

**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ**

**GASTROENTEROPANKREATİK SİSTEM  
NÖROENDOKRİN KARSİNOMLARINDA  
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN  
PROGNOSTİK PARAMETRELERLE BİRLİKTE  
İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Emel TEKİN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Arzu AVCI**

**İZMİR - 2017**

## TEŞEKKÜR

Bu tezin planlanması, yapımı ve düzenlenmesinde her daim desteğiyle bana yol gösteren, uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, değerli bilgi ve deneyimlerini paylaşan tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Arzu AVCI'ya,

Tez yapma ve yazma sürecinde beni yalnız bırakmayan ve tecrübelerini esirgemeyen, sorularıma bütün içtenliğiyle cevap vermeye çalışan değerli Uzm. Dr. Neşe EKİNCİ'ye,

Tez çalışmama ait vakaların raporlanmasında emeği geçen, bizlerle değerli bilgilerini devamlı paylaşan; Prof. Dr. Fatma Hüsniye ÖZDİLEK, Doç. Dr. Mine TUNAKAN ÖZTOP, Uzm. Dr. Betül BOLAT KÜÇÜKZEYBEK, Uzm. Dr. Iğın AYDIN'a,

Kliniğimizde çalışan ve çalışmış olan başta tüm hocalarım, asistan arkadaşlarım , teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma,

Ayrıca buralara gelmemde büyük emeği olan aileme, bana her anımda destek olan eşim Dr. Aydoğan TEKİN'e çok teşekkür ederim.

**Dr. Emel TEKİN**

**İzmir, 2017**

## İÇİNDEKİLER

<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>V</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>VI</b>
<b>GRAFİKLER DİZİNİ</b> .....	<b>VII</b>
<b>RESİMLER DİZİNİ</b> .....	<b>VII</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>VIII</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>4</b>
2.1.Nöroendokrin Hücre ve Nöroendokrin Tümör Tanımı .....	4
2.2.Nöroendokrin Tümör–Tarihçe .....	4
2.3.Gastrointestinal Nöroendokrin Hücrelerin Özellikleri .....	5
2.4.Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Neoplazi ve Sınıflandırma.....	7
2.5.Gastrointestinal Nöroendokrin Neoplazilerin Genel Histopatolojik Özellikleri.....	12
2.6.Genel İHK'sal Nöroendokrin Belirteçler .....	12
2.7.Gastrointestinal Nöroendokrin Neoplaziler .....	13
2.7.1.Özofagus Nöroendokrin Tümörleri .....	13
2.7.2.Mide Nöroendokrin Neoplazileri.....	15
2.7.3.Duodenum ve Proksimal Jejunum Nöroendokrin Neoplazileri .....	17
2.7.4.Distal Jejunum ve İleum Nöroendokrin Neoplazileri .....	19
2.7.5.Apendiks Nöroendokrin Neoplazileri.....	20
2.7.6.Kolon-Rektum Nöroendokrin Neoplazileri .....	22
2.7.7.Pankreasın Nöroendokrin Neoplazileri.....	24
2.8.Radyolojik Görüntüleme ve Nükleer Tıp Yöntemleri ile Tanı .....	28
2.9.Tedavi .....	29

<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>30</b>
3.1.Olgu Seçimi.....	30
3.2.Histomorfoloji.....	30
3.3.IHK'sal Belirteçlerin Değerlendirilmesi.....	32
<b>4. İSTATİSTİKSEL METOT .....</b>	<b>34</b>
<b>5.BULGULAR .....</b>	<b>35</b>
<b>6.TARTIŞMA .....</b>	<b>69</b>
<b>7.SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....</b>	<b>77</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>79</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>80</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>81</b>

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1</b>	: GEP NEN endokrin hücreler, salgıladıkları peptidler ve lokalizasyonları (9) .....	7
<b>Tablo 2</b>	: DSÖ 2010 GEP NEN sınıflanmasının daha önceki DSÖ sınıflanmaları ile karşılaştırılması.....	11
<b>Tablo 3</b>	: DSÖ 2010 GEP NEN derecelendirmesi .....	11
<b>Tablo 4</b>	: Apendiksin NEN'lerinin tipleri ve karakterleri (50) .....	21
<b>Tablo 5</b>	: Klinik özellikler .....	35
<b>Tablo 6</b>	: Patolojik özellikler .....	36
<b>Tablo 7</b>	: IHK'sal özellikler .....	37
<b>Tablo 8</b>	: Farklı tümör çapı eşik değerleri sağkalım analizi .....	38
<b>Tablo 9</b>	: Farklı mitoz eşik değerleri sağkalım analizi .....	39
<b>Tablo 10</b>	: Farklı Ki-67 eşik değerleri sağkalım analizi .....	42
<b>Tablo 11</b>	: Farklı sinaptofizin eşik değerleri sağkalım analizi .....	44
<b>Tablo 12</b>	: Farklı kromogranin A eşik değerleri sağkalım analizi.....	46
<b>Tablo 13</b>	: Klinik özellikler sağkalım analizi .....	48
<b>Tablo 14</b>	: Patolojik özellikler sağkalım analizi.....	50
<b>Tablo 15</b>	: IHK'sal özellikler sağkalım analizi .....	52
<b>Tablo 16</b>	: Tüm hastaların excell dosya dökümü .....	68

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1</b>	: Bazale yerleşimli tipik GI nöroendokrin hücre (açık hücre tipi) (6).....	5
<b>Şekil 2</b>	: Yaş sağkalım eğrisi.....	54
<b>Şekil 3</b>	: Cinsiyet sağkalım eğrisi.....	54
<b>Şekil 4</b>	: Lokalizasyon sağkalım eğrisi.....	55
<b>Şekil 5</b>	: Metastaz sağkalım eğrisi.....	55
<b>Şekil 6</b>	: Evre sağkalım eğrisi.....	56
<b>Şekil 7</b>	: Çap sağkalım eğrisi.....	56
<b>Şekil 8</b>	: pT sağkalım eğrisi.....	57
<b>Şekil 9</b>	: pN sağkalım eğrisi.....	57
<b>Şekil 10</b>	: LVI sağkalım eğrisi.....	58
<b>Şekil 11</b>	: Hücre boyutu sağkalım eğrisi.....	58
<b>Şekil 12</b>	: Nekroz yüzdesi sağkalım eğrisi.....	59
<b>Şekil 13</b>	: Mitoz sağkalım eğrisi ( $\leq 20$ , $> 20$ ).....	59
<b>Şekil 14</b>	: İntratümoral lenfositik yanıt sağkalım eğrisi.....	60
<b>Şekil 15</b>	: Peritümoral lenfositik yanıt sağkalım eğrisi.....	60
<b>Şekil 16</b>	: Ki-67 sağkalım eğrisi ( $\leq 65$ , $> 65$ ).....	61
<b>Şekil 17</b>	: Sinaptofizin boyanma % sağkalım eğrisi( $\leq 50$ , $> 50$ ).....	61
<b>Şekil 18</b>	: Sinaptofizin boyanma şiddeti sağkalım eğrisi.....	62
<b>Şekil 19</b>	: Kromogranin A boyanma % sağkalım eğrisi ( $\%0$ , $> \%0$ ).....	62
<b>Şekil 20</b>	: Kromogranin A boyanma şiddeti sağkalım eğrisi.....	63

## GRAFİKLER DİZİNİ

<b>Grafik 1</b>	: GI NEN'lerin lokalizasyona göre dağılımı (10).....	8
<b>Grafik 2</b>	: Kolorektal NEN'lerin lokalizasyona göre dağılımı (21).....	23

## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 1</b>	: Ki-67 proliferasyon indeksi sayım metodu.....	33
<b>Resim 2</b>	: Tümörlerde farklı histolojik paternleri (HE).....	64
<b>Resim 3</b>	: Mitoz aktif tümör alanları (HE).....	64
<b>Resim 4</b>	: Tümörde yaygın nekroz (HE).....	65
<b>Resim 5</b>	: Büyük hücreli NEK, küçük hücreli NEK (HE).....	65
<b>Resim 6</b>	: IHK'sal olarak sinaptofizin (A) ve kromogranin A (B) pozitifliği.....	65
<b>Resim 7</b>	: Farklı Ki-67 değerleri: % 21,8 (A), %44,7 (B), %61 (C), %76,8 (D), %82,6 (E), %91,1 (F).....	66
<b>Resim 8</b>	: Belirgin intratümöral lenfositik yanıt (HE).....	67
<b>Resim 9</b>	: Belirgin peritümöral lenfositik yanıt (HE).....	67

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>BBA</b>	:Büyük büyütme alanı
<b>GEP</b>	:Gastroenteropankreatik
<b>NEK</b>	: Nöroendokrin karsinom
<b>NET</b>	: Nöroendokrin tümör
<b>GI</b>	:Gastrointestinal
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>NCCN</b>	: Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
<b>G</b>	: Grade
<b>DNES</b>	: Diffüz nöroendokrin sistem
<b>NSE</b>	: Nöron spesifik enolaz
<b>ENETS</b>	: Avrupa Nöroendokrin Tümör Topluluğu
<b>MANEK</b>	:Mikst adeno-nöroendokrin karsinom
<b>MEN</b>	:Multipl Endokrin Neoplazi
<b>GDKV</b>	: Geniş dens kor vezikül
<b>mTOR</b>	: The mammalian Target of Rapamycin
<b>HE</b>	: Hematoksilen&Eozin
<b>SBMV</b>	: Sinaptik-benzeri mikrovezikülleri
<b>GDKV</b>	: Dens kor vezikülleri
<b>NCAM/CD56</b>	: Nöral hücre adhezyon molekülü
<b>PGP 9.5</b>	: Protein gene product 9.5
<b>TTF-1</b>	: Tiroid transkripsiyon faktör 1
<b>ECL</b>	: Enterokromafin benzeri
<b>ZES</b>	: Zollinger Ellison Sendromu
<b>MEN 1</b>	: Multipl Endokrin Neoplazi tip1
<b>SSTR</b>	: Somatostatin reseptör
<b>VİP</b>	: Vazoaktif İntestinal Peptid
<b>GHRH</b>	: Büyüme hormonu salgılatıcı faktör
<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik hormon
<b>VHL</b>	: Von Hippel Lindau
<b>DM</b>	:Diabetes Mellitus



<b>LVI</b>	: Lenfovasküler invazyon
<b>PNI</b>	: Perinöral invazyon
<b>BBA</b>	: Büyük büyütme alanı
<b>SEER</b>	: Surveillance, Epidemiology and End Results
<b>IHK</b>	: İmmunhistokimya



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gastroenteropankreatik nöroendokrin neoplaziler (GEP NEN) gastrointestinal (GI) kanal ve pankreasın nöroendokrin hücrelerinden kaynaklanan heterojen bir neoplazi grubudur. En sık görülenleri GI sistem kaynaklıdır. Farklı differansiyasyon dereceleri, yavaş büyüme hızları, bazılarının fonksiyonel olup aşırı hormonsalınımı ile klinik sendromlara yol açmaları, diğer epitelyal tümörlerle karşılaştırıldığında daha düşük malignite potansiyeli göstermeleri ilgi çekicidir.

Bu tümörlerin histopatolojik tanısı, morfolojik özellikleri ve immunhistokimyasal (IHK) olarak gösterilen nöroendokrin belirleyicilerin ekspresyonuna dayanılarak konulur. Güvenilir tanı için en az iki nöroendokrin belirleyici kullanılması önerilmektedir. Yıllar içerisinde çeşitli GEP NEN sınıflamaları yapılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yayınladığı son sınıflama olan 2010 sınıflaması, bu konudaki konsensus yaklaşımını içermektedir. Bu son sınıflamada GEPNEN'ler, nöroendokrin tümör grade 1 (NET/G1), nöroendokrin tümör grade 2 (NET/G2) ve nöroendokrin karsinom grade 3 (NEK/G3) olarak üç ana gruba ayrılır. Bu üçlü sistem, tümör hücrelerinin proliferatif aktivitesine dayanmaktadır. Proliferasyon hızını, mitotik aktivite ve Ki-67 hücre proliferasyon indeksi belirlemektedir.

Endokrin tümörlerin kana salgıladıkları bazı belirteçler vardır. Bunların en önemlisi kromograninlerdir. Kromograninler endokrin hücrelerde veziküllerin içinde bulunan peptidlerdir ve vazostatin adlı hormonun prekürsörüdür. Kromogranin düzeyi, endokrin tümörlerde, kanda normal değerinin üç katından fazlasına çıkabilir. Tanı aşamasında laboratuvar değerleri önem taşır.

NEN'lerin pek çok organ sisteminde yerleşmeleri, yavaş seyirli ve küçük çaplı olmaları nedeniyle görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmeleri güçtür. Hormon ve peptid salgılamaları, somatostatin reseptörü (SSRT) ekspresyon etmeleri nedeniyle fonksiyonel görüntüleme yöntemleri [Somatostatin reseptör sintigrafisi, pozitron emisyon tomografisi (PET)] ile görüntülenebilmektedirler. Bu tümörler köken aldıkları hücre tipi ve lokalizasyonlarına göre oldukça farklı özellik gösterirler ve her hastada aynı görüntüleme yöntemleri ile doğru sonuca ulaşamaz. Buna

benzernedenlerden dolayı bu tümörlerin tanısı, evrelemesi, tedavisi ve takibi oldukça güçtür.

NEN'ler yoğun olarak SSRT içermektedir. Somatostatin bu reseptörlere bağlanarak inhibitör etki yapmaktadır. Bir sentetik somatostatin analogu olan oktreotid, somatostatin reseptör 2 (SSTR2) alt gurubuna bağlanmaktadır. Yoğun olarak SSRT2 içermeleri nedeniyle bu tümörlerin tanı ve tedavisinde oktreotid yer almaktadır.

GEP NEN'lerin tek küratif tedavi yöntemi tümörün ve rejyonel lenf nodlarının cerrahi rezeksiyonudur. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı (NCCN) kılavuzunda hem benign hem malign GEP NEN'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 antikorlar (VEGF inhibitörü bevacizumab), sinyal iletim yolağında görev alan, serin-treonin kinaz ailesi üyesi olan the Mammalian Target of Rapamycin'e (mTOR) yönelik inhibitor ajanlardır (mTOR inhibitörü-everolimus).

Son 20 yıldır tanı yöntemlerindeki gelişmelere bağlı olarak, GEP NEN'lerin gelişimine, biyolojik davranışlarına dair bilgiler artmış olmakla birlikte düşük insidans hızları nedeniyle bu tümörlerin klinikopatolojik özellikleri, tanısı, tedavisi, takibi ile ilgili halen birçok belirsizlik söz konusudur. Bu konuda büyük hasta serileri içeren çalışmalar azdır. Ülkemizde ise bu konuda yeterli veri yoktur.

En son yayınlanan DSÖ sınıflamasında önerilen gradeleme sisteminde baz alınan Ki-67 proliferasyon indeksi cutoff değerleribazı tümörlerin davranışını öngörmede yetersiz kalmaktadır.

Bu çalışmada2008-2015 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği'nde GEP NEKtanısı

alan hastaların retrospektif olarak demografik, klinikopatolojik özelliklerinin, sağkalım sürelerinin incelenmesi ve DSÖ 2010 sınıflamasında G3 tümörlerde cut-off olarak belirtilen %20 Ki-67 proliferasyon indeksinin olası yeni bir cut-off değerinin diğer prognostik belirteçlerle karşılaştırılarak belirlenmesi amaçlandı.



## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Nöroendokrin Hücre ve Nöroendokrin Tümör Tanımı**

Nöroendokrin hücreler; dış uyaranların etkisiyle, sekretuar granüllerinden ekzositoz yoluyla nörotransmitter, nöropeptit ya da nöromodülatör hormon salgılayan, nöral ve epitelyal özellikler gösteren hücrelerdir(1). Nöroendokrin sistemi oluşturan hücreler; gland oluşturan nöroendokrin hücre grupları (pitüiter bez, paraganglia, paratiroid vb.) ile dağınık olarak yerleşen ve en az 17 farklı hücreden oluşan diffüz nöroendokrin sistem(DNES)olmak üzere iki gruba ayrılabilir. DNES vücuttaki hormon üreten en büyük hücre grubunu oluşturmakta olup tiroid, akciğer, pankreas, (GI) sistem, ürogenital sistem gibi birçok sistemde yer almaktadır(2). GI nöroendokrin hücreler endoderm kökenli olup, intestinal kriptlerdeki ve gastrik glandların boyun bölgesindeki lokal kök hücrelerden farklılaştığı düşünülmektedir(3). NEN'ler, nöroendokrin hücrelerden köken alan ve birçok sistemde görülebilen heterojen bir tümör grubunu temsil etmektedir

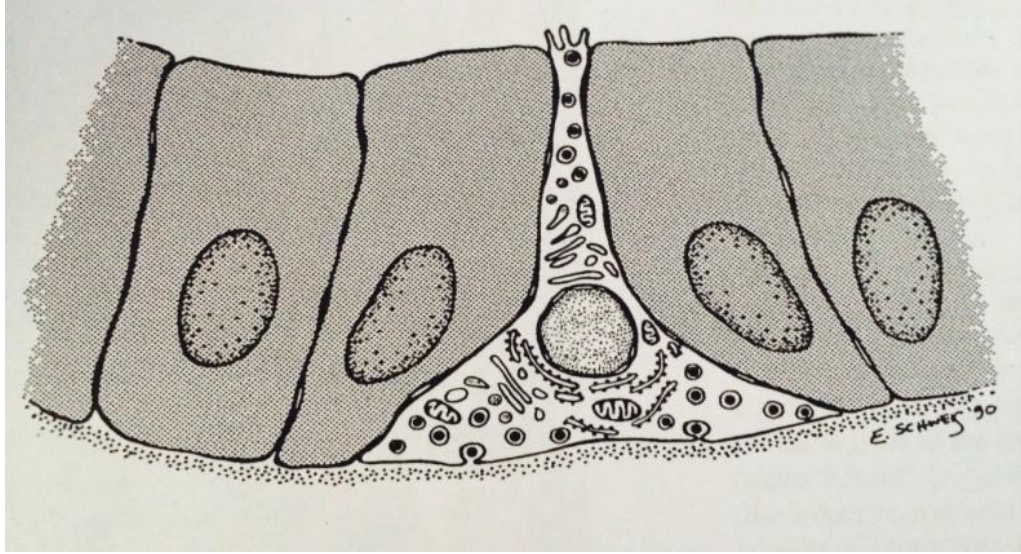
### **2.2.Nöroendokrin Tümör–Tarihçe**

NET ilk olarak 19.yüzyılda Theodor Langhans (1839- 1915), Otto Lubarsch (1860-1933) ve William B. Ransom (1860-1909) tarafından ince bağırsakta farklı bir tümör tipi olarak tanımlanmıştır. NEN'lerin doğasını açıklayan ilk kişi ise Siegfried Oberndorfer (1876-1944) olmuştur. 1907 yılında Oberndorfer bu lezyonların farklı bir klinik antite olduğunu belirterek, NEN'lerin benign özelliklerini vurgulamış ve bu grubu "karzinoide" (karsinom benzeri) olarak isimlendirmiştir. 1929 yılında ise ince bağırsak NEN'lerinin malignite ve metastaz yapma olasılıklarını göz önüne alarak sınıflandırmasını değiştirmiştir.

Karsinoid tümörün orijini olan enterokromafin hücreler ise 1897 yılında Kulchitsky tarafından tanımlanmıştır. 1953 yılında Lembeck, bu hücrelerin Serotonin-A biyoaktif aminlerini sentez ve sekrete ettiğini ortaya koymuştur(4).

### 2.3.Gastrointestinal Nöroendokrin Hücrelerin Özellikleri

GI sistem vücudumuzun en büyük endokrin yapılanması olan DNES'in en önemli parçasıdır(5).Işık mikroskopisinde Hematoksilen&Eozin(HE) boyalı kesitlerinde zorlukla seçilen nöroendokrin hücreler,ancak bir küme ya da ada oluşturduğunda tanınabilmektedir. Hücreler yuvarlak,uniform nükleuslu, geniş granüler ya da şeffaf sitoplazmalı, sınırları belirsizdir. Nöroendokrin hücrenin bazali komşu epitelyal bazal membrana tutunmuştur. Hücrenin apeksi direkt olarak glandüler lümene açılabilir (açık hücre tipi) ya da komşu epitelyal hücrenin sitoplazması ile sarılabilir(Şekil 1). GI sistemdelamina propriada dağınık bir şekilde bulunan yüzeydeki epitel ile ilişkisiznöroendokrin hücreler mevcuttur. Bu hücreler schwann hücreleri ve myelinsizsinir lifleri ile çevrili olup EC-sinir lifi kompleksini oluştururlar. Özelliklependikte kronik inflamasyon ve nöral hiperplazi sonucunda belirginleşirler(6).



**Şekil 1:**Bazale yerleşimli tipikGI nöroendokrin hücre (açık hücre tipi) (6)

Nöroendokrin hücrelerin tanınması için birçok histokimyasalyöntem geliştirilmiştir ancak kullanılan kimyasalmaddelerin lipofussin, glikojen ve alfa-laktalbumin gibi bazı maddelerdereaksiyon vermeleri nedeniyle spesifiteleri

tartışmalıdır. Spesifitesi daha yüksek olan immünohistokimyasal yöntemlerin rutine girmesi ile konvansiyonelyöntemlerden uzaklaşmıştır(6).

Elektron mikroskopisi ile ultrastrüktürel düzeyde nöroendokrin hücrelerde 50-200 nm arasında değişen büyüklüklerde çok sayıda sitoplazmik geniş dens kor vezikülleri (GDKV) görülür. Bu hücreler aynı zamanda nöronların sinaptik veziküllerine cevap veren, küçük berrak 40-80 nm çapında sinaptik-benzeri mikrovezikülleri (SBMV) de içerirler(7). GI sistemde çok çeşitli endokrin hücre tipi vardır. Bu hücrelerdeki granüller; çap, dansite, miktar ve dağılım açısından farklılık göstermektedir. Nöroendokrin hücrelerdeki sekretuar granüllerin morfolojik özellikleri de hücre tiplerini ayırt etmekte kullanılabilir. Ancak oldukça zor olan bu yöntem daha çok araştırma amaçlı kullanılmaktadır(8).

Günümüzde histokimyasal yöntemlere göre spesifitesi daha fazla olan IHK'sal belirleyiciler kullanılmaktadır. Kromogranin, sinaptofizin, nöron spesifik enolaz(NSE), nöral hücre adhezyonmolekülü (NCAM/CD56), protein gene product 9.5'e (PGP 9.5) karşı gelişmiş antikorlar ile güçlü boyanma görülür. Bu hücrelerin IHK'sal boyanma özelliği, sahip oldukları granüllerin nicelik ve niteliklerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenlik özellikle kromogranin ailesinde bulunan 6 farklı tip protein ile tanınır. Bunlar kromogranin A, kromogranin B (sekretogranin I), sekretogranin II (kromogranin C), sekretogranin III, sekretogranin IV ve sekretogranin D'dir. Kromogranin A en çok kullanılan nöroendokrin belirleyicidir. Bir başka belirteç olan NSE, nöron ve nöroendokrin hücrelerde lokalize bir proteindir. Ancak düz kas, myoepitelyal hücreler ve lenfositlerde de boyanma gösterebilmektedir. Küçük sinaptik veziküllerin membranlarında sinaptofizin ve ilişkili proteinler izlenir. Bunlar santral ve periferik sinir sisteminin sinir terminallerinde ve peptid hormon salgılayan nöroendokrin hücrelerde bulunur. Nöronlarda noktasal paternde izlenirken nöroendokrin hücrelerde diffüz sitoplazmik dağılım gösterir.

GI sistemde en az 14 değişik endokrin hücre tipi vardır ve bu hücreler buldukları bölgeye göre çeşitli hormonlar üretirler (Tablo 1) (9). GI endokrin hücreler genel endokrin belirteçler ile tanınırlar. Spesifik endokrin hücre tipleri ise ekspres ettikleri hormonlara göre tanımlanır. Endokrin hücre, özellikleri

olan yeni hücrelerin diferansiye olması ve bu ara hücrelerin dokuyaözel fizyolojik stimulus ve transforme edici ajanlar vasıtasıyla modifiye olmasınınucunda farklı hormonlar salgırlarlar(9).

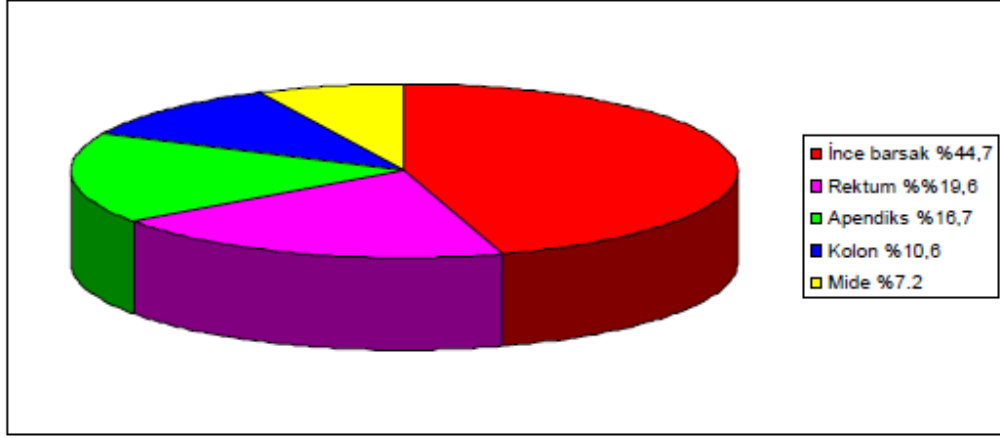
**Tablo1:** GEP NEN endokrin hücreler, salgıladıkları peptidler velokalizasyonları(9)

Lokalizasyon	Peptid	Hücre tipi
Mide	Gastrin	G
	Somatostatin	D
Duodenum/jejunum	Sekretin	S
	Kolesistokinin	I
	Gastrik inhibitör peptid	K
	Somatostatin	D
İleum/kolon	Enteroglukagon	L
	Peptid YY	L
	Somatostatin	D
Pankreas	İnsülin	B
	Glukagon	A
	Pankreatik polipeptid	D1
	(PP)	D
	Somatostatin	

#### 2.4.Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Neoplazi ve Sınıflandırma

GI sistem ve pankreas DNES'den kaynaklanan tümörlerGEP NENolarak isimlendirilmektedir. Bu grup tümörlerle ilgili epidemiyolojik özellikler sınırlıdır.GEPNEN'lerin batılı ülkelerde insidansları1-2/100.000 civarındadır. Reprodüktif dönemde GI NEN görülme sıklığı kadınlarda biraz daha fazla iken ilerleyen yaşlarda her iki cinsde degörülme sıklıkları artar. GI NEN'ler farklı serilerde değişmekle beraber en sıkince barsakta ve kolorektumda bulunur, bunu apendiks takip eder. Midedediğer lokalizasyonlara göre daha nadirdir(Grafik 1)(10).





**Grafik 1:** GI NEN'lerin lokalizasyona göre dağılımı (10)

Amerikan Ulusal KanserEnstitüsünün Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) programına ait analizlere göretüm karsinoid tümörlerin % 74'ü GI sistemde, %25'i bronkopulmoner sistemde lokalize olupkalan % 1'lik kısım ise vücudun diğer(over, safra kesesi, timus, testis, karaciğer, serviks, dalak, meme, larinks)organlarındagörülelebilmektedir(11).Geniş kapsamlı bir otopsi çalışmasında ise karsinoid tümör insidansı 8.4/100.000 olarak saptanmıştır. Bu vakaların % 90'ı otopsi ile tanı konan insidental olgulardır(10).

Semptomatik GEPNEN'li olgularda karın ağrısı, bulantı, kusma, kilo kaybı, melena/ hematokezya gibinonspesifik bulgular görülebilir. Bazı olgular tümör tarafından sekrete edilenhormonların neden olduğu karsinoid sendrom kliniğiyle ortaya çıkar.Karsinoid sendrom, genellikle, primertümörün karaciğere metastazı ile ilişkilidir. Bu durumda metastatik tümörün sentezlediği serotonin, 5-hidroksitriptofan, histamin gibi sekresyonlar metabolize olmadan kana karışır ve tipik karsinoid sendrom bulgularını (sulu diyare, bronkospazm, flushing vb.) ortaya çıkarır.

1963 yılında Williams ve Sadler bu tümörleri embriyolojik orijinlerine göre 3 grupta sınıflandırmıştır:

- Foregut (ön barsak): Özofagus, mide, duodenum, proksimal jejunum ve pankreas
- Midgut (orta barsak) : Distal jejunum, ileum, appendiks, çekum
- Hindgut (arka barsak): Kolon, rektum

Bu sınıflandırma ile GI NEN'lerin klinikopatolojik farklılıkları ilk defa vurgulanmıştır. Zamanla tümör gruplarının kendi içinde de biyolojik özelliklerinin oldukça farklılık göstermesinden dolayı pratikte çok fazla kabul görmemiştir(12). Örneğin ön barsakta gelişen nöroendokrin tümörler morfolojik, fonksiyonel ve biyolojik olarak birbirlerinden oldukça farklılık gösterirler.

Endokrin tümörler için yapılan ilk DSÖ sınıflaması 1980 yılında yayınlanmıştır. Bu sınıflamada çoğu nöroendokrin tümör için “karsinoid” terimi kullanılmıştır. Pankreasın vetroidin endokrin tümörleri, paragangliomalar, küçük hücreli akciğer karsinomları ve merkel hücreli deri tümörleri karsinoidlerden farklı olarak gruplandırılmıştır. 1980 DSÖ'de önerilen terminoloji, klinisyenler ve patologlar arasında bazı yanlış anlaşılmalara neden olmuştur. Nöroendokrin özellik gösteren tüm tümörlere “karsinoid tümör” tanısı konulması ve klinisyenlerin bu tümörlerin karsinoid sendroma yol açan tümörler olarak algılaması başlıca anlaşmazlıklardan birisi olmuştur. Sonraki çalışmalarda nöroendokrin tümörlerin heterojenitelerine daha fazla vurgu yapılmıştır. Bu süreçte ortaya çıkan bazı gereksinimler sonucunda DSÖ 2000 yılında yeni bir endokrin tümör sınıflaması getirmiştir. Yeni sınıflamada klinik ve patolojik parametreler (tümör boyutu, anjioinvazyon, proliferatif aktivite, metastaz varlığı ve invazyon derinliği ) birlikte kullanılmıştır. GEPNEN'ler için nöroendokrin tümör ve nöroendokrin karsinom terimleri getirilmiştir(13).

### ***DSÖ 2000 sınıflamasında GEP NEN'ler***

- Benign davranış gösteren ya da malignite potansiyeli belli olmayanlar; iyi diferansiye nöroendokrin tümör,
- Düşük derecede malignitepotansiyeli olanlar; iyi diferansiye nöroendokrin karsinom,
- Yüksek dereceli malignite potansiyeli gösterenler; az diferansiye nöroendokrinkarsinom şeklinde isimlendirilmiştir.

Karsinoid tümör terimi terminolojiden tamamen çıkarılmamış olup GI NEN'lerde “karsinoid” terimi iyi diferansiye nöroendokrin tümörle, “malign karsinoid” terimi ise nöroendokrin karsinom ile eşanlamlı olarak kullanılmıştır. Klinisyenler arasında bu sınıflamanın klinik seyirdeki yeterliliği sorgulanmıştır. DSÖ 2000 sınıflamasında bulunan en önemli sınırlayıcı faktör tam değerlendirilmenin sadece cerrahi rezeksiyon materyallerinde yapılabilmesidir(14).

Bunun üzerine 2006 yılında Avrupa Nöroendokrin Tümör Topluluğu (European Neuroendocrin Tumor Society; ENETS) organ spesifik klinikopatolojik farklılıkların olabileceğini ve NET'lerin malign potansiyelinin göz ardı edilmemesi gerektiğini savunarak yeni bir derecelendirme sistemi ve organ spesifik evreleme sistemi oluşturmuştur. Bu sistem ile cerrahi rezeksiyona gerek kalmadan küçük biyopsilerde ve sitolojik materyallerde tümör derecesi belirlenirken tümör evrelemesi radyolojik ve klinik bulgular ile yapılabilmektedir. DSÖ;2010 yılında ENETS tarafından ortaya konan evreleme ve derecelendirme sistemi ile büyük oranda örtüşen yeni bir NET sınıflaması yayınlamıştır. Yıllara göre GEP NEN DSÖ sınıflaması Tablo2'de özetlenmiştir.

DSÖ 2010 NEN sınıflamasında mitoz sayısı ve Ki-67 proliferasyon indeksi değerlendirilerek NEN'ler; Grade 1 (G1), Grade 2 (G2), Grade 3 (G3/NEK) şeklinde derecelendirilmiştir (Tablo3). Mitoz sayısı ve Ki-67 proliferasyon indeksi arasında farklılık var ise yüksek miktarda olanın göz önünde bulundurulması önerilmektedir(15,16).

**Tablo2:**DSÖ 2010 GEPNEN sınıflanmasının daha önceki DSÖsınıflanmaları ile karşılaştırılması

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
i. Karsinoid	1. İyi differansiye endokrin tümör (İDET) 2. İyi differansiye endokrin karsinom (İDEK) 3. Az differansiye endokrin karsinom/ küçük hücreli karsinoma (PDEK)	1. Nöroendokrin Tümör (NET) G1 (karsinoid) 2. NET G2 3. Nöroendokrin karsinom(NEK) (NET G3) -Büyük hücreli tip -Küçük hücreli tip
ii. Mucokarsinoid	4. Mikst ekzokrin-endokrin karsinom (MMEK)	4. Mikst adeno-nöroendokrin karsinom (MANEK)
iii. Mikst form karsinoid-adenokarsinom		
iv. Psödötümör lezyonlar	5. Tümör benzeri lezyonlar	5. Hiperplastik ve preneoplastik lezyonlar

**Tablo3:**DSÖ 2010 GEP NEN derecelendirmesi

DERECE "GRADE"	Mitoz Sayısı / 10 BBA	Ki-67 indeksi (%)
NET –G1	< 2	≤2
NET –G2	2-20	3-20
NET –G3 (NEK)	> 20	> 20

DSÖ ve ENETS sınıflamaları arasında bazı farklılıklar bulunmaktadır. DSÖsınıflamasında mitotik indeksi belirlemek için 40'lıkbüyük büyütme alanında (BBA) mitozsayısının yüksek olduğu en az 50 alan gerekmekte olupsonuç olarak 10BBA'daki mitotikindeks verilir. ENETS'te mitotik indeksi belirlemek için 40 alan yeterlidir. Ki-67 indeksi ise DSÖ sınıflamasında 500-2000 tümör hücresinde, en yoğun boyanmanın (hot spots) izlendiği alanlardabelirlenmekte olup ENETS derecelendirme sisteminde sayım için en az 2000 tümörhücresi gerekmektedir. Bu iki sınıflama arasında apendiks ve pankreas tümörlerinde TNM evrelemesinde de farklılıklar mevcuttur(15).

## **2.5.Gastrointestinal Nöroendokrin Neoplazilerin Genel Histopatolojik Özellikleri**

GI NEN'lerin histolojik özellikleri anatomik lokalizasyona göre farklılık gösterse de karakteristik histopatolojik özellikler benzerdir. Genel olarak NET'ler (G1-G2 NET) makroskopik olarak gri-beyaz renkte nodüler ya da polipoid gelişim gösteren solid tümörlerdir. Yüzeyde mukoza çoğunlukla intakt olup fokal ülserasyonizlenebilmektedir. NEK'ler (G3 NET) genellikle büyük, yüzeyi ülser kitlelerdir. Mikroskopik olarak G1-G2 NET'lerde tümör hücreleri, oval-yuvarlak nükleuslu, tuz-biber kromatinli ve eozinofilik granüler sitoplazmalıdır. Tümör kümeleri trabeküler, insuler ya da tabaka benzeri patern gösterir. NEK'ler ise büyük hücreli ve küçük hücreli karsinomlar olarak sınıflandırılırlar(16). Küçük hücreli karsinomlar küçük, dar sitoplazmalı, yuvarlak ovoid ya da iğsi hücrelerden oluşur ve tabaka tarzında gelişim paterni gösterirler. Nükleuslarında granüler kromatin görülür ve nükleol belirginliği genellikle yoktur. Büyük hücreli karsinomlarda ise orta-büyük boyutlu tümör hücreleri, büyük atipik nükleus ve belirgin nükleol izlenir. Mikst Adeno-Nöroendokrin Karsinomlarda (MANEK) aynı tümör içinde adenokarsinom ve nöroendokrin komponentin her birinin tümörüne az %30'unu oluşturması gerekmektedir(17). Skuamöz hücreli karsinomlarında özofagus ve duodenum NEK'lerine eşlik ettiği bildirilmiştir(18,19).

## **2.6.Genel IHK'sal Nöroendokrin Belirteçler**

NEN'lerin histolojik tanısı genel IHK'sal nöroendokrin belirteçlerle gösterilmektedir(20). Genel nöroendokrin belirteçler kromogranin, sinaptofizin, PGP 9.5, NCAM/CD56 ve NSE'dir. Kromogranin A ve sinaptofizin pozitifliği çoğu endokrin kökenli neoplastik hücrede görülmektedir. Kromogranin A, NEN'lerde önemli bir belirteç olup NET'lerde güçlü ve yaygın boyanırken NEK'lerde zayıf boyanmakta ya da hiç boyanmamaktadır(15,21).

## 2.7.Gastrointestinal Nöroendokrin Neoplaziler

### 2.7.1.Özofagus Nöroendokrin Tümörleri

Oldukça nadir tümörlerdir. GI NEN'lerinin %0,05'ini oluştururlar(21).Çoğunlukla özofagusun alt 1/2'sinde yerleşim gösterirler. Erkeklerde kadınlara oranla 6 kat daha fazla görülürler. Görülme yaşı oldukça değişkendir, genellikle 6 ve 7. dekada olup yaş aralığı 30-82'dir(23). Hormonal sendroma yol açmazlar. Genellikle saptanırlar. Disfaji, kilo kaybı, göğüs ağrısına neden olabilirler.Özofagus NET, NEK ve MANEK'lerine eşlik eden Barrett özofagusu bildirilmiştir(24).

**NET G1:** Küçük, polipoid lezyonlardır. Ülser görülmez. Genellikle saptanırlar. Barrett özofagusu ve adenokarsinoma eşlik edebilirler. Kromogranin A ve sinaptofizin güçlü boyanma gösterir.

**NET G2:** Daha sık görülür. Literatürde büyük, malign, ülserle lezyona eşlik eden invaziv ve senkron metastaz yapan karsinoidler bildirilmiştir(25).

**NEK:**Özofagusun en sık görülen endokrin tümörüdür. Tanı anında genellikle 5cm'in üzerindedirler. Histopatolojik ve IHK'sal olarak akciğer küçük hücreli karsinomuna benzerler. Prognoz oldukça kötüsakalım yaklaşık olarak 3 aydır.

Büyük hücreli NEK'ler solid ve asiner yapıların eşlik ettiği organoid patern sergileyen fokal nekroz ve yüksek mitotik aktivite gösteren G3 sınıfı neoplazmlardır. IHK'sal olarak kromogranin A, sinaptofizin ve NSE pozitifdir.

Özofagusun küçük hücreli NEK'leri histolojik ve IHK'sal olarak akciğerden ayırt edilemez. Arjirofil granüller, Grimelius boyası ile KDKV'ler elektron mikroskopu ile gösterilebilir. IHK'sal olarak kromogranin A, sinaptofizin, NCAM1/CD56 ve NSE ile pozitifdir. Çoğu hastada tiroid transkripsiyon faktör 1 (TTF-1) pozitifliği de bildirilmiştir(23).

**MANEK:** oldukça nadirdir. Bazı MANEK'lerde Barrett özofagusu zemininde gelişmiş adenokarsinom ile birlikte gösterebilir(26). Çok nadiren skuamöz hücreli karsinom eşlik edebilir. Prognoz etkisi yoktur, prognozu adenokarsinom komponenti belirler.

### ***Özofagus NEN TNM sınıflaması:***

Primer Tümör (T)

**Tx** :Primer tümörün belirlenememesi/değerlendirilmemiş olması

**T0** : Primer tümör bulgusu yok

**Tis** : Karsinoma in situ

**T1** : Tümörün lamina propria ya da submukoza invazyonu

**T1a** : Tümörün lamina propria ya da muskularis mukoza invazyonu

**T1b** : Tümörün submukoza invazyonu

**T2** : Tümörün muskularis propria invazyonu

**T3** : Tümörün adventisya invazyonu

**T4** :Tümörün komşu yapıları invazyonu

**T4a** : Tümörün plevra, perikard ya da diafram invazyonu

**T4b** :Tümörün aort, vertebra korpusu ve trakea gibi başka komşu dokulara invazyonu

### ***Bölgesel Lenf Nodları (N)***

**Nx** :Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi

**N0** : Bölgesel lenf nodu metastazı yok

**N1** : Bölgesel lenf nodu metastazı var

### ***Uzak metastaz (M)***

**Mx** :Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi

**M0** :Uzak metastaz yok

**M1** :Uzak metastaz var

## 2.7.2.Mide Nöroendokrin Neoplazileri

GI sistem NEN'lerinin %2-4'lük kısmını oluşturlar(22).Midede üç farklı tip NET tanımlanmıştır.

### **Tip I Gastrik NET:**

Midedeki tüm NEN'lerin %74'ünü oluşturur. Otoimmün kronik atrofik gastrit ile ilişkilidir. Ortalama görülme yaşı 63 olup kadınlarda görülme oranı erkeklere göre (K/E: 2,5) daha sıktır(27). Küçük, multifokal, yuvarlak, geniş tabanlı polipoid görünümde mukozal tümörlerdir, genellikle 0,5-1 cm boyutlarında, multifokal ve multisentriktir. Çoğunlukla korpusta yer alır ve asemptomatiklerdir. Bu tümörler iyi diferansiye, mukoza ve submukozal lokalize enterokromafin benzeri (ECL) hücre kümelerinden oluşmaktadır. Korpus mukozasında bulunan parietal hücrelerin otoimmün olarak zarar görmesi sonucunda, parietal hücre sayısında azalma yanı sıra, intrinsik faktörün üretiminde ve B12 vitaminin emiliminde azalma ve aklorhidri oluşur. Antral Ghücreleri buna yanıt olarak gastrin üretmek için stimüle olur ve persistan hipergastrinemi meydana gelir. Hipergastrinemi ile beraber korpustaki gastrin, ECL hücrelerinin çoğalmasını uyardığı, böylece diffüz veya mikronodüler ECL hücre hiperplazisi gibi öncü lezyonların geliştiği düşünülmektedir(28). Ayrıca tümörde TGF $\alpha$ , bFGF ve bcl2 gibi büyüme faktörlerinin saptanması bu tümörlerin gelişiminde, hipergastrinemiden başka faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir(29). Genellikle hormonal sendroma yol açmazlar. Bazı tümörler serotonin, gastrin, somatostatin, pankreatik polipeptit ve alfa hCG eksprese edebilir. Çok nadiren ECL hücreli tümörler histamin ve 5 hidroksitriptofan salgılayıp, karaciğer metastazı yaparak atipik karsinoid sendroma yol açabilir. Bu tümörlerin prognozu iyidir.

### **Tip II Gastrik NET:**

Zollinger Ellison Sendromu (ZES) ve otozomal dominant geçişli hereditör bir hastalık olan Multipl Endokrin Neoplazi tip I (MEN I) ile ilişkilidir. Tüm gastrik NEN'lerin %6'sını oluşturur. Tip II mide NET her iki cinste eşit olarak



görülür, ortalama görülme yaşı 50'dir(27). Çoğunlukla korpusta yerleşim gösterentümörler genellikle multifokaldır. Çapları 1,5 cm'den küçüktür.Hipergastrineminin tetiklediği ECL hücre hiperplazisi ve tümörleri görülebilir.Genetik incelemelerde 11q13 kromozomundaki MEN I geninde mutasyon tespit edilmiş olup bunun gastrinoma ile ilişkili hipergastrinemiye, hipergastrineminin ise Tip II mide NET gelişimine sebep olduğu düşünülmektedir(30).

### **Tip III NET:**

Bu tümörler MEN I ya da kronik atrofik gastrit ile ilişkili olmayıp sporadikolarak görülür. Tüm gastrik NEN'lerin %13'ünü oluşturur. Ortalama yaş 55'dir.Erkeklerde (E/K:2,8) daha sıktır(27). Midede özel bir yerleşim yeri yoktur ve çoğunlukla soliterdir. Vakaların 1/3'ünde tanı anında lezyon boyutu 2cm'nin üzerindedir. Gastrin veya serotonin salgılayan hücreler nadirdir. Klinikolarak obstruksiyon, kanama, ağrı gibi kitle etkileri ile ortaya çıkabileceği gibi atipik karsinoid sendroma da sebep olabilir. İki cm'den büyük tümörler demuskularis propria ve damar invazyonu ile beraber metastaz beklenir. Bu tümörler % 80 agresif seyirlidir. Cerrahi tedavi sonrasında hastaların %71'inde lenf nodu metastazı saptanmıştır(31).

### **MANEK ve NEK:**

Midede MANEK ve NEK oldukça nadirdir. Tümörün mikstolarak tanımlanabilmesi için aynı tümör içinde glandüler ve endokrin komponentin her birinin tümörün en az %30'unu oluşturması gerekmektedir.MANEK'lerde sinaptofizin pozitifliği izlenirken kromogranin çoğunlukla negatiftir.Bu tümörler pür nöroendokrin tümörlere göre daha agresif seyirlidir. Prognozu adenokarsinom komponenti belirler. Gastrik karsinom gibi tedavi edilir.Hastaların 3/4'ü ilk yıl içinde yaygın metastaza bağlı olarak kaybedilir(32).

### **Mide NEN TNM sınıflaması:**

Primer tümör (T)

**Tx** :Primer tümörün belirlenememesi/değerlendirilmemiş olması

**T0** : Primer tümör bulgusu yok

**Tis** : Karsinoma in situ (<0,5 mm)

**T1** : Tümör mukozaya sınırlı 0,5-1 cm ya da submukoza'da 1 cm'den küçük

**T2** : Tümör muskularis porpria ya da 1 cm'den büyük

**T3** : Tümörün subseroza invazyonu

**T4** : Seroza perforasyonu, komşu yapı invazyonu

Bölgesel Lenf Nodları (N)

**Nx** :Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi

**N0** : Bölgesel lenf nodu mestastazı yok

**N1** : Bölgesel lenf nodu mestastazı var

Uzak Metastaz (M)

**Mx** :Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi

**M0** :Uzak metastaz yok

**M1** :Uzak metastaz var

### **2.7.3.Duodenum ve Proksimal Jejenum Nöroendokrin Neoplazileri**

Duodenum ve proksimal jejenum NEN'leri, GI NEN'lerin % 5,7-7,9'unu oluşturur. Jejunal neoplazmlar tüm NEN'lerin sadece %1'ni oluşturmaktadır(33).Erkeklerde daha sık görülür (E/K: 1.5/1) ve ortalama görülme yaşı 59'dur(34).İnce barsaktan köken alan NET'ler 5 gruba ayrılır(35):

1. Gastrin üreten NET (G hücreli) (%62)
2. Somatostatin üreten NET (%18-21)
3. Gangliositik paraganglioma (%9)
4. Tanımlanmamış (undefined) neoplazm (%5,6)
5. Pankreatik polipeptid (PP) üreten NET (%1,8)

### **1- Gastrin üreten NET (G hücreli NET):**

Gastrin üreten NET'ler ince barsak NEN'lerinin en büyük grubunu oluşturur. Sporadik, MEN I ile ilişkili ya da ZES ile birlikte olabilir(36). Tümörler en sık duodenum'un 1.k kısmında yerleşir ve genellikle 1 cm'den küçüktür. Bu tümörler IHK'sal olarak kromogranin A ve gastrin pozitifdir. Ayrıca somatostatin reseptörü (SSTR2A-SSTR5) pozitifliği görülebilir(37). MEN I ilişkili gastrinomalarda multipl tümör odakları bulunabilir(38). Tanı sırasında tümör çapı genellikle 1 cm'nin altında olmasına rağmen bu hastaların %30'unda lenf nodu metastazı ve büyük çoğunluğunda lenfovasküler invazyon saptanır(39).

### **2- Somatostatin üreten NET:**

Duodenal NEN'lerin %20'sini oluşturur. En sık papillavateride yerleşir. Somatostatin üreten NET'lerde tipik olarak glandüler patern görülür ve psammom cisimcikleri izlenebilir. IHK'sal olarak sinaptofizin pozitif, kromogranin A ise vakaların %50'sinde pozitifdir. Ayrıca SSTR pozitifliği de bildirilmiştir. Pankreasın tersine somatostatin salgılanmasına bağlı sendromik bulgular (diabetes mellitus, kolelitiazis, ishal) duodenal NEN'lerde beklenen bir bulgu değildir. Muskularis propriayı invaze eden tümörlerde büyük oranda paraduodenal lenf nodu metastazı mevcuttur(35).

### **3- Gangliositik Paraganglioma:**

Bu neoplazmlar nöroendokrin hücre, schwannian differansiyasyon gösteren işçi görünümünde hücre ve ganglion hücrelerinden oluşan trifazik hücre sendifferansiyasyon gösterirler(40). Ortalama çapları 1,7 cm'dir ve duodenal lümenepolipoid büyüme

izlenir. Çoğunlukla papilla vateride lokalizedir(41).IHK'sal olarak nöroendokrin hücrelerde pansitokeratin, sinaptofizince kromogranin A ile pozitif boyanma izlenirken, işsi hücrelerde S-100ekspresyonu saptanır. Ayrıca somatostatin, pankreatik polipeptit(PP)ekspresyonu da görülebilir(42).

#### **2.7.4.Distal Jejenum ve İleum Nöroendokrin Neoplazileri**

GI NEN'lerin ağırlıklı olarak gelişim yeri ince barsaktır. Tüm Gİ NEN'lerin%44,7'sini oluşturmaktadır. %49,9'u ileumdan kaynaklanmaktadır(43). Kadın ve erkeklerde görülme sıklığı eşit olup 3-10. dekadlar arasında siktir ve6.dekadda pik yapar. Jejeno-ilealNEN'li olguların %25-30'unda multipl tümör odağı (2-100) izlenebilir(44).Çoğu olguda tanı aşamasında tümör boyutu 2 cm'den büyük olup, muskularispropriyayı invaze etmiştir ve bölgesel lenf nodu tutulumu mevcuttur. İleal EChücreli NEN'leri Masson Fontana ile reaksiyon verirkenIHK'sal olarak sinaptofizince ve kromogranin A ile güçlü boyanmaizlenmektedir. İleal EC hücre NEN'lerinin metastazlarında CDX-2 ve membranöz SSTR2A ekspresyonu görülmektedir. Ayrıca tümör hücrelerindegalektin-4 ve COX-2ekspresyonu saptanabilir(45,46). Bölgesel lenf nodumetastazına ek olarak %20 olguda karaciğer metastazı mevcuttur ki budurumda "karsinoid sendrom" ortaya çıkabilir(47).

#### **İnce barsak NEN TNM sınıflaması:**

##### ***Primer tümör (T)***

**Tx** :Primer tümörün belirlenmemesi/değerlendirilmemiş olması

**T0** : Primer tümör bulgusu yok

**T1** : Tümörün lamina propria ya da submukoza invazyonu ( Tümör <1 cm)

**T2** : Tümörün muskularis propria invazyonu ya da 1cm'den büyük olması

**T3** :Jejenal ya da ileal tümörlerde subseroza

Ampullar ya da duodenal tümörlerde pankreas ya da retroperitonda tümör görülmesi

**T4** : Tümör perforesyonu visseral periton (seroza) ya da komşu doku invazyonu

### ***Bölgesel Lenf Nodları (N)***

**Nx** : Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi

**N0** : Bölgesel lenf nodu metastazı yok

**N1** : Bölgesel lenf nodu metastazı var

### ***Uzak Metastaz (M)***

**Mx** :Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi

**M0** : Uzak metastaz yok

**M1** :Uzak metastaz var

### **2.7.5.Apendiks Nöroendokrin Neoplazileri**

NEN'ler tüm apendisyel neoplazmların %50-77'sini, Gİ NEN'lerin %19'unu oluşturmaktadır(48). Ortalama görülme yaşı 32-43'dür, nadiren çocuklarda da görülebilir.Kadınlarda daha sıktır. Genellikle semptom vermezler ve genellikle apendiks tipinde yerleşim gösterirler. Çok az hastada apendiks lümenitıkayıp apendisit kliniği ile prezente olabilir. Çoğunlukla apendisit nedeni ile opere edilen hastalarda apendektomi materyalinde tesadüfen saptanır. Prognozu ileumNEN'lerinden daha iyidir(49).Neredeyse tüm olgularda tümör muskularis propriayı invaze ederek mezoapendikse ulaşır, buna rağmen tümör çapı 2,5 cm olana kadar bölgesel lenf nodu metastazı beklenmez. Serotonin, substance P ve CDX-2 pozitifliği görülür(50).

Tümörlerin çoğu EC hücreli olup, serotonin üretirken daha az oranda glukagon benzeri peptid, PP/PPY üretirler. Karaciğer metastazı yapmadığı için karsinoid sendrom çok nadirdir. NEK ve MANEK oldukça az görülür. Çok nadir olarak ortaya çıkan ve kötü prognozlu klinik seyir gösteren MANEK tipi, goblet hücreli karsinoidler ile tübüler karsinoid ayırımı yapılmalıdır(49). Apendiks NEN'leri ve özellikleri Tablo 4'de özetlenmiştir.

**Tablo 4:** ApendiksinNEN'lerinin tipleri ve karakterleri(50)

Tip	Subtip	Karakteri
NET	EC hücreli NET	En sık görülen tip Serotonin, substance P, S-100 Musküler, perinöral ve vasküler invazyon Periton invazyonu Sinaptofizin, kromogranin A pozitif CDX-2 genellikle negatif
	L hücreli NET	Sıklığı daha az Glukagon benzeri peptid, PP/PYY Tübüler ve trabeküler patem Çoğunlukla 2-3 mm çapında
	Tubuler karsinoid	Genç yaşlarda sık (ortalama yaş 29) Küçük tübüller içinde müsin vardır ancak müsin içinde hücre grubu yok Glukagon ve serotonin S-100 negatif
MANEK	Goblet hücreli karsinoid	Yaşlılarda daha sık (ortalama yaş 52) Müsin Serotonin, somatostatin ve karsinoembriyonik antijen (CEA)
NEK	Küçük hücreli NEK	Oldukça nadir Adenokarsinomlara eşlik eder

**Apendiks NEN TNM sınıflaması:**

***Primer Tümör (T)***

**TX** :Primer tümör değerlendirilemedi.

**T0** :Primer tümör yok

**T1** :Tümör 2cm ya da daha küçük

**T1a** : Tümör 1 cm veya daha küçük

**T1b** : Tümör >1-2 cm

**T2** : Tümör >2-4 cm ya da çekuma uzanmış

**T3** : Tümör 4 cm'den büyük ya da ileuma uzanmış

**T4** : Tümör periton perforasyonu ya da komşu organ ya da doku invazyonu(abdominal duvar ya da kas)

### ***Bölgesel Lenf Nodları (N)***

**Nx** :Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi

**N0** :Bölgesel lenf nodu metastazı yok

**N1** :Bölgesel lenf nodu metastazı var

### ***Uzak Metastaz (M)***

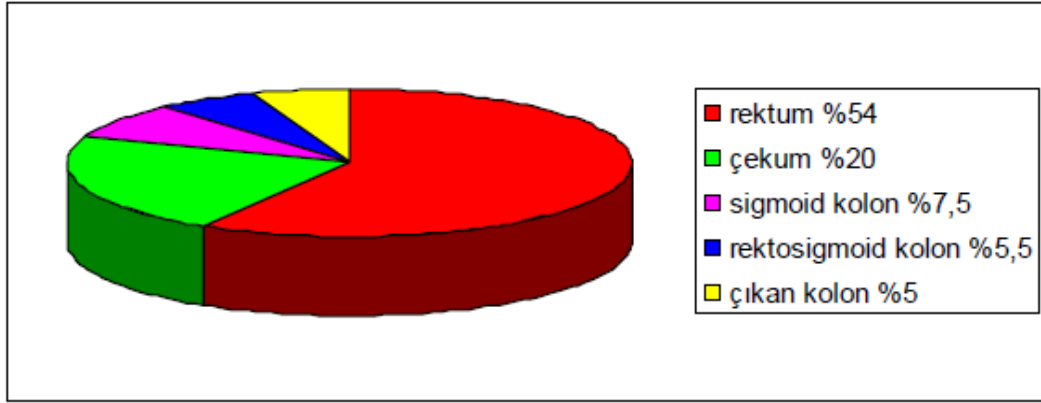
**Mx** :Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi

**M0** :Uzak metastaz yok

**M1** :Uzak metastaz var

## **2.7.6.Kolon-Rektum Nöroendokrin Neoplazileri**

Tüm kolorektal neoplazilerinin %0,4'ünü oluşturur. Kolon NEN'leridirken, rektum NEN'leri tüm GI NEN'lerinin %20'sini oluşturur(51). Ortalama5. ve 6. dekatta görülür, kadın ve erkekte görülme sıklığı eşittir(52). Çocuklarda oldukça nadirdir. Tüm GI NEN'lerin, %8'i çekum ve transvers kolon(midgut), %27'si inen kolon ve rektosigmoid (hindgut) yerleşimlidir (22,53).Kolorektal NEN'lerin çoğunluğu rektumda görülmektedir (Grafik 2) (21). Çoğu kolorektal NEN'de Ülseratif kolitve Crohn hastalığı bildirilmiştir. Bu olgularda inflamatuvar barsak hastalığı nedeniyle ameliyat sonrasında tümörler tesadüfen bulunmuştur(54).



**Grafik 2:** Kolorektal NEN'lerin lokalizasyona göre dağılımı (21)

Midgut yerleşimli NEN'ler EC hücreli olup serotonin üretirken, hindgut yerleşimli NEN'ler L hücrelidir ve glukagon benzeri peptid ile PP/PYY üretirler. Kolonik "EC hücreli serotonin üreten NET"ler histolojik, sitokimyasal yapısal olarak jejunum-ileal EC hücreli serotonin üreten NET'lere benzer. L hücreli NET'ler ağırlıklı olarak trabeküler patern sergilerler(55). Kolorektal NEN'lerde çok az miktarda nekroz mevcuttur. IHK'sal olarak kolorektal NEN'lerde kromogranin A, sinaptofizin, NCAM1/CD56 ve çoğu peptid hormon boyanmaktadır. Ayrıca çoğu midgut yerleşimli NET'lerde CDX-2 pozitifliği mevcut iken hindgut NET'lerde CDX-2 pozitifliği nadirdir(56).

Kolorektal NEK'ler akciğerin büyük hücreli ve küçük hücreli NEK'lerine büyük benzerlik gösterirler(57). Bu bölgede NEK'ler genellikle sağ kolonda yerleşim göstermekte ve sıklıkla minör komponent olarak adenom veya adenokarsinom ile birlikte bulunurken NET'lerinde genellikle bu birliktelik izlenmemektedir(58). Kolon ve rektumda %75 oranında büyük hücreli tip NEK görülmektedir. IHK'sal olarak ikinöroendokrin belirteç (sinaptofizin, kromogranin A, CD56) ile diffüz pozitif boyanma büyük hücreli NEK tanısı koydurmaktadır. Ayrıca CDX-2 ekspresyonu genellikle görülürken TTF-1 negatiftir(59). Küçük hücreli NEK'ler %25 oranında görülmektedir. Bu tümörlerde yaygın nekroz görülür(58). Tipik olarak IHK ile kromogranin A, sinaptofizin ve CD56 boyaları NET'lere oranla daha az boyanma göstermektedir. CDX-2 pozitifliği görülebilir(60). Bunun yanısıra küçük hücreli NEK'lerin bazılarında TTF-1 ekspresyonu saptanmıştır(59).



**Kolon NEN TNM sınıflaması:**

***Primer tümör (T)***

- Tx** :Primer tümörün belirlenememesi/değerlendirilmemiş olması
- T0** :Primer tümör bulgusu yok
- T1** :Tümör lamina propriada ya da submukozada ve  $\leq 2$  cm
- T1a** :Tümör  $\leq 1$  cm
- T1b** :Tümör 1 cm'den büyük ama 2 cm'den küçük
- T2** :Tümörün muskularis propria invazyonu ya da  $> 2$  cm
- T3** :Tümör subserozada ya da non-peritonize perikolik ya da perirektal dokuda
- T4** :Tümörün periton perforasyonu ya da komşu organ invazyonu

***Bölgesel Lenf Nodları (N)***

- Nx** :Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi
- N0** :Bölgesel lenf nodu mestastazı yok
- N1** :Bölgesel lenf nodu mestastazı var

***Uzak Metastaz (M)***

- Mx** : Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi
- M0** : Uzak metastaz yok
- M1** : Uzak metastaz var

**2.7.7.Pankreasın Nöroendokrin Neoplazileri**

NEN'ler oldukça nadir tümörlerdir ve tüm pankreas tümörlerinin %1-2'sini oluşturmaktadır. Otopsi serilerinde ise görülme oranı %0,5-1,5arasındadır. Çok semptom vermesinden dolayı insidansı yılda 5:1.000.000'dir(61). Her yaşta görülebilir ancak çocuklarda oldukça nadirdir. Görülme yaşı30-60 yaş arasındadır

veortalama görülme yaşı 50'dir(62). Yüksek derecelipankreatik NEK'ler tüm pankreatik karsinomların %1'den daha azını, tümpankreatik NEN'lerin %2-3'nü oluşturmaktadır(61). Genellikle etiyojide sigaraiçimi suçlanmaktadır (63). Pankreatik NET'lerin bir kısmı fonksiyonel özelliktedir. Bu tümörler endokrinpankreas özgün olan (insulin, glukagon, somatostatin) ya da özgünolmayan[gastrin, vazoaktif intestinal peptid (VIP), büyüme hormonusalgılatıcı faktör (GHRH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH)] hormonlarüretebilirler. Çoğu pankreatik NET sporadik olmakla birlikte NF 1, Von HippelLindau (VHL) ve MEN I gibi hastalıklarla birlikte de ortaya çıkabilmektedir(64).

**İnsülinoma:** Adacık tümörlerinin %60'nı oluşturmaktadır. Ortalama 0,5-2cm çapında olup %90'ı benign davranış sergilemektedir ancak %8-10'u 2cm'den büyüktür ve malign davranışlıdır(61,64).İnsülinomalar %4-7 hastada MEN I ve çok nadir olarak da NF I ilişkilidir(65,66).İnsülinhipersekresyonuna ve hipoglisemiye bağlı nöroglikopeni ve adrenerjiksemptomların gelişimi ile karakterize bir kliniğe yol açar. Nöroglikopeniye bağlı semptomlar; başağrısı, letarji, baş dönmesi, çift görme, görme bulanıklığı, amnezi olaraközetlenebilir. Nöroglikopeni sonucu nöbetler, koma ve kalıcı nörolojik defisit gelişebilir. Katekolamin cevabına bağlı bulgu ve semptomlar; titreme,terleme, çarpıntı, anksiyete, bulantı ve açlık hissi olarak özetlenebilir(67). Tanı anında %60-70 oranında lenf nodu ve karaciğer metastazı saptanmaktadır(68,69).

**Gastrinoma:** Genelde malign seyirli bir tümördür ve olguların %22-50 siMEN I sendromunun bir parçasıdır(70,71). Çoğunlukla 2 cm çapında oluppankreas başı yerleşimli soliter lezyon olarak izlenir. Lenf nodu ve karaciğermetastaz riski tümör boyutu ile artış göstermektedir(72).

**Glukagonoma:** Pankreasın alfa hücrelerinden kaynaklanan,nadirdörülen, yavaş büyüyen tümörlerdir. Genellikle 3-7 cm çapında ve pankreaskuyruğunda oluşan büyük soliter lezyonlardır(61,68). Üretilen glukagon ile nekrolitikmigratuar eritem, bozulmuş glikoz intoleransı, anemi ve kilo kaybı ile gidensendrom oluşturmaktadır.

En karakteristik lezyonu“nekrotik migratuvar eritem”olarak tanımlanan deri lezyonudur(73).

**VİPoma:**Pankreas kuyruğunda büyük ve tek bir tümörolarak izlenir ve genellikle tanı anında %60-80 oranında lenf nodu ve karaciğer metastazı saptanmaktadır(74). VIP sekresyonu sulu diyare,hipokalemi, hipoklorhidria ve asidozise (Verner-Morrison Sendromu) sebep olmaktadır. Erişkinlerde tümör pankreasta lokalize iken çocuklardaekstrapankreatik yerleşimli olup ganglionöroma olarak kendini göstermektedir(73).

**Somatostatinoma:**Bu tümörler pankreasta oldukça nadir olup yaklaşık %50'si malign karakterlidir(75). Hastalar somatostatinin oluşturduğu inhibitör semptomlarla prezente olur. Somatostatin sendromu; diabetes mellitus (DM), kolesistolithiazis, steatore, hazımsızlık, hipoklorhidri ve anemi ile karakterlidir(76).

**Nadir fonksiyonel pankreatik NET'ler:**Bu grup içerisinde Cushing sendromuna sebep olan ve ACTH üretenNET, akromegaliye sebep olan ve GHRH üreten NET, diyareyesebep olan ve kalsitonin üreten NETile karsinoid sendroma sebep olanve serotonin üreten NET'ler yer almaktadır (77-81). Bu tümörler soliter ve büyük olup genellikle karaciğer ve lenf nodu metastazı ile saptanırlar. Prognozları oldukça kötüdür(82).

**Fonksiyonel olmayan pankreatik NET'ler:**Bu gruptaki tümörler genellikle 5-6 cmçapında olup sıklıkla malign özelliindedir(83). Son zamanlarda modern görüntüleme teknikleri nedeniyle dahaküçük tümörler de tespit edilebilmektedir(84). Bu tümörler semptomatik boyuta geldiklerinde komşu organ invazyonu ve metastazların ortaya çıkmasıyla tespit edilmektedir. Tümörler çoğunlukla pankreas başında lokalize olup kolestaz bulgularına sebep olmaktadır. İHK'sal olarak çeşitli hormonlareksprese edebilirler(85). Glukagon üreten NET'ler makroskopik olarak kistikdeğişiklikler gösterebilmektedir. Serotonin üreten NET'ler karakteristik

olarak sklerotik stromada trabeküler patern oluşturmaktadır. Pankreatik duktus tıkanarak obstrüksiyona sebep olabilmektedir(86,87). Nonfonksiyonel pankreatik NET'lerin tanısında IHK'sal olarak kromogranin A ile diffüz, sinaptofizin ile fokal boyanma izlenir. Ayrıca PGP 9,5 ve NCAM1/CD56 ekspres ederler(88). CDX-2 ekspresyonu görülmektedir ancak pankreas orjinine spesifik değildir (89).

**Pankreatik nöroendokrin mikroadenom:** Tek odak olarak izlenen, 5 mm'den küçük tümörlerdir. Genellikle tesadüfen otopsi serilerinde ya da kronik pankreatit nedeniyle rezeksiyon spesmenlerinde saptanmaktadır. Histolojik olarak trabeküler patern sergiler ve genellikle glukagon ekspres eder(90).

#### **Pankreas NEN TNM sınıflaması:**

##### ***Primer Tümör (T)***

**Tx** : Primer tümörün belirlenmemesi/değerlendirilmemiş olması

**T0** : Primer tümör bulgusu yok

**Tis** : Karsinoma in situ PanIN-3

**T1** : <2cm pankreasa sınırlı tümör

**T2** : 2-4cm pankreasta sınırlı tümör

**T3** : Peripankreatik yayılım var ancak vasküler invazyon yok

**T4** : Vasküler invazyon varlığı (trunkus çöliyakus, süperior mezenterik arter)

##### ***Bölgesel Lenf Nodları (N)***

**Nx** : Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi

**N0** : Bölgesel lenf nodu metastazı yok

**N1** : Bölgesel lenf nodu metastazı var

### ***Uzak Metastaz (M)***

**Mx** : Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi

**M0** : Uzak metastaz yok

**M1** : Uzak metastaz var

## **2.8.Radyolojik Görüntüleme ve Nükleer Tıp Yöntemleri ile Tanı**

NEN'lerin batın içindeki lenf nodu metastazlarını saptamada ve tümörlerin yerlerini belirlemede bilgisayarlı tomografi ile manyetik rezonans görüntüleme kullanılır. Karaciğer metastazlarının tespiti ve solid organlardaki tümörlerin lokalizasyonu için öncelikle kullanılan ultrasonografik inceleme basit, ucuz, kolay ve hasta başında uygulanabilen duyarlı bir metoddur. Ayrıca mide, ince barsak veya kolorektal yerleşimli NEN'ler gastroskopi ya da rektoskopi ile saptanıp örneklenebilirler(91,92).

GEP NEN'lerin SSRT'lerini eksprese ettiğinin 1987 yılında Reubi tarafından gösterilmesinin ardından bu tümörler somatostatin reseptör sintigrafisi (SRS) ile de görüntülenmeye başlanmıştır(93).

Pozitron emisyon tomografisi (PET) tümörlü dokunun canlılık, proliferatif aktivite gibi özelliklerine bağlı olarak metabolik görüntülemeyi gerçekleştirir. Flor-18-florodeoksiglukoz (F-18-FDG) dünyada ve ülkemizde onkolojik görüntülemede en çok kullanılan PET radyofarmasötikidir. Bu radyofarmasötik artmış glikolizi göstererek tümör canlılığını yansıttığından proliferatif aktivitesi düşük, iyi diferansiye NET'lerin görüntülenmesinde yetersiz kalabilir, ancak proliferatif aktivitesi yüksek, kromogranin A ile pozitif boyanmayan, az diferansiye GEP NEK'lerin primer tümör ve metastazlarının belirlenmesinde yüksek başarı göstermektedir(91,92,94).

## 2.9.Tedavi

Cerrahi tedavi, lokalize GEP NEN'li hastalarda ana tedavi olmakla birlikte metastatik hastalığı olan olgularda da uygulanabilmektedir. Çünkü cerrahi tedavi ile mevcut tümöre bağlı gerek lokal gerekse tümörün meydana getirdiği sistemik etkileri ortadan kaldırabilir. Cerrahi tedavi endikasyonları mevcut tümörün büyüklüğüne, malignite özelliğine, hastalığın yaygınlığına, hormon üretimine ve bu hormona bağlı olarak görülen semptomlara göre belirlenmektedir. Uygulanacak cerrahi metod ise tümörün çapına, yerleşim yerine ve metastaz yapıp yapmadığına bağlı olarak değişiklikler gösterir. Örneğin pankreas tümörlerinde tümörün lokalizasyonuna göre büyük bir rezeksiyon olan Whipple operasyonu yapılabileceği gibi tümör enükleasyonu veya enükleasyon ile kombine rezeksiyon da yapılabilir. Karaciğer dominant hastalığı bulunan olgularda hepatik metastazların rezeksiyonunun veya hepatik arter embolizasyonunun yararlı olabileceği bildirilmiştir. Yüksek enerji ile radyofrekans yöntemi de karaciğer metastazlarının tedavisinde kullanılan yeni bir metoddur (91,92,95,96,97).

Cerrahi tedavi dışında, seçilmiş GEP NEN'li olgularda sitotoksik tedavi ve somatostatin analogları da uygulanan etkili tedavi yöntemleridir. Sitotoksik tedavi özellikle proliferasyon kapasitesi yüksek (Ki-67 proliferatif aktivite indeksi %15'den fazla) ve tümör yükü çok olan yüksek dereceli NEN'lerde daha fazla etkili iken proliferatif aktivitesi düşük NEN'lerde aynı oranda yararlı olmayabilir. Yüksek proliferasyon kapasitesine sahip anaplastik endokrin tümörlerde cisplatin+etoposid kombinasyonunun başarılı bir tedavi oranına sahip olduğu ve nispeten uzun sağkalım elde edilmesinin mümkün olabileceği bildirilmiştir(91,98). Streptozosin, dakarbazin, temozolamid, oksaliplatin içeren rejimler pankreatik NEN'lerde ve karsinoid sendromda sıklıkla kullanılan ajanlardır. NEN'lerde yoğun somatostatin salınımı olmakta ve somatostatin analogları GEP NEN tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Somatostatinin yarı ömrü çok kısa olduğundan tedavi için daha uzun ömürlü ve daha stabil olan somatostatin analogları geliştirilmiştir. Octreotid ve lantreotid olmak üzere iki tip somatostatin analogu tedavide sıklıkla kullanılmaktadır.

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1.Olgu Seçimi**

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği'nde Ocak 2008-Aralık 2015 tarihleri arasında GEP bölgeden gönderilmiş endoskopik biyopsi ve/veya cerrahi rezeksiyon materyallerinden nöroendokrin hiperplazi, nöroendokrin displazi, nöroendokrin tümör, nöroendokrin karsinom ve mikst adenonöroendokrin karsinom tanısı almış olgular hastanemiz veri tabanından tarandı. Tarama yapılırken anahtar kelime olarak “karsinoid”, “nöroendokrin”, nöroendokrin neoplazi“, “nöroendokrin tümör”, “nöroendokrin karsinom” terimleri kullanıldı.

Yapılan tarama sonucunda,arama kriterlerine uygun biyopsisi bulunan 10olgu ile cerrahi rezeksiyon materyali bulunan 24 olgu olmak üzere toplam 34 GEP NEK tanılıhasta çalışmaya alındı.

OlgularınHE ve IHKboyalıpreparatları arşivden çıkarılarak biri deneyimsiz, diğeri deneyimli 2 patolog tarafından yeniden değerlendirildi. Hastalara ait klinik bilgi, prognoz ve hasta takipleri ile ilgili veri toplamak için hastane probel sistemi kullanılarak bu hastalara ait bilgiler hastane veri tabanından retrospektif olarak araştırıldı. Nöroendokrin hiperplazi, nöroendokrin displazi, NET G1/G2 ve MANEK olguları çalışmaya alınmadı.

Tanısı NEK olan hastaların klinik, patolojik ve IHK'sal özellikleri hastaneveri tabanından yaşa, cinsiyete, lokalizasyona, eşlik eden klinik ve histopatolojik bulgulara göre retrospektif olarak incelendi.

#### **3.2.Histomorfoloji**

Olgulara ait patoloji ve klinik endoskopi raporlarından aşağıdaki bilgilere ulaşıldı:

- Hastanın yaşı ve cinsiyeti
- Tümörün yerleştiği lokalizasyon

- Yapılan cerrahi operasyonun şekli
- Tümör çapı
- TNM (uzak organ metastazı)

NEK tanıli biyopsi ve cerrahi rezeksiyon materyaline ait kesitler ışık mikroskopunda şu özellikler açısından değerlendirildi:

- Histolojik patern (solid-insüler/ trabeküler-glandüler)
- Hücre boyutu (küçük/orta-büyük)
- Lenfovasküler invazyon(LVI)
- Perinöral invazyon(PNI)
- Nekroz (fokal/yaygın)
- İntratümöral lenfositik yanıt (hafif-belirgin)
- Peritümöral lenfositik yanıt (hafif-belirgin)
- TNM (Tümör derinliği, lenf nodu metastazı)
- Mitoz sayısı/10 BBA
- Ki-67 proliferasyon indeksi
- Sinaptofizin ve kromograninA boyanma yüzdesi ve boyanma şiddeti

Küçük hücreli karsinomlar dar stoplazmalı,küçük-orta boyutta (2-4xlenfosit boyutu), yuvarlak-oval ve belirsiz nükleollü hiperkromatik nükleusa sahip hücrelerden oluşur. Diğer taraftan büyük hücreli subtip belirgin nükleollü veziküler nükleus bulunduran geniş eozinofilik stoplazmalı büyük hücrelerden oluşur(99).Bu kriterlere göre hücre boyutu küçük-orta ve büyük olarak kategorilendirildi.Mitoz sayısı her olgu için mikroskop başında iki patolog tarafından 10 BBA üzerinden değerlendirilerek belirlendi.



Lenf nodu durumu (pN) incelenirken son TNM'de belirtilen ikili sistem dışında metastaz sayısına göre 3 kategori belirlendi. Buna göre sadece radikal materyallerde değerlendirilen hastalar üzerinden lenf nodu metastazı olmayan hastalar pN0, 1-3 adet lenf nodu metastazı saptanan hastalar pN1, 4 ve üstünde metastaz saptanan hastalar ise pN2 sınıfına alındı.

Derecelendirme DSÖ 2010 GEP NEN 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. Genel sağkalımtanı anından ölüme kadar geçen süre olarak alındı. Hastaların ölüm ya da sağ bilgileri probel sistemi üzerinden ulaşım sağlanan Merkezi Nüfus İdare Sistemi'nden öğrenildi.

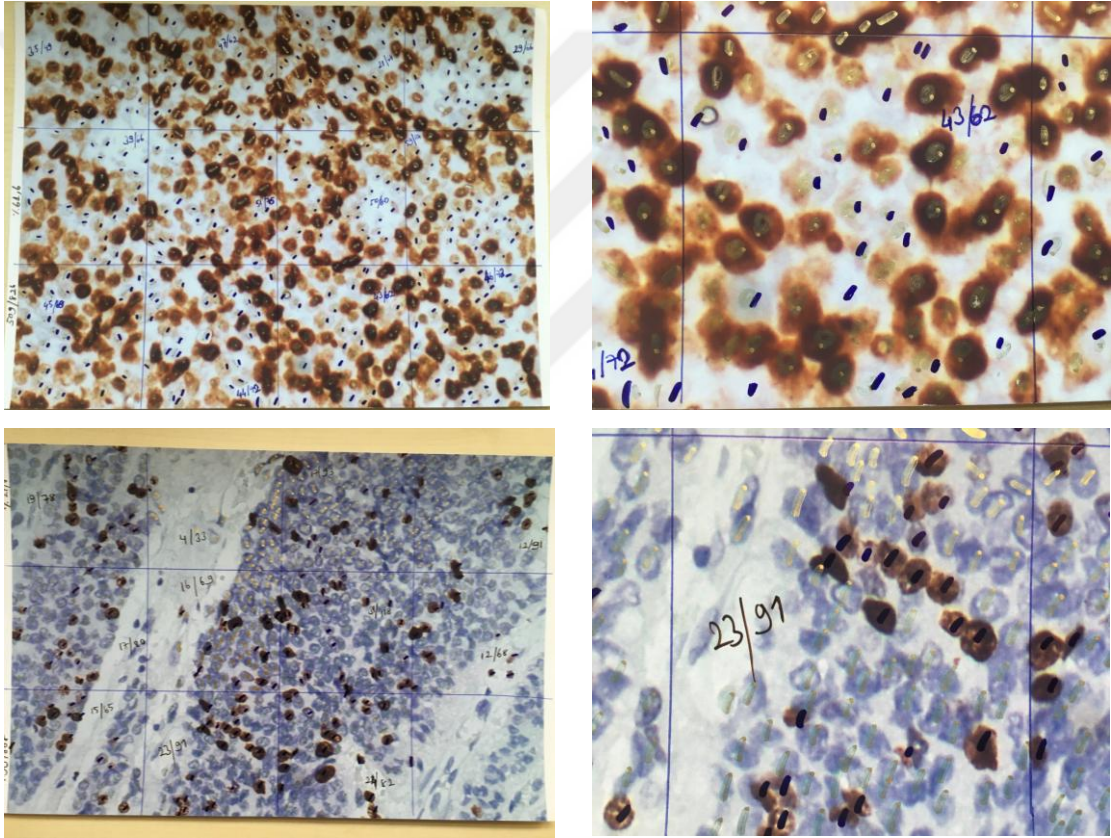
### **3.3.IHK'salBelirteçlerin Değerlendirilmesi**

GEPNEK tanılı hastaların materyallerine ait sinaptofizin, kromogranin A ve Ki-67 IHK'sal boyalarının değerlendirilmesinde arşivde bulunan boyalı preparatlar esas alındı.Kullanılan Ki-67; klonu K2, kodu PA0230 ve firma adı Leica, sinaptofizin;klonu 27G12, kodu NCL-L-SYNAP-299 ve firma adı Leica, kromogranin A; klonu 5H7, kodu NCL-CHROM-430 ve firma adı Leica idi.

Michelle ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada Ki-67 indeks sayım teknikleriirdelenerek sonuçta en güvenilir teknik olarak fotoğraflanıp çıktısı alınan görüntüden saymak olarak belirlenmiştir(100). Bizim çalışmamızda bu makale referans alınarakKi-67 boyalı preparatlardan “hot spot” boyanma alanları mikroskop üzerinde saptandıktan sonra bu alanların 40'lıkbüyütme alanında fotoğrafı çekilerek dijital ortama aktarıldı. Dijital ortamda olan fotoğraflar A4 boyutunda parlak yüzeyli fotoğraf kağıdına bastırıldı. Kağıt üzerinde kalem yardımıyla 12 eşit kare çizildi. Her bir kare içerisinde tüm tümör hücreleri ve Ki-67 ile pozitif boyanan hücreler ayrı renk kalemlerle sayıldı. Tüm resimlerde bu yöntemle 500-2000 hücre sayımı yapılarak Ki-67 ile boyanma yüzdesi tespit edildi. Ki-67 proliferasyon indeksinin saptanmasında boyanan hücrelerin nöroendokrin hücre olup olmamasına (lenfosit, epitelyal hücre ayırımı yapılarak) dikkat edilerek, boyanma şiddetinden bağımsız

şekilde boyanan tüm hücreler sayıma dahil edildi. Mitoz sayısı ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında uyumsuzluk olan durumlarda yüksek olan derece dikkate alındı.

Sinaptofizin ve kromogranin A; boyanma şiddeti de göz önüne alınarak tümörde boyanma yüzdesi mikroskopik bakı üzerinden belirlendi. Her iki belirtecin boyanma şiddeti 0, 1+, 2+, 3+ (0: negatif, 3+: şiddetli boyanma) şeklinde kategorilendirildi. Tüm histopatolojik ve IHK'sal değerlendirmeler biri deneyimsiz diğeri deneyimli iki araştırmacı tarafından yapıldı.



**Resim 1:** Ki-67 proliferasyon indeksi sayım metodu

#### 4.İSTATİSTİKSEL METOT

Tüm analizler SPSS17.0 istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Nümerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk Testi ile sınıandı.Kategorik değişkenler frekans ve yüzde, nümerik değişkenler ortalama ve standart sapma veya medyan ve minimum-maksimum değerleri kullanılarak betimlendi.Sağkalım çözümlemesi için Kaplan Meier yöntemi kullanıldı.Farklı kolların medyan sağkalım süreleri Log-rank Testi ile karşılaştırıldı. Çalışma %95 güven düzeyinde yapıldı ( $p<0.05$  istatistiksel anlamlı farklılık kabul edildi.).



## 5.BULGULAR

**Tablo 5:**Klinik özellikler

<b>Yaş (Ortalama±SS)</b>	63.9±13.5
<b>Cinsiyet (n, %)</b>	
Erkek	26 (%76.5)
Kadın	8 (%23.5)
<b>Materyal (n, %)</b>	
Bx	10 (%29.4)
Radikal	24 (%70.6)
<b>Lokalizasyon(n, %)</b>	
Özofagus	2 (%5.9)
Mide	17 (%50)
Duodenum	5 (%14.7)
Pankreas	2 (%5.9)
Kolon	7 (%20.6)
Rektum	1 (%2.9)
<b>Uzak organ met (n, %)</b>	
Var	14 (%53.8)
Yok	12 (%46.2)
<b>Evre(n, %)</b>	
2a	1 (%4.5)
2b	1 (%4.5)
3b	9 (%40.9)
4	11 (%50)
<b>Takip süresi (ay)(Medyan, Min-Maks)</b>	8 (0-78)
<b>Son durum(n, %)</b>	
Sağ	5 (%14.7)
Ex	29 (%85.3)

Klinik bilgiler Tablo 5'te özetlendi. Olguların yaş ortalaması 63.9±13.5 olarak hesaplandı. 26 (%76.5) hasta erkek ve 8 (%23.5) hasta kadındı. Materyal tipi, 10 (%29.4) hastada biopsi ve 24 (%70.6) hastada radikal materyaldi. Lokalizasyon, 2 (%5.9) hastada özofagus, 17 (%50) hastada mide, 5 (%14.7) hastada duodenum, 2 (%5.9) hastada pankreas, 7 (%20.6) hastada kolon ve 1 (%2.9) hastada rektumdu. Uzak organ metastazı, 14 (%53.8) hastada varken, 12 (%46.2) hastada yoktu. Evre, 1 (%4.5) hastada 2a, 1 (%4.5) hastada 2b, 9 (%40.9) hastada 3b ve 11 (%50) hastada 4 idi. Takip süresi medyan 8 (0-78) ay olarak hesaplandı. Son durum itibari ile, 5 (%14.7) hasta sağ ve 29 (%85.3) hasta exitusdu.

**Tablo 6:** Patolojik özellikler

<b>Çap (cm)(Ortalama±SS)</b>	6.4±2.4
<b>pT(n, %)</b>	
pT1	1 (%4.3)
pT2	3 (%13)
pT3	5 (%21.7)
pT4	14 (%60.9)
<b>pN(n, %)</b>	
N0	4 (%17.4)
N1	9 (%39.1)
N2	10 (%43.5)
<b>Perinodal infiltrasyon(n, %)</b>	
Var	8 (%42.1)
Yok	11 (%57.8)
<b>LVI (n, %)</b>	
Var	24 (%70.6)
Yok	10 (%29.4)
<b>PNI (n, %)</b>	
Var	14 (%41.2)
Yok	20 (%58.8)
<b>Histolojik patern (n, %)</b>	
Granduler-trabeküler	7 (%20.6)
Insuler-solid	27 (%79.4)
<b>Nekroz %(n, %)</b>	
Minimal	24 (%70.6)
Yaygın	10 (%29.4)
<b>Hücre boyutu(n, %)</b>	
Küçük	12 (%35.3)
Orta	10 (%29.4)
Büyük	12 (%35.3)
<b>Nekroz%(Medyan, Min-Maks)</b>	5 (0-40)
<b>Mitoz (10 BBA)(Medyan, Min-Maks)</b>	56.5 (5-185)
<b>Intratümöral lenfositik yanıt(n, %)</b>	
Hafif	22 (%91.7)
Belirgin	2 (%8.3)
<b>Peritümöral lenfositik yanıt (n, %)</b>	
Hafif	16 (%66.7)
Belirgin	8 (%33.3)

Patolojik özellikler Tablo 6'da özetlendi. Ortalama tümör çapı 6.4±2.4 cm olarak hesaplandı. Tümör invazyon derinliği(pT) değerlendirmesinde; 1 (%4.3) hasta T1, 3 (%13) hasta T2, 5 (%21.7) hasta T3 ve 14 (%60.9) hasta T4'dü. Lenf nod durumu(pN); 4 (%17.4) hasta N0, 9 (%39.1) hasta N1 ve 10 (%43.5) hasta N2 idi. Perinodal infiltrasyon, 8 (%42.1) hastada varken, 11 (%57.8) hastada yoktu. LVI, 24 (%70.6) hastada varken, 10 (%29.4) hastada yoktu. PNI, 14 (%41.2) hastada varken, 20 (%58.8) hastada yoktu. Histolojik patern, 7 (%20.6) hastada grandüler-trabeküler ve 27 (%79.4) hastada insüler-solidi (Resim 1). Nekroz, 24 (%70.6) hastada minimal ve 10 (%29.4) hastada yaygındı (Resim 3). Nekroz yüzdesi medyan 5 (0-40) olarak hesaplandı. Hücre boyutu, 12 (%35.3) hastada küçük, 10 (%29.4) hastada orta ve 12 (%35.3) hastada büyüktü (Resim 4).Mitoz, medyan 56.5 (5-185) olarak hesaplandı (Resim 2). İntratümöral lenfositik yanıt, 22 (%91.7) hastada hafif ve 2 (%8.3) hastada belirgindi. Peritümöral lenfositik yanıt, 16 (%66.7) hastada hafif ve 8 (%33.3) hastada belirgindi.

**Tablo 7:**IHK'sal özellikler

<b>Ki-67</b> (Ortalama±SS)	65.5±20.8
<b>Sinaptofizin%</b> (Medyan, Min-Maks)	87.5 (0-100)
<b>Sinaptofizin boyanma şiddeti (n, %)</b>	
0	1 (%2.9)
1	11 (%32.4)
2	13 (%38.2)
3	9 (%26.5)
<b>Kromogranin A%</b> (Medyan, Min-Maks)	7 (0-95)
<b>Kromogranin A boyanma şiddeti (n, %)</b>	
0	16 (%47.1)
1	9 (%26.5)
2	5 (%14.7)
3	4 (%11.8)

IHK'sal özellikler Tablo 7'de özetlendi. Ki-67 ortalama  $65.5 \pm 20.8$  olarak hesaplandı (Resim 6). Sinaptofizin yüzdesi medyan 87.5 (0-100) olarak hesaplandı. Sinaptofizin, 1 (%2.9) hastada negatif, 11 (%32.4) hastada 1+, 13 (%38.2) hastada 2+ ve 9 (%26.5) hastada 3+'di. Kromogranin yüzdesi medyan 7 (0-95) olarak hesaplandı. Kromogranin A, 16 (%47.1) hastada negatif, 9 (%26.5) hastada 1+, 5 (%14.7) hastada 2+ ve 4 (%11.8) hastada 3+'di (Resim 5).

**Tablo 8:** Farklı tümör çapı eşik değerleri sağkalım analizi

Tümör Çapı	Medyan Sağkalım	%95 G.A.	Log-rank p
$\leq 5$ cm	15	0-33	0.785
$> 5$ cm	16	0-33.8	
$\leq 6$ cm	15	2.1-27.9	0.778
$> 6$ cm	16	2.6-29.4	
$\leq 7$ cm	8	0-17.4	0.580
$> 7$ cm	25	11.4-38.6	

Farklı tümör çapı eşik değerleri ile sağkalım analizi sonuçları Tablo 8'de özetlendi.

Tümör çapı  $\leq 5$ cm olan hastalarda medyan sağkalım 15 ay ve çap  $> 5$ cm olan hastalarda medyan sağkalım 16 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.785$ ).

Tümör çapı  $\leq 6$ cm olan hastalarda medyan sağkalım 15 ay ve çap  $> 6$ cm olan hastalarda medyan sağkalım 16 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.778$ ).

Tümör çapı  $\leq 7$ cm olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay ve çap  $> 7$ cm olan hastalarda medyan sağkalım 25 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.580$ ).

**Tablo 9:** Farklı mitoz eşik değerleri sağkalım analizi

Mitoz/10BBA	MedyanSağkalım	%95 G.A.	Log-rankp
≤20	18	0-37.5	0.435
>20	8	5.4-10.6	
≤25	13	0-26.4	0.895
>25	8	5.6-10.4	
≤30	15	8.2-21.8	0.588
>30	7	4.2-9.8	
≤35	13	0-29.4	0.966
>35	8	6.6-9.4	
≤45	15	0-32.3	0.649
>45	8	5.9-10.1	
≤55	13	0-26.5	0.898
>55	8	6.7-9.3	
≤60	7	0-23.6	0.792
>60	8	5.6-10.4	
≤65	7	0-14	0.340
>65	10	1.9-18.1	
≤70	7	0-17.4	0.930
>70	8	3.9-12.1	
≤75	7	1.9-12.1	0.591
>75	10	4.9-15.1	
≤80	7	0.5-13.5	0.504
>80	8	0-16.8	



Farklı mitoz eşik değerleri ile sağkalım analizi sonuçları Tablo 9'da özetlendi.

Mitoz/10 BBA $\leq$ 20 olan hastalarda medyan sağkalım 18 ay ve mitoz/10 BBA $>$ 20 olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.435).

Mitoz/10 BBA $\leq$ 25 olan hastalarda medyan sağkalım 13 ay ve mitoz/10 BBA $>$ 25 olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.895).

Mitoz/10 BBA $\leq$ 30 olan hastalarda medyan sağkalım 15 ay ve mitoz/10 BBA $>$ 30 olan hastalarda medyan sağkalım 7 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.588).

Mitoz/10 BBA $\leq$ 35 olan hastalarda medyan sağkalım 13 ay ve mitoz/10 BBA $>$ 35 olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.966).

Mitoz/10 BBA $\leq$ 45 olan hastalarda medyan sağkalım 15 ay ve mitoz/10 BBA $>$ 45 olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.649).

Mitoz/10 BBA $\leq$ 55 olan hastalarda medyan sağkalım 13 ay ve mitoz/10 BBA $>$ 55 olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.898).

Mitoz/10 BBA $\leq$ 60 olan hastalarda medyan sağkalım 7 ay ve mitoz/10 BBA $>$ 60 olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.792).

Mitoz/10 BBA $\leq$ 65 olan hastalarda medyan sağkalım 7 ay ve mitoz/10 BBA $>$ 65 olan hastalarda medyan sağkalım 10 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.340).

Mitoz/10 BBA $\leq$ 70 olan hastalarda medyan sağkalım 7 ay ve mitoz/10 BBA $>$ 70 olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.930).

Mitoz/10 BBA $\leq$ 75 olan hastalarda medyan sağkalım 7 ay ve mitoz/10 BBA $>$ 75 olan hastalarda medyan sağkalım 10 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.591).

Mitoz/ 10 BBA $\leq$ 80 olan hastalarda medyan sağkalım 7 ay ve mitoz/10 BBA $>$ 80 olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.504).

**Tablo 10:** Farklı Ki-67 eşik değerleri sağkalım analizi

Ki-67	MedyanSağkalım	%95 G.A.	Log-rankp
≤%45	5	0-15.3	0.992
>%45	8	4.2-11.8	
≤%50	5	0-10.8	0.677
>%50	10	2.8-17.2	
≤%55	5	0-12.2	0.962
>%55	8	0.8-15.2	
≤%60	5	0-12.2	0.962
>%60	8	0.8-15.2	
≤%65	15	1.9-28.1	0.232
>%65	7	4.1-9.9	
≤%70	13	2.3-23.7	0.338
>%70	8	0-16.7	
≤%75	13	4-22.1	0.282
>%75	6	.	
≤%80	8	0-17.5	0.660
>%80	8	2.2-13.8	

Farklı Ki-67 eşik değerleri ile sağkalım analizi sonuçları Tablo 10'da özetlendi.

Ki-67≤45 olan hastalarda medyan sağkalım 5 ay ve Ki-67>45 olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.992).

Ki-67 $\leq$ 50 olan hastalarda medyan sağkalım 5 ay ve Ki-67 $>$ 50 olan hastalarda medyan sağkalım 10 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.677).

Ki-67 $\leq$ 55 olan hastalarda medyan sağkalım 5 ay ve Ki-67 $>$ 55 olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.962).

Ki-67 $\leq$ 60 olan hastalarda medyan sağkalım 5 ay ve Ki-67 $>$ 60 olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.962).

Ki-67 $\leq$ 65 olan hastalarda medyan sağkalım 15 ay ve Ki-67 $>$ 65 olan hastalarda medyan sağkalım 7 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.232).

Ki-67 $\leq$ 70 olan hastalarda medyan sağkalım 13 ay ve Ki-67 $>$ 70 olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.338).

Ki-67 $\leq$ 75 olan hastalarda medyan sağkalım 13 ay ve Ki-67 $>$ 75 olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.282).

Ki-67 $\leq$ 80 olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay ve Ki-67 $>$ 80 olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.660)

**Tablo 11:** Farklı sinaptofizin eşik değerleri sağkalım analizi

Sinaptofizin boyanma yüzdesi	Medyan Sağkalım	%95 G.A.	Log-rank p
≤%50	27	9.8-44.2	0.401
>%50	8	2.9-13.1	
≤%60	8	0-23.1	0.494
>%60	8	1.4-14.6	
≤%75	25	0-66.5	0.405
>%75	8	2.2-13.8	
≤%80	8	5.5-10.5	0.528
>%80	10	0-21.4	
≤%85	8	5.3-10.7	0.726
>%85	10	0-20.8	
≤%90	8	5.6-10.4	0.966
>%90	15	2.8-27.2	

Farklı sinaptofizin eşik değerleri ile sağkalım analizi sonuçları Tablo 11'de özetlendi.

Sinaptofizin boyanma yüzdesi ≤50 olan hastalarda medyan sağkalım 27 ay ve sinaptofizin boyanma yüzdesi >50 olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.401).

Sinaptofizin boyanma yüzdesi ≤60 olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay ve sinaptofizin boyanma yüzdesi >60 olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.494).

Sinaptofizin boyanma yüzdesi  $\leq 75$  olan hastalarda medyan sağkalım 25 ay ve sinaptofizin boyanma yüzdesi  $>75$  olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.405$ ).

Sinaptofizin boyanma yüzdesi  $\leq 80$  olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay ve sinaptofizin boyanma yüzdesi  $>80$  olan hastalarda medyan sağkalım 10 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.528$ ).

Sinaptofizin boyanma yüzdesi  $\leq 85$  olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay ve sinaptofizin boyanma yüzdesi  $>85$  olan hastalarda medyan sağkalım 10 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.726$ ).

Sinaptofizin boyanma yüzdesi  $\leq 90$  olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay ve sinaptofizin boyanma yüzdesi  $>90$  olan hastalarda medyan sağkalım 15 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.966$ ).

**Tablo 12:** Farklı kromogranin A eşik değerleri sağkalım analizi

KromograninA boyanma yüzdesi	MedyanSağkalım	%95 G.A.	Log-rankp
=%0	5	0-11.9	0.950
>%0	10	0-20.4	
≤%10	8	1.8-14.2	0.770
>%10	8	0-19.8	
≤%20	8	5.8-10.2	0.606
>%20	8	0-20.8	
≤%35	8	3.5-12.5	0.530
>%35	8	0-17.4	
≤%50	8	3.3-12.7	0.674
>%50	8	0-19.9	
≤%70	8	2.9-13.1	0.887
>%70	8	2.9-13.1	
≤%80	8	1.5-14.5	0.758
>%80	8	0-16.4	

Kromogranin A negatif olan hastalarda medyan sağkalım 5 ay ve kromogranin A pozitif olan hastalarda medyan sağkalım 10 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.950).

Kromogranin A boyanma yüzdesi ≤10 olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay ve kromogranin A boyanma yüzdesi >10 olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.770).

Kromogranin A boyanma yüzdesi  $\leq 20$  olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay ve kromogranin A boyanma yüzdesi  $>20$  olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.606$ ).

Kromogranin A boyanma yüzdesi  $\leq 35$  olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay ve kromogranin A boyanma yüzdesi  $>35$  olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.530$ ).

Kromogranin A boyanma yüzdesi  $\leq 50$  olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay ve kromogranin A boyanma yüzdesi  $>50$  olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.674$ ).

Kromogranin A boyanma yüzdesi  $\leq 70$  olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay ve kromogranin A boyanma yüzdesi  $>70$  olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.887$ ).

Kromogranin A boyanma yüzdesi  $\leq 80$  olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay ve kromogranin A boyanma yüzdesi  $>80$  olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.758$ ).



**Tablo 13:** Klinik özellikler sağkalım analizi

	MedyanSağkalım	%95 G.A.	Log-rankp
Yaş			
<70	16	5.4-26.6	0.004
≥70	5	1.9-8.1	
Cinsiyet			
Erkek	8	4.3-11.7	0.193
Kadın	13	0	
Lokalizasyon			
Mide	13	5.6-20.4	0.548
Diğer	5	1-9	
Metastaz			
Yok	25	5.7-44.3	0.188
Var	7	3.3-10.7	
Evre			
2-3	25	6-44	0.235
4	8	0-18.8	
Genel sağkalım	15	3.4-26.6	

Klinik özellikler ile sağkalım analizi sonuçları Tablo 13'te özetlendi.

Yaş<70 olan hastalarda medyan sağkalım 16 ay ve yaş≥70 olan hastalarda medyan sağkalım 5 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p=0.004) (Şekil2).

Erkek hastalarda medyan sağkalım 8 ay ve kadın hastalarda medyan sağkalım 13 ay olarak hesaplandı.İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.193) (Şekil3).

Tümör lokalizasyonu mide olan hastalarda medyan sağkalım 13 ay ve diğer lokalizasyonlu hastalarda medyan sağkalım 5 ay olarak hesaplandı.İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.548$ ) (Şekil 4).

Metastaz olmayan hastalarda medyan sağkalım 25 ay ve metastaz olan hastalarda medyan sağkalım 7 ay olarak hesaplandı.İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.188$ ) (Şekil 5).

Evre2-3 olan hastalarda medyan sağkalım 25 ay ve evre4 olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı.İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.235$ ) (Şekil6).

Tüm hastalar değerlendirildiğinde genel sağkalım medyan 15 ay olarak hesaplandı.

**Tablo 14:** Patolojik özellikler sağkalım analizi

	MedyanSağkalım	%95 G.A.	Log-rankp
Çap			
≤7cm	8	0-17.4	0.580
>7cm	25	11.4-38.6	
pT			
Erken invaziv (pT1-2)	27	23.8-30.2	0.273
Geç invaziv (pT3-4)	10	2-18	
pN			
N0 (metastaz yok)	27	0-58.4	0.105
N1 (1-3 metastaz)	15	0-33.6	
N2 (≥4 metastaz)	8	0.3-15.7	
LVI			
Yok	1	0-4.9	0.235
Var	8	0.6-15.4	
Hücre boyutu			
Küçük-Orta	5	0-10.5	0.217
Büyük	13	1.1-24.9	
Nekroz %			
Minimal	7	0.6-13.4	0.726
Yaygın	8	1.3-14.7	
Mitoz			
≤20	18	0-37.5	0.435
>20	8	5.4-10.6	
Intratümoral lenfositik yanıt			
Hafif	15	4-26	0.331
Belirgin	8	.	
Peritümoral lenfositik yanıt			
Hafif	16	4.3-27.7	0.444
Belirgin	8	5.3-10.7	

Tümörlerin patolojik özellikleri ile sağkalım analizi sonuçları Tablo 14'de özetlendi.

Tümör çapı  $\leq 7$ cm olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay ve çap  $> 7$ cm olan hastalarda medyan sağkalım 25 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.580$ ) (Şekil 7).

İnvazyon derinliği değerlendirilmesinde pT1-2 olan erken invaziv hastalarda medyan sağkalım 27 ay ve pT3-4 olan geç invaziv hastalarda medyan sağkalım 10 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.273$ ) (Şekil 8).

pN değerlendirilmesinde, N0 olan hastalarda medyan sağkalım 27 ay, N1 olan hastalarda medyan sağkalım 15 ay ve N2 olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı. İncelenen üç grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.105$ ) (Şekil 9).

LVI olmayan hastalarda medyan sağkalım 1 ay ve LVI olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.235$ ) (Şekil 10).

Hücre boyutu küçük ve orta olan hastalarda medyan sağkalım 5 ay ve büyük olan hastalarda medyan sağkalım 13 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.217$ ) (Şekil 11).

Nekroz minimal olan hastalarda medyan sağkalım 7 ay ve yaygın olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.726$ ) (Şekil 12).

Mitoz  $\leq 20$  olan hastalarda medyan sağkalım 18 ay ve mitoz  $> 20$  olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.435$ ) (Şekil 13).

İntratümöral lenfositik yanıt hafif olan hastalarda medyan sağkalım 15 ay ve belirgin olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı.İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.331) (Şekil 14).

Peritümöral lenfositik yanıt hafif olan hastalarda medyan sağkalım 16 ay ve belirgin olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı.İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.444) (Şekil 15).

**Tablo 15:**IHK'sal özellikler sağkalım analizi

	MedyanSağkalım	%95 G.A.	Log-rankp
<b>Ki-67</b>			
≤%65	15	1.9-28.1	0.232
>%65	7	4.1-9.9	
<b>Sinaptofizin boyanma %</b>			
≤%50	27	9.8-44.2	0.401
>%50	8	2.9-13.1	
<b>Sinaptofizin şiddeti</b>			
Hafif	8	0-32.4	0.086
Yoğun	7	1.3-12.7	
<b>Kromogranin A boyanma %</b>			
=0%	5	0-11.9	0.950
>%0	10	0-20.4	
<b>KromograninA şiddeti</b>			
Hafif	8	4.4-11.6	0.548
Yoğun	13	4.2-21.8	

IHK'sal özellikler ile sağkalım analizi sonuçları Tablo 15'de özetlendi.

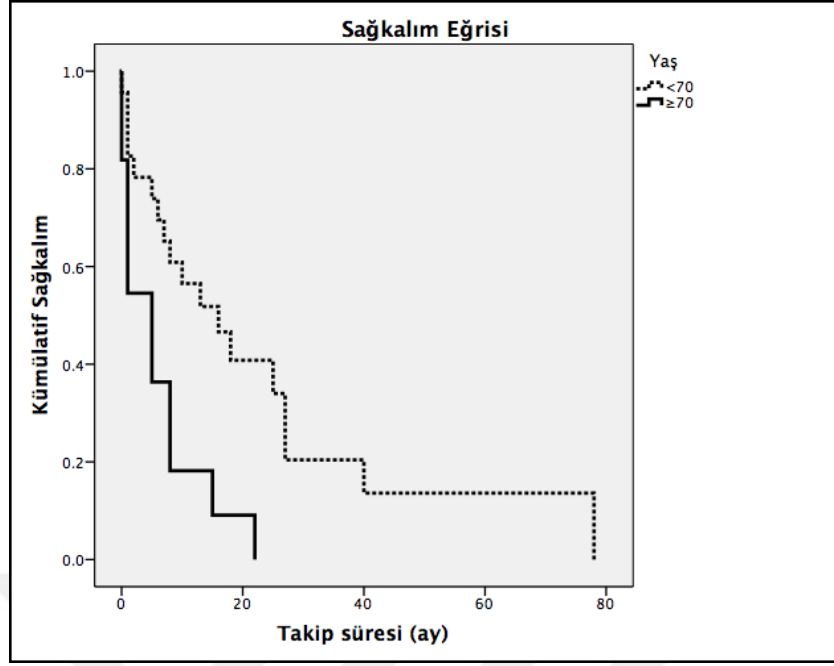
Ki-67 $\leq$  %65 olan hastalarda medyan sağkalım 15 ay ve Ki-67 $>$  %65 olan hastalarda medyan sağkalım 7 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.232) (Şekil 16).

Sinaptofizin $\leq$  %50 olan hastalarda medyan sağkalım 27 ay ve sinaptofizin $>$  %50 olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.401) (Şekil 17).

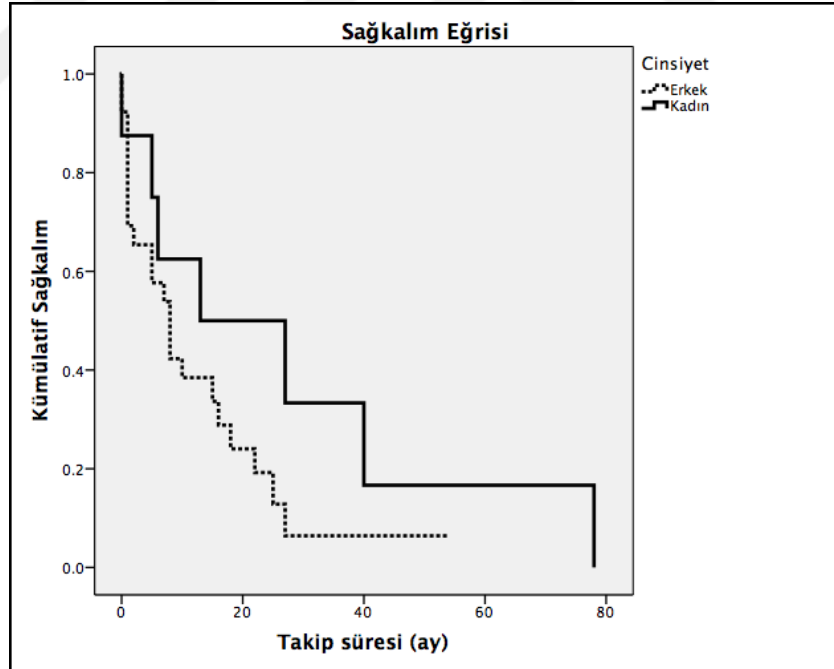
Sinaptofizin boyanma şiddeti hafif olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay ve yoğun olan hastalarda medyan sağkalım 7 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.086) (Şekil 18).

Kromogranin A negatif olan hastalarda medyan sağkalım 5 ay ve kromogranin A pozitif olan hastalarda medyan sağkalım 10 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.950) (Şekil 19).

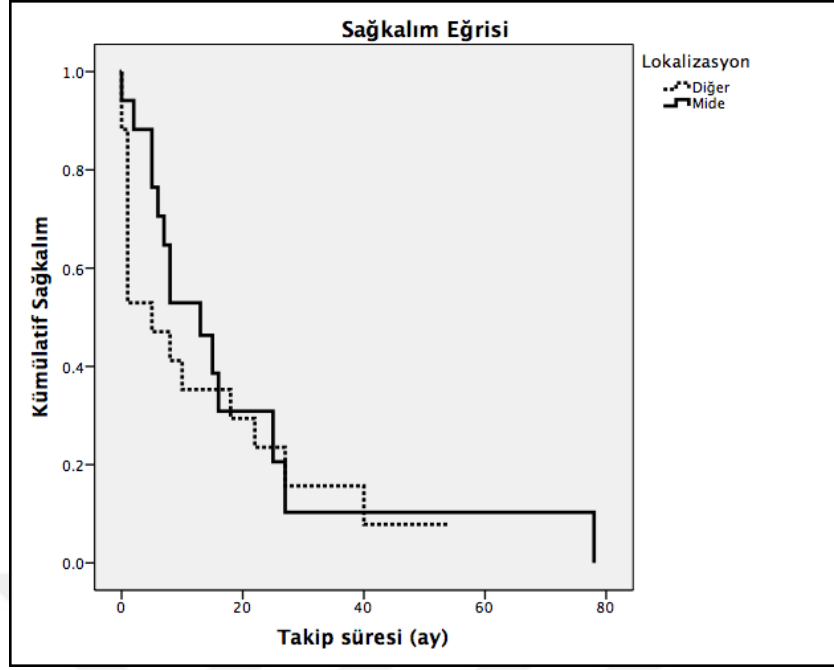
Kromogranin A boyanma şiddeti hafif olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay ve yoğun olan hastalarda medyan sağkalım 13 ay olarak hesaplandı. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.548) (Şekil 20).



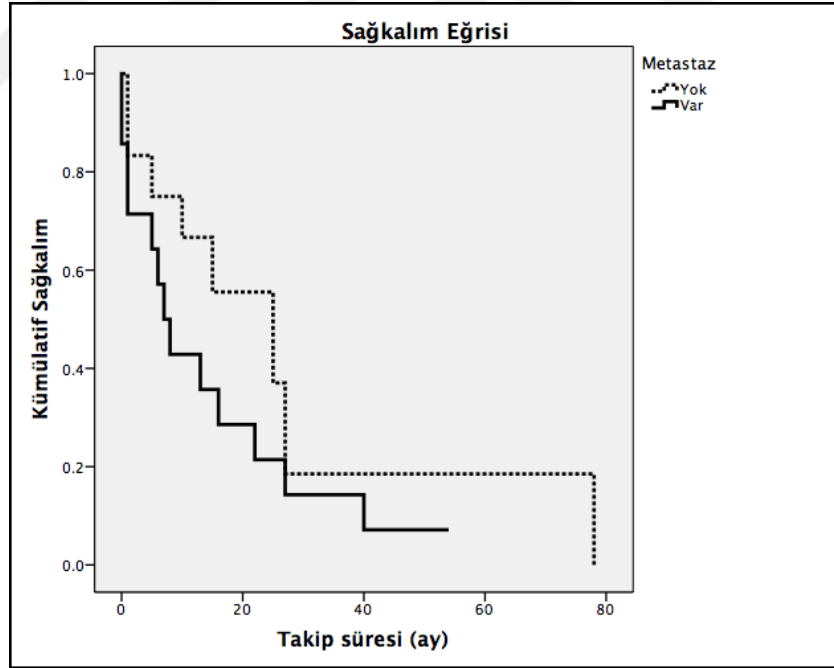
Şekil 2: Yaş sağkalım eğrisi



Şekil 3: Cinsiyet sağkalım eğrisi

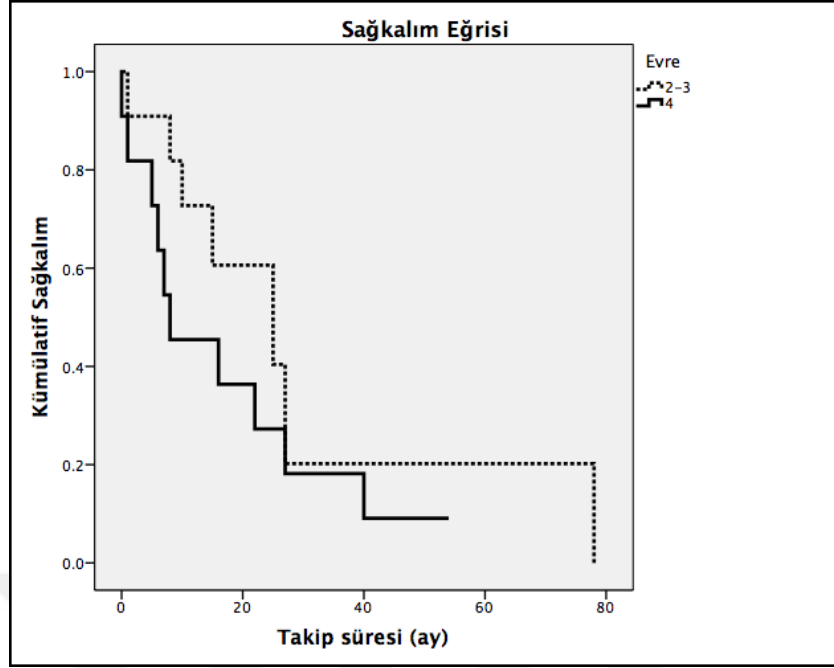


Şekil 4: Lokalizasyon sağkalım eğrisi

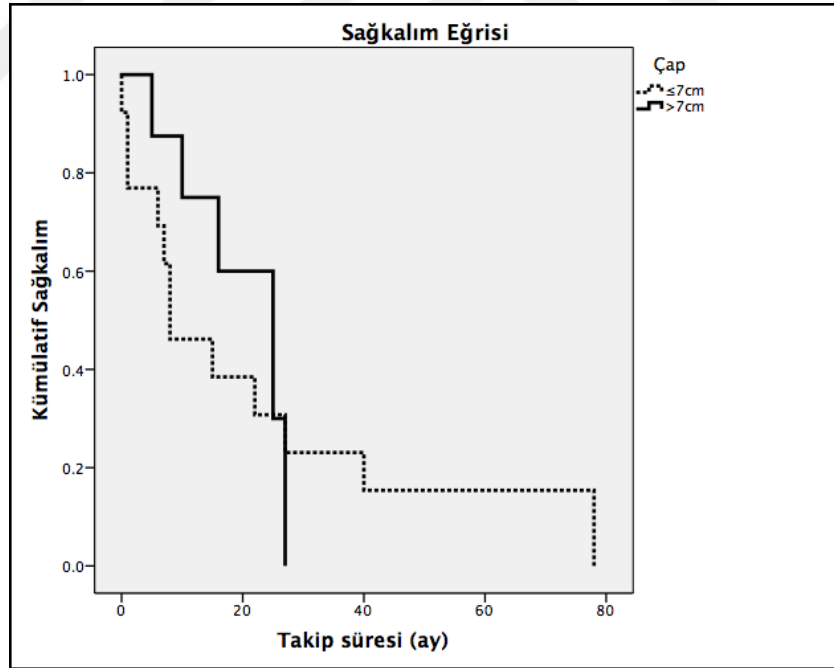


Şekil5: Metastaz sağkalım eğrisi

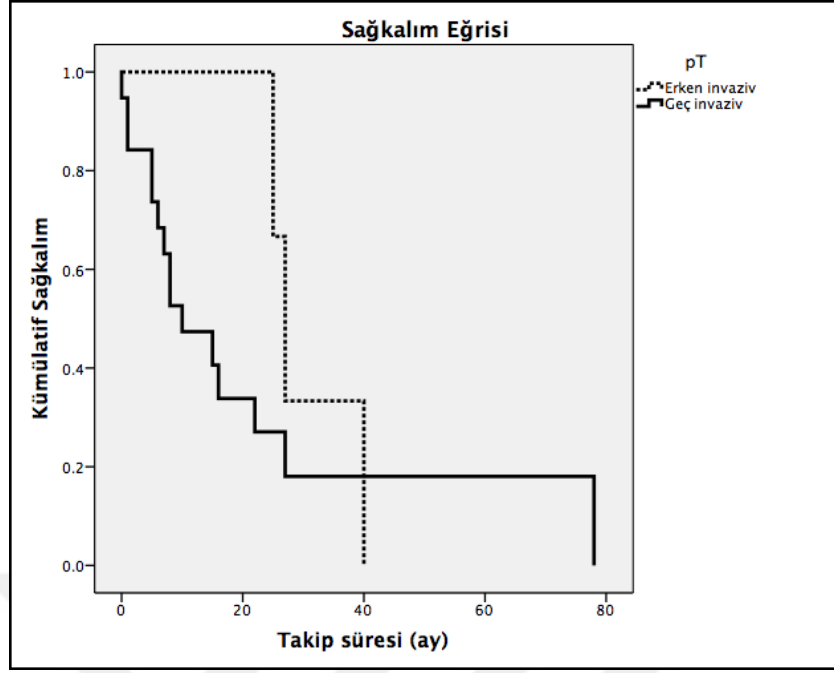




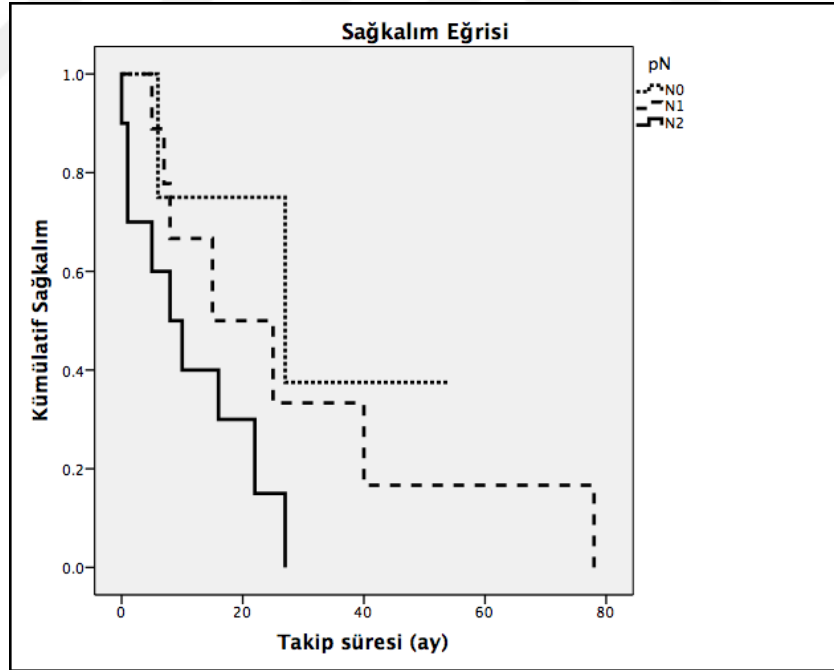
Şekil 6: Evre sağkalım eğrisi



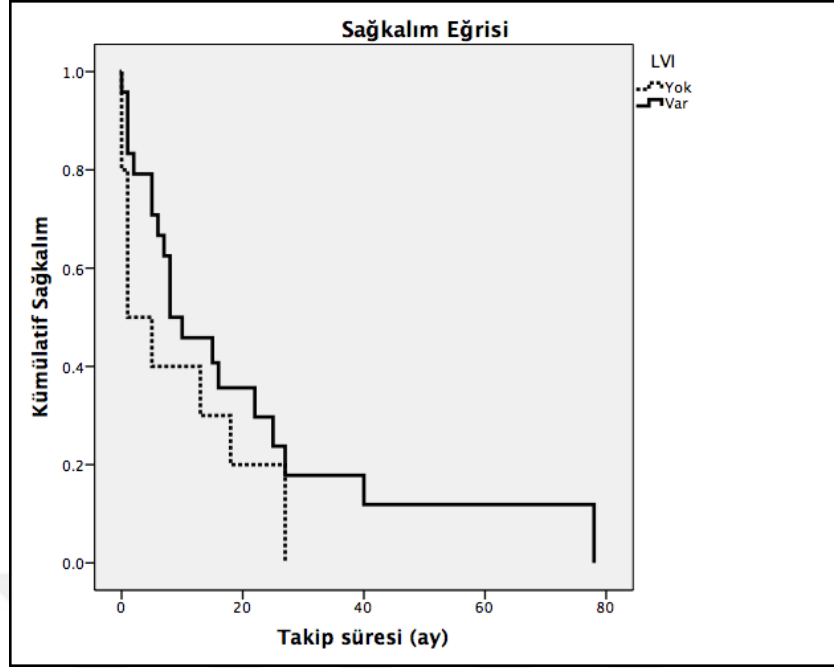
Şekil 7: Çap sağkalım eğrisi



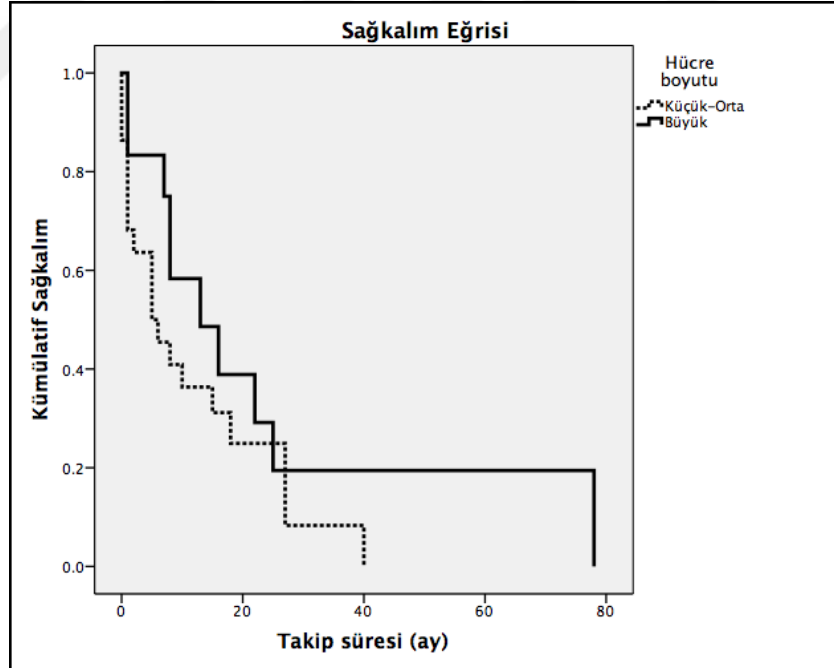
Şekil 8: pT sağkalım eğrisi



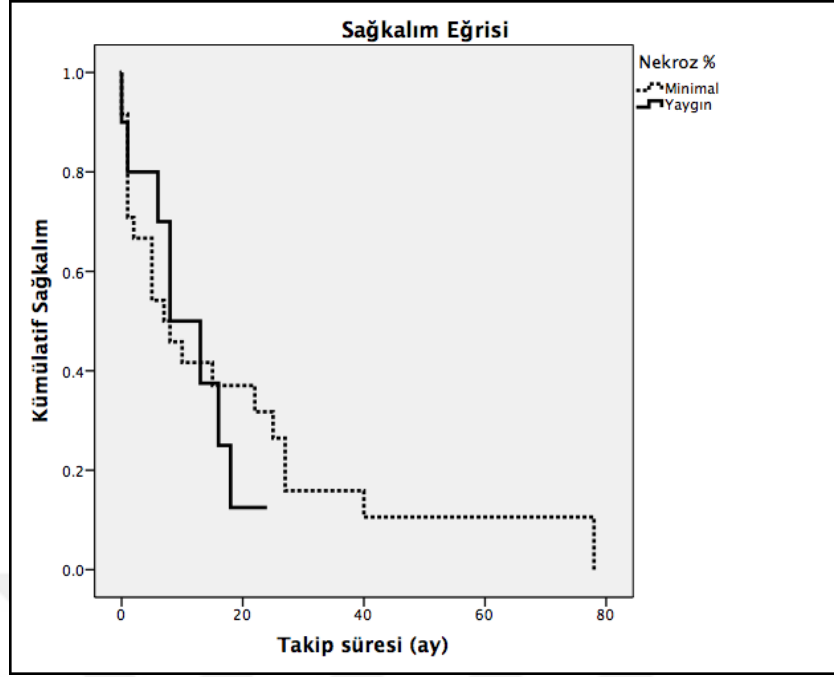
Şekil 9: pN sağkalım eğrisi



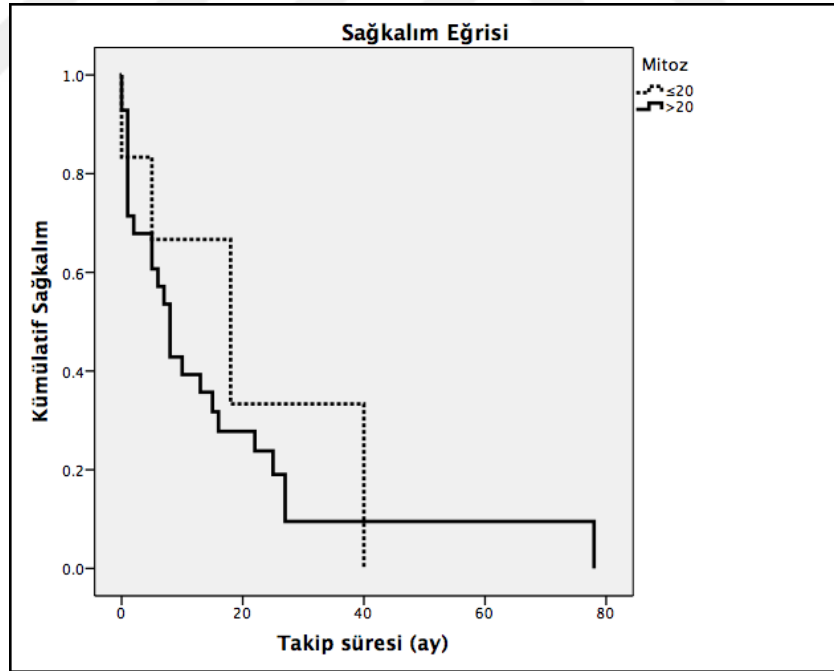
Şekil 10: LVI sağkalım eğrisi



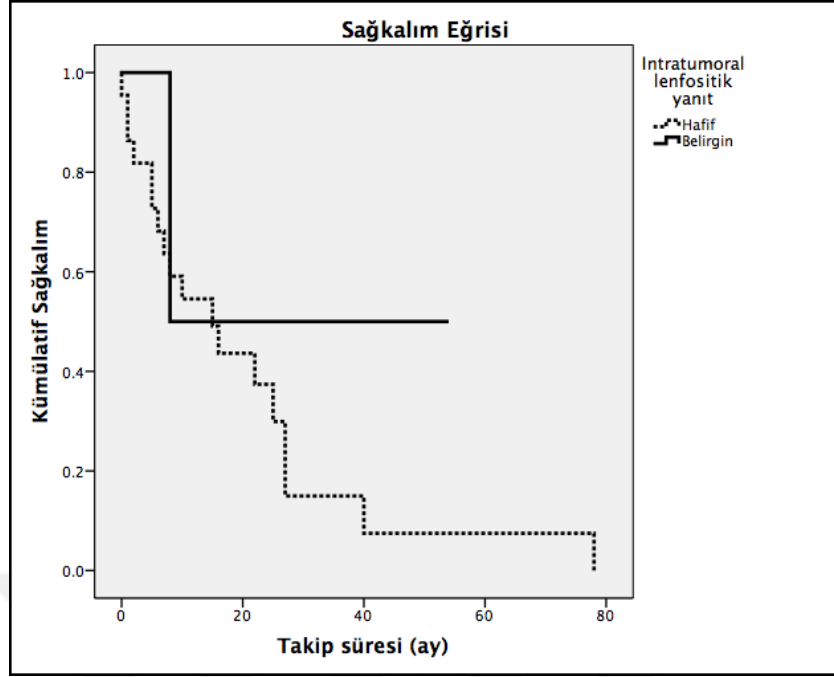
Şekil 11: Hücre boyutu sağkalım eğrisi



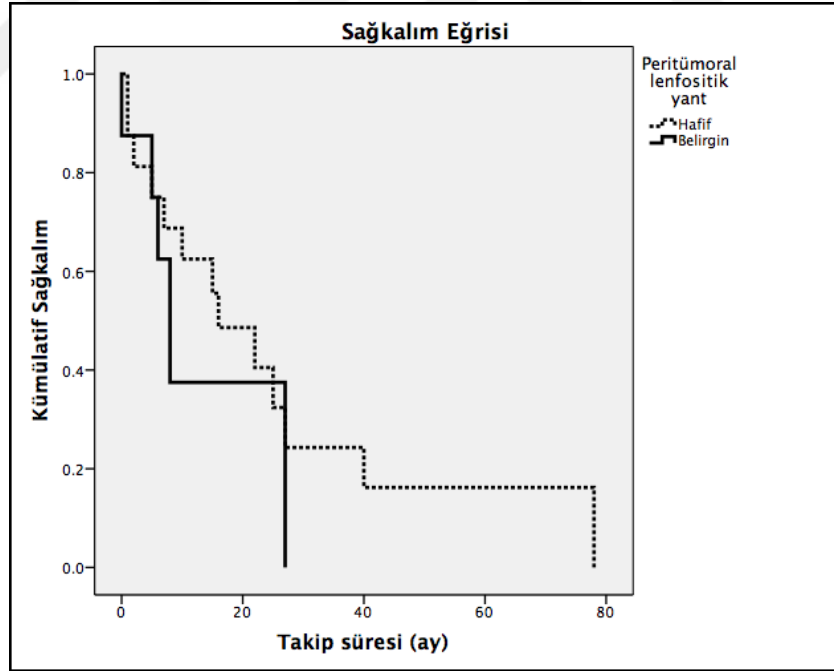
Şekil 12: Nekroz yüzdesi sağkalım eğrisi



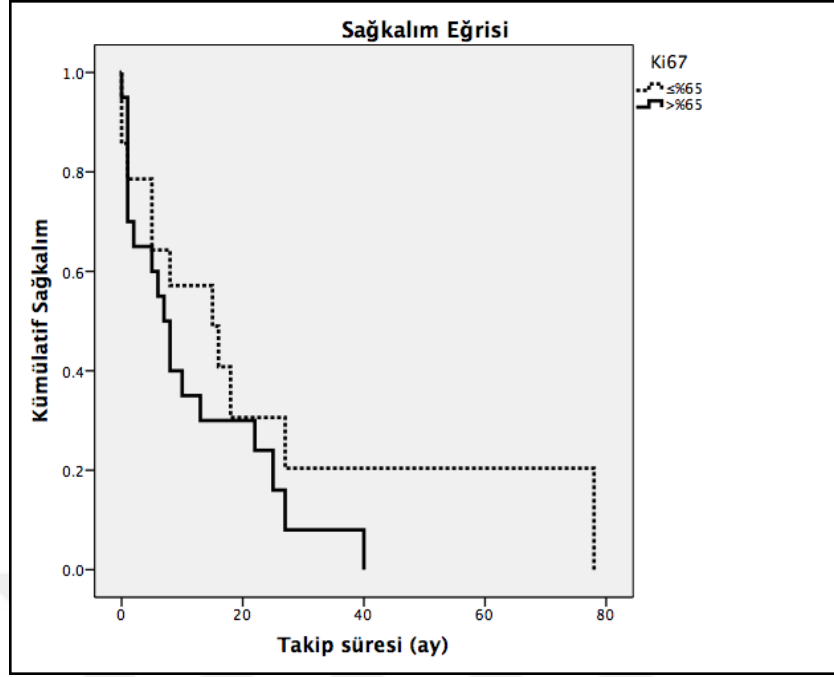
Şekil 13: Mitoz sağkalım eğrisi ( $\leq 20$ ,  $> 20$ )



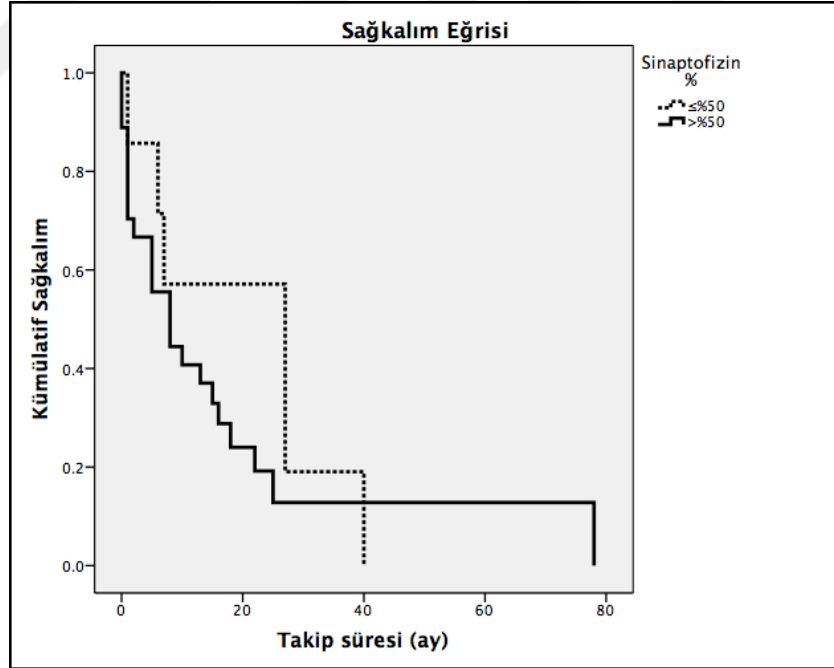
Şekil 14: İntratümoral lenfositik yanıt sağkalım eğrisi



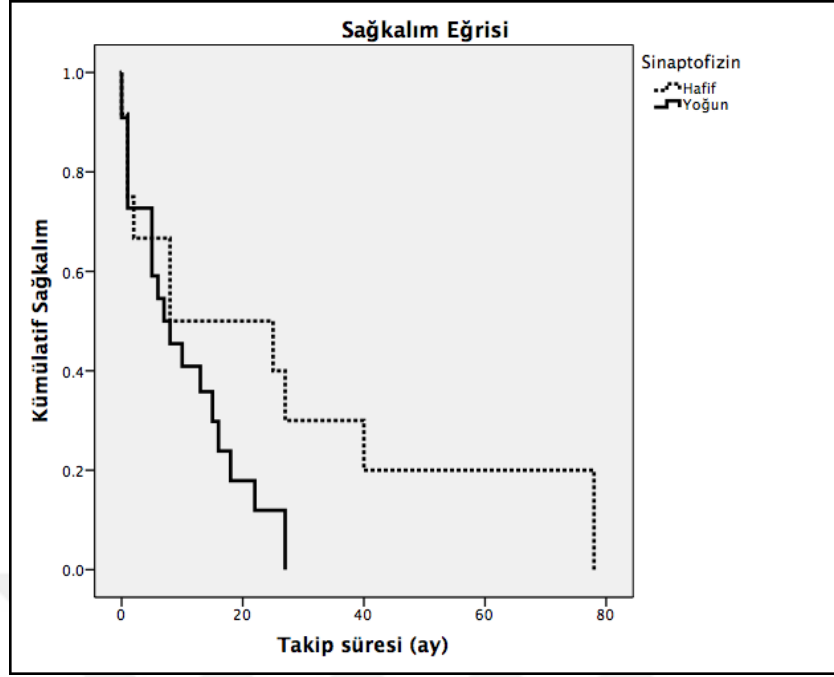
Şekil 15: Peritümoral lenfositik yanıt sağkalım eğrisi



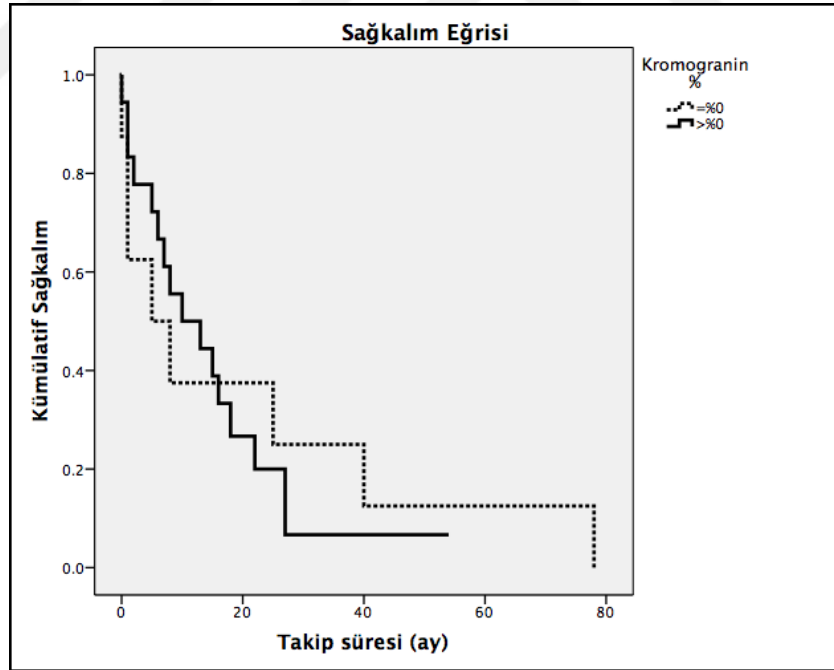
**Şekil 16:** Ki-67 sağkalım eğrisi ( $\leq\%65$ ,  $>\%65$ )



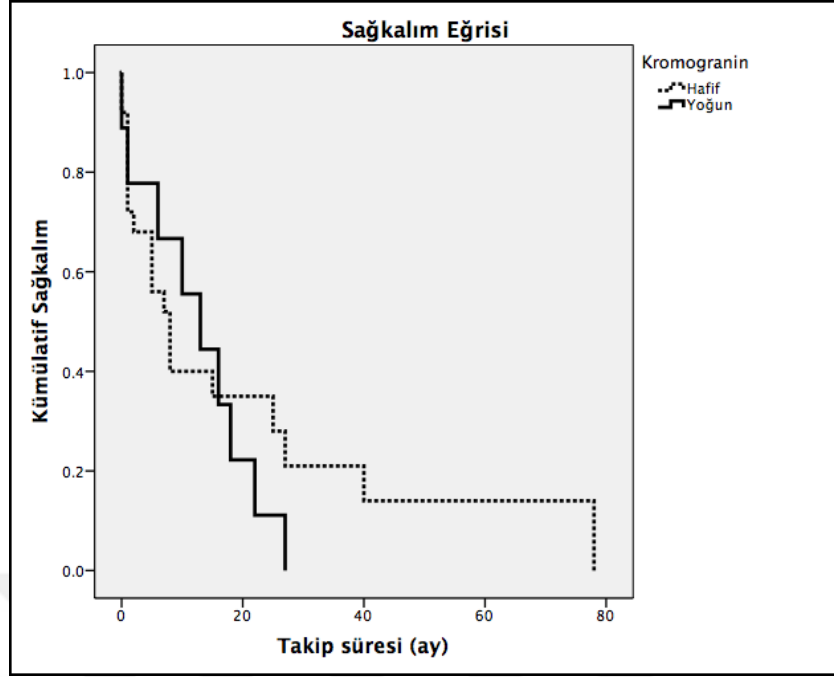
**Şekil 17:** Sinaptofizin boyanma % sağkalım eğrisi ( $\leq\%50$ ,  $>\%50$ )



Şekil 18: Sinaptofizin boyanma şiddeti sağkalım eğrisi

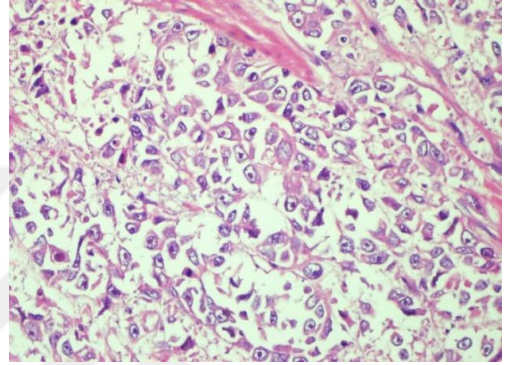
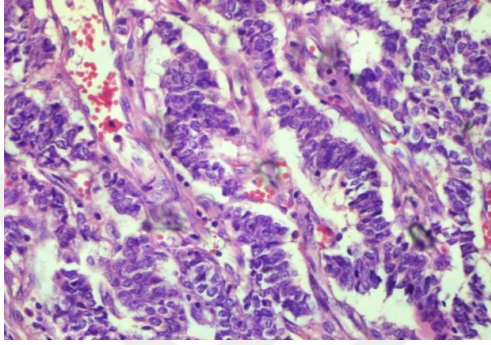
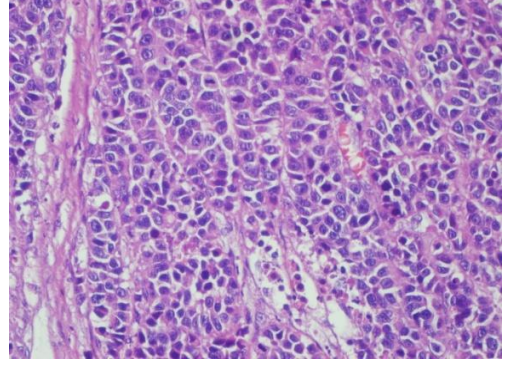
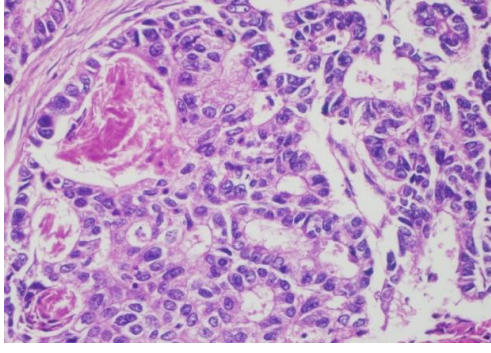


Şekil 19: Kromogranin A boyanma % sağkalım eğrisi (%0, >%0)

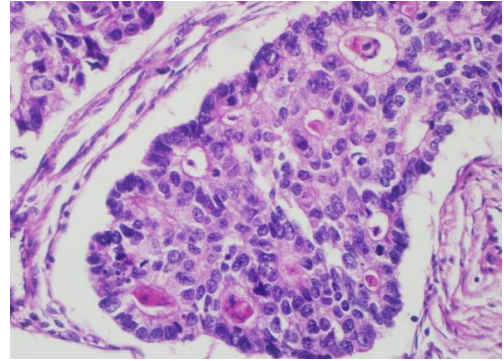
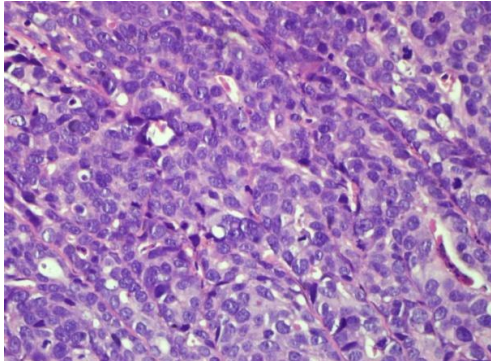
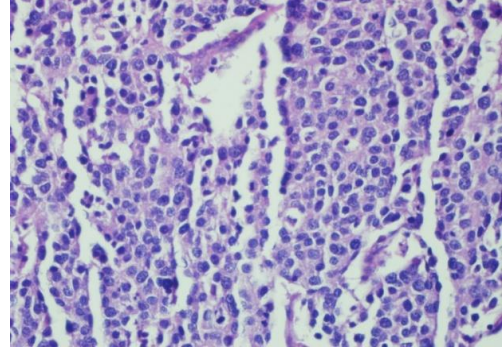
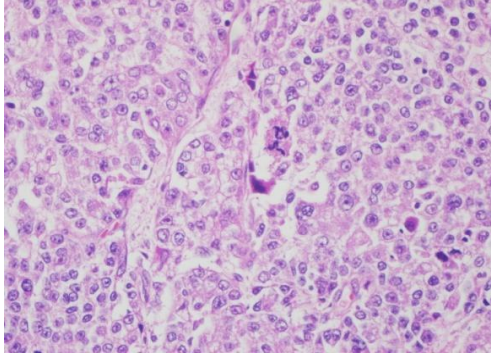


Şekil 20: Kromogranin A boyanma şiddeti sağkalım eğrisi



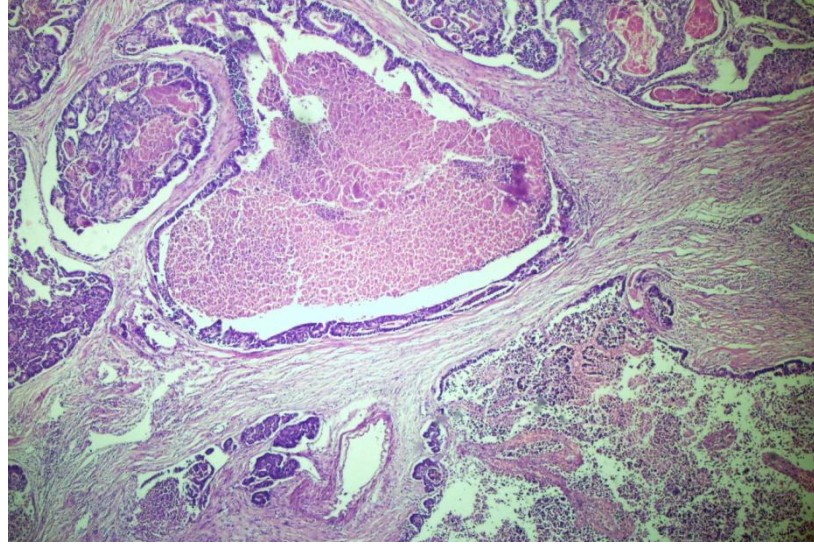


**Resim 2:** Tümörlerde farklı histolojik paternleri (HE)

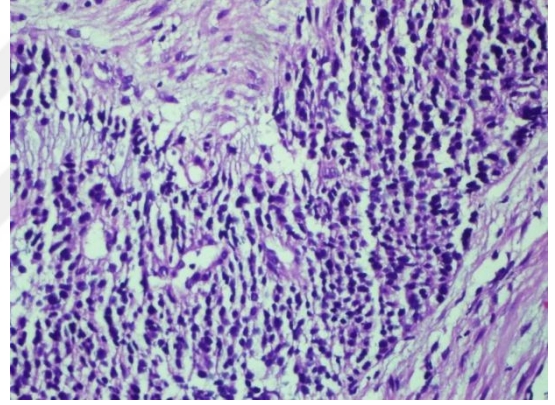
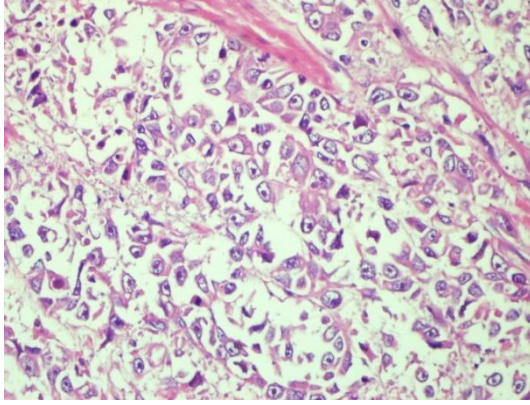


**Resim 3:** Mitoz aktif tümör alanları (HE)

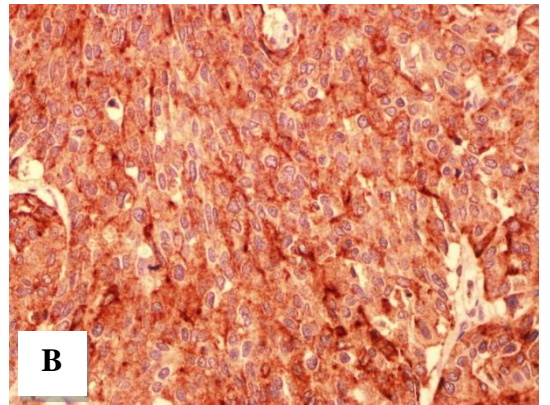
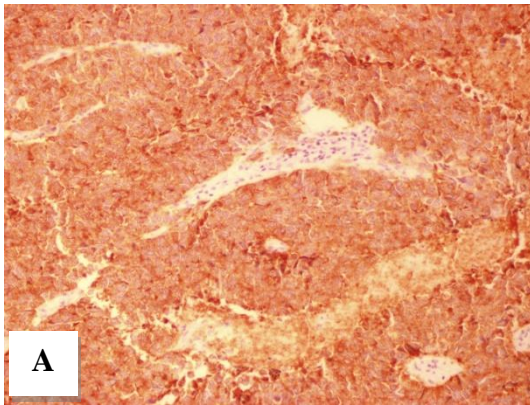




**Resim 4:** Tümörde yaygın nekroz (HE)

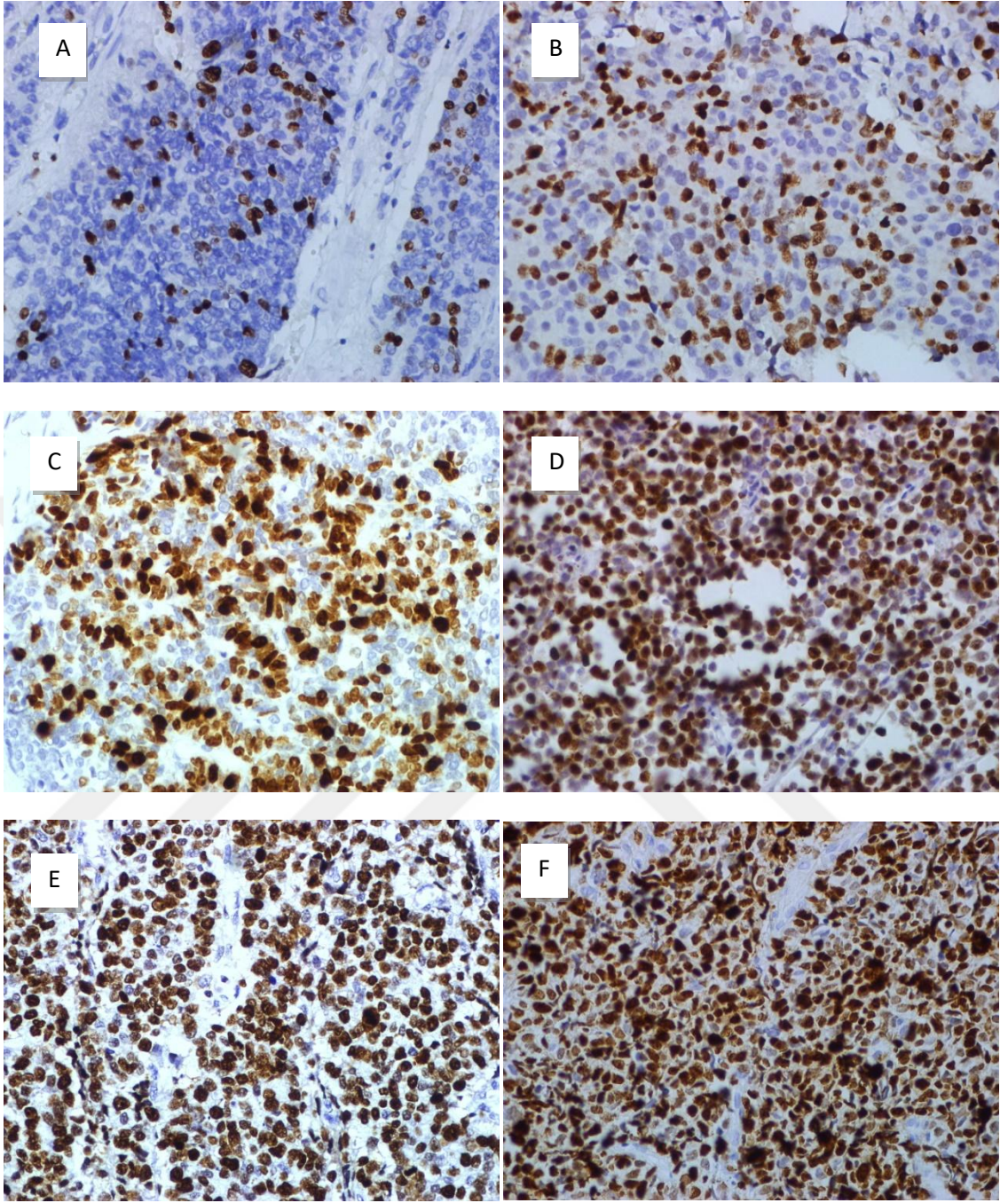


**Resim 5:** Büyük hücreli NEK, küçük hücreli NEK (HE)



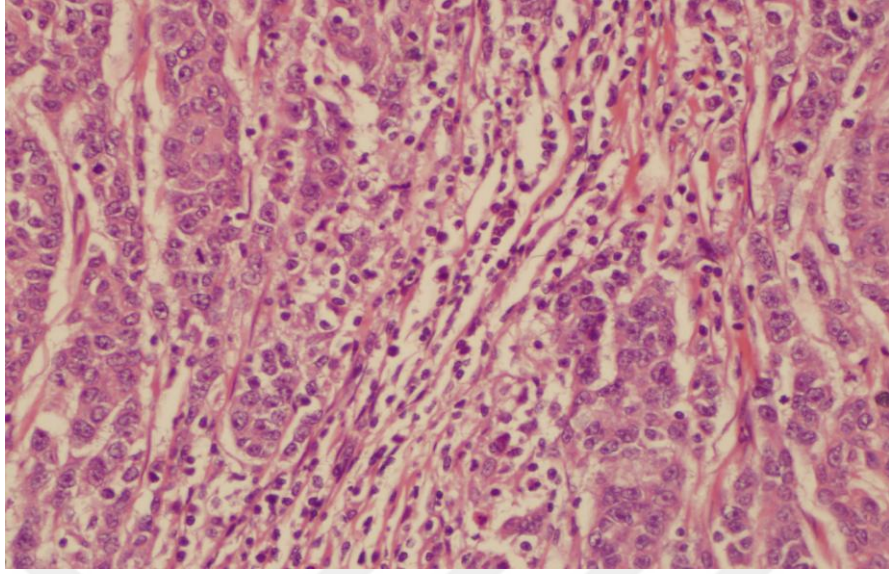
**Resim 6:** IHK'sal olarak sinaptofizin (A) ve kromogranin A (B) pozitifliği



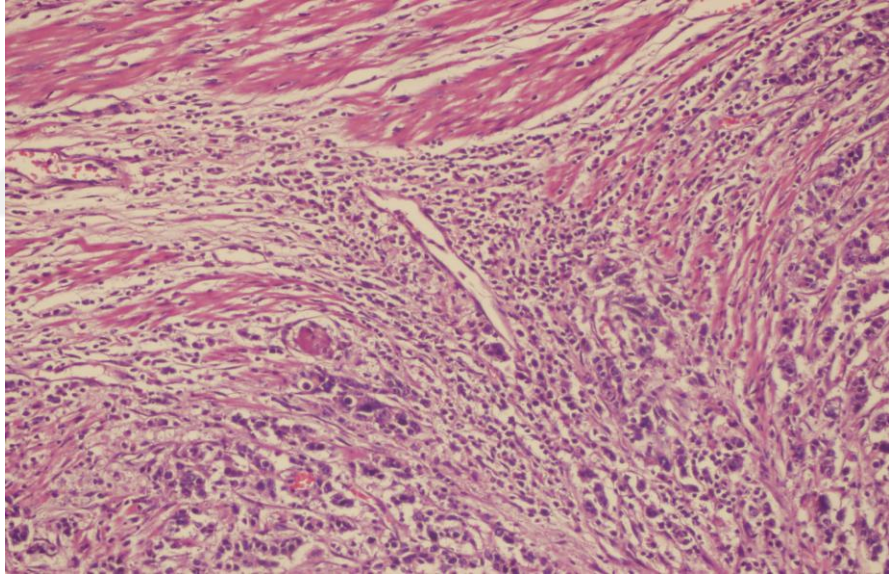


**Resim 7:** Farklı Ki-67 değerleri: % 21,8 (A), %44,7 (B), %61 (C), %76,8 (D), %82,6 (E), %91,1 (F)





**Resim 8:** Belirgin intratümöral lenfositik yanıt (HE)



**Resim 9:** Belirgin peritümöral lenfositik yanıt (HE)



## 6.TARTIŞMA

NEN'ler iyi differansiye olanlarından kötü differansiye olanlara kadar geniş bir yelpazede bulunurlar (101). Bu tümörler organlardaki periferel nöroendokrin hücrelerden gelişmektedir. NEN'lerin en sık yerleştiği yerler akciğer ve GEP sistem organlarıdır (102). Bu hastalıkla ilgili bilgilerimiz ve diagnostik teknolojiler arttıkça bu tümörlerin insidansı da yıldan yıla artış göstermektedir.

ENETS 2006 da proliferasyon indeksi  $>20$  veya mitoz  $>20/10BBA$  olan tümörleri; NEK/G3 olarak tanımlanmıştır (103). Bu öneri DSÖ tarafından kabul gördü ve NEN'lerin klinik agresif gidişli bu altgrubunu öngörmeye başarılı olduğu hızlı bir şekilde gösterildi (104). DSÖ 2010 klasifikasyonuna göre GEP NEN'ler a) Grade 1 NET;  $<2$  mitoz/10BBA ve  $<2\%$  Ki-67 indeksi, b) Grade 2 NET; 2-20 mitoz/10BBA ve/veya  $3-20\%$  Ki-67 indeksi, c) Grade 3 NEK;  $>20$  mitoz/10BBA ve/veya  $>20\%$  Ki-67 indeksi, olmak üzere üç gruba ayrılmıştır (105). NEK'ler yüksek malignite potansiyeli olan nöroendokrin neoplazilerin nadir görülen bir altgrubudur ve vücutta herhangi bir organda gelişebilirler.

Ekstrapulmoner NEK'lerin en sık yerleştiği yer GEP sistemidir; tüm NEK'lerin  $35-55\%$ 'i akciğerden köken almaktadır. GI NEN'lerin sadece  $5\%$ 'inin Ki-67'si  $>20\%$ 'dir. Tümörlerin çoğunlukla bulunduğu lokalizasyonlar özefagus, mide, pankreas ve kolondur (104,106). Tümörlerin  $30\%$  kadarında primer lokalizasyon saptanamaz (107). Bu tümörler nöroendokrin differansiyasyonu gösteren belirteçler olan sinaptofizin ile genellikle pozitif, kromogranin A ile daha az sıklıkta pozitifdir. Kromogranin A pozitifliği daha matür tümörü gösterir ve her iki belirteç ekspresyonunun varlığı iyi prognoz işaretidir (108,109). DSÖ 2010 klasifikasyonunda NEK/G3 (Ki-67 $>20$  ve/veya mitoz $>20/10BBA$ ) olarak tanımlanan kötü differansiye NEN'lerin; son zamanlarda artan çalışmalar sonucunda homojen bir antite olmadığı gösterilmiştir ve biyolojik subgruplara ayrılacağı öngörülmektedir (110). Bu tümörlerin çoğunluğu hormonal sendromlarla ilişkisizdir ( $<5\%$ ). Hastaların üçte ikisi ilerlemiş kanserle prezente olur. Morfolojik ve moleküler seviyede kesin kriterlerin tanımlanmasına ihtiyaç vardır. İyi differansiye pankretik NET'lerin genetik mutasyon yollarının pankretik NEK'lerden farklı olması tümörögeneziste farklı yollardan geçtiklerini göstermektedir (111).

M Heetfeld ve ark.'larının çok merkezli retrospektif çalışmasında GEP NEK tanısı alan 204 hastanın %60'ı (K/E:122/204) erkek hasta, H Sorbye ve ark.'larının yapmış olduğu çok merkezli çalışmada GI NEK tanılı 305 hastada cinsiyet oranı %51 ile erkek baskın, J.-W. Xie ve ark.'larının 132 adet gastrik NEK tanılı olgular üzerinde yapmış oldukları çalışmada %56,1 ile kadın baskın, Massimo ve ark.'larının yapmış oldukları çok merkezli retrospektif çalışmada GEP NEK tanısı alan 136 hastanın %59.5'i erkek olarak izlenmiştir bizim çalışmamızda 34 adet GEP NEK tanılı olgudan 26 sı erkek (%76,5), 8'i kadın (%23,5) olmak üzere literatürle uyumlu olarak erkek cinsiyet baskın olduğu izlenmiştir.

M Heetfeld ve ark.'larının çalışmasında GEP NEK tanısı alan 204 hastada ortalama yaş 63 (21-89), H Sorbye ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada GI NEK tanılı 305 hastada; yaş ortalaması 60 (24-89), J.-W. Xie ve ark.'larının 132 adet gastrik NEK tanılı olgular üzerinde yapmış oldukları çalışmada ortalama yaş 62, Massimo ve ark.'larının çalışmasında GEP NEK tanısı alan 136 hastanın yaş ortalaması 64 olarak belirlenmiştir (99, 112-114). Bizim çalışmamızda 34 adet GEP NEK tanılı olgunun yaş ortalaması  $63,9 \pm 13,5$  olmak üzere literatürle uyumlu olarak ileri yaş hastalarda baskın bulunmuştur.

M Heetfeld ve ark.'larının çalışmasında GEP NEK tanısı alan 204 hastanın primer tümör lokalizasyonu sırayla pankreas %32 (60/204), kolon %15 (31/204), rektum %12 (24/204), mide %8 (17/204) olarak bulunurken en az duodenumda %3 (7/204) izlenmiştir (112). H Sorbye ve ark.'larının yapmış olduğu çok merkezli çalışmada GI NEK tanılı 305 hastada tümör lokalizasyonu sırasıyla %23 pankreas, %20 kolon, %7 mide, %7 rektum en az görülen lokalizasyon ise %4 ile özefagus olarak bildirilmiştir (113). Massimo ve ark.'larının yapmış oldukları çalışmada GEP NEK tanısı alan 136 hastanın en sık yerleşim yerleri kolon-rektum, pankreas ve mide olarak saptanmıştır (99). Bizim çalışmamızda 34 adet GEP NEK tanılı hastada tümör lokalizasyonu en sık mide %50 (17/34) olarak belirlenmiştir. Sonrası sırasıyla kolon %20,6 (7/34), duodenum %14,7 (5/34), özefagus ve pankreas aynı miktarda %5,9 (2/34) ve en az sıklıkta rektumda %2,9 (1/34) yerleşmişlerdir. Başka literatürlerde de NEK'lerin organ bazındaki görülme sıklığı değişken olup, pankreasta %7 iken %40 kadarı kolonda bildirilmiştir (104,115).

M Heetfeld ve ark.'larının çalışmasında GEP NEK tanısı alan 204 hastanın %40'ında lenf nodu metastazı varken, %44'ünde uzak metastaz saptanmıştır. Sinaptofizin hastaların %96'sında pozitif, kromogranin A %78'inde pozitif saptanmıştır. Hücre boyutları açısından hastaların %43'ü küçük hücreli, %57'si büyük hücreli olarak raporlanmıştır (112). H Sorbye ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada GI NEK tanılı 305 hastanın %62'sinde lenf nodu metastazı vardır. Hastaların %68'inde karaciğer metastazı saptanmıştır. Hastaların %43'ünde küçük hücreli morfolojisi bulunurken, %57'sinde küçük hücreli dışı görünüm mevcuttur. Kromogranin A hastaların %45'inde güçlü pozitif, %49'unda parsiyel pozitif, %6'sında negatifken, sinaptofizin hastaların %76'sında güçlü pozitif, %20'sinde parsiyel pozitif, %4'ünde negatif olarak raporlanmıştır (113). J.-W. Xie ve ark.'larının 132 adet gastrik NEK tanılı olgular üzerinde yapmış oldukları çalışmada tümörlerin %77,3'ü büyük hücreli olarak raporlanmıştır. Ortalama metastatik lenf nodu sayısı 6,2'dir. Sinaptofizin ekspresyonu oranı %98, kromogranin A %64 olarak bulunmuştur (114).

Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak tümörlerin 22'si (%64,7) küçük-orta boyutta hücrelerden oluşmakta olup 12'si (%35,3) büyük hücreli görünümündedir. Bu durumun en büyük sebebinin çalışmamızın tek merkezli olması ve küçük çaplı hasta popülasyonu içermesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Literatürle uyumlu olarak sinaptofizin olguların %97,1'inde (33/34) pozitif ekspresyon göstermiş olup bunların 11'inde zayıf, 13'ünde orta şiddette, 9'unda güçlü boyanma izlenmiştir. Kromogranin A boyası olguların %52,9'unda (18/34) pozitif olup bunların 9'unda zayıf, 5'inde orta şiddette, 4'ünde güçlü boyanma dikkati çekmiştir. Sinaptofizinde medyan boyanma %87,5 iken, kromogranin A da %7 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda olguların %82,6'sında (19/23) lenf nodu metastazı saptanmıştır. Lenf nodu metastazı üç gruba ayrıldı; metastazı olmayan vakalar pN0, 1-3 lenf nodu metastazı olan vakalar pN1, 4 ve üstü metastazı olan vakalar pN2 olarak belirlenmiştir. Buna göre hastaların 4'ü (%17,4) pN0, 9'u (%39,1) pN1, 10'u (%43,5) pN2 olarak belirlenmiştir. Uzak organ metastazı, 14 (%53,8) hastada varken, 12 (%46,2) hastada izlenmemiştir. Uzak organ metastaz durumu literatürle uyumlu bulunurken, lenf nodu metastazı literatürden daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu



durumun tek merkezli bir çalışma olmamız ve hasta sayımızın yetersizliğinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Massimo ve ark.'larının yapmış oldukları çalışmada örneklerin %69.1'i radikal rezeksiyonken %30.9'u biyopsidir (99). Bizim çalışmamızda yer alan vakaların 10'u (%29,4) biyopsi, 24'ü (%70,6) radikal ameliyat materyalidir. Hasta sayımızın yetersizliğine rağmen benzer oranlar saptanmıştır. Bunlardan 24'ünde (%70.6) LVI, 14'ünde (%41,2) PNI izlenmiştir.

M Heetfeld ve ark.'larının çok merkezli retrospektif çalışmasında GEP NEK tanısı alan 204 hastanın %7'si evre 1-2, %22'si evre 3, %71'i evre 4 olarak saptanmıştır (112). J.-W. Xie ve ark. larının 132 adet gastrik NEK tanılı olgular üzerinde yapmış oldukları çalışmada, tümör boyutunu hastaların %60'ında >6 cm bulmuşlardır. Hastaların %80'i pT3 olarak bulunmuş olup %80'i evre 3'tür (114). Bizim çalışmamızda ortalama tümör çapı 6,4±2,4 cm olarak belirlenmiştir. Tümörlerin invazyon derinliği artan oranda (pT); 1 (%4,3) hasta pT1, 3 (%13) hasta pT2, 5 (%21,7) hasta pT3 ve 14 (%60,9) hasta pT4 olarak raporlandı. Olguların 2'si (%9) evre 2, 9'u (%40,9) evre 3, 11'i (%50) evre 4 tür. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak tümör çapı çoğu olguda tanı anında büyük (>6 cm), hastalığın evresi ve pT değeri çoğu olguda ileri evre (evre3-4) ve geç invaziv (pT3-4) olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda örneklerin %20,6'sı (7/34) glanduler-trabeküler patern, %79,4'ü (27/34) insuler-solid patern sergilemektedir. Olguların %10'unda (10/34) yaygın nekroz saptandı, nekrozun medyan değeri %5 olarak bulunmuştur.

J.-W. Xie ve ark.'larının 132 adet gastrik NEK tanılı olgular üzerinde yapmış oldukları çalışmada mitoz sayısı hastaların %40'ında  $\geq 36$  saptanmıştır (114). Bizim çalışmamızda örneklerde belirlenen medyan mitoz sayısı literatüre benzer şekilde 56,5 (5-185) olup, yalnızca radikal ameliyatlarda incelenen intratümöral lenfositik yanıt hastaların %91,7'sinde (22/24) hafif, %8,3'ünde (2/24) belirgin; peritümöral lenfositik yanıt %66,7'sinde (16/24) hafif, %33,3'ünde (8/24) belirgin olarak saptanmıştır.

M Heetfeld ve ark.'larının çalışmasında GEP NEK tanısı alan 204 hastada ortalama Ki-67 indeksi %70, H Sorbye ve ark.'larının yapmış olduğu çok merkezli çalışmada GI NEK tanılı 305 hastada Ki-67 oranı hastaların %53'ünde  $\geq$  %55,

%47'sinde <%55 olarak belirlenmiştir (112,113). J.-W. Xie ve ark.'larının 132 adet gastrik NEK tanılı olgular üzerinde yapmış oldukları çalışmada Ki-67 indeksi hastaların %57'sinde  $\geq$ %70 olarak belirlenmiştir (114). Bizim çalışmamızda 34 GEP NEK vakasında saptanan ortalama Ki-67 indeksi %65.5 $\pm$ 20.8 idir.

NEK'lerde sağkalım düşük olarak bilinmektedir, Amerika Birleşik Devletleri SEER (1973-2012) kayıtlarına göre 2,546 GI NEK tanısı alan hastalardan lokalize hastalığı bulunanlarda sağkalım süresi 38 aydan metastatik hastalarda 5 aya kadar değişmektedir (113). M Heetfeld ve ark.'larının GEP NEK tanısı alan 204 hastayı kapsayan çalışmasında %54 (110/204) hastada ölüm bildirilmiştir. Medyan sağkalım 22,8 ay olarak saptanmıştır (112). H Sorbye ve ark.'larının yapmış olduğu çok merkezli çalışmada ortalama sağkalım kemoterapi tedavisi almayan hastalarda 1 ay, kemoterapi uygulanan hastalarda 11 ay olarak bulunmuştur (113). J.-W. Xie ve ark.'larının çalışmasında hastaların genel sağkalımı ortalama 34 aydır (114). Massimo ve ark.'larının çalışmasında medyan sağkalım 12.9 ay olarak bildirilmiştir (99). Bizim çalışmamızda medyan sağkalım 15 ay (3,4-26,6) olup literatürle uyumlu bulunmuştur. Hastaların %85,3'ü (29/34) ex, %14,7'si (5/34) sağ saptanmıştır.

Sisplatin bazlı kemoterapiden sonra progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım primer tümörün lokalizasyonuna göre değişmektedir, bazı geniş çaplı Avrupa serilerinde özofajial, kolonik ve rektal NEK'ler; gastrik ve pankreatik NEK'lere oranla daha kötü gidişli olarak raporlanmıştır. H Sorbye ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada primer kolon tümörü olan hastalarda primer pankreas lokalizasyonlu tümörlere göre önemli miktarda kısa medyan sağkalım saptanmıştır (8ay/15ay) (113). Bunun aksine Japon hastalarda pankreatik NEK'ler daha kötü sağkalım göstermiştir (117). Massimo ve ark.'larının çalışması sonucunda foregut (özofagus, mide, duodenum, pankreas) yerleşimli tümörlerde daha iyi prognoz görülmüştür (99). Bizim yaptığımız çalışmada lokalizasyonu mide olan hastalarda medyan sağkalım 13 ay ve diğer lokalizasyonlu hastalarda medyan sağkalım 5 ay olarak hesaplanmıştır. Lokalizasyon ilişkili prognoz analizlerinde farklı serilerde farklı sağkalım sonuçları bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda da mide bazlı yaptığımız karşılaştırmada sonuç istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte mide lokalizasyonuna karşılık diğer lokalizasyonların daha kötü gidişli olduğunu düşündürmektedir.

H Sorbye ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada GI NEK tanılı 305 hastada; Ki-67 si  $<55\%$  olan hastalarda  $\geq 55\%$  olan hastalara göre önemli miktarda uzun sağkalım görülmüştür (14 ay/10 ay). Hücre boyutu ve kromogranin A boyanma durumu ile sağkalım arasında ilişki saptanmamıştır. Proliferatif indeks (Ki-67 $>55\%$ ) bazlı bu sınıflamada prognoz ve kemoterapiye cevap açısından klinik gözlemlerde; Ki-67 $>55\%$  olan NEK'ler platinum bazlı kemoterapiye daha iyi cevap vermelerine rağmen median survival Ki-67 proliferasyon indeksi  $20-55\%$  olan G3 NEN'lere göre 4 ay daha kısa bulunduğu gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında araştırmacılar G3/NEK'lerin iki kategoriye ayrılmasını önerdiler; bunlar Ki-67 indeksi  $20-55\%$  ve  $>55\%$  olan hastalar (113). M Heetfeld ve ark.'larının çok merkezli retrospektif çalışmasında GEP NEK tanısı alan 204 hastada Ki-67 indeksinin  $>55\%$  olması tek değişkenli sağkalım analizinde kötü prognozla ilişkili bulunurken çoklu sağkalım analizinde böyle bir ilişki saptanmamıştır. Yine aynı çalışmada araştırmacılar iyi differansiye morfolojiye ek olarak ve Ki-67 indeksi  $<55\%$  olan NEN'ler için 'G3 NET' kategorisini önermişlerdir. Çalışmalarında bu kategorideki hastaların sağkalımlarının kötü differansiye NEK'lere göre belirgin farklı olduğunu bulmuşlardır (112). J.-W. Xie ve ark.'larının 132 adet gastrik NEK tanılı olgular üzerinde yapmış oldukları çalışmada radikal rezeksiyon uygulanan hastalarda genel sağkalım ortalama 48 ayken palyatif rezeksiyon uygulanan hastalarda genel sağkalım ortalama 20 ay olarak raporlanmıştır. Sağkalım oranı radikal rezeksiyon uygulananlarda en yüksek, daha sonra palyatif rezeksiyon uygulananlar en az sağkalım süresi ise tek başına kemoterapi alan hastalarda saptanmıştır. Farklı tedavi şekilleri prognozla ilişkili bulunmuştur. Sonuçlar Ki-67'nin artan değerlerinde sağkalımın düştüğünü gösterirken, mitoz sayısının artmasıyla sağkalım arasında böyle bir ilişki gösterilememiştir. İstatistiksel olarak mitoz sayısı iki gruba ayrıldığında (36/10BBA) Cox regresyon analizine göre mitoz miktarı bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur (P=0,031). Bu çalışmaya göre tümör boyutu, lenf nodu durumu, Ki-67 proliferatif indeksi, mitoz sayısı ve postoperatif adjuvan kemoterapi uygulanması gastrik NEK'ler için bağımsız prognostik faktörler olarak saptanmıştır (114). Sylvain ve ark.'larının çalışmasında sağkalımda en etkili prediktif mitoz cutoff 'unu 30 olarak belirlemişlerdir (118). Massimo ve ark.'larının yapmış oldukları çalışmada GEP NEK tanısı alan 136 hastanın Sorbye H ve ark.'larının da bulduğu gibi sağkalımla ilişkili olarak bulunan Ki-67 cut-off değeri  $55\%$  olarak

belirtilmiştir. Tek değişkenli analize göre; kötü differansiye morfoloji, >30 mitoz/10BBA,  $\geq$ %55 Ki-67 indeksi, mismatch repair protein defekti, CD117 ekspresyonu, anjioinvazyon, mid-hindgut orijin ve evre IV kötü prognozla ilişkilidir. Çok değişkenli analizde ise kötü differansiye morfoloji,  $\geq$ %55 Ki-67 indeksi, mismatch repair protein defekti, mid-hindgut orijin ve evre IV bağımsız negatif prognostik markır olarak belirlenmiştir. Ki-67 indeksi %20-55 arasında olan olgularda iyi differansiye morfoloji, GEP NEN'ler için bağımsız prognostik markırken kötü differansiye morfolojide olan tümörler için Ki-67 %55 cutoff'u bağımsız prognostik markır olarak saptanmıştır (99,113). Son zamanlardaki yayınlar G3 vakalarında morfolojik differansiyasyon ve Ki-67 proliferatif idekse göre iyi differansiye G3 NET'lerin kötü differansiye G3 NEK'lerden ayrılması bir gerekliliğini göstermiştir (119,120).

Massimo ve ark.'larının çalışması sonucu ortaya çıkan bulgular ışığında Ki-67 indeksi ve tümör morfolojisinin kombine kullanıldığı üç prognostik kategori belirlenmiştir: Tip A (iyi differansiye morfoloji ve Ki-67 indeksi %20-55), Tip B (kötü differansiye morfoloji ve Ki-67 indeksi %20-55) ve Tip C (kötü differansiye morfoloji ve Ki-67 indeksi  $\geq$ %55) GEP NEK. Bu kategorilere göre medyan sağkalım Tip A NEK'lerde 43.6 ay, Tip B NEK'lerde 24.5 ay, Tip C NEK'lerde 5.3 ay ile dramatik farklılık görülmüştür ( $P < 0.0001$ ). Mitotik sayımın prognostik rolünü istatistiksel olarak Ki-67 ye oranla daha az önemli bulmuşlardır (99). Boo ve ark.'ları yüksek Ki-67 proliferasyon indeksinin (PI)( $>$ %60) tümör rekürrensi ve histolojik differansiyasyonla korele olduğunu bulmuştur (121).

Bizim çalışmamızda, hasta sayısı azlığı ve tek merkezli olmamız nedeniyle bulgularımızın çoğu tek değişkenli sağkalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Ancak yeterli vaka sayısına ulaşıldığı takdirde doğru sonuçları öngördüren bulgular elde edilmiştir. Yapılan sağkalım analizlerinde medikal tedavi bilgileri yer almamıştır. Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde hücre boyutu ile sağkalım arasında ilişkili saptanmamıştır. Çalışmamızda en çarpıcı sağkalım farklılığının bulunduğu cutoff değerler; mitoz için  $\leq 20$  olan hastalarda medyan sağkalım 18 ay ve mitoz  $> 20$  olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak, Ki-67 için  $\leq$ %65 olan hastalarda medyan sağkalım 15 ay ve Ki-67  $>$ %65 olan hastalarda medyan sağkalım 7 ay olarak hesaplanmıştır. Literatürde mitoz için çelişkili ifadeler bulunsa da genel olarak yüksek değerler negatif prognostik faktör

olarak belirtilmektedir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak mitozun yükselen değerleri ile sağkalımın düştüğü izlenmiştir. Sinaptofizin ve Kromogranin A boyanma yüzdeleri ve boyanma şiddetleri ile sağkalım arasında anlamlı bir cutoff değer bulunmamıştır. Farklı tümör çapı eşik değerleriyle yapılan incelemede yine sağkalımda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Klinik özellikler içerisinde yaş<70 olan hastalarda medyan sağkalım 16 ay ve yaş≥70 olan hastalarda medyan sağkalım 5 ay olarak hesaplanmıştır. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.004). Erkek hastalarda medyan sağkalım 8 ay ve kadın hastalarda medyan sağkalım 13 ay olarak hesaplanmıştır. Uzak metastazı olmayan hastalarda medyan sağkalım 25 ay iken metastazı olan hastalarda medyan sağkalım 7 ay olarak hesaplanmıştır. Evre 2-3 olan hastalarda medyan sağkalım 25 ay ve evre 4 olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplanmıştır.

Patolojik özellikler içerisinde pT erken invaziv (pT1-2) olan hastalarda medyan sağkalım 27 ay ve geç invaziv (pT3-4) olan hastalarda medyan sağkalım 10 ay olarak hesaplanmıştır. pN grubunda, N0 (metastaz yok) olan hastalarda medyan sağkalım 27 ay, N1 (1-3 metastaz varlığı) olan hastalarda medyan sağkalım 15 ay ve N2 (≥4 metastaz varlığı) olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplanmıştır. İntratümöral lenfositik yanıt hafif olan hastalarda medyan sağkalım 15 ay ve belirgin olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak, peritümöral lenfositik yanıt hafif olan hastalarda medyan sağkalım 16 ay ve belirgin olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplanmıştır.

## 7.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

GEP NEK tanılı 34 hasta içeren çalışmamızda en başta Ki-67 proliferasyon indeksi olmak üzere bir çok klinik ve histopatolojik parametleri, tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerle prognostik olarak sağkalımla ilişkili bulguları ortaya koymayı amaçlanmıştır. Üzerinde çalıştığımız tümör grubunun nadir görülmesi ve tek merkezli çalışma olmamız nedeniyle hasta sayımız istatistiksel olarak yeterli değildir, dolayısıyla analiz sonuçlarımızın çoğu istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Ancak bu tümörler hakkında literatürle de uyumlu olan prediktif bulgular elde edilmiştir.

Baskın tümör lokalizasyonu coğrafik bölgelere göre değişkenlik göstermektedir. Bizdeki NEK'ler büyük oranda midede lokalize olmuşlardır (%50).

Hastaların literatüre benzer şekilde yaş ortalaması  $63,9 \pm 13,5$  olup erkek cinsiyet baskındır (%76,5). Tanı anında hastaların %90,9'u ileri evre (evre3-4) tümörlere sahip olup ortalama tümör çapı 6,4 cm'dir, hastaların %82,6'sında lenf nodu metastazı, %53,8'inde uzak organ metastazı saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda medyan sağkalım 15 ay (3,4-26,6) olup literatürle uyumlu bulunmuştur. Hastaların %85,3'ü (29/34) ex, %14,7'si (5/34) sağ idi.

Çalışmamızda klinik özellikler içerisinde yaş<70 olan hastalarda medyan sağkalım 16 ay ve yaş $\geq$ 70 olan hastalarda medyan sağkalım 5 ay olarak hesaplanmıştır. İncelenen iki grup medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.004).

Sinaptofizin ve kromogranin A boyanma yüzdeleri ve boyanma şiddetleri ile sağkalım arasında anlamlı bir cut-off değer bulunamamıştır. Farklı tümör çapı eşik değerleriyle yapılan incelemede yine sağkalımda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Bizim çalışmamız sonucunda Ki-67 indeksi için  $\leq$ %65 olan hastalarda medyan sağkalım 15 ay ve Ki-67>%65 olan hastalarda medyan sağkalım 7 ay olarak hesaplanmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar GEP NEK grubunun Ki-67 proliferasyon indeksinin %55 cut-off seviyesinde sağkalımda ve tedaviye yanıtta bir kırılma noktası yaşadığını göstermektedir. Araştırmacılar bu tümör grubunda ikili ya da differansiyasyonun da değerlendirildiği üçlü subgruplar önermektedir.

Lenf nodu metastaz durumunda bilindiği üzere şuan kullanılan TNM evreleme sisteminde metastaz var/yok şeklinde bir ayırım yapılmaktadır. Biz çalışmamızda pN grubunda üç kategori belirlenmiş olup bunlar arasında sağkalım analizi yapılmıştır. N0 (metastaz yok) olan hastalarda medyan sağkalım 27 ay, N1 (1-3 metastaz varlığı) olan hastalarda medyan sağkalım 15 ay ve N2 ( $\geq 4$  metastaz varlığı) olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplanmıştır. Sonuçlar prognoz açısından lenf nodu metastaz sayısı artıkça sağkalımda düşüş olduğunu göstermektedir. Üçlü sistemde istatistiksel olarak anlamlı saptanamamakla birlikte sağkalım oranlarının belirgin farklılık gösterdiği dikkati çekmiştir. Çıkan bu sonuçlar daha büyük hasta serilerinde bu konunun tartışılması gerekliliğini düşündürmüştür.

Uzak metastazı olmayan hastalarda medyan sağkalım 25 ay iken uzak metastazı olan hastalarda medyan sağkalım 7 ay olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar uzak metastazın belirgin oranda sağkalımı düşürdüğünü göstermektedir.

Beklenilenin aksine çalışmamızda intratümöral lenfositik yanıt hafif olan hastalarda medyan sağkalım 15 ay ve belirgin olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay iken peritümöral lenfositik yanıt hafif olan hastalarda medyan sağkalım 16 ay ve belirgin olan hastalarda medyan sağkalım 8 ay olarak hesaplanmıştır. Bu durumda GEP NEK'lerde lenfositik yanıtın fazla olması prognostik açıdan pozitif bir belirteç gibi görünmemektedir.

Beklenildiği üzere pT1-2 olan erken invaziv olarak gruplandığımız hastalarda medyan sağkalım 27 ay iken pT3-4 olan geç invaziv olarak gruplandığımız hastalarda medyan sağkalım 10 ay olarak hesaplanmıştır.

Sonuç olarak GEP NEK'lerin klinik davranış paterni kendi içinde farklılıklar göstermektedir. Yakın gelecekte hasta takipleri ve gelişen moleküler bilgilerle birlikte GEP NEN derecelendirme ve evreleme şemalarında yeni düzenlemeler yapılması gerekecektir. Özellikle proliferasyon indeksi ve morfolojinin birlikte değerlendirileceği, tedaviye yanıt ve sağkalım geri bildirimleri ile birlikte karar verilmesi gereken prognostik alt grupların oluşturulması gerekliliği yapılan çalışmalar sonucunda öngörülmektedir.

## ÖZET

GEP NEN'ler GI kanal ve pankreasın nöroendokrin hücrelerinden kaynaklanan heterojen bir neoplazi grubudur. Bu tümörler iyi differansiye olanlarından kötü differansiye olanlara kadar geniş bir yelpazede bulunurlar. En sık yerleştiği yerler akciğer ve GEP sistem organlarıdır. GI NEN'lerin sadece %5' inin Ki-67'si >%20 dir.

NEK'ler oldukça yüksek malignite potansiyeline sahip nadir tümörlerdir. DSÖ 2010 klasifikasyonunda NEK/G3 olarak tanımlanan kötü differansiye NEN'lerin; son zamanlarda artan çalışmalar sonucundahomojen bir antite olmadığı gösterilmiştir ve biyolojik subgruplara ayrılabilceği öngörülmektedir. Bazı çalışmalarda araştırmacılar G3/NEK'lerin Ki-67 indeksi %20-55 ve >%55 olan hastalar olmak üzere iki kategoriye ayrılmasını önermektedirler.

Bu çalışmada 2008-2015 yılları içerisinde İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği'nde GEP NEKtanısı alan hastaların retrospektif olarak demografik, klinikopatolojik özelliklerinin, sağkalım sürelerinin incelenmesi ve DSÖ 2010 sınıflamasında G3 tümörlerde cutoff olarak belirtilen %20 Ki-67 proliferasyon indeksinin olası yeni bir cutoff değerinin diğer prognostik belirteçlerle karşılaştırılarak belirlenmesi amaçlandı.

Bizim çalışmamızda 34 GEP NEK olgusu yer almaktadır. Yaş ortalaması 63,9 ve hastaların büyük çoğunluğu erkek cinsiyetinde saptandı (%76,5). Medyan sağkalım 15 ay olarak bulundu. Tümör lokalizasyonu mide ağırlıklı idi (%50).

Çalışmamız sonucunda Ki-67 proliferasyon indeksi  $\leq$ %65 olan hastalarda medyan sağkalım 15 ay iken ve Ki-67>%65 olan hastalarda medyan sağkalım 7 ay olarak hesaplandı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı saptanmamakla birlikte prediktif bir değerdir. Ancak daha geniş hasta serilerine ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Gastroenteropankreatik, Nöroendokrin karsinom, Ki-67



## ABSTRACT

GEP NENs are a heterogeneous group of neoplasms ranging from well- to poorly-differentiated originating from the neuroendocrine system of GI tract and pancreas. The most frequent locations are the lungs and GEP system organs. Only 5% of the GI NENs have a Ki-67 of >20%.

NECs are rare tumors with a very high malignancy potential that are shown to be a heterogeneous entity which can be subdivided into biological subgroups by recent studies. Additionally, researchers recommend that the G3/NEC can be divided into two categories: patients with a Ki-67 index of 20-55% and >55%.

The current study aims to retrospectively investigate demographic and clinicopathologic features, and survival of patients diagnosed as GEP NEC at İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital Pathology Department between 2008 and 2015, and to define a new probable cutoff value for G3 tumors.

The mean age of 34 GEP NEC cases in our study was 63.9, the majority of patients were male (76.5%) and the median survival was 15 months. Tumors were predominantly located in the stomach (50%).

Consequently, the median survival of patients with Ki-67 proliferation index of  $\leq 65\%$  and  $> 65\%$  was shown to be 15 and 7 months, respectively. This result is not statistically significant and is a predictive value prognostically. But larger patient series are needed.

**Key words:** Gastroenteropancreatic, Neuroendocrine carcinoma, Ki-67

## **KAYNAKLAR**

1. Adsay V. Ki67 labeling index in neuroendocrine tumors of the gastrointestinal and pancreatobiliary tract: to count or not to count is not the question, but rather how to count. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(12):1743-6.
2. Schimmack S, Svejda B, Lawrence B, Kidd M, Modlin IM. The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie.* 2011;396(3):273-98.
3. McDonald SA, Greaves LC, Gutierrez-Gonzalez L, Rodriguez-Justo M, Deheragoda M, Leedham SJ, et al. Mechanisms of field cancerization in the 65 human stomach: the expansion and spread of mutated gastric stem cells. *Gastroenterology.* 2008;134(2):500-10.
4. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M. Siegfried Oberndorfer: origins and perspectives of carcinoid tumors. *Human pathology.* 2004;35(12):1440-51.
5. Klöppel G, Peren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumours. The WHO classification. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1014:13-27.
6. Sano T. The dispersed neuroendocrine system. In: Stefanescu L, Sasano H, Kovacs K(Eds.). *Molecular and cellular endocrine pathology.* 1st ed. London, New York: Arnold, 2000:ch 14; 353-373.
7. Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G. Revised Classification of Neuroendocrine Tumors of the Lung, Pancreas and Gut. *Digestion* 1994; 55:11-23.
8. DeLellis RA, Dayal Y. Neuroendocrine system. In: Stenberg SS (Ed). *Histology for pathologists*, 2nd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ. 1997; 1133-1151.
9. Miller LJ. Gastrointestinal hormones and receptors. T.Yamada (Eds.). *Textbook of Gastroenterology* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2003; 4: 48.
10. Veenhof CH, de Wit R, Taal BG et al. A dose-escalation study of recombinant interferon-alpha in patients with a metastatic carcinoid tumour. *Eur J Cancer.* 1992; 28: 75-8.

11. Rigaud G, Missiaglia E, Moore PS et al. A. High resolution allelotype of nonfunctional pancreatic endocrine tumors: identification of two molecular subgroups with clinical implications. *Cancer Res.* 2001; 61: 285-292.
12. Klöppel G, Heitz PU, Capella C, et al. The spectrum and classification of gastric and duodenal neuroendocrine tumours. *Curr. Diag. Pathol.* 1995; 2: 10-14.
13. Solcia, E, Klöppel G, Sobin LH, et al. Histological typing of endocrine tumours. 2nd Ed. WHO International Histological Classification of Tumours. Springer.Berlin. 2000.
14. Ferrone CR, Tang LH, Tomlinson J et al. Determining prognosis in patients with pancreatic endocrine neoplasms: can the WHO classification system be simplified? *J Clin Oncol* 2007; 25: 5609–5615.
15. Rindi G, Klöppel G, Alhman H et al, TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchow Arch* 449; 395-401.
16. Kloppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch* 2010; 7: 456:595.
17. Bosman FT, Organization WH and Cancer, L.A.F.R.O WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon. 2010: International Agency for Research on Cancer.
18. Yamamoto J, Ohshima K, Lkeda S, Lwashita A and Kikuchi M. Primary esophageal small cell carcinoma with concomitant invasive squamous cell carcinoma or carcinoma in situ. *Hum Pathol*, 2003; 34: 1108–1115.
19. Nassar H, Albores-Saavedra J and Klimstra DS. High-grade neuroendocrine carcinoma of the ampulla of vater: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 14 cases. *Am.J Surg Pathol.* 2005; 29: 588–594.
20. Yazawa N, Imaizumi T, Okada K et al. Nonfunctioning pancreaticendocrine tumor with extension into the main pancreatic duct: report of a case. *Surg Today* 2011; 41: 737–740.
21. Rindi G, Villanacci V, Ubiali A. Biological and molecular aspects of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Digestion*, 2000; 62: 19–26.

22. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79: 813-829.
23. Maru DM, Khurana H, Rashid A et al. Retrospective study of clinicopathological features and prognosis of high-grade neuroendocrine carcinoma of the esophagus. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 1404-1411.
24. Briggs JC, Ibrahim NB. Oat cell carcinomas of the oesophagus: a clinicopathological study of 23 cases. *Histopathology* 1983; 7: 261-277.
25. Ready AR, Soul JO, Newman J, Matthews HR. Malignant carcinoid tumours of the esophagus. *Thorax*; 1989; 44: 594-596.
26. Chapman RW. Risk factors for biliary tract carcinogenesis. *Ann Oncol* 1999; 4: 308-311.
27. Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric carcinoid and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg* 1996; 20: 168-172.
28. Bordi C, D'Adda T, Azzoni C, Plato FP, Caruana P. Hypergastrinemia and gastric enterocromaffin-like cells. *Am J Surg Pathol: Suppl* 1995; 19: 8-19.
29. Bordi C, D'Adda T, Azzoni C, Canavese G, Brandi ML. Gastrointestinal endocrine tumors: Recent developments. *Endocr Pathol* 1998; 9: 99-115.
30. Debelenko LV, Emmert-Burck MR, Zhuang Z et al. The multiple endocrine neoplasia type I gene locus is involved in the pathogenesis of type II gastric carcinoids. *Gastroenterology* 1997; 113: 773-781.
31. Rappel S, Altendorf-Hofmann A, Stolte M. Prognosis of gastric carcinoid tumours. *Digestion* 1995; 56: 455-462.
32. Klöpffer G, Clemens A the biological relevance of gastric neuroendocrine tumors. *Yale J Biol Med* 1996; 69: 69-74.
33. Goldwin JD. Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases. *Cancer* 1975; 36:560-569.
34. Bornstein-Quevedo L, Gamboa-Dominguez A. Carcinoid tumors of the duodenum and ampulla of Vater: a clinicomorphologic, immunohistochemical, and cell kinetic comparison. *Hum Pathol* 2001; 32: 1252-1256.

35. Solcia E, Capella C, Fiocca R, Sessa F, La Rosa S, Rindi G. Disorders of the endocrine system. In Pathology of the gastrointestinal tract. Ming SC, Goldman H (eds). Williams & Wilkins: Baltimore. 1998: 285-322.
36. Pipeleers-Marichal M, Donow C, Heitz PU, Klöpffer G. Pathologic aspect of gastrinomas in patients with Zollinger Ellison syndrome with and without multiple endocrine neoplasia type I World J surg 1993; 17: 481-488.
37. Kulaksız H, Eissele R, Rössler D et al. Identification of somatostatin receptor subtypes I 2A 3 and % in neuroendocrine tumours with subtype specific antibodies Gut 2002; 50: 52-60.
38. Anlauf M, Garbrecht N, Henopp T et al. Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: distinct clinico-pathological and epidemiological features. World J Gastroenterol 2006; 12: 5440-5446.
39. Weber HC, Venzon DJ, Lin JT et al. Determinants of metastatic rate and survival in patient with Zollinger Ellison syndrome: A prospective long term study. Gastroenterology 1995; 108: 1637-1649.
40. Garbrecht N, Anlauf M, Schmitt A et al. Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types, biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity. Endocr Relat Cancer 2008; 15: 229-241.
41. Ganne-Carrie N, Chastang C, Chapel F et al. Predictive score for development of hepatocellular carcinoma and additional value of liver large dysplasia in Western patients with cirrhosis. Hepatology. 1996; 23: 1112-1118.
42. Hamid QA, Bishop AE, Rode J et al. Duodenal gangliocytic paragangliomas: a study of 10 cases with immunocytochemical neuroendocrine markers. Hum Pathol, 1986; 17: 1151-1157.
43. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors, Ann surg 2004; 240: 117-122.
44. Burke AP, Thomas RM, Elsayed AM, Sobin LH. Carcinoid of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases. Cancer 1997; 79: 1086-1093.
45. Rumilia KM, Erickson LA, Erickson AK, Lloyd RV. Galectin-4 expression in carcinoid tumors. Endocr Pathol 2006; 17: 243-249.

46. Papotti M, Bongiovanni M, Volante M et al. Expression of somatostatin receptor types 1-5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumor. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Virchows Arch* 2002; 440: 461-475.
47. Stodel WE, Talpos G, Eckhauser F, Thompson N. Surgical therapy for smallbowel carcinoid tumors. *Arch Surg* 1983; 118: 391-397.
48. In't Hof KH, Van der Wal Hc, Kazemier G, Lange JF. Carcinoid tumor of the appendix: an analysis of 1,485 consecutive emergency appendectomies. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1436-1438.
49. Burke AP, Sobin LH, Federspiel BH, Shekitka KM, Helwing EB. Goblet cell carcinoid and related tumors of the vermiform appendix *Am J Clin pathol* 1990; 94: 27-35.
50. La rosa S, Rigoli E, Uccella S et al. CDX-2 as a marker of intestinal EC cells and related well differentiated endocrin tumors. *Virchows Arch* 2004; 445: 248- 254.
51. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Kotake K, Muto T, Nagawa H. Prognosis and risk factors of metastasis in colorectal carcinoid: result of a nationwide registry over 15 years. *Gut* 2007; 56: 863-868.
52. Crocetti E, Paci E. Malignant carcinoid in the USA, SEER 1992-1999. An epidemiological study with 6830 cases. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12: 191-194.
53. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-959.
54. Greenstein AJ, Balasubramaian S, Harpaz N, Rizwan M, Sachar DB. Carcinoid tumor and inflammatory bowel disease: a study of eleven cases and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 682-685.
55. Soga J. Early-stage carcinoid of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases. *Cancer* 2005; 103: 1587-1595.
56. Barbareschi M, Roldo C, Zamboni G et al. CDX-2 homebox gene product expression in neuroendocrine tumors: its role as a marker of intestinal neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1169-1176.
57. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451: 757-762

58. Shia J, Tang LH, Weisser MR et al. Is non-small cell type high-grade neuroendocrine carcinoma of the tubular gastrointestinal tract a distinct disease entity? *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 719-731.
59. Cheuk W, Chan JK. Thyroid transcription factor-1 is of limited value in practical distinction between pulmonary and extrapulmonary small cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 545-546.
60. Erickson LA, Pauchado B, Dimashkieh H, Zhang S, Nakamura N, Lloyd RV. CDX-2 as a marker for neuroendocrine tumors of unknown primary sites. *Endocr Pathol* 2004; 15: 247-252.
61. Solcia E, Capella C, Kloppel G. 1997 Tumors of the pancreas. In *AFIP Atlas of Tumor Pathology*, 3rd series, fascicle 20. Washington, DC.
62. Venkatesh S, Ordonez NG, Ajani J et al. Islet cell carcinoma of the pancreas. A study of 98 patients. *Cancer* 1990; 65: 354-357.
63. Anlauf M, Garbrecht N, Schmitt A, et al. Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Virchows Archiv* 2007; 451: 29-38.
64. Stefanini P, Carboni M, Patrassi N, Basoli A. Beta islet cell tumors of the pancreas: results of a study on 1,067 cases. *Surgery* 1974; 75: 597-609.
65. Fung JW, Lam KS. Neurofibromatosis and insulinoma. *Postgraduate Medical Journal* 1995; 71: 485-486.
66. Perren A, Anlauf M, Henopp T et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): loss of one MEN1 allele in tumors and monohormonal endocrine cell clusters but not in islet hyperplasia of the pancreas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92: 1118-1128.
67. Comi RJ, Gorden P. Hypoglycemic disorders in the adult. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, ed: Becker KL, third edition, Lipponcott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001; 1469-1477.
68. Ruttman E, Klöppel G, Bommer G, Kiehn M, Heitz PU. Pancreatic glucagonoma with and without syndrome. Immunocytochemical study of 5 tumour cases and review of the literature. *Virchows Archiv. A, Pathological Anatomy and Histology* 1980; 388: 51-67.
69. Prinz RA, Dorsch TR, Lawrence AM. Clinical aspects of glucagon-producing islet cell tumors. *American Journal of Gastroenterology* 1981; 76: 125-131.

70. Jensen RT, Norton JA. Pancreatic Endocrine Tumors. In: Feldman M, Freidman LS, Sleisenger MH (eds.): *Gastrointestinal and Liver Disease*. Vol 1, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2002: 988.
71. Roy PK, Venzon DJ, Shojanesh H et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 216 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 379.
72. Stamm B, Hacki WH, Klöppel G, Heitz PU. Gastrinproducing tumors and the Zollinger–Ellison syndrome. In *Endocrine Pathology of the Gut and Pancreas*, 1991; 155–194.
73. Heitz PU, Komminoth P, Perren A et al. Pancreatic endocrine tumours: introduction. In *Pathology and Genetics: Tumours of Endocrine Organs*. WHO Classification of Tumors, 2004; 177–182.
74. Capella C, Polak JM, Buffa R et al. Morphologic patterns and diagnostic criteria of VIP-producing endocrine tumors. A histologic, histochemical, ultrastructural and biochemical study of 32 cases. *Cancer* 1983; 52: 1860–1874.
75. Garbrecht N, Anlauf M, Schmitt A et al. Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types, biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity. *Endocrine-Related Cancer* 2008; 15: 229–241.
76. Pipeleers D, Couturier E, Gepts W, Reynders J, Somers G. Five cases of somatostatinoma: clinical heterogeneity and diagnostic usefulness of basal and tolbutamide-induced hypersomatostatinemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1983; 56: 1236–1242.
77. Clark ES, Carney JA. Pancreatic islet cell tumor associated with Cushing's syndrome. *American Journal of Surgical Pathology* 1984; 8: 917–924.
78. Dayal Y, Lin HD, Tallberg K, Reichlin S, DeLellis RA, Wolfe HJ. Immunocytochemical demonstration of growth hormone-releasing factor in gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *American Journal of Clinical Pathology* 1986; 85: 13–20.
79. Sano T, Asa SL, Kovacs K. Growth hormone-releasing hormone-producing tumors: clinical, biochemical, and morphological manifestations. *Endocrine Reviews* 1988; 9: 357–373.



- 80.**Drucker DJ, Asa SL, Henderson J, Goltzman D. The parathyroid hormone-like peptide gene is expressed in the normal and neoplastic human endocrine pancreas. *Molecular Endocrinology* 1989; 3: 1589–1595.
- 81.**Wilander E, El-Salhy M, Wille'n T, Grimelius L. Immunocytochemistry and electron microscopy of an argentaffin endocrine tumor of the pancreas. *Virchows Archiv. A, Pathological Anatomy and Histology* 1981; 392: 263–269.
- 82.**Heitz PU, Komminoth P, Perren A et al. Pancreatic endocrine tumours: introduction. In *Pathology and Genetics: Tumours of Endocrine Organs. WHO Classification of Tumors*, 2004; 177–182.
- 83.**Kent RB III, Van Heerden JA, Weiland LH. Nonfunctioning islet cell tumours. *Annals of Surgery* 1981; 193: 185–190.
- 84.**Schmitt AM, Anlauf M, Rousson V et al. WHO 2004 criteria and CK19 are reliable prognostic markers in pancreatic endocrine tumors. *American Journal of Surgical Pathology* 2007; 31: 1677–1682.
- 85.**Kapran Y, Bauersfeld J, Anlauf M, Sipos B, Klöppel G. Multihormonality and entrapment of islets in pancreatic endocrine tumors. *Virchows Archiv* 2006; 448: 394–398.
- 86.**McCall CM, Shi C, Klein AP et al. Serotonin expression in pancreatic neuroendocrine tumors correlates with a trabecular histologic pattern and large duct involvement. *2011 Human Pathology in 'press'*.
- 87.**Walter T, Hervieu V, Adham M et al. Primary neuroendocrine tumors of the main pancreatic duct: a rare entity. *Virchows Archiv* 2011; 485: 537–546. 118. Heitz PU.
- 88.**Heitz PU. Pancreatic endocrine tumors. In: *pancreatic pathology*. Klöppel G, Heitz PU, eds. Churchill Livingstone: Edinburgh/New York, pp 206-232.
- 89.**Srivastava A, Hornick JL. Immunohistochemical staining for CDX-2, PDX-1, NESP-55, and TTF-1 can help distinguish gastrointestinal carcinoid tumors from pancreatic endocrine and pulmonary carcinoid tumors. *Am J surg Pathol* 2009; 33: 626-632.
- 90.**Grimelius L, Hultquist GT, Stenkvist B. Cytological differentiation of asymptomatic pancreatic islet cell tumors in autopsy material. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1975; 365: 275-288.

91. Çakaloğlu, Y (editör). Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörler. İstanbul: Medikal Yayıncılık; 2006.
92. Burnik SF. Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörlerde Klinikopatolojik Özellikler ve NFKB1 Gen Polimorfizminin Araştırılması (Uzmanlık Tezi). Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2008
93. Öberg K. Somatostatin – receptor mediated diagnosis and treatment in gastrointestinal neuroendocrine tumours (GEP-NET's). Roczn Akad Med Białymst 2005;50:62-8.
94. Adams S, Baum R, Rink T, et al. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med 1998;25:79-83.
95. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Lancet Oncol 2008; 9:61-72.
96. Sağlam S, Aykan F. Nöroendokrin tümörlerin tedavisi. Endokrinolojide Diyalog 2007;2:142-6.
97. Chan JA, Kulke MH. New treatment options for patients with advanced neuroendocrine tumors. Curr Treat Options Oncol 2011;12:136-48.
98. Öberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours. Ann Oncol 2001;12(Suppl 2):111-4.
99. Massimo Milione, Patrick Maisonneuve, Francesca Spada, Alessio Pellegrinelli, Paola Spaggiari, Luca Albarello, Eleonora Pisa, Massimo Barberis, Alessandro Vanoli, Roberto Buzzoni, Sara Pusceddu, Laura Concas, Fausto Sessa, Enrico Solcia, Carlo Capella, Nicola Fazio, Stefano La Rosa. The clinicopathologic heterogeneity of grade 3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: morphological differentiation and proliferation identify different prognostic categories. Neuroendocrinology 2016.
100. Michelle D Reid<sup>1,12</sup>, Pelin Bagci<sup>2,12</sup>, Nobuyuki Ohike<sup>3</sup>, Burcu Saka<sup>4</sup>, Ipek Erbarut Seven<sup>2</sup>, Nevra Dursun<sup>5</sup>, Serdar Balci<sup>6</sup>, Hasan Gucer<sup>7</sup>, Kee-Taek Jang<sup>8</sup>, Takuma Tajiri<sup>9</sup>, Olca Basturk<sup>10</sup>, So Yeon Kong<sup>11</sup>, Michael Goodman<sup>11</sup>, Gizem Akkas<sup>1</sup>, and Volkan Adsay<sup>1</sup>. Calculation of the Ki67 index in pancreatic neuroendocrine tumors: a comparative analysis of four counting methodologies. Mod Pathol. 2015 May ; 28(5): 686–694.

- 101.** Bordi C, Yu JY, Baggi MT, et al. Gastric carcinoids and their precursor lesions. A histologic and immunohistochemical study of 23 cases. *Cancer* 1991;67:663–72.
- 102.** Emma Elizabeth Ilett, Seppo W. Langer, Ingrid Holst Olsen, Birgitte Federspiel, Andreas Kjærand Ulrich Knigge. Neuroendocrine Carcinomas of the Gastroenteropancreatic System: A Comprehensive Review. *Diagnostics* 2015, 5, 119-176.
- 103.** Rindi G, et al: TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449: 395–401.
- 104.** Rindi G, et al: TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 764–777.
- 105.** Rindi G, Arnold R, Bosman FT, Capella C, Klimstra DS, Klöppel G, Komminoth P, Solcia E: Nomenclature and classification of digestive neuroendocrine tumours; in Bosman TF, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds): *World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, 2010, pp 10-12.
- 106.** Garcia-Carbonero R, et al: Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 2010; 21: 1794–1803.
- 107.** Kloppel G, Heitz PU, Capella C et al. Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors and related lesions. *World J Surg* 1996; 20: 132–141.
- 108.** Faggiano A, Sabourin JC, Ducreux M et al. Pulmonary and extrapulmonary poorly differentiated large cell neuroendocrine carcinomas. *Cancer* 2007; 110: 265–274.
- 109.** Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S et al. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 2011; 11: 4617–4622.

- 110.**R. Garcia-Carbonero, H. Sorbye, E. Baudin, E. Raymond, B. Wiedenmann, B. Niederle, E. Sedlackova, C. Toumpanakis, M. Anlauf, J.B. Cwikla, M. Caplin, D. O'Toole, A. Perren, all other Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology* 2016;103:186–194.
- 111.**Yachida S, et al: Small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the pancreas are genetically similar and distinct from well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 173–184.
- 112.** M Heetfeld, C N Chougnet, I H Olsen, A Rinke, I Borbath, G Crespo, J Barriuso, M Pavel, D O'Toole, T Walter and other Knowledge Network members. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocrine-Related Cancer* (2015) 22, 657–664.
- 113.** Sorbye H, et al: Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2013; 24: 152–160.
- 114.** J.-W. Xie, Y.-Q. Sun, C.-Y. Feng, C.-H. Zheng, P. Li, J.-B. Wang, J.-X. Lin, J. Lu, Q.-Y. Chen, L.-L. Cao, M. Lin, R.-H. Tu, Y.-H. Yang, C.-M. Huang. Evaluation of clinicopathological factors related to the prognosis of gastric neuroendocrine carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2016: 1-7.
- 115.** Niederle MB, et al: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 909–918.
- 116.** Sorbye H, et al: Gastroenteropancreatic highgrade neuroendocrine carcinoma. *Cancer* 2014; 120: 2814–2823.
- 117.** Yamaguchi T, et al: Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system. *Cancer Sci* 2014; 105: 1176–1181.
- 118.** La Rosa S, Klersy C, Uccella S, Dainese L, Albarello L, Sonzogni A, Doglioni C, Capella C, Solcia E: Improved histologic and clinicopathologic criteria for prognostic evaluation of pancreatic endocrine tumors. *Hum Pathol* 2009;40:30-40.

- 119.** Tang LH, et al: Well differentiated neuroendocrine tumors with a morphologically apparent high grade component: a pathway distinct from poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. *Clin Cancer Res* 2016;22: 1011–1017.
- 120.** Basturk O, et al: The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogeneous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 683–690.
- 121.** Boo YJ, Park SS, Kim JH, et al. Gastric neuroendocrine carcinoma: clinicopathologic review and immunohistochemical study of E-cadherin and Ki-67 as prognostic markers. *J Surg Oncol* 2007;95:110–7.

