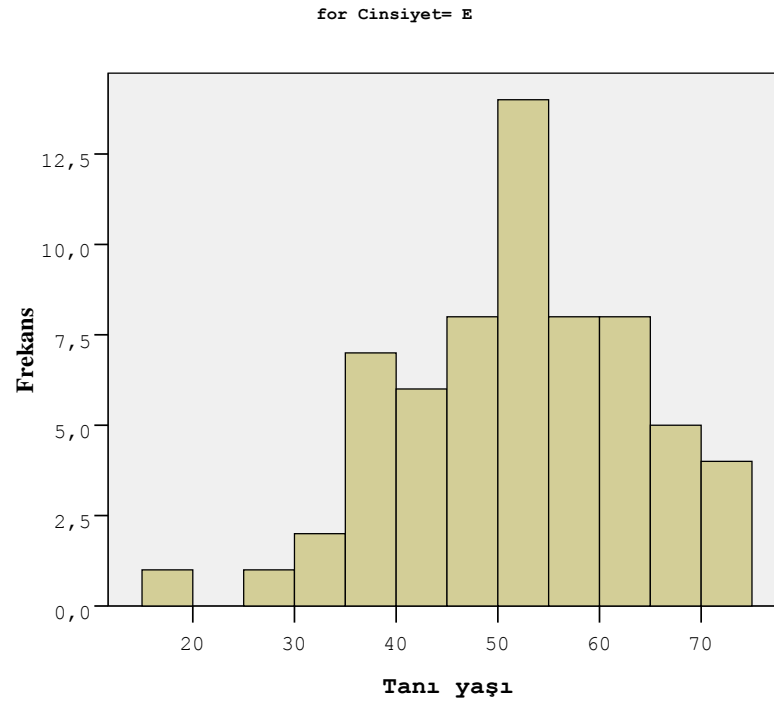
Tablo 4.3. (devam) Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri

	n=128	%
Ki-67 proliferasyon indeksi *		
≤ %2	34	46,6
% 3-20	26	35,6
>%20	13	17,8
Belirtilmemiş	55	
Mitoz sayısı *		
2/10 BBA	28	65,1
2-20/10 BBA	14	32,6
>20/10BBA	1	2,3
Belirtilmemiş	85	
Evre*		
0	16	13,9
1	18	15,7
2	15	13
3	19	16,5
4	47	40,9
Belirlenemeyen	13	
Operasyon		
Var	90	70,3
Yok	38	29,7
Rejyonel metastaz		
Var	51	39,8
Yok	77	60,2
Tanı anı uzak metastaz		
Var	47	36,7
Yok	81	63,3
Karsinoid sendrom		
Var	5	3,9
Yok	123	96,1
Eksitus		
Var	33	25,8
Yok	95	74,2

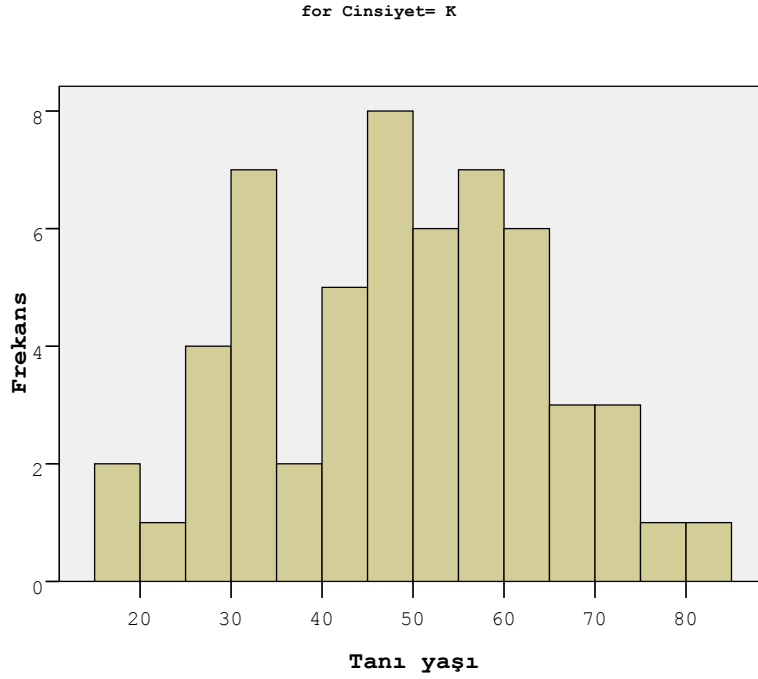
* Yüzde değerlendirilen hastalar üzerinden hesaplanmıştır.



Şekil 4.1. Hastaların tanı anındaki ortalama yaş grafiği



Şekil 4.2. Erkek hastalar için tanı anındaki ortalama yaş grafiği



Şekil 4.3. Kadın hastalar için tanı anındaki ortalama yaş grafiği

Embriyolojik kökene göre ortalama tanı yaşına baktığımızda; ön barsak kökenli tümörü olan hastaların ortalama tanı yaşı 50.5 ± 14.1 , orta barsak kökenli tümörü olan hastaların ortalama tanı yaşı 50.6 ± 12.3 , arka barsak kökenli tümörü olan hastaların ortalama tanı yaşı 43.9 ± 14.1 idi. Bu üç grup arasında tanı anında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.395$).

Tümör lokalizasyonuna göre ortalama tanı yaşına baktığımızda ise kolorektal NET'i olan hastaların ortalama tanı yaşı 43.9 ± 14.1 , pankreas NET'i olan hastaların ortalama tanı yaşı 49.2 ± 13.6 , ince barsak-apendiks NET'i olan hastaların ortalama tanı yaşı 50.6 ± 12.3 ve mide NET'i olan hastaların ortalama tanı yaşı 50.6 ± 14.2 idi. Dört grup arasında tanı anında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.429$) (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Cinsiyet, embriyolojik köken ve tümör lokalizasyonuna göre ortalama tanı yaşı

	ortanca	minimum	maksimum	ortalama	Std. Deviasyon±	P değeri
Genel	51.5	17	81	50.45	13.6	
Erkek	51.5	18	74	51.7	12.0	0.172
Kadın	48.5	17	81	48.1	15.6	
Ön barsak	52.0	19	81	50.5	14.1	0.395
Orta barsak	49.5	17	74	50.6	12.3	
Arka barsak	46.0	18	64	43.9	14.1	
Kolorektal	46.0	18	64	43.9	14.1	0.429
Pankreas	51.0	19	72	49.2	13.6	
İnce barsak- apendiks	49.5	17	74	50.6	12.3	
Mide	53.0	25	77	50.6	14.2	

Hastaların tanı anındaki tümör lokalizasyonuna göre evrelerine baktığımızda (Tablo 4.5.) 4 kolorektal NET'i olan hasta evre 1'di, 1 hasta evre 3'tü ve 3 hasta evre 4'tü. Pankreas NET'lerin 4'ü evre 1, 9'u evre 2, 3'ü evre 3 ve 18'i evre 4'tü. İnce barsak-apendiks NET'i olan hastaların 2'si evre 1, 9'u evre 3 ve 8'i evre 4'tü. Mide NET'lerinin ise 16'sı evre 0'dı ve bu hastaların hepsi mide tip 1 karsinoide sahipti. Sekiz hasta evre 1, 4 hasta evre 2, 4 hasta evre 3 ve 12 hasta evre 4'tü ve evre 4'lerin hepsi mide tip 3 karsinoid tümöre sahipti.

Tablo 4.5. Tanı anında tümör lokalizasyonuna göre evre*, (n)

Lokalizasyon	evre 0	evre 1	evre 2	evre 3	evre 4
Kolorektal	0	4	0	1	3
Pankreas	0	4	9	3	18
İnce barsak-apendiks	0	2	0	9	8
Ampulla	0	0	2	2	0
Mide	16	8	4	4	12
Toplam	16	18	15	19	41

*Evrelendirilmeyen ve primeri belli olmayan olgular dışlanmıştır (n=19).

Embriyolojik kökenine göre evreye baktığımızda ön barsak tümörlerinin 16'sı evre 0, 12'si evre 1, 15'i evre 2, 9'u evre 3 ve 30'u evre 4'tü. Orta barsak tümörlerinin 2'si evre 1, 9'u evre 3 ve 8'i evre 4'tü. Arka barsak tümörlerinin ise 4'ü evre 1, 1'i evre 3 ve 3'ü evre 4'tü (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Olguların embriyolojik kökenine göre evre*, (n)

	evre 0	evre 1	evre 2	evre 3	evre 4
Ön barsak	16	12	15	9	30
Orta barsak	0	2	0	9	8
Arka barsak	0	4	0	1	3
Toplam	16	18	15	19	41

*Embriyolojik kökeni belirlenemeyen ve evrelendirilmeyen olgular dışlanmıştır (n=19).

Hastaların tanı anındaki tümör lokalizasyonuna göre gradlarına baktığımızda kolorektal NET'lerin en çok grad 1 olduğu (n=6), 1'er hastanın grad 2 ve 3 olduğu görüldü. Pankreas NET'lerin 13'ü grad 1, 14'ü grad 2 ve 4'ü grad 3'tü. İnce barsak-apendiks NET hastalarının 12'si grad 1, 3'ü grad 2 ve 2'si grad 1'di. Mide NET olan hastaların 29'u grad 1, 9'u grad 2 ve 5'i grad 3 tümöre sahipti. Karaciğer ve safra kesesi NET'i olan hastaların tümörleri grad 1'di. MANEC sonucu olan 3 hastanın ise tanı anı tümör lokalizasyonları pankreas, ampulla ve apendiksti (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Tanı anında tümör lokalizasyonuna göre grad*, (n)

Lokalizasyon	grad 1	grad 2	grad 3	MANEC
Kolorektal	6	1	1	0
Pankreas	13	14	4	1
İnce barsak-apendiks	12	3	2	1
Ampulla	1	2	1	1
Mide	29	9	5	0
KC	1	0	0	0
Safra kesesi	1	0	0	0
Primeri belli olmayan	0	3	0	0
Toplam	63	32	13	3

*Gradlandırılmayan olgular dışlanmıştır (n=17).

Hastaların embriyolojik kökenine göre grada (Tablo 4.8.) baktığımızda ise; ön barsak NET'i olan hastaların 43'ü grad 1, 25'i grad 2 ve 10'u grad 3 tümöre sahipti. Orta barsak NET'lerde 12'si grad 1, 3'ü grad 2 ve 2'si grad 3'tü. Arka barsak NET'i olan hastaların 6'sı grad 1, 1'i grad 2 ve 1'i grad 3 tümöre sahipti. MANEC sonucu olan 3 hastanın ise 2'si ön barsak ve 1'i orta barsak NET'e sahipti. Üç grup arasında grad açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p=0.747).

Tablo 4.8. Olguların embriyolojik kökenine göre grad*, n (%)

	grad 1	grad 2	grad 3	MANEC	p değeri
Ön barsak	43 (53,8)	25 (31,3)	10 (12,5)	2 (2,5)	0,747
Orta barsak	12 (66,7)	3 (16,7)	2 (11,1)	1 (5,6)	
Arka barsak	6 (75,0)	1 (12,5)	1 (12,5)	0	
Toplam	61	29	13	3	

*Embriyolojik kökeni belirlenemeyen ve gradlandırılmayan olgular dışlanmıştır (n=22).

4.2. Sağkalım

Tüm olgularda medyan izlem süresi 37 aydı ve 3 yıllık genel sağkalım %78 iken 5 yıllık genel sağkalım %69'du. Tümör lokalizasyonuna göre 3 ve 5 yıllık genel sağkalıma baktığımızda, rektum-kolon NET'leri için hem 3 hem 5 yıllık genel sağkalım %89'du. Pankreas NET için 3 yıllık genel sağkalım %69 iken 5 yıllık genel sağkalım %49'du. İnce barsak-apendiks NET'lerde hem 3 hem 5 yıllık genel sağkalım %90'dı. Mide NET'lerde ise 3 yıllık genel sağkalım %81 iken, 5 yıllık genel sağkalım %74'tü. Dört grup arasında 3 ve 5 yıllık genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.275) (Tablo 4.9., şekil 4.4).

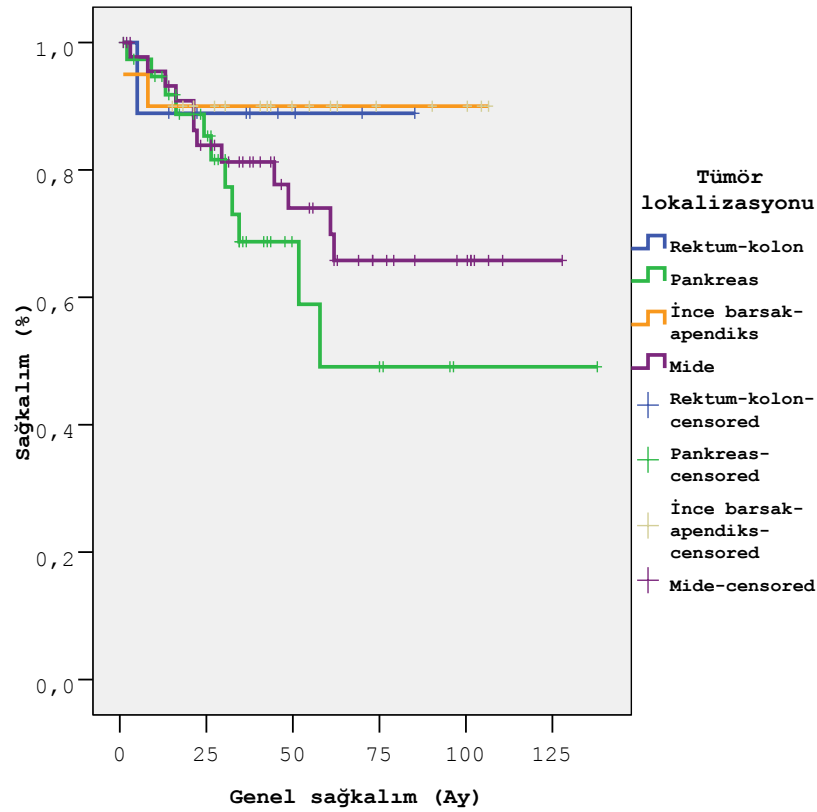
Tablo 4.9. Tümör lokalizasyona göre 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım (%)

	3 yıllık genel sağkalım (%)	5 yıllık genel sağkalım (%)	p değeri
Genel	78	69	0.275
Rektum-kolon	89	89	
Pankreas	69	49	
İnce barsak-apendiks	90	90	
Mide	81	74	

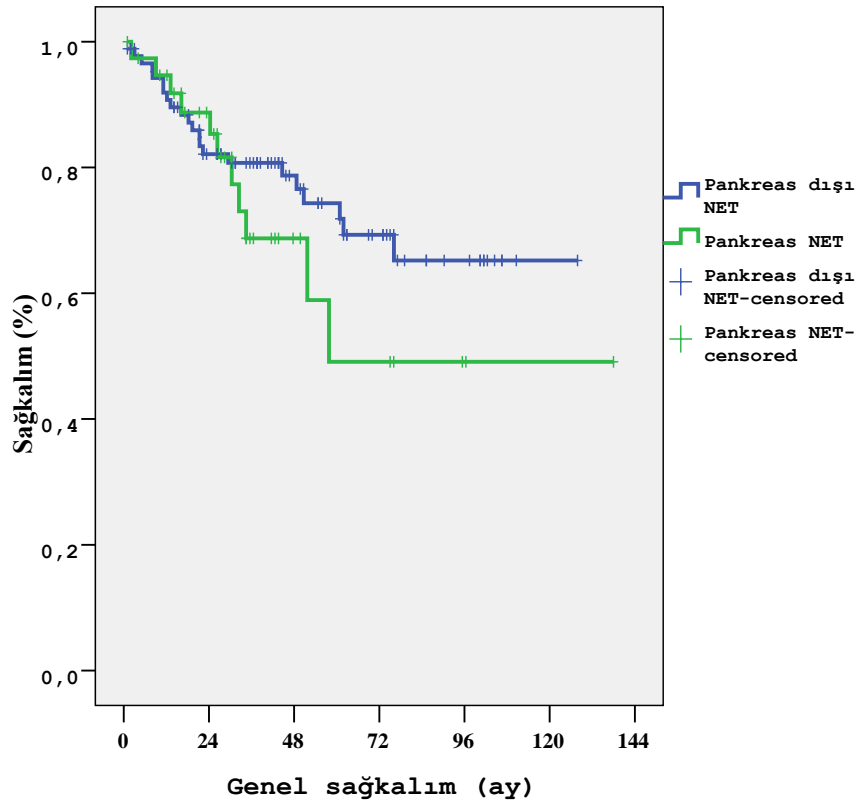
Olguları pankreas ve pankreas dışı olarak ayırdığımızda ise 3 ve 5 yıllık genel sağkalım pankreas NET için %69 ve %49, pankreas dışı NET için %81 ve %74 olarak bulundu. İki grup arasında 3 ve 5 yıllık genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.316$) (Tablo 4.10., şekil 4.5.). Ancak şekil 4.5.'te her iki grup arasında ilk 2 yıllık sağkalım açısından belirgin bir fark göze çarpmamasına karşın, 2. yıldan sonra pankreas dışı NET'lerin sağkalımlarının belirgin olarak daha iyi olduğu görülmektedir.

Tablo 4.10. Tümör lokalizasyonuna (pankreas-pankreas dışı) göre 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım (%)

	3 yıllık genel sağkalım (%)	5 yıllık genel sağkalım (%)	p değeri
Pankreas	69	49	0.316
Pankreas dışı	81	74	



Şekil 4.4. Tümör lokalizasyonuna göre genel sağkalım (%) grafiği

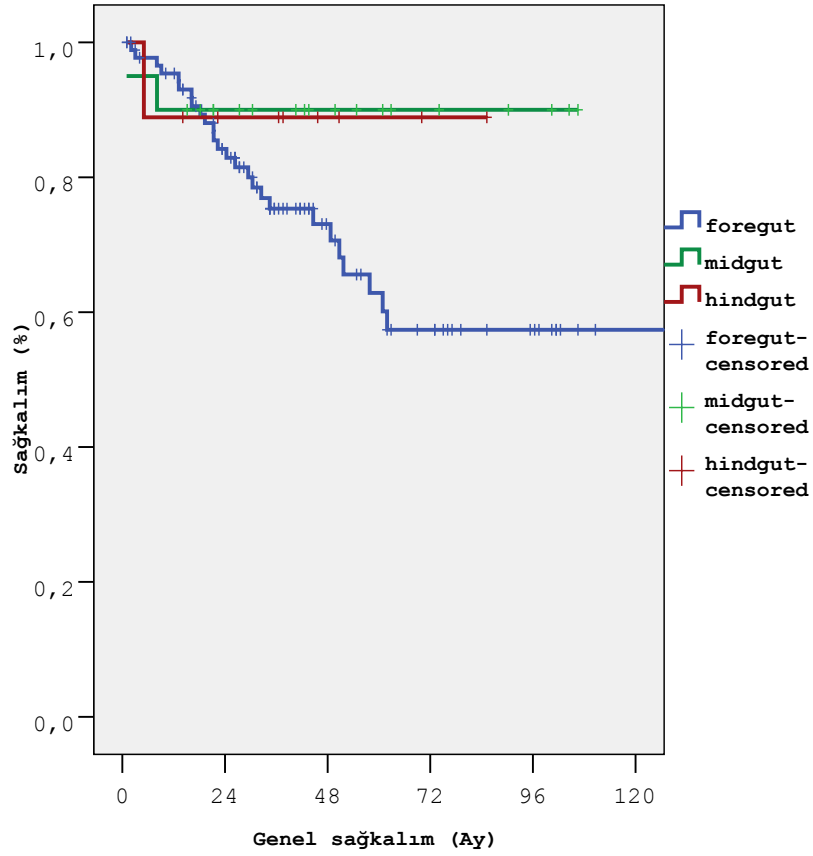


Şekil 4.5. Tümör lokalizasyonuna (pankreas-pankreas dışı) göre genel sağkalım (%)

Olguların embriyolojik kökenine göre 3 ve 5 yıllık genel sağkalıma baktığımızda ön barsak tümörleri için sırasıyla %75 ve %63'tü. Orta barsak tümörleri için 3 ve 5 yıllık genel sağkalım %90'dı, arka barsak tümörlerinde ise 3 ve 5 yıllık genel sağkalım %89'du. Üç grup arasında 3 ve 5 yıllık genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.179$) (Tablo 4.11., şekil 4.6.).

Tablo 4.11. Olguların embriyolojik kökenine göre 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım (%)

	3 yıllık genel sağkalım (%)	5 yıllık genel sağkalım (%)	p değeri
Ön barsak	75	63	0.179
Orta barsak	90	90	
Arka barsak	89	89	



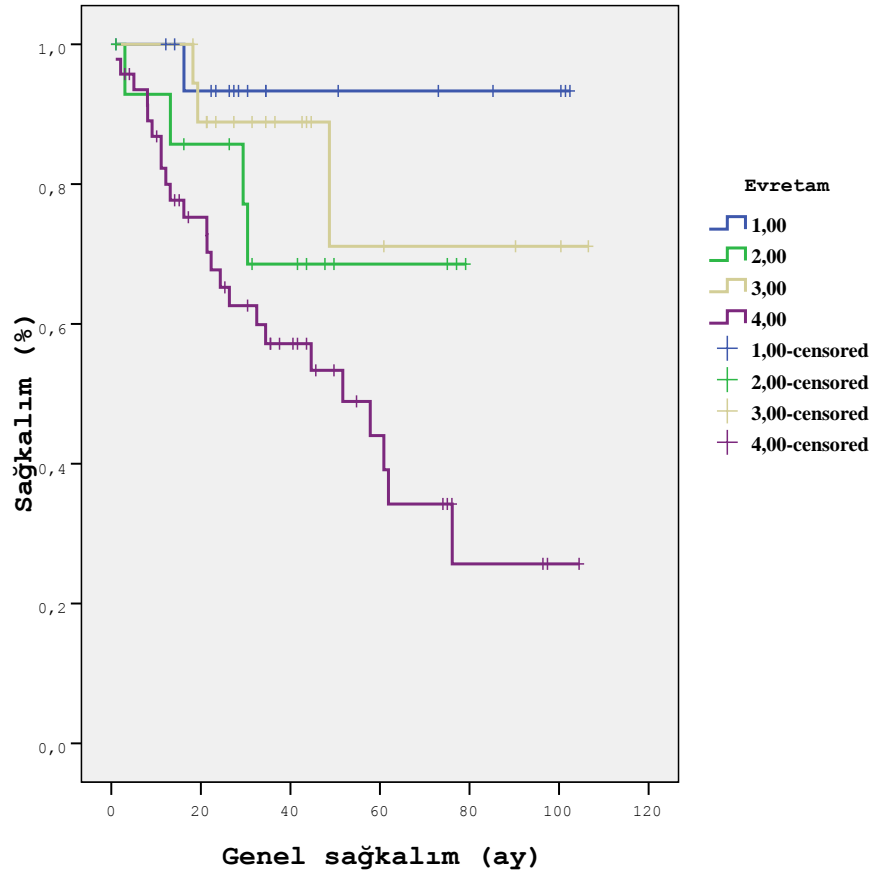
Şekil 4.6. Embriyolojik kökene göre genel sağkalım (%)

Hastaların tanı anındaki evresine göre sırasıyla 3 ve 5 yıllık genel sağkalımları evre 1 için %93 ve %93, evre 2 için %69 ve %69, evre 3 için %89 ve %71, evre 4 için %57 ve %44 olarak bulundu. Dört grup arasında 3 ve 5 yıllık genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0.003$) (Tablo 4.12., şekil 4.7.).

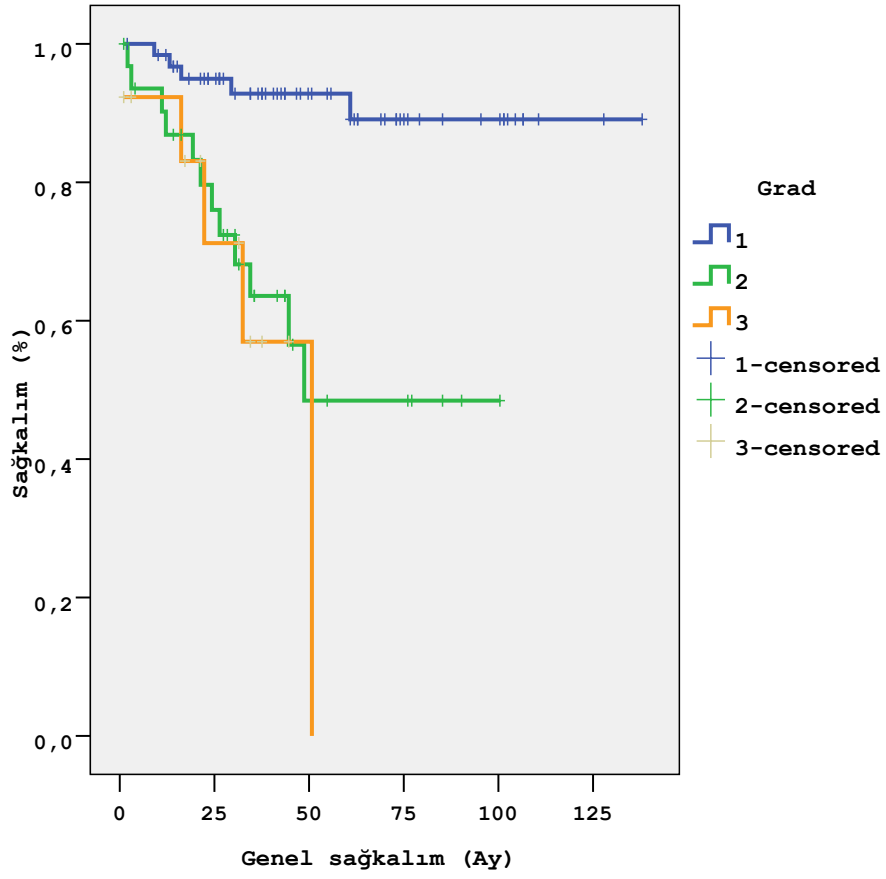
Grada göre 3 ve 5 yıllık genel sağkalıma baktığımızda grad 1 tümörlü hastalar için 3 ve 5 yıllık genel sağkalım %93 ve %89 olarak bulundu. Grad 2 için sırasıyla %64 ve %48, grad 3 için ise %57 ve %0 olarak bulundu. Üç grup arasında 3 ve 5 yıllık genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0.001$) (Tablo 4.12., şekil 4.8.).

Tablo 4.12. Evre ve grada göre 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım (%)

	3 yıllık genel sağkalım (%)	5 yıllık genel sağkalım (%)	p değeri
Evre			
1	93	93	0.003
2	69	69	
3	89	71	
4	57	44	
Grad			
1	93	89	<0.001
2	64	48	
3	57	0	



Şekil 4.7. Evreye göre genel sağkalım (%)

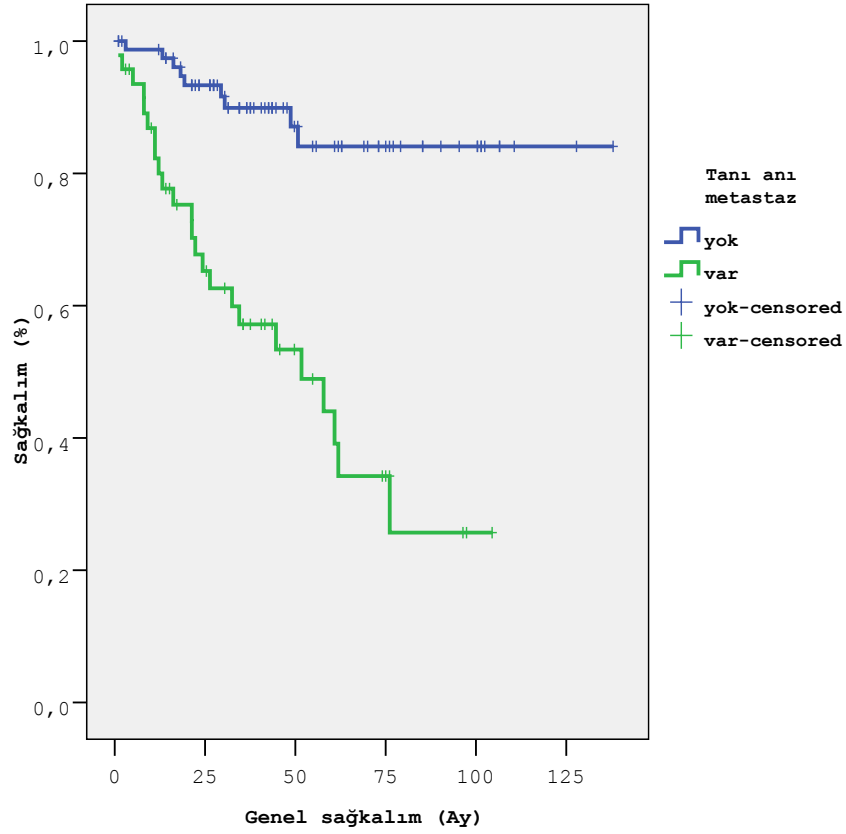


Şekil 4.8. Grada göre genel sağkalım (%)

Tanı anı uzak metastazı olmayan hastaların 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları %90 ve %84 iken, tanı anı uzak metastazı olan hastaların 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları %57 ve %44 olarak bulundu. İki grup arasında 3 ve 5 yıllık genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p < 0.001$) (Tablo 4.13., şekil 4.9).

Tablo 4.13. Tanı anı uzak metastaz varlığına göre 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım (%)

	3 yıllık genel sağkalım (%)	5 yıllık genel sağkalım (%)	p değeri
Uzak metastaz yok	90	84	<0.001
Uzak metastaz var	57	44	

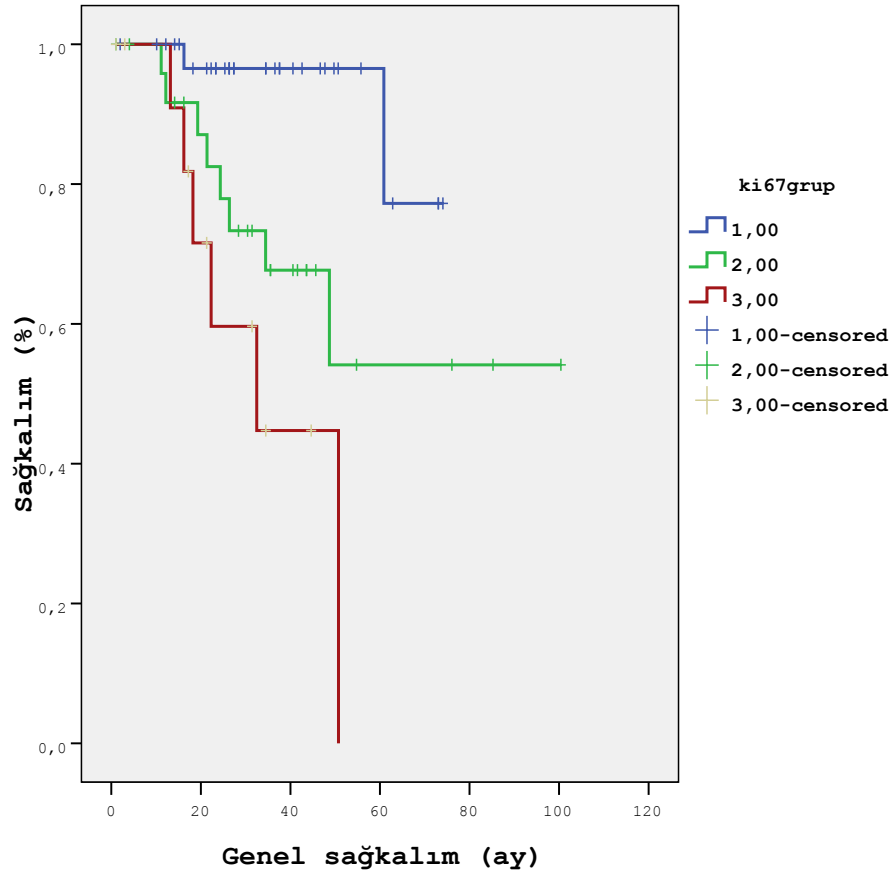


Şekil 4.9. Tanı anı uzak metastaz varlığına göre genel sağkalım (%)

Ki-67 proliferasyon indeksi \leq %2 olan hastaların 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları %97 olarak bulundu. Ki-67 proliferasyon indeksi %3-20 arasında olan hastaların 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları %68 ve %54 olarak bulunurken, $>$ %20 olan hastaların 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları %45 ve %0 olarak bulundu. Üç grup arasında 3 ve 5 yıllık genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0.001$) (Tablo 4.14., şekil 4.10).

Tablo 4.14. Ki-67 proliferasyon indeksine göre 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım (%)

	3 yıllık genel sağkalım (%)	5 yıllık genel sağkalım (%)	p değeri
Ki-67 proliferasyon indeksi			
\leq %2	97	97	0.001
%3-20	68	54	
$>$ %20	45	0	

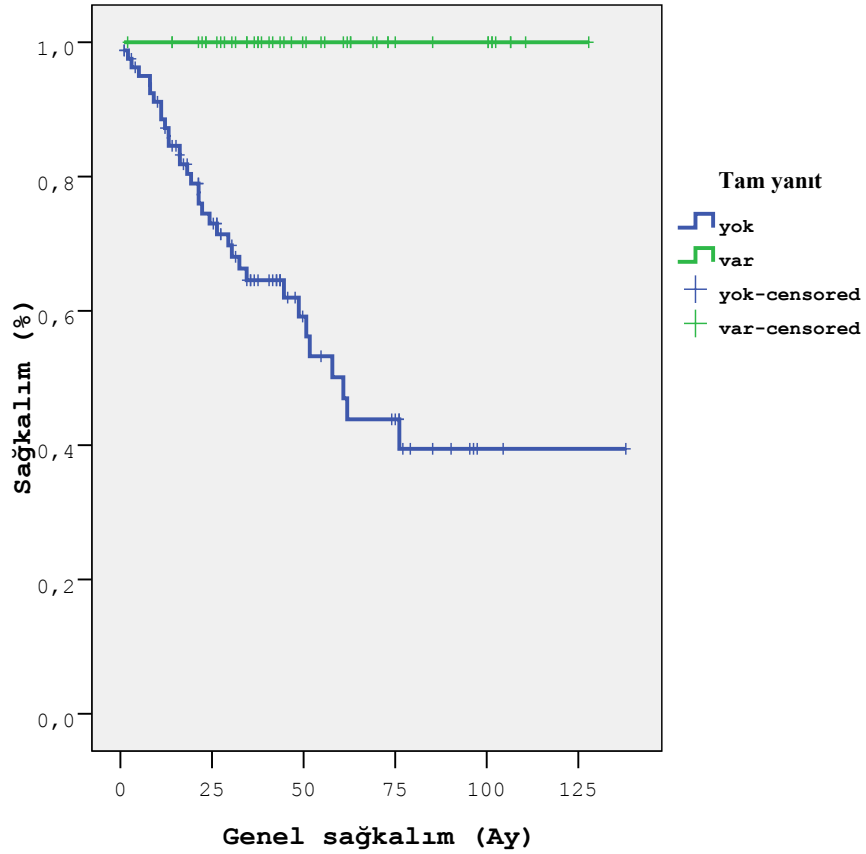


Şekil 4.10. Ki-67 proliferasyon indeksine göre genel sağkalım (%)

Herhangi bir tedavi yönemiyle tam yanıt alınan hastaların 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları %100 olarak bulunurken, tam yanıt olmayan hastaların 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları %65 ve %50 idi (Tablo 4.15.). İki grup arasında 3 ve 5 yıllık genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p < 0.001$) (Şekil 4.11.).

Tablo 4.15. Herhangi bir tedavi yönemiyle tam yanıt alınma durumuna göre 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım (%)

	3 yıllık genel sağkalım (%)	5 yıllık genel sağkalım (%)	p değeri
Tam yanıt var	100	100	<0.001
Tam yanıt yok	65	50	



Şekil 4.11. Herhangi bir tedavi yöntemiyle tam yanıt alınma durumuna göre genel sağkalım (%)

4.3. Tedavi

Tedavi seçimine göre hastaların dağılımı tablo 4.16.'da görülmektedir. Toplamda 44 hasta oktreotid almış olup bunların %50'si (22 hasta) 1.basamak tedavi olarak almıştır. Streptozosin bazlı şemaları toplamda 24 hasta almış olup, 11 tanesi (%45.8) 1.basamakta almıştır. Yirmi dört hasta sisplatin+etoposid şeması almış olup, 2 hasta da böbrek fonksiyon testleri bozukluğundan dolayı karboplatin+etoposid şeması almıştır ve bunların %92.3'ü birinci basamak tedavi olarak almıştır. Karaciğer metastazına yönelik 14 hastaya cerrahi tedavi, 11 hastaya kemoembolizasyon, 12 hastaya radyoembolizasyon ve 6 hastaya radyofrekans ablasyon tedavisi uygulanmıştır. Yeni tedavilerden everolimus 7 hastaya, sunitinib ise 1 hastaya verilmiştir. Dört hasta neoadjuvan kemoterapi almıştır, bunların 3'ü sisplatin+etoposid şeması, 1'i ise oktreotid almıştır.

Tablo 4.16. Tedavi seçimine göre hastaların dağılımı, n (%)

	1.basamak	2.basamak	3.basamak	4.basamak	≥ 5. basamak	Toplam
Oktreotid	22 (50)	14 (31,8)	4 (9,1)	3 (6,8)	1 (2,3)	44 (100)
Streptozosin bazlı şemalar *	11 (45,8)	4 (16,7)	5 (20,8)	4 (16,7)	0	24 (100)
Everolimus	0	3 (42,9)	1 (14,3)	0	3 (42,9)	7 (100)
Sunitinib	0	0	0	1 (100)	0	1 (100)
Sisplatin+etoposid**	24 (92,3)	1 (3,8)	1 (3,8)	0	0	26 (100)
Kemoembolizasyon	2 (18,2)	5 (45,5)	2 (18,2)	0	2 (18,2)	11 (100)
Radyoembolizasyon	4 (33,3)	4 (33,3)	4 (33,3)	0	0	12 (100)
RF ablasyon	2 (33,3)	3 (50)	0	1 (16,7)	0	6 (100)
Kapesitabin+ temozolamid	0	6 (54,5)	2 (18,2)	3 (27,3)	0	11(100)
Interferon	2 (33,3)	1 (16,7)	3 (50)	0	0	6 (100)

*Streptozosin+ 5 Fluorouracil, streptozosin+adriamisin ve streptozosin+adriamisin + 5 Fluorouracil şemalarını içermektedir. ** 2 hasta karboplatin+etoposid şeması almıştır.

Tedavi şekli ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki tablo 4.17.'de gösterilmektedir.

Tablo 4.17. Tedavi şekli ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki (ay)

	Ortanca (ay)	Minimum (ay)	Maksimum (ay)
Oktreotid	7,5	1	72
Streptozosin bazlı şemalar *	6	1	28
Everolimus	7	1	72
Sunitinib	7	7	7
Sisplatin+etoposid**	4,5	1	42
Kemoembolizasyon	15	2	48
Radyoembolizasyon	8,5	1	36
RF ablasyon	8	3	44
Kapesitabin+ temozolamid	4	1	22
Interferon	8	2	69

*Streptozosin+ 5 Fluorouracil, streptozosin+adriamisin ve streptozosin+adriamisin + 5 Fluorouracil şemalarını içermektedir. ** 2 hasta karboplatin+etoposid şeması almıştır.

5. TARTIŞMA

GEP-NET, GI sistemin diffüz endokrin sisteminden kaynaklanan, farklı anatomik lokalizasyonlarda bulunabilen, serotonin ve histamin gibi endokrin sekresyonlar salgılaması nedeniyle farklı klinik şekillerde karşımıza çıkabilen heterojen bir neoplazi grubudur. Nadir görülmelerine rağmen son yıllarda pek çok çalışma insidans hızının arttığına dair verileri içermektedir (Maggard et al., 2004, Yao et al., 2008) (35, 9).

Amerika Birleşik Devletleri SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results, 1973-1999) kayıtlarına göre 11.427 karsinoid tümör tanılı hasta grubu analizinde en sık yerleşim yeri %44.7 ile incebarsaktı. Daha sonra sırasıyla rektum (%19.6), apendiks (%16.7), kolon (%10.6) ve mide (%7.2) idi (35). Wang ve arkadaşlarının 2012'de yayınlanan, Güney Çin'de 178 hastalık tek merkezli çalışmalarında ise en sık yerleşim yeri pankreastı (%34.8), bunu rektum (%20.2) ve mide (%14.0) takip ediyordu (106). Bizim çalışmamızda en sık yerleşim yeri mide (%36.7) olarak bulundu. Sonrasında sırayla pankreas (%30.5), ince barsak-apendiks (%15.6) ve kolorektal (%7.0) olarak bulundu. GEP-NET yerleşim yeri sıklık analizlerinin merkezden merkeze değişebileceği çok açık olmakla birlikte, doğu toplumlarında kolorektal NET'ler daha sık görülürken, bizde de batı toplumlarında olduğu gibi mide-pankreas NET'ler daha sık görülmektedir. Bunun en önemli nedeni etnik köken ve ırksal özellikler olabilmekle birlikte, bizim vakalarımız için ayrıca, Hacettepe Üniversitesi Medikal Onkoloji bölümünün referans merkez olması ve diğer NET'lere göre daha malign seyreden bu olguların bu nedenle merkezimize refere edilmiş olması olabilir.

Maggard ve arkadaşlarının çalışmasında kadın hasta oranı %56, erkek %44 iken, Doğan ve arkadaşlarının 2012'de yayınlanan, 1997-2008 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde NET tanısıyla takip edilmiş 71 hastanın retrospektif analizinde bu oran kadın %53 erkek %47 olarak bulunmuştur (107). Bizim çalışmamızda ise kadın hasta oranı %47.7 iken erkek %52.3 olarak bulundu. Cinsiyete göre tümör lokalizasyonunda istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmazken, mide NET alt gruplarına baktığımızda, mide tip 1 kadınlarda

fazlayken (19 kadın, 8 erkek), mide tip 3 erkeklerde fazlaydı (13 erkek, 6 kadın). Bu da kronik atrofik gastrit zemininde gelişen tip 1 mide karsinodlerinin, otoimmüitenin daha fazla olduğu ve otoimmün hastalıklara yatkınlığı daha önce pek çok çalışmada kanıtlanmış olan kadın hasta grubunda daha fazla olması ile açıklanabilir.

Yine SEER kayıtlarında tüm GEP-NET hasta gruplarında ortalama yaş 61.4 olarak bulunmuş olup, appendiks tümörü olan hastalar en genç (54.4), ince barsak tümörü olanlar ise en yaşlı (65.1) hastalardır (35). Bizim çalışmamızda ortalama yaş 50.45 olup, gruplar arasında tanı anında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.429$). Ancak bizdeki tanı anı yaş ortalamasının Amerikan SEER verilerine göre daha düşük olmasının en önemli nedeni Türkiye nüfusunun en önemli özelliklerinden biri olan genç olması ve genel olarak ülkemizde kanser yaşının bu sebeple düşük olmasıdır. Ayrıca bizim hasta grubumuzun 2003-2014 yılları arasında takip edilen hastalardan seçilmiş olması ve son 20 yılda gelişen teknoloji ve tanı yöntemlerinin artmasıyla hastaların daha erken yaşlarda tanı alması bir diğer sebep olabilir.

Modlin ve arkadaşlarının incelediği ve 2003 yılında yayınlanan 13.715 karsinoid tümörlü seride 1973–91 yılları arasında GEP-NET uzak metastaz oranı %25.7 iken, 1992–99 yılları arasında bu oran %15.5 olarak bulunmuştur (108). Wang ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu oran tanı anında %23 ve takip süresinde %28.1 olarak bulunmuştur (106). Bizim çalışmamızda ise tanı anında uzak metastaz oranı %36.7 olarak bulundu. Pankreas olgularının %46.2'si, mide olgularının %25.5'i ve ince barsak olgularının %41.2'si tanı anında metastatikti. Pankreas NET'lerinin asemptomatik olması geç dönemde tanı almasına sebep olurken, tanı anında metastatik olan mide NET'lerinin hepsi zaten agresif seyreden tip 3 mide karsinoid idi. Bizde tanı anında uzak metastaz oranının diğer çalışmalara göre daha yüksek bulunmasının farklı nedenleri olabilir. Çalışmaya aldığımız 128 hastanın sadece 5'inde karsinoid sendrom vardı, dolayısıyla genel olarak asemptomatik seyreden bu grupta hasta başvurusunun geç olması ve farkındalığın az olması en önemli sebepler olarak düşünülebilirken ayrıca referans onkoloji merkezi olan hastanemize metastatik vakaların gönderilmesi, lokal veya erken evre GEP-NET'lerin sadece cerrahi ile kür olabilmelerinden dolayı bu hastaların değil de adjuvan tedavi açısından özellikle

operasyon sonrası genel cerrahiden hastaların medikal onkoloji bölümümüze refere edilmiş olması bir diğer sebep olarak düşünülebilir. Hasta grubumuzda, GEP-NET'lerin en sık uzak metastaz yaptığı organ karaciğerdi. Diğer metastaz olan yerler, kemik, over, akciğer ve beyindi.

Bu çalışmada hastaların %70.3'üne küratif cerrahi uygulanmış olup; patoloji raporlarına ulaşıp gradı değerlendirilen 111 hastanın %56.8'i grad 1, %28.8'i grad 2, %11.7'si grad 3 ve %2.7'si MANEC olarak değerlendirildi. Wang ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %75.9'una küratif cerrahi uygulanmış olup bunların %51.5'i grad 1, %18.3'ü grad 2 ve %30.2'si grad 3 olarak değerlendirilmiştir (106). Yine Foltyn ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınlanan, Ki-67 proliferasyon indeksinin prognostik faktör olarak değerinin araştırıldığı 61 hastalık çalışmada hastaların %62.3'ü G1, %19.7'si G2 ve %18.0'ı G3 olarak değerlendirilmiştir (109).

Sağkalım analizlerine baktığımızda bizim çalışmamızda tüm olgularda medyan izlem süresi 37 aydı ve 3 yıllık genel sağkalım %78 iken 5 yıllık genel sağkalım %69'du. Tümör lokalizasyonuna göre 3 ve 5 yıllık genel sağkalıma baktığımızda, en iyi sonuçlar ince barsak-apendiks ve rektum-kolon NET'lerde bulundu; sırasıyla hem 3 hem 5 yıllık genel sağkalım %90 ve %89'du. Pankreas NET için 3 yıllık genel sağkalım %69 iken 5 yıllık genel sağkalım %49'du. Mide NET'lerde ise 3 yıllık genel sağkalım %81 iken, 5 yıllık genel sağkalım %74'tü. Dört grup arasında 3 ve 5 yıllık genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.275$). Hem pankreas hem de mide için en kötü sonuçların alınmasının nedeni bu vakaların çoğunun tanı anında zaten metastatik olması ve gradlarının yüksek olmasıydı. Modlin ve arkadaşlarının 1992-1999 arasında 13.715 karsinoid tümörlü serisinde 5 yıllık genel sağkalım tüm karsinoidler için %67.2 olarak bulunurken; tümör lokalizasyonuna göre bakıldığında en iyi sonuçlar %87.5 ile rektum NET'lerde alındı, bunu %76.3 ve %76.1 ile appendiks ve ince barsak izlerken mide için 5 yıllık genel sağkalım %75.1 olarak bulundu, en kötü sonuçlar ise %69.5 ile kolon NET'lerde elde edildi. Bu çalışmada genel sağkalımı etkileyen faktörler tümörün evresi ve metastaz durumu olarak belirlenmiştir (108). Foltyn ve arkadaşlarının çalışmasında Ki-67 proliferasyon indeksinin GEP-NET'lerin prognozunu belirlemede önemli ve gerekli bir parametre olduğu sonucuna

varılmıştır (109). Van Gompel ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı bir çalışmada genel sağkalımı etkileyen en önemli faktörlerin embriyolojik köken ve semptomatik prezentasyon olduğu bulunmuştur (110). Wang ve arkadaşlarının çalışmalarında 178 hastanın 136'sı uzun dönem takip edilmiş, bu hastaların %14'ü exitus olmuş, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım %66.7 ve %54.5 olarak bulunurken, sağkalımı etkileyen en önemli faktörler grad, fonksiyonel durum ve uzak metastaz olarak bulunmuştur (106). Yücel ve arkadaşlarının 2013'de yayınlanan 52 vakalık serisinde 3 yıllık genel sağkalım %71 olarak bulunmuş olup, evre 1'de %100, evre 2'de %88, evre 3'de %80 ve evre 4'te %40 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada cinsiyet, yaş, performans durumu, grad, tümör lokalizasyonu, cerrahi tedavi ve nötrofil/lenfosit oranının (≤ 5 veya >5) prognozu etkilediği bulunmuştur (111). Bizim çalışmamızda genel sağkalımı etkileyen en önemli faktörler evre ($p=0.003$), grad ($p<0.001$), tanı anı uzak metastaz varlığı ($p<0.001$) ve Ki-67 proliferasyon indeksi ($p=0.001$) olarak bulundu.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Retrospektif olarak baktığımız 128 GEP-NET hastasından oluşan bu çalışma; Türkiye’de yapılmış sayısal olarak en fazla ve en kapsamlı çalışmalardan biri olma özelliğinin yanında, her türlü tanı ve tedavi yönteminin uygulanabildiği merkezimizin sonuçlarını göstermesi açısından da önemlidir. Başvuran hasta grubunun önemli kısmının ileri evre NET’i olmasına rağmen, sağkalım analizlerimiz bu zamana kadar rapor edilen en iyi verilerle karşılaştırıldığında başarılı sonuçlar elde edildi. Bu çalışmada genel sağkalımı etkileyen en önemli faktörler evre, grad, tanı anı uzak metastaz varlığı ve Ki-67 proliferasyon indeksi olarak bulundu. Ancak hala daha kapsamlı ve geniş sayıda hasta gruplarının bulunduğu çalışmalar yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev.* 2004 Jun;25(3):458-511.
2. Oberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumors--a condensed overview of diagnosis and treatment. *Ann Oncol.* 1999;10 Suppl 2:S3-8.
3. Vinik A, et al. In: I.S. Institute, Editor, editor. Diagnosing and treating gastroenteropancreatic tumors, in neuroendocrine tumors: a comprehensive guide to diagnosis and management. Inter Science Institute; 2006.
4. Rehfekd FJ: A centenary of gastrointestinal endocrinology. *Horm Metab Res* 2004; 36:735-741
5. Plöckinger U, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumours. *Neuro-endocrinology* 2004;80:394-42
6. Schnirer, I., Yao, J.C., Ajani, J.A. Carcinoid: A Comprehensive Review. *Acta Oncologica*, 42, 672-692, 2003.
7. Çakaloğlu, Y. (2006). GEP NET Klinik yaklaşım-Gastroenteroloji. Y.Çakaloğlu (Ed) Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörler (s.17-26). İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık
8. Rindi G, Wiedenmann B. Neuroendocrine neoplasms of the gut and pancreas: new insights. *Nat Rev Endocrinol.* 2011 Aug 2;8(1):54-64.
9. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. 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 Jun 20;26(18):3063-72.

10. 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 May 24;19(3):R73-92.
11. Oberg K. Neuroendocrine tumors of the digestive tract: impact of new classifications and new agents on therapeutic approaches. *Curr Opin Oncol*. 2012 Jul;24(4):433-40.
12. Steinmüller T, Kianmanesh R, Falconi M, Scarpa A, Taal B, Kwekkeboom DJ, Lopes JM, Perren A, Nikou G, Yao J, Delle Fave GF, O'Toole D; Frascati Consensus Conference participants. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2008;87(1):47-62.
13. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet*. 1963 Feb 2;1:238-9.
14. Robert T.J. (2013). Endocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract and Pancreas. *Harrison's Principles of Internal Medicine (18th edition)* chapter 350 (p.3056-3072).
15. Williams GT. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract-selected topics. *Histopathology*. 2007 Jan;50(1):30-41.
16. Modlin IM, Moss SF, Chung DC, Jensen RT, Snyderwine E. Priorities for improving the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Sep 17;100(18):1282-9.
17. Bosman FT, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010.
18. Williams ED, Siebenmann RE, Sobin LH, World Health Organization. Histological typing of endocrine tumours. Geneva: World Health Organization; 1980.

19. Aaltonen LA, Hamilton SR, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon; Oxford: IARC Press; Oxford University Press Distributor; 2000.
20. 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 Aug;39(6):707-12.
21. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH, eds. Histological Typing of the Endocrine Tumours. In:2nd ed. International histological classification of tumours. Berlin; New York: Springer; c2000.
22. Deftos LJ. Chromogranin A: its role in endocrine function and as an endocrine and neuroendocrine tumor marker. *Endocr Rev*. 1991 May;12(2):181-7.
23. Banks P, Helle K. The release of protein from the stimulated adrenal medulla. *Biochem J*. 1965 Dec;97(3):40C-41C.
24. Winkler H, Fischer-Colbrie R. The chromogranins A and B: the first 25 years and future perspectives. *Neuroscience*. 1992 Aug;49(3):497-528.
25. Mouland AJ, Bevan S, White JH, Hendy GN. Human chromogranin A gene. Molecular cloning, structural analysis, and neuroendocrine cell-specific expression. *J Biol Chem*. 1994 Mar 4;269(9):6918-26.
26. Tota B, Quintieri AM, Di Felice V, Cerra MC. New biological aspects of chromogranin A-derived peptides: focus on vasostatins. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2007 May;147(1):11-8.
27. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Chromogranin A-biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol*. 2010 Sep;17(9):2427-43.
28. Ceconi C, Ferrari R, Bachetti T, Opasich C, Volterrani M, Colombo B, Parrinello G, Corti A. Chromogranin A in heart failure; a novel neurohumoral factor and a predictor for mortality. *Eur Heart J*. 2002 Jun;23(12):967-74.

29. Sanduleanu S, Stridsberg M, Jonkers D, Hameeteman W, Biemond I, Lundqvist G, Lamers C, Stockbrügger RW. Serum gastrin and chromogranin A during medium- and long-term acid suppressive therapy: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999 Feb;13(2):145-53.
30. Oberg K, Astrup L, Eriksson B, Falkmer SE, Falkmer UG, Gustafsen J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part I-general overview. *Acta Oncol* 2004;43(7):617-25.
31. Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology.* 2004;80 Suppl 1:3-7.
32. Mougey AM, Adler DG. Neuroendocrine tumors: review and clinical update. *Hosp Physician* 2007;(43)11:12-20,51
33. Godwin J. Carcinoid tumors: an analysis of 2837 cases. *Cancer* 1975;36:560-569.
34. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg.* 2004;240:117-22.
35. 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 May 24;19(3):R73-92.
36. Modlin IM & Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997;79:813-829.
37. Rindi, G., Luinetti, O., Cornaggia, M., Capella, C., Solcia, E. Three types of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: A clinicopathologic study. *Gastroenterology*, 104, 994-1006, 1993.
38. Gough, D.B., Thompson, G.B., Crotty, T.B., Donohue, J.H., Kvols, L.K., Carney, J.A. ve diğerleri. Diverse clinical and pathologic features of gastric

- carcinoid and the relevance of hypergastrinemia. *World Journal of Surgery*, 18, 473-479, 1994.
39. Moses, R.E., Frank, B.B., Leavitt, M., Miller, R. The syndrome of type A chronic atrophic gastritis, pernicious anemia and multiple gastric carcinoids. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 8, 61-65, 1986.
 40. Thomas, R.M., Baybick, J.H., Elsayed, A.M., Sobin, L.H. Gastric carcinoids: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 104 patients. *Cancer*, 73, 2053-2058, 1994.
 41. Rindi, G., Bordi, C., Rappel, S., La Rosa, S., Stolte, M., Solcia, E. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology and behavior. *World Journal of Surgery*, 20, 168-172, 1996.
 42. Rappel, S., Altendorf-Hofmann, A., Stolte, M. Prognosis of gastric carcinoid tumours. *Digestion*, 56, 455-462, 1995.
 43. Capella C Solcia E, Sobin LH & Arnold R Endocrine tumours of digestive system. WHO Classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2000 pp. 53-57.
 44. Debelenko LV, Emmert –Buck MR et al. The multiple endocrine neoplasia type I gene locus is involved in the pathogenesis of type II gastric carsinoids. *Gastroenterology* 1997;113:773-781
 45. Hamilton, S.R., Aaltonen, L.A. (Ed.). (2000). WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press.
 46. Zar N, Garmo H, Holmberg L, Rastad J, Hellman P. Long-term Survival of Patients with Small Intestinal Carcinoid Tumors. *World J Surg.* 2004 Oct 14.
 47. Capella C, Heitz PU, Höfler H et al. Revised classification of neuroendocrine tumours of lung, pancreas and gut. *Virchow Arch* 1995;425:547-560.

48. Klöppel G, Heitz PU, Capella C & Solcia E. Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid)tumours and related lesions. *World Surg* 1996;20:132-141.
49. Moertel CG, Dockerty MB, Judd ES. Carcinoid tumors of the vermiform appendix. *Cancer* 1968;21:270-278
50. La rosa S, Rigoli E, Uccella S et al. CDx2 as a marker of intestinal EC cells and related well differentiated endocrin tumors. *Virchows Arch* 2004;445:248-254.
51. Kapran, Y., Dizdaroğlu, F. (2006). Gastroenteropankreatik Endokrin Tümörlerin Patolojisi. Y. Çakaloğlu (Ed.). Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörler (s.31-48). İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık.
52. Moertel, C.G., Weiland, L.H., Nagorney, D.M., Dockerty, M.B. Carcinoid tumor of the appendix: Treatment and prognosis. *The New England Journal of Medicine*, 317, 1699-1701, 1987.
53. Capella C, Solcia E, Sobin LH, Endocrine tumours of the colon and rectum. In Hamilton SR & Aaeltonen LA. *Pathology Arand Genetics. Tumours of digestive system. WHO classification of Tumours. Lyon:IARC Press, 2000, pp. 137-139*
54. Grabowski P, Schönfelder J,Ahnert Hilger G et al. Expression of neuroendocrine markers: a signature of human undifferentiated carcinoma of the colon and rectum. *Virchow Arch* 2002;441: 256-263
55. Adamson AK, Grahame-Smith DG, Peart WS, Starr M: Pharmacological blockade of carcinoid flushing provoked by catecholamines and alcohol. *Lancet* 1969;2:293.
56. Eriksson, B., Oberg, K. Neuroendocrine tumours of the pancreas. *The British Journal of Surgery*, 87, 129–131, 2000.

57. Lam, K.Y., Lo, C.Y. Pancreatic endocrine tumour: A 22-year clinicopathological experience with morphological, immunohistochemical observation and a review of the literature. *European Journal of Surgical Oncology*, 23, 36–42, 1997.
58. Alexander RA, Jensen RT, pancreatic endocrin tumors. In DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer <principels and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 1788-1813.
59. Mansour JC, Chen H. Pancreatic endocrine tumors. *J surg Res* 2004; 120: 139-160.
60. Jensen RT natural history of digestive endocrine tumors. In Mignon Mcolombel JF, eds. *Recent Advances in pathophysiology and management of inflamatur bowel disease and digestive endocrin tumours*. Paris: John Libbey Eurotex 1999, pp 192-219.
61. Jensen RT endocrine tumors of pancreas. In Yamada T Alpers DH, KpolowitzN eds *Textbook of gastroenterology*. Philedephia Lippincott Williams and Wilkins 2003, pp 2108-2146.
62. Akyuz F, Evirgen S, Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörlerde Tanı ve Epidemiyoloji, *Turkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics* 2013;6(2)
63. Massironi S, Conte D, Sciola V, Spampatti MP, Ciafardini C, Valenti L, Rossi RE, Peracchi M. Plasma chromogranin A response to octreotide test: prognostic value for clinical outcome in endocrine digestive tumors. *Am J Gastroenterol*. 2010 Sep;105(9):2072-8.
64. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, Lindemans J, De Herder WW, Krenning EP, Bouillon R, Lamberts SW. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Aug;82(8):2622-8.

65. Korse CM, Taal BG, Vincent A, Van Velthuisen ML, Baas P, Buning Kager JC et al. Choice of tumour markers in patients with neuroendocrin tumours is dependent on the histological grade. A marker study of chromogranin A, neuron spesific enolase, progastrin- releasing peptide and cytokeratin fragments. *Eur J Cancer* 2012;48(5):662-71.
66. Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M, Ropers J, Comoy E, Sabourin JC, Bidart JM, Cailleux AF, Bonacci R, Ruffié P, Schlumberger M. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. *Br J Cancer*. 1998 Oct;78(8):1102-7.
67. Lonovics J, Devitt P, Watson LC, Rayford PL, Thompson JC. Pancreatic polypeptide. A review. *Arch Surg*. 1981 Oct;116(10):1256-64.
68. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology*. 2008 Nov;135(5):1469-92
69. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):167-83.
70. Patel YC. Molecular pharmacology of somatostatin recetor subtypes. *Jendocrinol Invest* 1997;20:348-67
71. Van Eijck CH, Krenning EP, Bootsma A, Oei HY, van Pel R, Lindemans J et al. Somatostatin receptors scintigraphy in primary breast cancer. *Lancet* 1994;343:640-3
72. Sundin A, Garske U, Orlefors H. Nuclear imaging of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007 Mar;21(1):69-85.
73. Güven K. Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerin teşhis ve takibinde MRG,BT ve FDG PET/BT. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special 14 Topics* 2013;6(2).

74. Binderup T, Knigge U, Loft A, Mortensen J, Pfeifer A, Federspiel B, Hansen CP, Højgaard L, Kjaer A. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, ¹²³I-MIBG scintigraphy, and ¹⁸F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2010 May;51(5):704-12
75. Putzer D, Gabriel M, Henninger B, Kendler D, Uprimny C, Dobrozemsky G, Decristoforo C, Bale RJ, Jaschke W, Virgolini IJ. Bone metastases in patients with neuroendocrine tumor: ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr³-octreotide PET in comparison to CT and bone scintigraphy. *J Nucl Med.* 2009 Aug;50(8):1214-21.
76. Modlin IM, Moss SF, Oberg K, Padbury R, Hicks RJ, Gustafsson BI, Wright NA, Kidd M. Gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumours: current diagnosis and management. *Med J Aust.* 2010 Jul 5;193(1):46-52.
77. Boudreaux JP. Surgery for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEPNETS). *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011 Mar;40(1):163-71.
78. Reddy SK, Clary BM. Neuroendocrine liver metastases. *Surg Clin North Am.* 2010 Aug;90(4):853-61.
79. Pathak S, Dash I, Taylor MR, Poston GJ. The surgical management of neuroendocrine tumour hepatic metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2013 Mar;39(3):224-8.
80. Frilling A, Li J, Malamutmann E, Schmid KW, Bockisch A, Broelsch CE. Treatment of liver metastases from neuroendocrine tumours in relation to the extent of hepatic disease. *Br J Surg.* 2009 Feb;96(2):175-84.
81. Forrer F, Valkema R, Kwekkeboom DJ, de Jong M, Krenning EP. Neuroendocrine tumors. Peptide receptor radionuclide therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;21(1):111-29.
82. Kabasakal L, Ocak EM. Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörlerde Peptid Reseptör Radyonükleit Tedavi ve Y-90 Mikroküre Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics* 2013;6(2):38-45

83. Imhof A, Brunner P, Marincek N, Briel M, Schindler C, Rasch H, Mäcke HR, Rochlitz C, Müller-Brand J, Walter MA. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 10;29(17):2416-23.
84. Bushnell DL Jr, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, Menda Y, Hicks RJ, Van Cutsem E, Baulieu JL, Borson-Chazot F, Anthony L, Benson AB, Oberg K, Grossman AB, Connolly M, Bouterfa H, Li Y, Kacena KA, LaFrance N, Pauwels SA. 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1652-9.
85. Kooby DA, Egnatashvili V, Srinivasan S, Chamsuddin A, Delman KA, Kauh J, Staley CA 3rd, Kim HS. Comparison of yttrium-90 radioembolization and transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2010 Feb;21(2):224-30.
86. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, Saltz L, Jarnagin W, Fong Y, Blumgart LH. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg*. 2000 Apr;190(4):432-45.
87. Poyanlı A. Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörlerin Karaciğer Metastazlarında Radyofrekans Ablasyon ve Transarteriyel Kemoembolizasyonun Yeri. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special 46 Topics* 2013;6(2).
88. Eriksson J, Stålberg P, Nilsson A, Krause J, Lundberg C, Skogseid B, Granberg D, Eriksson B, Akerström G, Hellman P. Surgery and radiofrequency ablation for treatment of liver metastases from midgut and foregut carcinoids and endocrine pancreatic tumors. *World J Surg*. 2008 May;32(5):930-8.
89. Leung DA, Goin JE, Sickles C, Raskay BJ, Soulen MC. Determinants of postembolization syndrome after hepatic chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2001 Mar;12(3):321-6.

90. de Baere T, Deschamps F, Teriitheau C, Rao P, Conengrapht K, Schlumberger M, Leboulleux S, Baudin E, Hechellhammer L. Transarterial chemoembolization of liver metastases from well differentiated gastroenteropancreatic endocrine tumors with doxorubicin-eluting beads: preliminary results. *J Vasc Interv Radiol*. 2008 Jun;19(6):855-61.
91. Yalçın Ş. (2006). *Neuroendocrine Tumors of Gastroenteropancreatic System* (1th edition) (p.291-303).
92. Yildiz I. Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörlerde Somatostatin Analoglarının Tedavideki Yeri. *Turkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics* 2013;6(2):61-6.
93. Tiensuu Janson EM, Ahlström H, Andersson T, Oberg KE. Octreotide and interferon alfa: a new combination for the treatment of malignant carcinoid tumours. *Eur J Cancer*. 1992;28A(10):1647-50
94. Arnold R, Simon B, Wied M, Treatment of neuroendocrine GEP tumors with somatostatin analogues. *Digestion* 62(supp1):84-91,2000
95. Hofland LJ, Lambert SW, The pathophysiological consequences of somatostatin receptor internalization and resistance. *Endocr Rev* 24:28-47,2003
96. Reubi JC, Peptides receptors as molecular target for cancer diagnosis and therapy. *Endocr Rev* 24:389-427,2003
97. Todd JF, Meeran K. The tumour vanishes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Dec;53(6):663-4.
98. Imtiaz KE, Monteith P, Khaleeli A. Complete histological regression of metastatic carcinoid tumour after treatment with octreotide. *Clin Endocrinol(Oxf)*. 2000Dec;53(6):755-8.
99. Yalcin S. Advances in the systemic treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Treat Rev*. 2011 Apr;37(2):127-32.

100. Rubin J, Ajani J, Schirmer W, Venook AP, Bukowski R, Pommier R, Saltz L, Dandona P, Anthony L. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol*. 1999 Feb;17(2):600-6.
101. Ruszniewski P, Ducreux M, Chayvialle JA, Blumberg J, Cloarec D, Michel H, Raymond JM, Dupas JL, Gouerou H, Jian R, Genestin E, Bernades P, Rougier P. Treatment of the carcinoid syndrome with the longacting somatostatin analogue lanreotide: a prospective study in 39 patients. *Gut*. 1996 Aug;39(2):279-83.
102. Wymenga AN, Eriksson B, Salmela PI, Jacobsen MB, Van Cutsem EJ, Fiasse RH, Välimäki MJ, Renstrup J, de Vries EG, Oberg KE. Efficacy and safety of prolonged-release lanreotide in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors and hormone-related symptoms. *J Clin Oncol*. 1999 Apr;17(4):1111.
103. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer*. 1991 Jul 15;68(2):227-32.
104. Costa FP, Gumz B, Pasche B. Selecting patients for cytotoxic therapies in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012 Dec;26(6):843-54.
105. Saglam S. İleri Evre Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörlerde Kemoterapi. *Turkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics* 2013;6(2):52-4.
106. Wang YH, Lin Y, Xue L, Wang JH, Chen MH, Chen J. Relationship between clinical characteristics and survival of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: A single-institution analysis (1995-2012) in South China. *BMC Endocr Disord*. 2012 Nov 29;12:30.
107. Dogan M, Yalcin B, Ozdemir NY, Arslan UY, Dogan L, Utkan G, Akbulut H, Zengin N, Alkis N, Icli F. Retrospective analysis of seventy-one patients with

neuroendocrine tumor and review of the literature. *Med Oncol.* 2012 Sep;29(3):2021-6.

108. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003;97:934-59.
109. Foltyn W, Zajęcki W, Marek B, Kajdaniuk D, Siemińska L, Zemczak A, Kos-Kudła B. The value of the Ki-67 proliferation marker as a prognostic factor in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endokrynol Pol.* 2012;63(5):362-6.
110. Van Gompel JJ, Sippel RS, Warner TF, Chen H. Gastrointestinal carcinoid tumors: factors that predict outcome. *World J Surg.* 2004 Apr;28(4):387-92.
111. Yucel B, Babacan NA, Kacan T, Eren AA, Eren MF, Bahar S, Celasun MG, Seker MM, Hasbek Z. Survival analysis and prognostic factors for neuroendocrine tumors in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(11):6687-92.

8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onay Formu



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -1201

13 Aralık 2013

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 11.12.2013 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2013/20
Proje No : GO 13/571 (Değerlendirme Tarihi 11.12.2013)
Karar No : GO 13/571- 25

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr.Şuayib YALÇIN'ın sorumlu araştırmacı olduğu Dr.Tuğba Akın TELLİ'nin tezi olan GO 13/571 kayıt numaralı ve "Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörlerin Klinikopatolojik Özelliklerinin İncelenmesi" başlıklı proje önerisi araştırmacının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|---|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten Akarsu (Başkan) | 9 Prof. Dr. Melahat Görduysus (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken (Üye) | 10. Prof. Dr. Cansın Saçkesen (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım Sara (Üye) | GÖREVLİ
11. Prof. Dr. R. Köksal Özgül (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Sevda F. Müftüoğlu (Üye) | 12. Prof. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Cenk Sökmensüer (Üye) | 13 Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Üye) |
| 6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye) | 14. Prof. Dr Leyla Dinç (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Songül Vajzoğlu (Üye) | 14. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Yılmaz Selim Erdal (Üye) | GÖREVLİ
15. Av. Meltem Onurlu (Üye) |

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: 0 (312) 305 1082 • Faks: 0 (312) 310 0580 • E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

Ayrıntılı Bilgi için: