

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

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ'NDE**  
**2008-2018 YILLARI ARASINDA NÖROENDOKRİN TÜMÖR**  
**TANISI ALMIŞ HASTALARIN KLİNİKOPATOLOJİK**  
**ÖZELLİKLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Tuğçe Asena ÇETİNER**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Mehmet İBİŞ**

**ANKARA**  
**Ocak 2019**

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

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ'NDE**  
**2008-2018 YILLARI ARASINDA NÖROENDOKRİN TÜMÖR**  
**TANISI ALMIŞ HASTALARIN KLİNİKOPATOLOJİK**  
**ÖZELLİKLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Tuğçe Asena ÇETİNER**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Mehmet İBİŞ**

**ANKARA**  
**Ocak 2019**

## KABUL ve ONAY

KABUL VE ONAY

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ TUTANAĞI

Adı Soyadı	TUĞÇE ASENA ÇETİNER
Baba Adı	FUAT
Doğum Yeri/Tarihi	ANKARA – 15.06.1989
Diploma Tarihi/Diploma No	2013/169129
Mezun Olduğu Fakülte	GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı	İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
İhtisas Süresi	4 YIL 6 AY
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2008-2018 Yılları Arasında Nöroendokrin Tümör Tanısı Almış Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri

JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Anabilim Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

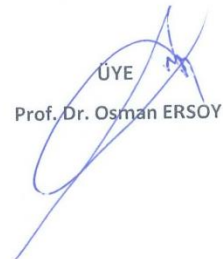
JÜRİ ÜYELERİ:

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet İBİŞ

  
ÜYE  
Prof. Dr. Mehmet CİNDORUK



  
ÜYE  
Prof. Dr. Osman ERSOY

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, özellikle başasistanlık döneminde yakinen çalışma fırsatı yakaladığım için kendimi çok şanslı hissettiğim sevgili hocam Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Turgay ARINSOY'a;

Uzun ve meşakkatli tez hazırlama sürecimde bana gösterdiği anlayış ve destek için tez hocam Gastroenteroloji Bilim Dalı üyesi Prof. Dr. Mehmet İBİŞ'e;

Her zaman yanımda olan, en zor ve yorucu günlerimde hep yardımına koşan biricik babam Fuat ARIK, kardeşim Lütfü Gökberk ARIK ve canımın yarısı Dt. Dilara ÖZTÜRK'e;

Doktorluğun çocukluk hayalim olmasını sağlayan rol modelim; dik durmayı, işini layıkıyla yapmayı ve ne kadar zor olsa da her zaman doğruyu söylemeyi öğreten sevgili teyzem Dr. Jale ÖZTÜRK'e;

Fedakarlığı, her zaman iyi niyetli olmayı, ne olursa olsun aileye sarılmayı öğreten sevgili teyzem Lale AKIN, dayım Murat Gazioğlu ve anneannem Safiye Gazioğlu'na;

Öğrenciliğim ve asistanlığım boyunca tüm sınavlara hazırlık sancılarımı benimle birlikte yaşayıp tüm zorluklarıma rağmen yanımda olan bir tanem, canım eşim Dr. Mehmet Ziya ÇETİNER'e;

Ömrümün neşesi, canımın içi oğlum Kürşat Akın'a ve doğmayı beklerken benimle tez yazıp, sınava hazırlanan canım kızım Gökçe Umay'a;

Son olarak yanımda olamasa da elini ve sevgisini hep üzerimde hissettiğim, uzaklardan izleyip gururlandığımı bildiğim, layık olmaya çabaladığım, ebediyete göçmüş melek annem Şevvale ARIK'a binlerce kez teşekkür ederim.

Tuğçe Asena ÇETİNER

# İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY .....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR .....	v
TABLolar LİSTESİ .....	viii
ŞEKİL ve GRAFİKLER LİSTESİ.....	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tanım.....	4
2.2. Tarihçe.....	5
2.3. Epidemiyoloji.....	6
2.4. Sınıflama .....	8
2.4.1. Embriyojenik Sınıflama .....	11
2.4.2. Histopatoloji.....	12
2.4.3. Derecelendirme .....	16
2.5. Semptom ve Bulgular.....	17
2.5.1. Karsinoid Sendrom .....	18
2.6. Lokalizasyona göre NET'ler .....	19
2.6.1. Foregut .....	19
2.6.2. Midgut.....	31
2.6.3. Hindgut.....	32
2.6.4. Primeri Belli Olmayan NET .....	33
2.6.5. Nadir Görülen NET'ler .....	34
2.7. Tanı.....	35
2.7.1. Laboratuvar ve Biyokimyasal Belirteçler .....	35

2.7.2. Radyoloji.....	36
2.7.3. Nükleer Tıp .....	38
2.7.4. Endoskopik İşlemler .....	39
2.8. Tedavi.....	40
2.8.1. Cerrahi.....	40
2.8.2. Endoskopik İşlemler .....	41
2.8.3. Girişimsel Radyoloji .....	41
2.8.4. Medikal Tedavi.....	43
2.9. Nötrofil / Lenfosit Oranı (NLR), Platelet / Lenfosit Oranı (PLR) .....	47
2.10. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW).....	49
3.GEREÇ VE YÖNTEM .....	50
3.1.İstatistiksel analiz .....	50
3.2.Etik Komisyon Onayı.....	51
4.BULGULAR .....	52
4.1. ROC analizi sonuçları .....	67
5. TARTIŞMA .....	73
6. SONUÇ .....	84
7. KAYNAKLAR.....	86
8. ÖZET.....	93
9. SUMMARY .....	95
10.ÖZGEÇMİŞ .....	97

## KISALTMALAR

- 5-HIAA:** 5- hidroksiindolasetikasit  
**5-HT:** 5- hidroksitriptamin  
**5-HTP:** 5-hidroksitriptofan  
**ACTH:** Adrenokortikotropik hormon  
**AJCC:** Amerikan Kanser Komitesi  
**APUD:** Amin prekürsörleri dekarboksilasyonu  
**AUC:** Area under curve  
**BBA:** Büyük büyütme alanı  
**BHNEK:** Büyük hücreli nöroendokrin karsinom  
**BT:** Bilgisayarlı tomografi  
**CA 72-4:** Kanser antijeni 72-4  
**CA19-9:** Kanser antijeni 19-9  
**CEA:** Karsinoembriyonik antijen  
**CgA:** Kromogranin A  
**CRP:** C-reaktif protein  
**DNES:** Diffüz nöroendokrin sistem hücreleri  
**DSÖ:** Dünya sağlık örgütü  
**ECL:** Enterokromaffin-like (enterokromaffin benzeri)  
**EMR:** Endoskopik mukozal rezeksiyon  
**ENETS:** European Neuroendocrine Tumor Society  
**ESD:** Endoskopik submukozal diseksiyon  
**ESMO:** European Society for Medical Oncology  
**ESR:** Eritrosit sedimentasyon hızı  
**EUS:** Endoskopik ultrasonografi  
**FDG:** Fluorodeoxyglucose  
**G-CSF:** Granülosit stimüle edici faktör  
**g-NET:** Gastrik nöroendokrin tümör  
**GEP-NET:** Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör  
**GHRH:** Growth hormon salgılatıcı hormon  
**GİS:** Gastrointestinal sistem

**GM-CSF:** Granülosit-Makrofaj koloni stimüle edici faktör

**hCG:** İnsan koryonik gonadotropin

**IFN:** İnterferon

**IGF-1:** İnsülin benzeri growth faktör-1

**IL:** İnterlökin

**İHK:** İmmünohistokimyasal

**İİAB:** İnce iğne aspirasyon biyopsisi

**KHAK:** Küçük hücreli akciğer kanseri

**MANEK:** Mikst adenonöroendokrin karsinom

**MEN:** Multiple endokrin neoplazi

**MIBG:** Metaiodobenzylguanidine

**Mİ:** Mitotik indeks

**MİNEN:** Mikst nöroendokrin-nonnöroendokrin neoplazi

**MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme

**NANETS:** Kuzey Amerika Nöroendokrin Tümör Topluluğu

**NCCN:** Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

**NE:** Nöroendokrin

**NEK:** Nöroendokrin karsinom

**NET:** Nöroendokrin tümör

**NLR:** Nötrofil/lenfosit oranı

**NSE:** Nöron spesifik enolaz

**NSI:** Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü

**ÖGD:** Özefagogastroduodenoskopi

**p-NEK:** Pankreatik nöroendokrin karsinom

**p-NET:** Pankreatik nöroendokrin tümör

**PET:** Pozitron emisyon tomografisi

**PHH3:** Fosfohiston H3

**PI:** Proliferasyon indeksi

**PLR:** Platelet/lenfosit oranı

**PP:** Pankreatik polipeptid

**PPRT:** Peptid reseptör radyonüklid tedavi

**RCT:** Randomize kontrollü çalışma

**RDW:** Eritrosit dağılım genişliği



**RF:** Radyofrekans ablasyon  
**SEER:** Surveillance, Epidemiology, and End Results Program  
**SIR:** Sistemik inflamatuvar cevap  
**SSA:** Somatostatin analogu  
**SSTR:** Somatostatin reseptörü  
**TAKE:** Transarteryal kemoembolizasyon  
**TGF- $\beta$ :** Transforming growth faktör beta  
**TNF- $\alpha$ :** Tümör nekrozis faktör alfa  
**TNM:** Tümör- lenf nodu- metastaz  
**USG:** Ultrasonografi  
**VEGF:** Vasküler endotelyal growth faktör  
**VHL:** von-Hippel Lindau  
**VIP:** Vazoaktif intestinal peptid  
**WHO:** World Health Organization  
**ZES:** Zollinger-Ellison Sendromu

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. DSÖ 2010 NET Sınıflaması.....	9
Tablo 2. DSÖ NET Sınıflamalarının Karşılaştırılması.....	11
Tablo 3. Ki67, Mitotik İndeks ve Fosfohiston H3 Karşılaştırılması .....	16
Tablo 4. NET’te Klinik Prezantasyon, Sendrom, Tümör Tipi, Lokalizasyonu ve Hormonları .....	18
Tablo 5. Embriyojenik Lokalizasyonlara Göre NET Sıklığı ve Metastaz Yüzdesi ...	19
Tablo 6. Bronkopulmoner ve Timik NET Klasifikasyonu .....	21
Tablo 7. Mide NET Tiplerinin Klinik, Histolojik ve Prognostik Özellikleri .....	24
Tablo 8. Fonksiyone p-NET Sendromları .....	29
Tablo 9. Nöroendokrin Tümör Belirteçleri .....	36
Tablo 10. Nöroendokrin Tümörlerde Hedefe Yönelik Tedaviler .....	46
Tablo 11. Hastaların Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı .....	52
Tablo 12. Hastalara Uygulanan Tanısal Tetkik Dağılımı .....	53
Tablo 13. Hastaların Lenf Nodu ve Uzak Organ Metastaz Özelliklerinin Dağılımı..	54
Tablo 14. Hastaların Tedavi Sonrası Kontrolde Yeni Lezyon Gelişimlerinin Değerlendirilmesi.....	54
Tablo 15. Histopatolojik Bulguların Dağılımı .....	55
Tablo 16. Laboratuvar Bulgularının Dağılımı.....	57
Tablo 17. Tümör Derecesinin Non-neoplastik Histopatolojik Bulgular ile Birliktelik Sıklığı .....	58
Tablo 18. Tümör Derecesinin NLR, PLR ve RDW ile İlişkisi .....	58
Tablo 19. Histopatolojik Bulguların NLR, PLR ve RDW ile İlişkisi .....	59
Tablo 20. Histopatolojik Tümör Alt Tipi ile NLR, PLR, RDW Değerlerinin Karşılaştırılması .....	60
Tablo 21. Vasküler İnvazyon Durumu ile NLR, PLR, RDW Değerlerinin Karşılaştırılması .....	60
Tablo 22. İnvazyon Derinliği ile NLR, PLR, RDW Değerlerinin Karşılaştırılması ..	61
Tablo 23. Non-Neoplastik Bulgular ile NLR, PLR, RDW Değerlerinin Karşılaştırılması .....	62
Tablo 24. Laboratuvar Bulgularının NLR, PLR ve RDW ile İlişkisi.....	63

Tablo 25. Lenf Nodu Metastazı ile NLR, PLR, RDW Değerlerinin Karşılaştırılması .....	64
Tablo 26. Uzak Organ Metastaz Durumu ile NLR, PLR, RDW Değerlerinin Karşılaştırılması .....	64
Tablo 27. Uzak Organ Metastaz Lokalizasyonu ile NLR, PLR, RDW Değerlerinin Karşılaştırılması .....	65
Tablo 28. Tedavi Sonrası Kontrolde Yeni Lezyon Saptanma Durumu ile NLR, PLR, RDW Değerlerinin Karşılaştırılması.....	66
Tablo 29. Tedavi Sonrası Kontrolde Yeni Lezyon Saptanma Sayısının NLR, PLR ve RDW ile İlişkisi.....	66
Tablo 30. NLR ve PLR Değerlerine Ait ROC Analizi Sonuçları.....	68
Tablo 31. NLR ve PLR Değerlerine Ait Multivariate Lojistik Regresyon Analizi ...	72

## ŞEKİL ve GRAFİKLER LİSTESİ

Şekil 1. Uzak metastaz için NLR ve PLR değerlerine ait ROC eğrisi.....	69
Şekil 2. İnvazyon derinliği (seroza invazyonu) için NLR ve PLR değerlerine ait ROC eğrisi.....	69
Şekil 3. Grade-3 için NLR ve PLR değerlerine ait ROC eğrisi .....	70
Şekil 4. Vasküler invazyon için NLR VE PLR değerlerine ait ROC eğrisi .....	70
Şekil 5. Tümör alt tipi (mikst karsinom) için NLR ve PLR değerlerine ait ROC eğrisi .....	71



## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Nöroendokrin tümörler (NET), diffüz nöroendokrin sistem hücrelerinden kaynaklanmaktadır (1). Klinik prezantasyonları ve prognozları çeşitlilik gösteren heterojen bir tümör grubudur. NET'ler birçok anatomik lokalizasyondan kaynaklanmakla birlikte en sık gastroenteropankreatik sistem ve bronkopulmoner sistemde karşımıza çıkar (2). Gastroenteropankreatik sistemde ise en sık midede görülür (1,3). Klinikopatolojik ve biyolojik seyir farklılıklarından dolayı seyri hala tam anlaşılammış bir hastalık grubu olarak karşımıza çıkmaktadır.

NET nadir görülen bir tümör olmasına rağmen farkındalığın ve tanısal tekniklerin (gastrointestinal sistem [GİS] endoskopik işlemleri ve radyolojik tetkikler) kullanım sıklığının artması ile birlikte son 30 yılda insidansının arttığı görülmektedir (1,4,5). Yılda yaklaşık 5,2/100.000 yeni vaka görüldüğü, prevalansın ise 35/100.000 olduğu tahmin edilmektedir (3).

NET kliniği hastalık lokalizasyonu ve fonksiyone/ nonfonksiyone olmasına göre çeşitlilik göstermektedir (3,4). Hormon ya da biyoaktif amin salgılayan fonksiyone NET'ler karsinoid tümör, ortaya çıkan klinik ise karsinoid sendrom olarak adlandırılır (3,6). Karsinoid sendrom genellikle flushing, diyare, endokardiyal fibrozis ve wheezing ile karşımıza çıkmaktadır. Ancak karsinoid sendrom NET'lerin yalnızca %30'unda görülmektedir (1,3). Nonfonksiyone NET'ler ise genellikle asemptomatik seyrederek insidental olarak saptanır ya da bası bulguları ile karşımıza çıkarlar.

NET tanısı klinik prezantasyon, hormonal analizler (insülin, glukagon, gastrin, 5-hidroksiindolasetikasit [5-HIAA], kromogranin A [CgA], vb.) ve patoloji ile konulur. Biyomarkerlar ile lezyon lokalizasyonu ve semptomların korelasyonu; tanı açısından önem arz eder (4). Tümör lokalizasyonu için ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi radyolojik teknikler kullanılabilir (2). Özellikle gastroenteropankreatik NET (GEP-NET) tanısında gastroskopi, endoskopik ultrasonografi, kolonoskopi, kapsül endoskopi gibi endoskopik işlemlerin yeri oldukça geniştir. <sup>68</sup>Gallium-DOTA-TOC/-NOC/-TATE pozitron emisyon tomografisi (<sup>68</sup>Ga- DOTATEC-PET) gibi nükleer tıp tekniklerinin

sensitivite ve spesifitesi oldukça yüksek olmasına karşın, etkinliğinin somatostatin reseptör-2 sentezleyen NET'ler ile sınırlı olduğu akılda tutulmalıdır. Hiçbir görüntüleme yönteminin sensitivitesi %100 olmadığından genellikle birden fazla yönteminin kullanılmasına ihtiyaç duyulmaktadır (4).

NET tedavisi her hasta için bireysel ve multidisipliner olarak planlanmalıdır. Tedavi modalitesi seçiminde hastalık lokalizasyonu, yaygınlığı ve biyoaktif aminlere bağlı olan ya da olmayan semptomların varlığı önem kazanmaktadır (4). Metastatik olmayan ya da sınırlı metastatik hastalıkta cerrahi tedavi, ilk ve tek küratif seçenektir (3). GEP-NET tedavisinde endoskopik rezeksiyon işlemlerinin sıklığı giderek artmaktadır. İleri evre hastalarda da palyasyon amaçlı sitoredüktif cerrahi yapılabilmektedir (5). Ayrıca yine unrezektable hastalarda ince bağırsak fibrozisine bağlı ileus gibi komplikasyonlar gelişmesi halinde cerrahi tedavi gündeme gelebilir. Özellikle karaciğer metastazı olan olgularda radyofrekans ablasyon (RF), kemoembolizasyon gibi girişimsel radyolojik teknikler tercih edilebilir (3,4). Bu hastalarda tedavi genellikle somatostatin analogları (SSA), interferon, sitotoksik kemoterapötik ajanlar ile kombine edilir. Somatostatin analogları ve interferon genellikle karsinoid sendrom kliniği olan hastalarda semptomları azaltmaya yönelik kullanılmaktadır (4). Son yıllarda somatostatin analoglarının tümör progresyonunu yavaşlattığı da gösterilmiştir (4,7). Az diferansiye ve ileri evre NET tedavisinde sitotoksik tedaviler öne çıkmakta; sıklıkla platin bazlı rejimler ya da streptozosin+ 5-florourasil kombinasyonları kullanılmaktadır (3–5). Özellikle GEP-NET tedavisinde sitotoksik tedavilerin sınırlı etkinliği nedeniyle mTOR inhibitörleri, anjiyogenez inhibitörleri gibi biyolojik ajanların kullanımı da artmaktadır. Son yıllarda <sup>177</sup>Lutenium ve <sup>90</sup>Yttrium işaretli peptid reseptör radyonüklid tedavi (PPRT) güvenilirliği ve etkinliği ile ilgili umut veren çalışma sayısı giderek artmaktadır (3,4).

Hastaların büyük kısmı düşük grade'li-iyi prognozlu olmalarına karşın; kontrolsüz büyüme, otonom hormon ve biyoaktif amin salınımı, invaziv büyüme paterni ve metastaza yatkınlığı nedeniyle tüm NET'lerin malignite potansiyeli taşıdığı unutulmamalıdır (2). Prognostik belirteç olarak The European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) tarafından tümör-nod-metastaz (TNM) evreleme sistemi önerilmektedir. Ayrıca Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2010 yılında güncellenen klasifikasyon kriterleri olan Ki67 proliferasyon indeksi ve mitoz sayısı da prognoz ile ilişkili olarak

kabul görmektedir. Diğer prognostik faktörler ise; primer tümör lokalizasyonu, cerrahi sınır pozitifliği, daha önce tedavi almış olmak olarak sayılabilir (1–3,5).

Tanısal farkındalığın artmasına ve tedavideki gelişmelere rağmen, NET prognozu hakkında benzer gelişme ne yazık ki kaydedilememiştir. Hala daha kapsamlı prognostik faktörlere ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda tümör ilişkili immün yanıtla dair verilerin artmasıyla birlikte kan nötrofil-lenfosit oranının (NLR) onkolojik sonuçlar ile bağlantısına dair çalışmalar artmış; kolorektal kanser, gastrik adenokanser, hepatosellüler kanser ve küçük hücreli dışı akciğer kanserinde artmış NLR'nin ileri evre ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8,9). Aynı mekanizma ile platelet-lenfosit oranı (PLR)'nin tümör ilişkili süreçlerde arttığına dair çalışmalar bulunmaktadır (10,11). Bunlara ek olarak çeşitli malignitelerde eritrosit dağılım genişliği (RDW) artışının kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12). Ancak nöroendokrin tümörlerde bu oranlara dair veri kısıtlıdır.

Bu çalışmada 2008-2018 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde nöroendokrin tümör tanısı almış hastaların hastane bilgi işletim sistemine kayıtlı verileri geriye dönük olarak incelenecektir. Hastaların demografik bilgileri, patoloji raporları, radyolojik ve nükleer tıp tetkik sonuçları ve işlem öncesi laboratuvar sonuçları incelenerek; tümör çapı, invazyon derinliği, lenf nodu ve uzak organ metastaz durumu, ki67 ve mitotik indeksi, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı, NLR, PLR, RDW değerlerinin ilişkisi araştırılacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım

Nöroendokrin tümörler, vücutta yaygın olarak bulunan diffüz nöroendokrin sistem hücrelerinden (DNES) köken alır (1,4). DNES hücreleri; gastrointestinal sistem, bronkopulmoner sistem, genitoüriner sistem ve daha nadir olarak meme dokusu, tiroid, paratiroid, hipofiz ve adrenal bezlerde görülür (2,4,6,13). Bu hücreler nöral krest kökenli olarak kabul görmektedir (13). Ancak DNES hücrelerin en yaygın olarak bulunduğu yer olan gastrointestinal kanalda görülen GEP-NET, endodermal hücrelerden kaynaklanmaktadır (1,14).

DNES hücreleri daha önce ışık mikroskopik boyanma özelliklerinden dolayı enterokromaffin hücre (potasyum kromat boyanma pozitif); argentaffin hücre ve argirofilik hücre (gümüş boyanma pozitif); APUD hücre (amin prekürsörleri dekarboksilasyonu) ya da Kulchitsky hücreleri gibi farklı terminoloji ile anılmalarına rağmen DNES hücreleri terimi güncel olarak kabul edilmektedir (4,13,15).

Elektron mikroskop incelemesinde bu hücrelerin çok sayıda sekretuar granüllere sahip olduğu görülebilmektedir. Granüllerin görülmesi ışık mikroskopik incelemeye göre daha spesifiktir (16). Bu granüller çeşitli hormon ve biyoaktif aminler içermektedir (6). Granüler içerik immünohistokimyasal boyama ile tespit edilebilir ve tanıda önemli yer teşkil eder. Bu hücreler diyetteki triptofandan 5-hidroksitriptamin sentezleyebilir ve bu patognomoniktir (13). Granüllerde bulunan serotoninin yıkım ürünü olan 5-HIAA'nın üriner düzey tespiti, semptomların varlığında karsinoid sendrom tanısında önemlidir (13,17). Serotoninin yanı sıra kinin, prostaglandin, substans-P, dopamin, histamin, gastrin, somatostatin, kortikotropin ve nöron spesifik enolaz (NSE) gibi peptidler de granüllerde bulunur ve sistemik dolaşıma salınır (13). Kromogranin A (CgA) bu granül sentezinin regülasyonunda görev almaktadır.



## 2.2. Tarihçe

Nöroendokrin hücre ilk olarak 1870 yılında Heindain tarafından, sarı renkli boyanma gösteren diğer gastrointestinal hücrelerden farklı bir hücre olarak fark edilmiştir. 1897 yılında Kultschitzky bu tanımları genişletmiş ve aynı yıl Ciaccio ve arkadaşları bu hücreleri enterokromaffin hücre olarak tanımlamıştır. 1914 yılında Masson ve arkadaşları aynı hücrelerde gümüş boyanma özelliğini keşfederek argentaffin hücre tanımını ortaya koymuşlardır (18).

1907 yılında Oberndorfer diğer adenokarsinomlara göre daha benign tümörler olduğunu vurgulamak amacıyla “Karzinoide Tumoren”; kanser benzeri, karsinoid tümör tanımını ilk olarak yapmıştır (4,18–20). Aslında 1867 yılında Langhans, 1888 yılında Lubarsch ve 1890 yılında Ronsom benzer lezyonları keşfetmelerine rağmen karsinomlardan ayrı bir antite olarak tanımlamamışlardır (18,19).

Serotonin ilk olarak 1948 yılında Page ve arkadaşları tarafından izole edilmiştir. 1953 yılında ise Lembeck ve arkadaşları tarafından ileal karsinoid tümörlere neden olan enterokromaffin hücrelerde serotonin varlığı gösterilmiştir (18,19).

1931 yılında ödem, flushing, diyare ve triküspit kapakta kalınlaşma ile ileal karsinoid tümör birlikteliği; Scholte tarafından “karsinoid sendrom” olarak tanımlanmıştır. 1953 yılında Page, karsinoid sendrom ile serotonin ve onun idrar metaboliti 5-HIAA birlikteliğini göstermiştir (17,18).

1965 yılında Sandler ve arkadaşları karsinoid tümörleri embriyojenik kökenlerine göre; foregut, midgut, hindgut orijinli olarak sınıflandırmayı önermişlerdir. İlk olarak 1995 yılında patolog Capella ve diğer Avrupalı NET uzmanları tarafından karsinoid tümör tanımı yerine, nöroendokrin tümör tanımı önerilmiştir. Takiben 2000 yılında DSÖ; a) iyi diferansiye-düşük gradeli endokrin karsinomlar, b) kötü diferansiye endokrin karsinomlar, c) mikst ekzokrin-endokrin karsinomlar olarak ilk NET sınıflamasını önermiştir. 2010 yılında DSÖ sınıflaması ise genel olarak nöroendokrin tümör (NET) ve nöroendokrin karsinom (NEK) olarak güncellenmiştir (18).

### 2.3. Epidemiyoloji

Nöroendokrin tümörler tüm malignitelerin yalnızca % 0,5'ini oluşturmaktadır. İnsidansı 2-5,2/100.000 olarak bilinmekle birlikte, otopsi serilerinde ise insidans 8,4/100.000 olarak bildirilmiştir. Prevalans ise 35/100.000'dir. Ortalama tanı yaşı 50 ila 60'lı yaşlar olup apendiks primerli, multiple endokrin neoplazi (MEN), von-Hippel Lindau (VHL) ve nörofibromatozis tip 1 sendromlu olgularda yaklaşık 10-15 yıl daha erken görülmektedir (3,21,22). GEP-NET insidansını ise 2,5-5/100.000 olarak bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bu oran adenokarsinomlara göre daha düşük olmakla birlikte son yıllarda sıklığının giderek arttığı bilinmektedir. Bu artışın nedeni klinisyenlerin farkındalığının artışına ek olarak kullanılan endoskopik ve radyolojik tetkik sıklığının artışı gösterilebilir (4). Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) tarafından yürütülen Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) programı veri tabanı kayıtlarına göre insidans, SEER 9'da (1973-1991) %9,5; SEER 13'te (1992-1999) %13,8; SEER 17'de ise (2000-2004) %26,2 olarak artış göstermiştir (23).

Epidemiyolojik çalışmalarda kadınlarda sıklığın daha fazla olduğu bildirilmektedir. Ancak kadın-erkek dağılımı da yıllar içinde farklılık göstermiştir. Lepage ve arkadaşları tarafından yapılan Fransa merkezli bir çalışma iki farklı zaman aralığını inceleyerek 1976-1987 yılları arasında erkeklerde; 1988-1999 yılları arasında ise kadınlarda sıklığın fazla olduğunu görmüşlerdir (24). Etnik kökene göre insidansa dair çok az çalışma olmasına rağmen siyahi ırkta insidansın daha yüksek olduğuna dair veriler bulunmaktadır (4,22,24).

Nöroendokrin tümörler genellikle sporadik olarak görülmektedir. Aile hikayesi genelde <%1 hastada pozitif olarak saptanmıştır. Ancak İsveç kaynaklı bir çalışmada pozitif aile hikayesinin 3.3 kat risk artışına neden olduğu bildirilmiştir (22). İnce bağırsak ve kolon primerli "NET aileleri"(MEN-1 dışı) tanımlanmış olup ince bağırsak NET için 4.35 kat, kolon için 4.65 kat risk artışı olduğu gösterilmiştir (25).

SEER kayıtlarına göre 1973-1997 yılları arasında 11.427 vaka görülmüştür. Bu vakaların %55'i gastrointestinal sistem, %30'u bronkopulmoner sistem kaynaklı olarak görülmektedir. Gastrointestinal sistemde ise en sık ince bağırsak (%45), rektum (%20), apendiks (%16), kolon (%11) ve mide (%7) olarak bildirim yapılmıştır (34, 35,37). Frillin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GEP-NET

dağılımı ise %30,8 ince bağırsak, %26,3 rektum, %17,6 kolon, %12,1 pankreas, %8,9 mide ve %5,7 olarak raporlanmıştır (26). Ancak NET dağılımı coğrafi olarak da farklılıklar göstermektedir. Asya/Pasifik bölgesinde gastrik ve kolorektal NET sıklığı Avrupa'ya göre daha fazladır (27). Norveç'te ise en sık ince bağırsak kaynaklı görülmektedir (24).

Son yıllarda gastroskopi ve kolonoskopi gibi tanısal işlem sıklığının artışı ile beraber mide ve kolon kaynaklı NET sıklığında artış görülmüştür (24,27). SEER kayıtlarının yanı sıra, Tsikitis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 1975-2008 yılları arasında gastrik NET (g-NET) sıklığı, ince bağırsak kaynaklı NET'e göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Ek olarak <2 cm non-fonksiyone pankreatik NET (p-NET) insidansında da son yıllarda %700'lük artış mevcuttur (24).

Hastaların %20'si tanı anında metastatiktir. Metastaz potansiyeli tümör primerine göre değişiklik göstermektedir. İnce bağırsak ve pankreatikobilyer sistem NET'lerinde metastaz riski en yüksektir. Ayrıca tümör çapı arttıkça da metastaz sıklığı artmaktadır. En sık karaciğer (%60) metastazı görülür. Daha az sıklıkla ise peritoneal, kemik ve akciğer metastazı görülür (4,28). Metastatik hastalık sıklığı coğrafi olarak da değişiklik göstermektedir. Alman serilerinde metastatik hastalık oranı %22 iken, Amerikan serilerde oran %13 olarak görülmektedir (22). Japonya'da ise bu oran periyodik endoskopik tarama programlarına bağlı olarak oldukça düşüktür (24). Lokalize NET prognozu oldukça iyi olup 5 yıllık sağkalım %78-93 arasında değişmektedir. Metastatik hastalıkta 5 yıllık sağ kalım, son iki dekatta artış göstermesine rağmen, sadece %19-38 olarak karşımıza çıkmaktadır. Karaciğer metastazı prognozu oldukça kötüdür. Tüm NET'lerin yaklaşık %10unu oluşturan primeri bilinmeyen metastatik hastalık ise en kötü prognoza sahiptir. Primeri bilinmeyen metastatik NET sağkalım ortalama 11 ay iken diğer metastatik NET'lerde ortalama 19 aydır (28).

## 2.4. Sınıflama

Genel olarak tüm tümörleri sınıflandırmanın temel amacı; hastalık seyrinin tahmini ve prognostik yol göstericilere ihtiyaç duyulmasıdır. Nöroendokrin tümörlerin biyolojik davranış olarak oldukça heterojen bir hastalık grubu olmasından dolayı sınıflandırma yapmak oldukça güçtür ve bu nedenle son 50 yılda birçok sınıflama gündeme gelmiştir (1,29). Nöroendokrin tümör sınıflamalarında genel olarak tümörün fonksiyonelliği, lokalizasyonu ve histopatolojik özellikleri göz önüne alınır.

İlk olarak 1963 yılında William ve Sandler embriyolojik orjinlerine göre NET sınıflandırmasını önermişlerdir (1,18). 1971 yılında Soga ve Tazawa ve takiben 1980 yılında DSÖ tarafından hücresel mimari ve/veya gümüş boyanma özelliğine göre sınıflama önerilmiştir (1).

1995 yılında ise Capella ve arkadaşları tarafından pankreas, akciğer ve gastrointestinal sistem NET'lerinin tamamını içeren kapsamlı bir sınıflama ortaya atılmıştır. NET'ler tümör primerine göre sınıflandırıldıktan sonra histolojik diferansiasyon, tümör boyutu, komşu organ invazyonu, anjiyoinvazyon, metastaz varlığı ve hormonal fonksiyonelite durumlarına göre; benign davranışlı, belirsiz davranışlı, düşük dereceli ve yüksek dereceli maligniteler olarak sınıflandırılmışlardır. Önceki sınıflamalara ek olarak histolojik diferansiasyon sınıflandırma kriterleri içerisine dahil edilmiştir. Morfolojik ve biyolojik diferansiasyonlarına göre genel olarak iyi diferansiye nöroendokrin tümör ve kötü diferansiye nöroendokrin karsinom (NEK) olarak adlandırılmıştır. Kötü diferansiye NEK'ler genel olarak oldukça agresif seyirli iken, iyi diferansiye NET'ler yavaş seyirlidir (1).

Ancak iyi diferansiye NET ile kötü diferansiye NEK'ler arasında kesintisiz bir seyir bulunmamaktadır. İyi diferansiye NET'lerin histolojik, immunofenotipik özellikleri, değişken metastaz oranları ve sağkalım süreleri nedeniyle tek çatı altında toplamak oldukça güç olmuştur. Zaman içerisinde Ki67 ve mitotik indeks gibi proliferatif indekslerin prognoz üzerine olan etkileri gösterilmiştir. Bu nedenle Cappella ve arkadaşlarının sınıflandırması ile proliferatif indekslerin kombinasyonu, DSÖ 2000 GEP-NET sınıflandırmasına temel oluşturmuştur. (1). Klasik olarak makroskobik ve mikroskobik yapısal kriterlere ek olarak mitotik indeks ve immünohistokimyasal olarak Ki67 gibi proliferasyon indekslerinin (PI) tayinine

dayanmaktadır. Benign nöroendokrin tümörler ve belirsiz malign potansiyele sahip NET olarak ayrılmaktadır. Bu sınıflama;

- İyi diferansiye endokrin tümör (PI < %2)
- İyi diferansiye endokrin karsinom (%2 < PI < %15)
- Kötü diferansiye endokrin karsinom (PI > %15)
- Mikst ekzokrin-endokrin karsinom
- Tümör benzeri lezyonlar

Grup 1 tümörler kural olarak tüm benign özellikleri taşımalarıdır; <2 cm boyutunda, hücre taslağı korunmuş, genellikle mukoza ve submukozaya sınırlı, anjiyoinvazyon göstermeyen ve PI < %2 iyi diferansiye NE hücrelerden oluşmalıdır. Grup 2 NE karsinomlar genellikle 2 cm'den büyük, invaziv büyüme paterni gösteren, genellikle anjiyoinvaziv ancak hala iyi diferansiye NE hücrelerden oluşmaktadır. Bu hücrelerin proliferatif indeksi %2-15 arasında olabilmektedir. Grup 3 NEK ise oldukça malign karsinomlar olup geniş, yaygın anjiyoinvaziv ve metastatik, ileri derece atipi sergileyen ve PI > %15 neoplazilerdir (21).

**Tablo 1. DSÖ 2010 NET Sınıflaması**

Derece	Mitoz sayısı/ 10 BBA	Ki67 indeksi (%)
NET G1	<2	<2
NET G2	2-20	3-20
NET G3 (NEK)	>20	>20

BBA: büyük büyütme alanı, NET: nöroendokrin tümör

İlerleyen yıllarda bu sınıflandırmanın da prognostik açıdan bazı kısıtlılıkları olduğu çalışmalarla ortaya konmuştur (1). 2006 ve 2007 yıllarında ENETS tarafından; tümör boyutu ve invazyon derinliği-lenf nodu-metastaz (TNM) sınıflandırması ve proliferatif indeksler için ortak karara dayanan sınırlar içeren derecelendirme şeması oluşturulmuştur (1,5,30). ENETS tarafından oluşturulan bu sınıflama daha

sonrasında 2010 yılında DSÖ tarafından da kabul edilmiştir. ENETS derecelendirme şeması, NET'leri 3'e ayırmaktadır (Tablo 1). Genel olarak grade 1 ve 2 tümörler iyi diferansiye NET başlığı altında incelenirken, grade 3 tümörler küçük hücreli ya da büyük hücreli nöroendokrin karsinom adını almaktadırlar. Ki67 indeksi ve mitotik indeks açısından farklı derecede saptanan tümörlerin, yüksek dereceye uygun olan başlık altında değerlendirilmesi önerilmiştir (1,3,5,30). Kötü diferansiye NEK'lerin yaklaşık %40'ına, adenokarsinom gibi non-nöroendokrin komponent eşlik etmektedir. 2010 sınıflamasında, bu neoplazilerin mikst adenonöroendokrin karsinom (MANEK) olarak adlandırılması önerilmiştir (29). MANEK hem endokrin hem ekzokrin komponent içeren neoplazilerdir. Her bir komponent tümör hacminin en az %30'unu içermelidir. Aksi halde tümör, kısmi nöroendokrin farklılaşma gösteren adenokarsinom olarak adlandırılmalıdır. MANEK'lerde en sık görülen ekzokrin komponent adenokarsinom olmakla beraber, özefageal ve anal MANEK'lerde skuamöz diferansiasyon görülebilir. Her bir hücre komponenti ayrı ayrı derecelendirilmelidir (31).

Grade 3 NET'lerinde kendi arasında heterojenite göstermesinden dolayı DSÖ 2017 yılında pankreatik nöroendokrin neoplaziler ile ilgili güncellemeye gitmiş, bu kategoriyi de iyi diferansiye NET ve kötü diferansiye NEK (p-NET G3 ve p-NEK G3) olarak ikiye ayırmıştır. Ayrıca 2010 sınıflamasında MANEK olarak adlandırılan grup, nöroendokrin ve glandüler hücre gruplarının her birinin %30'luk orana sahip olması şartı ile mikst nöroendokrin-nöroendokrin neoplazi (MİNEN) olarak tanımlanmasını önermiştir. Böylelikle tanım nöroendokrin hücrelere eşlik eden adenokarsinom dışındaki diğer neoplazi gruplarını da kapsamıştır (47). ENETS/WHO sınıflamasının prognostik önemi birçok çalışma ile desteklenmiştir (1).

Fonksiyonlitede de terminolojide ve sınıflandırmada yer almaktadır. Salgılanan hormonlara bağlı olarak klinik semptomların olması halinde fonksiyone NET olarak adlandırılır. Fonksiyone p-NET'ler dominant olarak salgılanan hormona göre; insülinoma, gastrinoma, glukagonoma, VIPoma, somatostatinoma vb. olarak sınıflandırılır. Bu sınıflamada immünohistokimyasal boyanma özelliklerinden çok klinik semptomların varlığının kullanıldığı unutulmamalıdır.

**Tablo 2. DSÖ NET Sınıflamalarının Karşılaştırılması**

<b>DSÖ 1980</b>	<b>DSÖ 2000</b>	<b>DSÖ 2010</b>
- Karsinoid	- İyi diferansiye nöroendokrin tümör - İyi diferansiye nöroendokrin karsinom - Az diferansiye nöroendokrin karsinom / küçük hücreli karsinom	- Nöroendokrin tümör (NET G1) - Nöroendokrin tümör (NET G2) - Nöroendokrin karsinom (NEK) (büyük hücreli ya da küçük hücreli tip)
- Mukokarsinoid - Karsinoid-adenokarsinom mikst formları	- Mikst ekzokrin-endokrin karsinom	- Mikst adeno-nöroendokrin karsinom (MANEK)
- Psödötümör lezyonlar	- Tümör benzeri lezyonlar	- Hiperplastik ve preneoplastik lezyonlar

#### **2.4.1. Embriyojenik Sınıflama**

Embriyojenik kökenlerine göre sınıflama NET'ler için en eski sınıflama olmasına rağmen halen kullanılmaktadır. Bu sınıflandırma prognostik açıdan heterojen gruplar oluştursa da benzer klinik, histokimyasal ve sekretuar özelliklere sahip olması nedeniyle gruplama kolaylığı oluşturmaktadır.

Sporadik foregut nöroendokrin tümörleri; bronkopulmoner sistem, mide, duodenum ilk kısmı, pankreas ve overlerden kaynaklanmaktadır. Foregut tümörleri argentaffin negatif boyanma özelliği gösterirler. Genellikle serotonin (5-hidroksitriptamin [5-HT]) içerikleri düşüktür. Serotonin öncülü olan 5-hidroksitriptofan (5-HTP), histamin ve çoklu polipeptid yapılı hormon sekrete ederler. Atipik karsinoid sendrom, Cushing sendromu, gastrinoma, akromegali gibi endokrin bozukluklar ile karşımıza çıkarlar. Atipik karsinoid sendrom kliniğinde flushing oldukça uzun sürmekte, menekşe ya da mor renkli olmakta, yüz ve boyunda telenjektazi, cilt hipertrofisi ile sonuçlanmaktadır. Tekrarlayan ataklar sonrasında yüz leonin görünümü alabilir. Foregut NET'lerinde kemik metastazı nadir değildir (14).



Midgut NET'leri duodenum ikinci kısmı jejunum, ileum ve sağ kolonda görülmektedir. Argentaffin pozitif boyanırlar ve serotonin içerikleri yüksektir. 5-HTP nadiren sekrete ederler. Bazıları kinin, prostaglandin (PG) ve substans-P gibi vazoaaktif komponent üretebilirler. Klinik yansımaları flushing, diyare ve/veya wheezing gibi tipik karsinoid sendrom belirtilerini içermektedir (14,27). Bazı NET'ler, özellikler kemik metastazı yaptıktan sonra, adrenokortikotropik hormon (ACTH) sekrete edebilmektedir.

Hindgut NET'leri ise transvers kolon, sol kolon ve rektumda karşımıza çıkmaktadır. Argentaffin negatif, serotonin içerikleri düşük, 5-HTP ve diğer peptid sekrete etmeyen sessiz seyirli tümörlerdir. Kemik metastazı yapabilmektedirler (14,27).

#### **2.4.2. Histopatoloji**

Cerrahi ya da kor iğne biyopsi örnekleri geleneksel olarak; formalin ile sabitlenmiş, parafine gömülü preparatlar olarak hazırlanır. Elektron mikroskopisi ile değerlendirilecek örnekler ise gluteraldehit ile sabitlendikten sonra Epon'a gömülür. İnce iğne aspirasyon biyopsileri (İİAB) örnekleri de NET tanısında ilk basamakta kullanılabilir (21). İİAB örnekleri granüler sitoplazmalı nöroendokrin hücreleri gösterebilmektedir. Ancak ileri tanı için gerekli olan büyüme paterni ve proliferatif indekslerin tayini için yetersiz kalabilmektedir. Elektron mikroskopik inceleme ise sadece; ileri derece neoplastik parankim içeren kötü diferansiye tümörlerde, immünohistokimyasal (İHK) tekniklerin nöroendokrin özellikleri tanımlamada yeterli olmadığı durumlarda gerekli olabilmektedir.

Sadece geleneksel ışık mikroskopik inceleme nöroendokrin hücreleri ve büyüme paternlerini görebilmek için gereklidir. Çoğu patolojik insular (tip A), trabeküler (tip B), glandüler (tip C) ve diferansiye (tip D) gibi klasik karsinoid büyüme paternlerini fark edebilir (21). İyi diferansiye NET'ler granüler sitoplazmalı, parçalı kromatin yapısına sahip monomorfik görünümlü hücrelerin trabeküler, gyriiform ve/veya tubular/glandüler yapıda bir araya gelmesi ile oluşmuşlardır. Kötü diferansiye NET'ler ise yüksek nükleus-sitoplazma oranına sahip, bol mitoz ve apoptotik cisimlerin yanı sıra; geniş nekrotik tabakalar, kalın trabeküler yapılar içeren yüksek dereceli tümörlerdir (1).



### 2.4.2.1. İmmünohistokimya

Günümüzde immünohistokimyasal (İHK) incelemeler histopatolojik tanıda önemli yer tutmaktadır. İHK analizler, nöroendokrin tümörler için karakteristik olan biyoaktif amin ve nörohumoral peptid yapıların tayinine dayanmaktadır. Çoğunlukla nöroendokrin hücre sekretuar granüllerinde (geniş, yoğun içerikli) ve küçük sinaptik veziküllerde bulunan Kromogranin A ve sinaptofizin gibi belirteçler kullanılmaktadır (21). Kötü diferansiye NEK'ler CgA ile fokal pozitif boyanma gösterirler ya da CgA negatiftirler. Sinaptofizin ise nöroendokrin diferansiyasyon açısından CgA'ya göre daha düşük özgüllükte ancak daha yüksek duyarlılıktadır (31). Granül içeriği düşük olan nöroendokrin hücrelerde ise nöron spesifik enolaz (NSE), CD56/NCAM ve protein gen ürünü (PGP)-9,5 gibi sitozolik proteinler İHK belirteç olarak kullanılır (21,31). Ek olarak bazı tümörler insülin, glukagon, somatostatin, vazoaaktif intestinal peptid (VIP), serotonin, gastrin gibi spesifik protein yapıda hormon ve biyoaktif içerikli veziküller içerebilmektedir (29).

Metastatik olgularda tümör primerini belirlemede İHK yöntemler yardımcı olmaktadır. Veziküler monoamin transporter 2 (VMAT2) gastrin NET'e işaret etmektedir. Serotonin pozitifliği ileum, jejunum, apendiks ve daha nadiren akciğer ve pankreasta primer olduğunu düşündürmektedir. Somatostatin ve gastrin ekspresyonu duodenal ve pankreatik kökene yönlendirmektedir. Sitoplazmik nöroendokrin sekretuar protein-55 (NESP-55) pankreas ya da adrenal NET'e; insülin, glukagon ve pankreatik polipeptid pozitifliği ise pankreatik primere işaret etmektedir. Transkripsiyon faktörü CDX2 intestinal NET'lerde karşımıza çıkmaktadır. Tiroid transkripsiyon faktörü-1 (TTF-1) genellikle pulmoner NET'lerde, nadiren de medüller tiroid karsinomlarında görülmektedir. Rektal NET'ler %80-100 oranında prostat-spesifik asit fosfataz ekspresyonunu göstermektedir. CK20 pozitifliği ise Merkel hücreli karsinom ile pulmoner NET cilt metastazı ayırımını yapmakta yardımcı olmaktadır (31).

Tümör dokusunun somatostatin reseptör (SSTR) 2 ekspresyonu göstermesi, SSTR hedefli tanı ve tedavi yöntemlerine uygunluk açısından tek in-vivo gösterge olarak karşımıza çıkmaktadır (31).

Prognoz ile korelasyon gösteren ancak klinik uygulamada olmayan birçok immünohistokimyasal belirteç tanımlanmıştır (50). Örneğin sitokeratin-19 ve CD117

(KIT) ekspresyonunun p-NET'ler için kötü prognostik olduğu gösterilmiştir (29,31). Yeni çalışmalar; programlı hücre ölümü ligand-1 (PD-L1)'in yüksek dereceli GEP-NET'ler için belirteç olabileceğini düşündürmekle beraber daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (29). Ki67 indeksi dışındaki diğer İHK belirteçlerin prognostik değeri sadece primer tümörlerde gösterilmiş olup metastatik hastalıkta verileri bulunmamaktadır. p27<sup>kip1</sup>, CD99, PAX8 gibi belirteçlerin ise primer tümörde bile prognostik değeri tartışmalıdır. Bu zamana kadar hiçbir prognostik belirteç rutin kullanıma girmemiş olup tedavi planlanmasında temel alınması önerilmemektedir (29).

#### **2.4.2.2. Ki-67 ve Diğer Proliferatif İndeksler**

Tümör büyümesi mitotik aktivite ile ilişkilidir. DSÖ ve ENETS tarafından mitotik indeks ve Ki67 indeksi; nöroendokrin tümörlerde proliferatif indeksler olarak belirlenmiştir (1,27,32).

Mitotik indeks (Mİ) hematoksilin & eozin ile boyalı preparatlarda yapılmaktadır. Standardizasyon için 2mm<sup>2</sup> alandaki mitoz sayısının raporlanması önerilmektedir (29,31). Bu da yaklaşık olarak 40-50 adet büyük büyütme alanı (BBA) sayılmasını gerektirmektedir. Mitoz sayısı/BBA olarak rapor edilmektedir. Özellikle anafaz ve erken telofaz aşamasındaki mitotik figürler ile apoptotik cisimlerin ayırt edilmesindeki zorluk nedeniyle gözlemciler arası raporlama farklılıkları ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca biyopsi ve İİAB örneklerindeki materyal kısıtlılığı nedeniyle 40-50 BBA sayılamaması, Mİ belirlemede potansiyel kısıtlayıcı faktördür (32). Ek olarak her tümörün hücre yoğunluğu farklı olduğundan aynı genişlikte alanın taranması, aynı sayıda hücre değerlendirmesine eş olmamaktadır (29).

1983 yılında Ki67 isimli, proliferatif neoplastik ve non-neoplastik hücreleri işaretleyen monoklonal antikor oluşturulmuştur. Antikoron ismi; oluşturulduğu şehir (Kiel-Ki) ve çalışmanın yürütüldüğü patoloji laboratuvarının orijinal klona verdiği sayıdan -67- gelmektedir. İlk oluşturulan antikor sadece frozen dokularda çalışılmış olup takiben formalinle sabitlenmiş dokularda da çalışılmasını sağlayan MIB-1 antikoronun geliştirilmesiyle çalışma alanı genişletilmiştir. Nöroendokrin tümörlerden ilk olarak pankreatik NET'lerde çalışılmıştır. 2000 ve 2004 yıllarında DSÖ tarafından GEP-NET'ler için prognostik faktör ve sınıflama kriteri olarak kabul

edilmiştir. Sonrasında ENETS, Amerikan Kanser Komitesi (AJCC), Kuzey Amerika Nöroendokrin Tümör Topluluğu (NANETS) kılavuzlarında da yer bulmuştur (29,33). Ki67 monoklonal antikoru histon dışı nükleer bir protein olup G<sub>0</sub> (dinlenme) fazı dışındaki tüm fazlarda eksprese edilmektedir. En fazla G<sub>2</sub> ve M fazında görülmektedir (1,32,33). Bu nedenle NET gibi düşük proliferatif aktiviteye sahip tümörlerde daha güvenli bir proliferatif belirteç olabilmektedir. Biyopsi ve sitoloji gibi hücre sayısı düşük örnekleme yöntemlerinde bile gerekli hücre sayısı genellikle bulunduğundan, Mİ'ye göre dereceleme için daha kolay bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. ENETS/WHO kılavuzları; hücre boyanma oranlarının yoğun olduğu (hot-spot) alanlarında 500-2000 hücre sayımını önermektedir (1). Ki67 indeksi belirlemek için; gözle yuvarlama, mikroskopta hücre sayımı, basılı görüntülerde manuel hücre sayımı ve otomatik dijital hücre sayımı gibi teknikler bulunmaktadır (1,29,33). Bu metotlar arasında kamera ile çekilen basılmış görüntünün manuel olarak sayımı, en güvenilir ve tekrarlanabilir yöntem olarak öne çıkmaktadır (33). Ancak Ki67 monoklonal antikor ile boyanma mitoz fazına spesifik olmadığından, Mİ'ye göre daha yüksek oranda görülebilir (1,32). Ek olarak tümör dokusunda bulunan lenfositler de Ki67 eksprese edebilmekte ve yanlış sayımlara neden olabilmektedir (32). Ayrıca doku kalınlığı, sabitleme şekli ve zamanı değerlendirme için önem teşkil etmekte ve sınırlayıcı faktör oluşturmaktadır (1).

Fosfohiston H3 (PHH3) son zamanlarda gündeme gelen alternatif bir proliferasyon belirtecidir. Histon 3, geç G<sub>2</sub> ve M fazlarında fosforile olmakta ve PHH3, mitoz-spesifik belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. Menenjiom ve pulmoner NET'lerde PHH3 kullanılarak; Ki67 ile korelasyon gösterdiği ve Mİ'den üstünlüğü gösterilmiştir (1,32). Ki67 indeksine kıyasla mitoz fazına spesifitesinin daha yüksek olması nedeniyle, daha kısa zamanda değerlendirme yapmayı sağlamaktadır. Ancak GEP-NET'lerde kullanımı konusunda çalışma sayısı sınırlıdır. Klinik kullanım için hazır hale gelmeden önce, bu mitotik belirteç için optimal limit değerleri belirlenmeli ve doğrulanmalıdır (32).

**Tablo 3. Ki67, Mitotik İndeks ve Fosfohiston H3 Karşılaştırılması**

	<b>Ki67</b>	<b>Mitotik indeks</b>	<b>PHH3</b>
<b>Avantajlar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Boyanan hücreler kolayca tanımlanabilir</li><li>- Tümör özelliklerinden etkilenmez</li><li>- Küçük örnekler yeterli</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Mitotik evreye özgü</li><li>- Hematoksilen-eozin boyama yeterli</li><li>- Raporlamada gecikme yok</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Boyalı hücreler kolayca tanınabilir</li><li>- Tümör özelliklerinden daha az etkilenir*</li><li>- Mitotik evreye özgü</li></ul>
<b>Dezavantajlar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Mitotik faz için spesifik değil</li><li>- Sonuçlar değişken, zaman alıcı</li><li>- İHK ek boyama maliyeti</li><li>- Yanlış pozitif sonuçlar (tümör dışı proliferatif hücreler)</li><li>- Sonuçlar değişken (standart İHK metodolojisi yok)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Tümör özelliklerinden etkilenir</li><li>- Küçük örnekler yetersizdir (50 BBA gerektirir)</li><li>- Mitotik figürleri, taklitçilerden ayırt etmek zor</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Ek İHK boyama maliyeti</li><li>- Klinik önemi belirsiz (PHH3 ile tümör derecesine yönelik belirlenmiş kılavuzlar yok)</li><li>- Küçük örnekler yetersiz olabilir</li><li>- Standart bir İHK metodolojisi yok</li></ul>

\* Tümör özellikleri; stromal büyüme, hücre büyüklüğü dejeneratif hücre değişiklikleri, genel olarak zayıf morfoloji

### 2.4.3. Derecelendirme

Nöroendokrin tümörler için en önemli prognostik faktörler proliferatif indeks ve nekroz olup olmamasıdır. Tüm NET'lerde bu faktörler belirtilmekle beraber sınıflandırma kuralları tümör lokalizasyonuna göre değişiklik göstermektedir. Sadece GEP-NET'ler için resmi dereceleme kriterleri bulunmaktadır (31). Bu dereceleme sistemi Ki67 indeksi ve mitoz sayısını temel almaktadır.

İyi diferansiye NET'ler proliferasyon indekslerine göre 2 kategoriye ayrılır. Grade 1 NET düşük proliferatif aktiviteye sahiptir; Ki67 indeksi  $<2\%$  ve/veya mitoz sayısı  $<2/2 \text{ mm}^2$  olarak tanımlanır. Grade 2 NET orta düzey proliferatif aktiviteye sahip olup mitoz sayısı  $2 \text{ mm}^2$ 'de 2-20 arasında, Ki67 indeksi ise  $3\%-20\%$  arasındadır.

Grade 3 NET (NEK)'ler ise Ki67 indeksi  $>20\%$  ve/veya mitoz sayısı  $> 20/2 \text{ mm}^2$  olarak tanımlanmakta, çekirdek boyutlarına göre büyük ve küçük hücreli olarak gruplanmaktadır. Büyük hücreli NEK'lerde çekirdek boyutu, 3 lenfosit boyutundan büyük olarak görülmektedir (1,29-31).

Ki67 indeksi ve mitotik indeks açısından farklı derecede saptanan tümörlerin, yüksek dereceye uygun olan başlık altında değerlendirilmesi önerilmiştir (1,3,5). Bazı tümörlerde ise tam bir kategorizasyon yapılamayabilir. Histopatolojik olarak iyi diferansiyasyon gösteren, düşük Mİ'ye sahip bir tümörün Ki67 indeksi yüksek

saptanabilir. Bunun gibi net kategorizasyon sağlanamayan tümörlerde her bir kriter ayrı ayrı belirtilmeli ve tedavi kararı klinik göz önünde bulundurularak verilmelidir.

## 2.5. Semptom ve Bulgular

Nöroendokrin tümör semptomları genellikle lezyonun bulunduğu bölgeye ve fonksiyon gösterip göstermemesine göre değişiklik gösterir (4,6,13).

Bronkopulmoner yerleşimi NET'ler genellikle asemptomatik olmakla birlikte perihiler yerleşimleri nedeniyle; tekrarlayan pnömoni, öksürük, hemoptizi ya da göğüs ağrısı ile karşımıza çıkabilmektedir. Hormonal aktif olanları ise Cushing Sendromu, akromegali ve karsinoid sendroma neden olabilmektedir. Gastrik NET'ler genellikle anemi ya da karın ağrısı etiyolojisi araştırılmak üzere yapılan gastroskopi sonrası tanı almaktadır. Daha sonra bölüm 2.6.da anlatılacak olan tiplerine göre farklı klinik özellikler sergileyebilirler. Tip 1 ve 2 g-NET genellikle asemptomatik, çok sayıda lezyonla seyrederken karsinoid sendroma neden olmazlar. Tip 3 g-NET ise genellikle daha agresif seyirli, metastaz olasılığı daha yüksek olarak karşımıza çıkmakta ve atipik karsinoid sendroma neden olmaktadır (6). İnce bağırsak NET'ler genellikle asemptomatik seyreder, bu nedenle genellikle metastatik evrede tanı alırlar. En sık semptom ise primer tümör/metastatik lenf nodu basısı ya da mezenter iskemisine bağlı karın ağrısı olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca ince bağırsak NET'leri karsinoid sendroma en sık neden olan tümör lokalizasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır (25). Kolonik NET'ler genellikle karın ağrısı, anoreksi ve kilo kaybı ile kendilerini gösterirler. Semptomların non-spesifik olması nedeniyle genellikle ileri evrede tanı almaktadırlar. Rektal NET'ler ise %50 oranında asemptomatik olup rutin endoskopik işlemler sırasında tanı almaktadır. Geri kalan semptomatik hasta grubu rektal kanama, ağrı ya da kabızlık ile başvurmaktadır. Rektal NET'lerde karsinoid sendrom nadiren görülür (6). Pankreatik NET'ler ise %50 oranında fonksiyonel tümörler olup salgıladıkları biyoaktif ürünlere bağlı olarak semptomlara neden olurlar; insülinoma, gastrinoma, glukagonoma bunlardan birkaçıdır. Bu tümörlerin klinik prezantasyonları ilerleyen bölümlerde anlatılacaktır (bkz. bölüm 2.6.). Nonfonksiyone p-NET'ler ise genellikle insidental olarak ya da safra yollarında tıkanıklık gibi kitle etkisine bağlı semptomlarla karşımıza çıkarlar (25).

**Tablo 4. NET’te Klinik Prezantasyon, Sendrom, Tümör Tipi, Lokalizasyonu ve Hormonları (14)**

Prezantasyon	Sendrom	Tümör tipi	Lokalizasyon	Hormonlar
Flushing	Karsinoid	Karsinoid	Gastrik, midgut ve foregut, pankreas/foregut, adrenal medulla	Serotonin, substans P, NKA, TCT, PP, CGRP, VIP
Diyare	Karsinoid	Karsinoid	Üst satırdaki ile aynı	Üst satırdaki ile aynı
	Verner-Morrison sendromu (WDHHA, Pankreatik kolera)	VIPoma	Pankreas, mast hücreleri	VIP
	ZE	Gastrinoma	Pankreas, duodenum	Gastrin
	MCT	Medüller karsinom	Tiroid, pankreas	Kalsitonin
	PP	PPoma	Pankreas	PP
Diyare/steatore	Somatostatin	Somatostatinoma, Nörofibromatozis	Pankreas, duodenum, GİS kanama	Somatostatin
Wheezing	Karsinoid	Karsinoid	Bağırsak/ pankreas, akciğer	Serotonin, substans P, Kromogranin A
Dispepsi, ülser, endoskopide düşük pH	ZE	Gastrinoma	Pankreas (%85) Duodenum (%15)	Gastrin
Hipoglisemi	Whipple triadı	İnsülinoma	Pankreas	İnsülin
		Sarkomlar	Retroperitoneal	IGF/bağlayıcı protein
		Hepatoma	Karaciğer	IGF
Dermatit	Sweet’s Sendromu	Glukagonoma	Pankreas	Glukagon
	Pellegra	Karsinoid	Midgut	Serotonin
Demans	Sweet’s sendromu	Glukagonoma	Pankreas	Glukagon
Diyabet	Glukagonoma	Glukagonoma	Pankreas	Glukagon
	Somatostatin	Somatostatinoma	Pankreas	Somatostatin
Derin ven trombozu	Somatostatin	Somatostatinoma	Pankreas	Somatostatin
Steatore	Somatostatin	Somatostatinoma	Pankreas	Somatostatin
Kolelithiazis/nörofibromatozis	Somatostatin	Somatostatinoma	Pankreas	Somatostatin
Sessiz/ karaciğer metastazı	PPoma	PPoma	Pankreas	PP
Akromegali/ gigantizm	Akromegali	Nöroendokrin tümör	Pankreas	GHRH
Cushing’s	Cushing’s	Nöroendokrin tümör	Pankreas	ACTH / CRF
Anoreksi, bulantı, kusma	Hiperkalsemi	Nöroendokrin tümör	Pankreas	PTHRP
Konstipasyon, karın ağrısı		VIPoma	Pankreas	VIP
Pigmentasyon		Nöroendokrin tümör	Pankreas	VIP

PP: pankreatik polipeptid, VIP: Vazoaktif intestinal peptid, WDHHA: watery diarrhea-hipokalemi-aklorhidri, ZE: Zollinger-Ellison, MCT: medüller tiroid kanseri, IGF: insülin benzeri büyüme faktörü, GHRH: growth homon releasing hormon, ACTH: adrenokortikotropik hormon, CRF: CRH releasing faktör, PTHRP: parathormon releasing peptid

### 2.5.1. Karsinoid Sendrom

Karsinoid sendrom hastaların %10'undan daha azında karşımıza çıkmaktadır. İleum ve jejunum gibi midgut orjinli tümörlerde daha sık görülmele birlikte bronş, over kaynaklı gibi diğer serotonin salgılayan NET'lerde de karşımıza çıkabilmektedir.

Rektum gibi hindgut kaynaklı NET'lerde ise yaygın metastaz yok ise nadiren görülür. Semptomlar epizodik olarak ortaya çıkabilmektedirler. Karsinoid sendrom semptomları; flushing (%84), diyare (%70), tipik olarak tirküspit kapakta fibrozis ile giden kalp kapak hastalıkları (%37), bronkokonstrüksiyon ve wheezing (%17), miyopati (%7), ciltte hiperpigmentasyon (%5) olarak görülmektedir. Uzun süreli serotonin üretimine bağlı lakrimasyon, rinore ve intestinal fibrozis de görülebilir. Karsinoid sendromlu hastalarda çoğunlukla girişimsel işlem ya da anestezi sonrası gelişen hipotansiyon, taşikardi, aritmi, wheezing, flushing ve santral sinir sistemi anormallikleri ile karakterize tabloya karsinoid kriz adı verilmektedir (4,13,14,25).

## 2.6. Lokalizasyona göre NET'ler

**Tablo 5. Embriyojenik Lokalizasyonlara Göre NET Sıklığı ve Metastaz Yüzdesi (14)**

Gut	Lokalizasyon	Yüzde (%)	Metastaz yüzdesi (%)
Foregut	Mide	38	31
	Duodenum	21	33
	Akciğer	32,5	27
Midgut	Jejunum	2,3	70
	İleum	17,6	70
	Apendiks	7,6	35
	Kolon	6,3	71
Hindgut	Kolon ve rektum	10	14

### 2.6.1. Foregut

#### Timus Yerleşimli NET

Timus yerleşimli nöroendokrin tümörler oldukça nadir görülmekte olup anterior mediastinal kitlelerin %5'ini, timus kaynaklı tümörlerin %2-5'ini oluşturmaktadır (34–36). Timik NET'ler tüm vücuttaki NET'lerin % 0,4-3'ünü oluşturmaktadır. SEER verilerinde göre yıllık insidansı 0,02/100.000 vaka olarak bildirilmiştir (35,36).



Timik NET'ler multiple endokrin neoplazi (MEN)-1 parçası olabilmektedir (31,34,36,37). Altıncı dekatta ve erkeklerde daha sık (3:1) görülmektedir (35,36). Çoğu zaman asemptomatik olup görüntüleme yöntemleri sırasında rastlantısal olarak karşımıza çıkmakta ve tanı anında uzak metastazlar saptanmaktadır. Göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük ya da vena cava superior sendromu gibi klinik bulgular genellikle ileri evrede görülmektedir (36). Timik NET'ler sıklıkla ACTH, growth hormon salgılatıcı hormon (GHRH) salgılayarak; ektopik Cushing sendromu ya da ektopik akromegali ile karşımıza çıkmaktadır (34–37). Timik NET'ler DSÖ tarafından nekroz varlığı ve mitoz oranına göre; düşük dereceli karsinom (tipik karsinoid), orta dereceli karsinom (atipik karsinoid) ya da yüksek dereceli karsinom (büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve küçük hücreli karsinom) olarak sınıflandırılmıştır (31,34–36). (Tablo 6). Timik NET'li hastalarda prognoz oldukça kötüdür. Evre ve tam cerrahi rezeksiyon en önemli prognostik faktörlerdir. Tümörün agresif seyirli olması nedeniyle rekürrens sık görülmekte olup, 5 yıllık sağkalım düşük dereceli NET'lerde %50, yüksek dereceli NET'lerde ise neredeyse %0 olarak rapor edilmektedir (35,36).

### **Bronkopulmoner Yerleşimli NET**

Akciğer yerleşimli NET'ler; iyi diferansiye bronşial NET'lerden; kötü diferansiye ve oldukça malign, küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) ve büyük hücreli nöroendokrin karsinoma (BHNEK) kadar değişken seyirli oldukça heterojen bir gruptur (27,36). Pulmoner NET'ler nadir görülmekle beraber, tanısal görüntüleme yöntemlerinin kullanımının yaygınlaşmasına bağlı olarak son 30 yılda insidansında artış görülmektedir. SEER verilerine göre insidansı 1,57/100.000 vakadır. Tüm dünyada 0,2-2/100.000 vaka aralığında insidans rapor edilmektedir. Kadınlarda ve siyahi ırkta insidans daha yüksektir. Pulmoner NET'ler tüm pulmoner malignitelerin %1-2'sini, tüm NET'lerin %20-30'unu oluşturmaktadır. Tipik karsinoidler %1-2 oranında, atipik karsinoidler ise sadece %0,1-0,2 oranında görülmektedir. KHAK en sık bronşial NET olup %15-20 oranında görülmektedir. Tanı yaşı tipik pulmoner NET'ler için 45, atipik NET'ler için 55 civarındır. Sigara kullanımı pulmoner NET için risk faktörüdür (36,38). Çoğu zaman sporadik olarak



görülmele beraber, MEN-1 sendromu komponenti olarak da karşımıza çıkmaktadır (31,38).

Bronşial NET'ler %70 oranında santral yerleşimli olup ana bronşlarda yer almaktadırlar. Santral bronşial NET'lerin %90'ı semptomatiktir. Hemoptizi, öksürük, göğüs ağrısı, ateş, aynı bölgede tekrarlayan pnömoni ve tek taraflı wheezing ile kendilerini göstermektedir. Periferal yerleşimli NET'ler ise genellikle asemptomatik olup çoğu vakada rastlantısal olarak tanı almaktadırlar. Karsinoid sendrom nadiren görülmektedir; lokalize hastalıkta tümör boyutu >5 cm olduğunda ya da karaciğer metastazı olan olgularda sıklığı artmış olmasına rağmen dissemine hastalıkta bile nadir olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte ektopik ACTH salınımına bağlı ektopik Cushing sendromu vakaların %2'sinde görülmektedir. Ektopik Cushing sendromunun en sık nedeni pulmoner NET'lerdir. GHRH ya da insülin benzeri growth faktör 1 (IGF-1) salınımına neden olarak ektopik akromegaliye neden olabilmekte ve hipofiz dışı GHRH salınımının en sık sebebi olarak rapor edilmektedir (36,38).

**Tablo 6. Bronkopulmoner ve Timik NET Klasifikasyonu**

Histolojik tip	Nekroz	Mitotik indeks
Tipik karsinoid	Yok	<2/10 BBA
Atipik karsinoid	Fokal pozitif	2-9/10 BBA
BHNEK	Geniş pozitif	> 9/10 BBA
KHAK	Geniş pozitif	> 50/10 BA

BBA: büyük büyütme alanı, BHNEK: büyük hücreli nöroendokrin karsinom, KHAK: küçük hücreli akciğer kanseri

Pulmoner NET sınıflandırması, timik NET sınıflandırması ile benzerdir. Tipik NET'ler düşük dereceli, iyi diferansiye tümörler olup Mİ<2/10 BBA olarak görülmekte, nekroz ise görülmemektedir. Nadiren toraks dışı metastaza neden olmaktadır. Spektrumun diğer ucunda yer alan KHAK ve BHNEK gibi kötü diferansiye, yüksek dereceli tümörler ise oldukça agresif seyirli olup genellikle erken disseminasyon ile seyretmektedir. Nekroz varlığı ile beraber Mİ>10-50/10 BBA görülmesi ile tanı konulmaktadır. Orta dereceli atipik NET'ler biyolojik davranış olarak; tipik NET'ler ile KHAK arasında yer almaktadır. NET morfolojisi ile birlikte nekroz görülmesi ya da Mİ: 2-10/10 BBA olması ile tanı koyulmaktadır. Tipik

NET'ler ile karşılaştırıldığında atipik NET'lerin hiler ya da mediastinal metastaz yapma oranı daha yüksek olup (%4-27'ye karşı %20-60), rekürrens sıklığı daha fazladır (38). Tipik karsinoidler daha iyi prognoza sahip olup 5 yıllık sağ kalım %87-90 civarındadır. Bununla birlikte primer tümörün cerrahi rezeksiyonundan yıllar sonra bile uzak metastazlar ortaya çıkabilmekte ve 15 yıllık takip önerilmektedir. Diğer pulmoner NET'ler için 5 yıllık sağkalım ise; atipik karsinoidler için %44-78, BHNEK için %15-57, KHAK için ise %5 olarak karşımıza çıkmaktadır (36).

### **Özefagus Yerleşimli NET**

Özefagus'un nöroendokrin sisteminin zayıf gelişimine bağlı olarak oldukça nadir görülen tümörlerdir. Son 20 yılda sıklığının arttığı bilirse de özefagus kaynaklı NET'ler, tüm NET'lerin yalnızca %0,04'ünü oluşturmaktadır. Tüm GIS-NET'lerin ise %0,04-4,6'sı özefagus kaynaklıdır. Coğrafi olarak farklılıklar görülmekle beraber, özefagus kaynaklı tümörlerin %0,5-5,9'u NET olarak raporlanmaktadır. Alt özefagus, özefageal NET'lerin en sık yerleşim yeridir. Ayrıca erkeklerde ve 6-7.dekatlarda daha sık görülmektedir. Sınıflandırma timik ve bronkopulmoner NET'ler ile aynı olup; tipik karsinoid, atipik karsinoid, büyük hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom olarak alt tipleri bulunmaktadır. Son veriler çoğu vakanın özefagogastroduodenoskopi sırasında rastlantısal olarak tanı aldığını ortaya koymaktadır. Semptomatik vakalarda en sık klinik disfaji olup bunun yanı sıra; karın ağrısı, melena, kilo kaybı, göğüs ağrısı ve odinofaji gibi müphem klinik tablo ile karşımıza çıkabilmektedir. Vakaların yalnızca %3,8'i karsinoid sendrom kliniği ile kendini göstermektedir. Prognoz lenf nodu metastazı ve lenfovasküler invazyon ile yakından ilişkilidir. Ki67 de önemli bir prognostik belirteçtir. Ne yazık ki tanı anında birçok olgu metastatik olup, özefageal NET'lerin prognozu oldukça kötüdür (39,40).

### **Mide Yerleşimli NET**

Gastrik nöroendokrin tümörler (g-NET) nadir olduğu düşünülen tümörlerdir. Ancak özefagogastroduodenoskopi (ÖGD) kullanım sıklığında artışa bağlı olarak insidans ve prevelansında artış görülmektedir (1,5,41,42). Tüm gastrik poliplerin %0,6-2'sini NET'ler oluşturmaktadır (41). Son veriler g-NET'lerin tüm

gastrointestinal NET'lerin %23-25'ini oluşturduğunu göstermektedir (42). İnsidansı yılda 0,3-0,4/100.000 olarak bildirilmektedir. SEER verilerine göre g-NET insidansı 1950-1967 yılları arasında %2,2 iken 2000-2007 yılları arasında %6 olarak bildirilmiştir. 1970'li yıllarda kadınlarda insidans %55 iken, 2010'lu yıllarda %66 olarak karşımıza çıkmaktadır (41).

1993 yılında Rindi ve arkadaşlarının, sonrasında da ENETS kılavuzlarının önerisiyle g-NET'leri 3 alt tipe ayırmak mümkündür (41,42). Tip 1 ve 2; kronik gastrin yüksekliğine bağlı olarak enterokromaffin benzeri (enterochromaffin-like[ECL]) hücrelerden kaynaklanmaktadır. Tip 3 g-NET'ler ise gastrik patoloji geçmişinden bağımsız olarak ortaya çıkmakta olup, normogastrinematik ve sporadik vakalardır (1,5,41,42).

Tip 1 tümörler tüm g-NET'lerin %70-80'ini oluşturmaktadır. Kadın cinsiyette daha sık görülmektedir (27). Kronik atrofik gastrit, vagotomi, kronik asit baskılayıcı tedavi kullanımı gibi faktörlere sahip aklorhidri hastalarda; gastrik asit sekresyonunun azalmasına ya da yokluğuna bağlı ortaya çıkan hipergastrineminin sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır (27,41,42). Gastrin ECL hücreleri üzerine trofik etkiye sahiptir ve hiperplaziden (lineer ya da mikronodüler) displaziye kadar olan çok aşamalı süreci aktive ederek karsinoid gelişimine neden olmaktadır (42). Tip 1 g-NET gelişimi için kronik atrofik gastrit ve ECL hücre displazi birlikteliği 20,7 kat; ECL hiperplazisi ise 13 kat risk artışına neden olmaktadır (27,41). Tip 1 g-NET'de lezyonlar genel olarak polipoid yapıda, çoğunlukla mukoza-submukozada sınırlı ve atrofik fundus mukozasında lokalizedir. Genellikle çok sayıda olan lezyonlarda Ki67 <%1 olup grade 1 NET olarak raporlanmaktadır (27,41,42). Tip-1 g-NET nonfonksiyone tümörler olup sadece ülser oluşturdıklarında kanama ve anemi gibi klinik bulgular vermektedirler. Ayrıca pernisiyöz anemi ve otoimmün kronik atrofik gastrite bağlı olarak kombine demir ve vitamin B12 eksikliği de görülebilmektedir (27,41). Ek olarak Hashimoto tiroiditi, diyabetes mellitus, primer biliyer siroz gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilirler. Tip-1 g-NET'ler çok iyi prognoza sahip olup normal popülasyon ile benzer sağkalıma sahiptir. Ancak hipergastrinemiye bağlı olarak genellikle rekürren seyrederek ve %3 oranında grade 3 tümör olarak görülebilirler (41).

**Tablo 7. Mide NET Tiplerinin Klinik, Histolojik ve Prognostik Özellikleri (41)**

	<b>Tip 1</b>	<b>Tip 2</b>	<b>Tip 3</b>
<b>Gastrik NET yüzdesi</b>	%70-80	%5-10	<%20
<b>İlişkili olduğu durumlar</b>	Kronik atrofik gastrit, pernisiyöz anemi	MEN-1 ZES	
<b>Epidemiyoloji</b>	Tipik olarak kadınlarda, 50-70 yaş	MEN-1 aile hikayesi	Erkek predominans
<b>Ortalama tanı yaşı</b>	53	50	55
<b>Tümör sayısı</b>	Multiple	Multiple	Soliter
<b>Tümör büyüklüğü (olağan)</b>	<1 cm	<1 cm	2-5 cm
<b>Tümör yeri</b>	Fundus, gövde	Fundus, gövde	Fundus, gövde, antrum
<b>Metastaz olasılığı</b>	<%5	<%10	> %50
<b>Histolojik görünüm</b>	İyi diferansiye	İyi diferansiye	Genelde kötü diferansiye
<b>DSÖ Ki67 derecesi</b>	≤ %2	≤ %2	> %2
<b>DSÖ mitotik indeksi</b>	<2	<2	> 2
<b>Anjiyoinvazyon</b>	Nadir	<%10	> %50
<b>Plazma gastrin seviyesi</b>	↑↑	↑↑	Normal
<b>Gastrik pH</b>	↑↑	↓↓	Normal
<b>Plazma kromogranin A</b>	Yüksek	Yüksek	Normal
<b>Prognoz</b>	Mükemmel	İyi	Kötü

NET: nöroendokrin tümör, MEN: multiple endokrin neoplazi, ZES: Zollinger-Ellison sendromu, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

Tip-2 tümörler g-NET'lerin %5'ini oluşturmaktadır (27). Normal parietal hücre fonksiyonuna rağmen, gastrinoma'ya (Zollinger Ellison Sendromu [ZES]) bağlı otonom hipergastrineminin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır ve çoğunlukla MEN-1 hastalarında görülmektedir (41,42). ECL hücre değişiklikleri sporadik ve MEN-1 ilişkili ZES'lerin her ikisinde de görülmektedir. MEN-1/ZES'li olgularda ileri hiperplazi %53 oranında, g-NET ise %23 oranında görülmektedir. MEN-1/ZES hastalarında hipergastrinemi (>490 pg/mL), gastrik nodüller, ciddi ECL hücre değişiklikleri ve hastalık süresi (>7 yıl) risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastaların çoğunluğunda tedaviye dirençli dispeptik semptomlar ve peptik ülserler görülmekte olup g-NET'in kendisi nadiren semptom yaratmaktadır. Tip-2 g-NET'ler genellikle grade 1 ve 2 tümörler olup submukozadan daha derin invazyon, bölgesel

lenf nodu (%5-12) ve karaciğer metastazı; tip 1 g-NET'lere göre daha sık görülmektedir. Mortalite <%10 olup iyi prognoza sahiptirler (41).

Tip-3 g-NET'ler ise gastrinden ve ECL hiperplazisinden bağımsız, sporadik olarak 50 yaş üzeri erkeklerde karşımıza çıkmaktadır (27,41,42). Gastrik NET'lerin %15-20'sini oluşturmaktadırlar (27,41). Genellikle normal gastrik mukozada >2 cm, soliter lezyonlar olarak görülmekte olup kötü diferansiasyon ve yüksek Ki67 indeksine sahip (NEK G3) tümörlerdir (41,42). Karın ağrısı, kilo kaybı, gastrointestinal kanama ve demir eksikliği gibi semptom ve bulgularla karşımıza çıkabilmektedir. Nadiren atipik karsinoid sendrom kliniği sergileyebilmektedirler. Genellikle grade 3 olarak karşımıza çıkmakla beraber değişik diferansiasyon derecelerine sahip olabilmektedirler. Lenfatik invazyon ve derin duvar invazyonu gösterebilen, tanı anında metastatik olabilen kötü prognoza sahip tümörlerdir (27,41,42). Submukoza aşıldıktan sonra %50-100 oranında metastaz görülmektedir. Tip-3 g-NET'ler %22-30 oranında mortaliteye sahiptirler ve %5 oranında gastrik adenokarsinomlar eşlik etmektedir.

Gastrik NET'ler için kritik prognostik faktörler; tümör büyüklüğü, invazyon derinliği ve tümör derecesi olarak belirtilmektedir (41). Tümör derecesini belirlemek için kullanılan DSÖ 2010 derecelendirmesinden daha önceki bölümlerde bahsedilmiştir. (Bkz. Bölüm 2.4.3)

### **Pankreas Yerleşimli NET**

Pankreatik NET (p-NET) insidansı 0,18-0,32/100.000 vakadır (3,17,43). Otopsi serilerinde sıklık %0,8-10 olarak bildirilmektedir (43). SEER verilerine göre son 30 yılda insidansında 10 kat artış olduğu görülmektedir (17). Tüm NET'lerin %6'sını, pankreas kaynaklı tümörlerin ise %1-2'sini oluşturmaktadır (25,44). En sık 3-6.dekatta görülmektedir. Bazı serilerde kadın/erkek oranı 1/1,3-1,8 bildirilmekle beraber, son çalışmalarda cinsiyet farkı gösterilememiştir (17,44). Pankreatik NET'ler çoğunlukla sporadik olarak görülmektedir. Ancak %1-2 oranında MEN-1, MEN-2, VHL, tüberosklerozis, nörofibromatozis gibi herediter sendromlarla ilişkili olabileceği akılda tutulmalıdır (31,45). Herediter sendromlarda fonksiyone p-NET sıklığı artmakta; en sık MEN-1'li hastalarda gastrinoma (%20-30) olarak karşımıza çıkmaktadır (46).

Pankreatik NET'ler çoğunlukla iyi diferansiye tümörlerdir. Hormonal belirteçler p-NET'lerde çoğunlukla immünohistokimyasal olarak tespit edilebilmekte, ancak hormonal belirteç ekspresyonu fonksiyonel durumu genellikle yansıtmamaktadır (31). Sergiledikleri klinik tablolara göre fonksiyone ve non-fonksiyone tümörler olarak ayrılmaktadır. Sadece spesifik klinik sendromlarla seyreden gastrinoma, insülinoma ve daha nadir diğer tümörler; fonksiyone p-NET olarak anılmaktadır (47). Fonksiyone p-NET'ler salgıladıkları hormon spesifik klinik tablolar ile karşımıza çıkarken, non-fonksiyone tümörler genellikle kesitsel görüntüleme yöntemleri sonucunda rastlantısal olarak saptanmaktadır. Bir kısım hastada ise kitle etkisine ya da metastatik hastalık tablosuna bağlı klinik görülebilmektedir (25).

Pankreatik NET'ler, tüm NET'ler arasında en kötü prognoza sahip tümör primeri olarak öne çıkmaktadır. Son 20 yılda görülen insidans artışına rağmen sağkalım oranlarında değişiklik saptanmamıştır (17). Pankreatik NET tanılı hastalarda 5 yıllık sağkalım <math><60\%</math> olarak bildirilmektedir. Hastalık evresine göre sağkalım ise; lokalize hastalık için %60-100, regional hastalık için %40 ve metastatik hastalık için %25 olarak görülmektedir (3). Düşük dereceli (G1) erken evre p-NET'lerde 5 yıllık sağkalım %95 iken, bu oran G2 NET için %61, G3 NET için %22 ve G3 NEK için %17 olarak görülmektedir (44).

### **Non-fonksiyone p-NET**

Pankreatik NET'lerin yaklaşık olarak yarısını nonfonksiyone NET'ler oluşturmaktadır (25). Bazı çalışmalarda bu oran %60-90'a kadar çıkmaktadır. Sıklığı yaş ile artmakta ve en sık 6-7.dekatlarda görülmektedir (43,46). Genellikle tanı anında daha büyük boyutlu tümörler olarak saptanmaktadır. Ancak son yıllarda kesitsel yöntemlerin kullanım sıklığındaki artışa bağlı olarak ortalama tümör çapında küçülme olduğu görülmektedir (26). SEER verilerine göre lokalize hastalık %14, regional hastalık %23, metastatik hastalık ise %54 oranında görülmektedir (43).

Non-fonksiyone p-NET'ler genel olarak pankreatik polipeptid, Kromogranin A, NSE, insan koryonik gonadotropin (hCG) subunitleri, kalsitonin, nörotensin gibi peptidler sekrete etmelerine rağmen, bu peptidler spesifik klinik semptomlara neden olmadığından bu tümörler non-fonksiyone p-NET'ler olarak adlandırılmaktadır (47). Klinik şikayetler genellikle tümör basısı, komşu organ invazyonu ya da uzak organ metastazına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle non-fonksiyone p-NET'ler

tanı anında daha ileri evrede saptanmaktadır. Semptomatik vakalarda en sık karın ağrısı (%35-78), kilo kaybı (%20-35), anoreksi ve bulantı (%45) görülmekte; daha nadir olarak da intraabdominal kanama (%4-20), sarılık (%17-50) ve palpe edilebilir kitle (%7-40) ile karşımıza çıkmaktadır (43).

Sporadik vakalarda tümör çapı 2 cm'nin üzerinde ise; malign olma olasılığı artmakta ve bu tümörlerde lenf nodu ve/veya karaciğer metastazı daha sık görülmektedir (26). Non-fonksiyone p-NET'lerde tanı anında karaciğer metastazı saptanma oranları literatürde %46-73 arasında değişmektedir. Sağkalımı belirleyen en önemli faktör uzak organ metastaz varlığı olup, ortalama sağkalım metastatik hastalık için 23 ay, regional hastalık için 70 ay ve lokal hastalık için 124 ay olarak bildirilmektedir (43). Diğer prognostik faktörler tümör derecesi, hasta yaşı ve cerrahi sınır pozitifliği olarak görülmektedir.

### **Fonksiyone p-NET'ler**

#### **Gastrinoma (Zollinger-Ellison Sendromu-ZES)**

Gastrinoma insidansı milyonda 0,5-2 olarak bildirilmektedir. En sık görülen malign fonksiyone p-NET olarak karşımıza çıkmaktadır. Gastrin sekrete eden tümörler klinik olarak Zollinger-Ellison sendromuna (ZES) neden olmaktadır. Ortalama tanı 48-55 yaşları arasında konulmakta olup, erkeklerde (%55) daha sıktır (14,46). Sporadik olabileceği gibi, MEN-1 ile ilişkili (%30) de olabilmektedir. MEN-1 ilişkili hastalarda daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır (14,26,46). Gastrinomalar en sık (%90) pankreas ve duodenumu içine alan gastrinoma üçgeninde görülmektedir (14,26). Son yıllarda duodenal gastrinomaların tanı sıklığı artmış olup sporadik vakaların %60'ını, MEN-1 ilişkili hastaların ise %90'ını oluşturmaktadır (26,46). ZES hastaları hiperasiditeye bağlı olarak peptik ülser hastalığı ya da gastroözefageal reflü hastalığı kliniği ile karşımıza çıkmaktadır. Genellikle duodenumda tek bir ülser saptanmakta olup, multiple ya da atipik lokalizasyonlu ülserler sıklığı geçmişe göre azalmıştır. Peptik ülser ya da gastroözefageal reflü hastalıklarına bağlı karın ağrısı (%75-98), ishal (%30-73), dispepsi (%44-56), kanama (%44-75), bulantı-kusma (%12-30) ve kilo kaybı (%7-53) gibi semptomlar görülebilmektedir (14,47). Yavaş büyüme eğiliminde olmalarına rağmen tanı anında %60-70 oranında maligndirler. Prospektif çalışmalar sporadik vakalarda %25, MEN-1 ilişkili vakalarda %15 agresif



seyir bildirmektedir. Pankreatik gastrinomalar genellikle daha büyük çaplı (ortalama 3,8cm) olmasına karşın duodenal gastrinomaların %77'si 1 cm'den küçüktür. Küçük çaplı duodenal gastrinomalar için 3 yıllık sağkalım %90 civarında bildirilmektedir. Ancak pankreatik gastrinomalar ve geniş çaplı duodenal gastrinomaların prognozu oldukça kötü olup, tanı anında karaciğer metastazı saptanma oranı (%22-35) yüksektir. Sporadik vaka olması, kadın cinsiyet, yüksek serum gastrin seviyesi, yüksek tümör çapı-derecesi-evresi, karaciğer ve lenf nodu metastaz varlığı kötü prognostik göstergelerdir (26,47).

### **İnsülinoma**

İnsulinomalar en sık fonksiyone p-NET'ler olup insidansı milyonda 1-3 olarak bildirilmektedir. Kadınlarda (%60) ve beşinci dekatta daha sık görülmektedir. Çoğunlukla sporadik, küçük, benign, pankreas orjinli insülin salgılayan tümörler olarak karşımıza çıkmaktadır (26,47). On'lar kuralı ile birlikte anılırlar; %10 malign, %10 ektopik, %10 MEN-1 ilişkili olarak bilinmektedir (14). MEN-1 ilişkili vakalar daha erken yaşta görülmektedir (46). İnsülinomalar tipik olarak glukoz alımı ile düzelen semptomatik hipoglisemi (Whipple's triadı) ile karşımıza çıkmaktadır (14,47). Hipoglisemiye bağlı adrenerjik (sinirlilik, terleme, çarpıntı, titreme) ve santral (bulanık görme, baş ağrısı, oryantasyon bozukluğu, hafıza kaybı, stupor, koma ve kronik ise demans) belirtiler ile kendini göstermektedir (14,45,47,48). Klinik semptomlar çoğunlukla uzamış açlık ya da egzersiz sonrasında ortaya çıkmakta olup, nadiren post-prandiyal dönemde de (%18) görülebilmektedir (46). Yüzde 90-95 oranında benign seyirli tümörler olan insülinomalarda %95-100 oranında cerrahi kür sağlanmaktadır. İnsülinomaların %70'i <2 cm olarak saptanmakta olup hipoglisemiye bağlı klinik tablonun erken tanıda önemli olduğu düşünülmektedir (48). Tümör boyutu 4 cm'den büyük olduğunda malignite ihtimali artmaktadır. Sporadik vakaların aksine MEN-1 ilişkili olanlarda daha küçük boyutlu tümörlerde de malign davranış görülebilmektedir (26). Karaciğer metastazı saptanan olgularda 2 yıllık sağkalım %10'dan daha azdır (47).



**Tablo 8. Fonksiyone p-NET Sendromları (47)**

	Salgılanan biyoaktif peptid	İnsidans (yeni vaka/10 <sup>5</sup> popülasyon/yıl)	Tümör lokalizasyonu	Malignansi (%)	MEN-1 ilişkisi (%)	Semptom ve bulgular
<b>A. Sık görülen p-NET sendromları</b>						
İnsülinoma	İnsülin	1-3	Pankreas (> %99)	<10	4-5	Hipoglisemi semptomları (%100)
Zollinger-Ellison sendromu	Gastrin	0,5-2	Duodenum (%70) Pankreas (%25) Diğer (%5)	60-90	20-25	Ağrı (%79-100) Diyare (%30-75) Özefageal semptom (%31-56)
<b>B. Nadir görülen p-NET sendromları</b>						
VIPoma	Vazoaktif intestinal peptid	0,05-0,2	Pankreas (%90) Diğer (%10, nöral, adrenal, periganglionik)	40-70	6	Diyare (%90-100) Hipokalemi (%80-100) Dehidratasyon (%83)
Glukagomoma	Glukagon	0,01-0,1	Pankreas (%100)	50-80	1-20	Döküntü (%67-90) Glukoz intoleransı (%38-87) Kilo kaybı (%66-96)
Somatostatinoma	Somatostatin	Nadir	Pankreas (%55) Duodenum/ jejunum (%44)	>70	45	Diyabetes mellitus (%63-90) Kolelithiazis (%65-90) Diyare (%35-90)
GRHoma	Growth hormon releasing hormon	Bilinmiyor	Pankreas (%30) Akciğer (%54) Jejunum (%7) Diğer (%13)	>60	16	Akromegali (%100)
ACTHoma	ACTH	Nadir	Pankreas (ektopik Cushinglerin %4-16'sı)	>95	Nadir	Cushing's sendromu (%100)
Karsinoid sendrom yapan p-NET	Serotonin, taşikinin	Nadir	Pankreas (tüm karsinoidlerin <%1)	60-88	Nadir	Karsinoid sendrom
Hiperkalsemi yapan p-NET (PTHrp-oma)	PTHrp, diğerleri bilinmiyor	Nadir	Pankreas	84	Nadir	Hepatik metastaza bağlı karın ağrısı, hiperkalsemi semptomları
<b>Muhtemel nadir p-NET sendromları (vaka bildirimleri)</b>						
Kalsitonin salgılayan p-NET	Kalsitonin	Nadir	Pankreas	>80	16	Diyare (%50)
Renin salgılayan p-NET	Renin	Nadir	Pankreas	Bilinmiyor	Yok	Hipertansiyon
Lutenizan hormon salgılayan p-NET	LH	Nadir	Pankreas	Bilinmiyor	Yok	Anovulasyon, Virilizasyon(kadın); Libido kaybı (erkek)
Eritropoetin salgılayan p-NET	Eritropoetin	Nadir	Pankreas	Bilinmiyor	Yok	Polistemi

### Nadir Fonksiyone p-NET'ler

Bu tümörler pankreas ya da başka lokalizasyonlarda görülebilen hormon spesifik sendromlarla anılan nadir tümörlerdir. Tüm p-NET'lerin %10'undan azını oluştururlar. Her iki cinsiyette eşit oranda görülmekte ve 50-55 yaşlarında pik yapmaktadırlar (47). Salgıladıkları hormonlara göre klinik tablo; glukagonoma (4D sendromu [dermatit-karakteristik olarak nekrotik migratuar eritem, diyare, derin

ven trombozu, depresyon], kilo kaybı, ılımlı diyabetes mellitus), VIPoma (diyare, hipokalemi, aklorhidri), somatostatinoma (diyabetes mellitus, diyare, kolelithiazis), GRHoma, ACTHoma ve çok daha nadir diğer hormonal sendromlar olarak değişkenlik göstermektedir (tablo-8) (45–47). Çok az sayıda hastada iki ve daha fazla klinik sendrom birlikte görülebilir (47). Eşlik eden en sık herediter sendrom MEN-1 olup, MEN-1’li hastalarda %3 glukagonoma, %3 VIPoma, <%1 somatostatinoma görülmektedir. Somatostatinoma saptanan olguların (özellikle periampuller) %10’unda nörofibromatozis tip-1 saptanmaktadır. Hastaların %40-90’ında karaciğer metastazı saptanmakta ve bu hastalarda 5 yıllık sağkalım %29-45 olarak bildirilmektedir (26,47,48).

### **Duodenum Yerleşimli NET**

Duodenum kaynaklı NET’ler oldukça nadir görülen tümörlerdir. SEER verilerine göre tüm NET’lerin %2,8’ini, GİS-NET’lerin ise %5-8’ini oluşturmaktadır. Primer duodenal tümörlerin %1-3’ü NET olarak raporlanmaktadır. Yaşa bağlı insidansı 0,19/100.000, genel prevalans ise 0,4-0,7/100.000 vaka olarak bildirilmiştir. Erkek cinsiyette daha yaygın olarak görülmektedir. Duodenal NET’ler çoğunlukla duodenumun ilk ve ikinci kısmında yerleşim göstermekte olup, %20 oranında periampüller bölgede karşımıza çıkmaktadır (49–51). Periampüller bölge NET’lerinin nörofibromatozis Tip 1 ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir. Duodenal NET’ler %10 oranında multiple olarak karşımıza çıkmakta olup bu vakalarda MEN-1 birlikteliği olabileceği akılda tutulmalıdır (49). Histopatolojik olarak %50-75’i G1 NET, %25-50’si G2 NET ve %3’ünden azı G3 (NEK) olarak raporlanmaktadır (50,51). Duodenal NET’ler; non-fonksiyone NET (%19-27), gangliositik paraganglioma (<%2), yüksek dereceli kötü diferansiye NEK (<%3), gastrinoma (%50-60) ve somatostatinomalar (%15) olmak üzere 5 alt tipte incelenmektedir. Hastaların %90’ı spesifik fonksiyonel klinik semptom göstermemekte ve neoplaziler ÖGD sırasında insidental olarak saptanmaktadır. Büyük hacme sahip tümörlerde gastrik çıkış obstrüksiyonuna bağlı klinik görülebilmektedir. ZES ile ilişkili semptomlar hastaların %10’unda görülürken, yalnızca %3 hastada karsinoid sendrom kliniğine rastlanılmaktadır (57). Nadiren periampüller bölge yerleşimli paragangliomalarda gastrointestinal sistem kanaması, karın ağrısı, anemi ve sarılık

ile karşılaşmak mümkündür. Duodenal NET'lerin çoğunluğu mukoza ve submukozada sınırlı olmasına rağmen lenf nodu metastazı %40-60 oranında, karaciğer metastazı ise %10 oranında görülebilmektedir. İyi diferansiye duodenal NET'lerde 5 yıllık sağkalım %80-85 oranında bildirilirken, bu oran iyi diferansiye NEK'ler için %72'dir (49,50).

## **2.6.2. Midgut**

### **Jejunum ve İleum Yerleşimli NET**

Tüm NET'lerin %21'ini, GİS-NET'lerin %30-38'ini ve tüm ince bağırsak kanserlerinin %35-46'sını oluşturmaktadır (6,14,25,26,52,53). İnsidansı 0,32-1,12/100,000 vaka olarak bildirilmektedir. Otopsi serilerinde ise insidans %1,22 olarak bildirilmiştir (3,52). Hastalık 6-7. dekatta, erkeklerde ve siyahi ırkta daha sık görülmektedir (6,52,53). Çoğunlukla distal ileal yerleşimli ve multisentrik olarak karşımıza çıkmaktadır (6,25-27). En sık klinik semptom nonspesifik karın ağrısı (%40), diyare ve kilo kaybıdır (6,26,27,52,53). Fibrozis ile çevrili büyük mezenterik tümörler nedeniyle intestinal ya da vasküler obstrüksiyon görülebilmekte; klinik olarak bulantı, kusma, intestinal anjina, diyare, malnutrisyon ile prezante olabilmektedir (25-27,52). Hastalarda %5-7 oranında karsinoid sendrom görülmekte, karsinoid sendrom sıklığı metastatik hastalıkta %30'lara çıkmaktadır (6,25,52). İntestinal NET'ler çoğunlukla tanı anında metastatiktir ve metastaz riski tümör çapından bağımsızdır. Mezenterik lenf nodu metastazı %70-90 oranında pozitif saptanmaktadır (6,26). İnce bağırsak NET'leri için 5 yıllık sağkalım %56-79 oranlarında raporlanmaktadır (3,53). Sağ kalım oranları hastalık evresi ile korele olup 5 yıllık sağkalım oranları; lokoregional hastalıkta %65-72, metastatik hastalıkta ise %36-55 olarak bildirilmektedir (6,52).

### **Apendiks Yerleşimli NET**

Nöroendokrin tümörler apendiks kaynaklı tümörlerin %30-80'inini oluşturur ve en sık görülen apendiks tümörüdür (27,54,55). GİS-NET'lerin ise %2-5,7'si apendiks

kaynaklıdır (17,26). Apendiks NET insidansı 0,15-0,60/100.000 vaka olarak bildirilmektedir (54). En sık 4. dekatta ve kadınlarda görülmektedir. Çoğunlukla apendiks uç kısmında (%70) ve submukozal yerleşim göstermekte olup bu nedenle semptom oluşturmamaktadır. Sıklıkla apendektomi materyallerinde rastlantısal olarak saptanmaktadır (3,27,31,54,55). Apendiks tabanı yerleşimli olan %10'luk grupta apandisit tablosuna neden olabilmektedir. Çok daha nadiren metastatik olgularda, kitle etkisine bağlı semptomlar (karın ağrısı, intestinal obstrüksiyon, vb.) ya da karsinoid sendrom kliniği görülebilmektedir. Tümör çapı ve invazyon derinliği prognoz üzerinde etkilidir. İki cm'den büyük, subserozal invazyon ya da derin mesoapendiks invazyonu gösteren (>3 mm), apendiks tabanı yerleşimli tümörlerde rekürrens sık görülmektedir. Erken evrelerde sağkalım mükemmel olup 5 yıllık sağ kalım oranları; lokal hastalıkta %95-100, regional hastalıkta %85-100 olarak bulunmuştur. Ancak nadiren görülen metastatik evrede 5 yıllık sağkalım %25'tir. (26,53,54).

### **2.6.3. Hindgut**

#### **Kolon Yerleşimli NET**

Kolonik NET'ler tüm NET'lerin %4-7'sini, kolon kaynaklı tümörlerin ise %1'ini oluşturmaktadır. İnsidansı 0,06-0,20/100.000 vaka olarak bildirilmektedir (6,17,56). En sık 7. dekatta karşımıza çıkmaktadır (6,27). Siyahi ırkta ve Asya toplumunda daha sık görülmektedir (17,56). Sıklıkla sağ kolon ve çekum yerleşimlidir (6,13,27,31,56). Sessiz seyir göstermekte ve gastrointestinal kanama gibi nedenlerle yapılan kolonoskopi sırasında saptanmaktadır. Çoğu hastada tümör geniş çapa ulaşana kadar semptom görülmemesi nedeniyle, çalışmalarda ortalama çap 5 cm olarak bildirilmektedir. Diyare, karın ağrısı, gastrointestinal kanama ve kilo kaybı en sık görülen semptomlardır (6,13,27,56). Çoğunlukla tanı anında metastatik olup (%30-40) en sık karaciğer, lenf nodu ve periton metastazı saptanmaktadır. GİS-NET'ler arasında en kötü sağkalım oranlarına (%41-61) sahiptir (17,31,56). Lenf nodu ve uzak organ metastazı prognoz üzerinde en önemli belirleyici faktörlerdir. Beş yıllık

sağkalım oranları lokalize hastalık için %70, regional hastalık için %44 ve metastatik hastalık için %25 olarak bildirilmektedir (6).

### **Rektum Yerleşimli NET**

Tüm NET'lerin %18'ini, GİS-NET'lerin %27'sini oluşturmaktadır (25,56). Asya kaynaklı çalışmalarda ise GİS-NET'lerin %60-89'unu oluşturduğu bildirilmekte olup, bölgesel tarama programları gereği kolonoskopi işlem sıklığının fazlalığına bağlı olduğu düşünülmektedir. Rektal NET sıklığı son yıllarda giderek artmakta olup SEER17 verilerine göre insidansı 0,86/100.000 vakadır. Sıklıkla 5-6. dekatta görülmektedir (6,27,56). Amerika kaynaklı yayınlarda kadınlarda, Asya kaynaklı yayınlarda ise erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir (57). Çoğunlukla asemptomatik olup sigmoidoskopi sırasında rastlantısal olarak (%40) saptanmaktadır. Bağırsak alışkanlığında değişiklikler, rektal kanama, tenezm, anal ağrı gibi semptomlara neden olabilmektedir (6,13,25,27,56). Çoğunlukla lokalize hastalık (%75-85) olarak tanı almaktadır. Tümör çapı prognoz üzerine etkili olup >2 cm tümörlerde metastaz sıklığı artmaktadır. SEER verilerine göre rektal NET'lerde metastaz oranı %2-8'tür. En sık lenf nodu, karaciğer ve kemik metastazı görülmektedir (6,27,31,56). Rektal NET'ler en iyi sağkalım oranlarına sahip GİS-NET'ler arasında yer almakta olup 5 yıllık sağkalım %75-88 olarak bildirilmektedir (17,25,31,56). Hastalık evresine göre 5 yıllık sağkalım oranları ise; lokal hastalıkta %81, regional hastalıkta %47 ve metastatik hastalıkta %18 olarak raporlanmaktadır (6).

### **2.6.4. Primeri Belli Olmayan NET**

Primeri bilinmeyen NET'ler tüm NET'lerin %10'unu, primeri bilinmeyen kanserlerin ise %2-5'ini oluşturmaktadır. İnsidansı hakkında net veri bulunmamaktadır. En sık karaciğer, akciğer, kemik ve beyin dokuda saptanmaktadır. Primer tümör lokalizasyonun belirlenmesinde; aile hikayesi (MEN-1 gibi ailesel sendromlar), semptom ve bulgular, laboratuvar testleri, immünohistokimya ve

görüntüleme teknikleri birlikte kullanılmalıdır. Kullanılan immünohistokimyasal tetkikler daha önceki bölümlerde anlatılmıştır. (Bkz.bölüm 2.4.2.1). Primer tümör lokalizasyonu belirlemede BT, MRG, PET, OctreoScan gibi görüntüleme tetkiklerine ek olarak çoğunlukla bronkoskopi, üst ve alt GİS endoskopisi gerekmektedir.

Tümör davranışını öngörme ve tedavi planlamada histopatoloji ve tümör diferansiyasyon derecesi öne çıkmaktadır. İyi diferansiyasyon ve kötü diferansiyasyon (küçük hücreli ve büyük hücreli) olarak gruplandırılması önerilmektedir. İyi diferansiyasyon düşük dereceli grup, primeri bilinmeyen NET'lerin %10-13'ünü oluşturmaktadır. Genellikle karaciğerde saptanmakta olup bir kısmı biyoaktif peptid salgılamaktadırlar. Bu grupta potansiyel primer tümör bölgeleri; mide, ince bağırsak, kolon, rektum, pankreas ve bronkopulmoner sistem olarak karşımıza çıkmaktadır. Kötü diferansiyasyon grup; küçük hücreli (%15-20) ve büyük hücreli (%80-85) olmak üzere alt gruplara ayrılmaktadır. Kötü diferansiyasyon grup çoğunlukla non-fonksiyone olup daha agresif seyir göstermektedirler. Küçük hücreli alt tip en sık akciğer küçük hücreli kanseri primerli olup daha nadiren; sinüsler, tükürük bezleri, farinks, larinks, özefagus, kolon, mesane, prostat, over ve serviks kaynaklı olabilmektedir (16,58,59).

### **2.6.5. Nadir Görülen NET'ler**

Çok nadir görülmelerinden dolayı bu grup NET'lerde veri kısıtlı olup çoğunlukla vaka bildirimlerine dayanmaktadır. Meme, over, serviks, endometriyum, prostat, böbrek, testis, mesane, karaciğer, safra kesesi ve cilt (merkel hücreli karsinom) kaynaklı olabilmektedir. Bu lokalizasyonlarda primer tümör/metastaz ayrımı yapmak güç olabilmektedir. Örneğin primer over NET'leri genellikle tek taraflı olup kistik teratom ya da dermoid tümörler ile birlikte ortaya çıkmaktadır. Over'e metastaz yapmış NET'ler ise bilateral görülmekte, primer intestinal NET ve peritoneal karsinomatozis ile birlikte olabilmektedir. Tüm NET'ler arasında en kötü prognoz saf prostat NET'lerinde karşımıza çıkmakta olup 5 yıllık sağkalım oranları %0-23 olarak bildirilmektedir (4,27,31).

## 2.7. Tanı

Nöroendokrin tümörlerin tanısında; klinik semptom ve bulgular, laboratuvar testleri, radyolojik ve nükleer tıp tetkikleri, endoskopik işlemler ve patoloji birlikte kullanılmaktadır. Tanısal tetkiklerin bir kısmı tedaviye karar vermede, tedavi etkinliği değerlendirilmesinde ve prognoz belirlemede yol gösterici olmaktadır (4,60).

### 2.7.1. Laboratuvar ve Biyokimyasal Belirteçler

Nöroendokrin tümörlerin moleküler biyolojisi göz önünde bulundurulduğunda, biyokimyasal belirteçler iki gruba ayrılmaktadır. Kromogranin A, nöron spesifik enolaz, pankreatik polipeptid, insan koryonik gonadotropin alfa subuniti genel belirteçlere örnek olarak gösterilebilir. Serotonin, 5-HIAA, gastrin, insülin, C-peptid, glukagon, VIP, somatostatin, histamin, kalsitonin, katekolaminler, nöropeptidler, ACTH ve GHRH ise spesifik belirteçler olarak tanımlanmaktadır (Bkz. Tablo 9). Spesifik belirteçler; klinik sendrom varlığında fonksiyone NET tanı ve takibinde kullanılmakla beraber, primer tümör lokalizasyonunun belirlenmesinde de fayda sağlanmaktadır (4,13,15,21,61).

Kromogranin A genel nöroendokrin tümör belirteci olup NET subtiplendirilmesinde faydalı değildir. Buna rağmen non-fonksiyone tümörlerden de sekrete edildiğinden, bu tümörlerin tanı ve izleminde fayda sağlamaktadır. Ayrıca gastrinoma hariç diğer tüm NET'lerde, tümör hacmi ile CgA düzeyinin korelasyon gösterdiğine dair çalışmalar bulunmaktadır (13,15,25,60). Kromogranin A sensitivitesinin %80 oluşu ile NET tanısında öne çıkmakta ve ENETS tarafından; nöroendokrin tümör tanı, izlem ve prognoz tayininde zorunlu bir belirteç olarak bildirilmektedir. Ancak serum CgA düzeyinin böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, proton pompa inhibitörü kullanımı, atrofik gastrit ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarında da artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (4,13,25,60–62).

Nöron spesifik enolaz, CgA gibi genel nöroendokrin tümör belirteci olup tümör subtip ayırımına yardımcı olmamaktadır (13,60). Ancak yüksek NSE seviyelerinin kötü diferansiyasyon ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bunlara ek olarak; nörokinin



A ve substans P midgut orjinli non-fonksiyone NET'lerde, pankreatik polipeptid ise pankreas orjinli tümörlerde yüksek saptanabilmektedir (15,60).

Fonksiyone NET'lerde ise spesifik belirteçler tanı ve izlemde kullanılmaktadır. Karsinoid tümörler serotonin ve metaboliti olan 5-HIAA, taşikininin (nöropeptid A ve substans P), prostaglandinler ve histamin sekrete edebilmektedir. İnsülinoma için plazma glukozu, insülin, pro-insülin ve C-peptid düzeyleri ölçülmelidir. Gastrinoma tanısı için ise açlık mide pH'sı ve gastrin düzeyi ölçülmeli, gerekirse sekretin stimülasyon testi uygulanmalıdır. Glukagonoma, VIPoma, somatostatinomalar içinde spesifik hormon düzey tayinleri gerekmektedir (4,13,15,60). Bunlara ek olarak NET'lerden ektopik hormon sekresyonu olması sonucunda paraneoplastik sendromlar oluşabilmektedir. Bunlar arasında en sık ektopik ACTH salgımasına bağlı Cushing Sendromu (%20) karşımıza çıkmaktadır (15).

**Tablo 9. Nöroendokrin Tümör Belirteçleri (15)**

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

### 2.7.2. Radyoloji

Görüntüleme yöntemlerinin seçiminde primer tümör lokalizasyonu, tümör büyüklüğü, lokal invazyon ve komşu organlar ile ilişkisi, uzak organ metastaz



durumunun belirlenmesinin yanı sıra; tedavi yanıtın değerlendirilmesi ve olası nükslerin tespiti hedeflenmektedir (62). Hiçbir tetkik %100 sensitiviteye sahip olmadığından genellikle birden fazla görüntüleme tetkikinin birlikte kullanılması gerekmektedir (4).

Enteroklizis ya da baryumlu kontrast tekniklerinin yerini zamanla, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) almıştır. Fibrozise bağlı ikincil bulgular olmadıkça küçük çaplı tümörlerin tespiti oldukça güçtür (26,63). Bilgisayarlı tomografinin primer, bölgesel ve metastatik hastalığın tespitindeki duyarlılığı lezyon büyüklüğü ile doğru orantılıdır (25). Karakteristik bulgular genel olarak; kitle lezyonları, fibröz bantlara bağlı çekintiler, spikülasyonlar (ve kalsifikasyonlar) ve bağırsağın çekinti ya da fiksasyonları olarak tanımlanabilir (26,63). Ayrıca arteriyel ve venöz mezenterik yapıları; dolayısı ile intestinal iskemiye değerlendirmede fayda sağlamaktadır. Bilgisayarlı tomografi hem kütatif hem de sitoredüktif cerrahiler için anatomik bir harita sunmaktadır. Bifazik ve trifazik BT, özellikle p-NET gibi yavaş gelişim gösteren tümörler için öncelikli görüntüleme yöntemidir (25). Bilgisayarlı tomografinin duyarlılığı ince bağırsak NET'lerinin tespitinde düşük olup, timik ve bronşial NET'lerin tespitinde oldukça yüksektir (21,64).

Manyetik rezonans görüntülemesinin yumuşak doku duyarlılığı BT'ye göre daha yüksektir. Bu nedenle özellikle yağlı karaciğer zemininde mevcut olan karaciğer metastazlarının karakterizasyonunda yardımcı olmaktadır. Diffüzyon ağırlıklı MRG, p-NET'leri ve karaciğer metastazlarını değerlendirmede ön plana çıkmaktadır (25,64).

İntravenöz kontrastlı ultrasonografi (USG)'de görülen teknik gelişmeler, karaciğer metastazı ve p-NET tanı ve karakterizasyonunda kullanımının artmasını sağlamıştır.

Günümüzde halen %20-50 oranında primer tümör lokalizasyonu belirlenmemektedir. Bu oran özellikle gastrinomalar ve ince bağırsak NET'leri için çok daha fazladır (4). Geleneksel görüntüleme yöntemleri ile p-NET'lerin yalnızca %10-60'ı lokalize edilebilmektedir. Genel olarak BT ya da MRG'nin için GEP-NET'leri tespit frekansı (%22-45), ultrasonografiden (%13-27) daha yüksektir. Anjiyografi için ise bu oran %40-75 olarak bildirilmektedir ancak invaziv bir yöntem olması nedeniyle daha az tercih edilmektedir (4,13). Bilgisayarlı tomografi ve

MRG'nin tüm NET'leri ya da metastazlarını saptama oranı ise %80 olarak bildirilmektedir (63,68).

### 2.7.3. Nükleer Tıp

Günümüz görüntüleme tekniklerinin en önemli kısıtlılığı, prognostik açıdan çok az yol gösterici olmasıdır. Bu nedenle radyonüklid tetkiklerin kullanım sıklığı giderek artmaktadır (4). Ayrıca NET'lerde primer tümör ve metastazlarının değerlendirmesinde başlangıç olarak radyolojik tetkikler faydalı olsa da, tümöre özgü nükleer işaretli reseptör analogları ve amin öncüllerini kullanan nükleer görüntüleme tekniklerinin sensitivite ve spesifiteleri çok daha yüksektir (63). Ek olarak bu yöntemler tüm vücut değerlendirmesi sağlamakta ve hastalık evlendirmesinde kullanılabilir (21).

Nöroendokrin tümörlerin %70-90'ı subtip 2 ve 5 başta olmak üzere somatostatin reseptörleri (SSTR) eksprese etmektedir. Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri SSTR2'yi hedef almaktadır. Somatostatin reseptör sintigrafisi (SRS) radyonüklid işaretli somatostatin analogları ( $^{111}\text{In}$ -octreotid ve  $^{111}\text{In}$ -lanreotid) kullanımına dayanmaktadır (13,25,26,63).  $^{111}\text{In}$ -octreotid ve  $^{111}\text{In}$ -lanreotid SRS'nin NET lokalizasyonunda sensitiviteyi sırasıyla %89-93 ve %87 olarak bildirilmektedir (68,61). Ayrıca bazal hepatik uptake ile karşılaştırıldığında SRS pozitiflik derecesi, somatostatin analogları ve radyonüklid tedavinin potansiyel terapötik etkisinin öngörülmesinde de fayda sağlamaktadır (25,26,63). Ancak yüksek dereceli tümörler (G3) ve insülinomalar SRS negatif olabilmektedir (21,25). SRS sensitivitesi insülinoma dışı tümörlerde %57-77 olup, bu oran insülinomalar için yalnızca %25 olarak bildirilmektedir. Karaciğer metastazı teşhisinde SRS en duyarlı (%81-96) yöntemdir. SRS negatifliği genel olarak kötü prognoza işaret etmektedir (4).

Somatostatin reseptör sintigrafisi çok etkili olmasına rağmen, yöntem en azından 2:1'lik arka plan oranının gerekliliği, özellikle küçük tümörler için nispeten düşük çözünürlük, reseptör yoğunluğu ve biyolojik dağılımın kesin nicelleştirilmesinin eksikliği gibi çeşitli faktörler gibi aksaklıkları bulunmaktadır. Bu nedenlerle DOTA-D-Phe<sup>1</sup>-Try<sup>3</sup>-octreotide (DOTATOC), DOTA-D-Phe<sup>1</sup>-Try<sup>3</sup>-octreotate (DOTATE), DOTA-1-NaI Try<sup>3</sup>-octreotide (DOTANOC) gibi yeni somatostatin analogları

geliştirilmiştir. Bu moleküller SSTR2'nin yanı sıra SSTR3 ve SSTR5'e de yüksek affinite göstermektedir (26).

Pozitron emisyon tomografisi (PET), radyoaktif işaretli <sup>18</sup>Fluorodeoxyglucose (FDG) gibi biyolojik maddelerin ya da <sup>11</sup>C-5-hydroxytryptophan gibi serotonin öncüllerinin birikimini tespit etmekte ve hücre metabolizmasını yansıtmaktadır. Ne yazık ki iyi diferansiye NET'lerin FDG tutulumu düşüktür. Metabolik olarak daha aktif yüksek dereceli (G3) tümörlerde FDG-PET kullanımı ön plana çıkmaktadır. <sup>18</sup>F-DOPA bir başka radyoaktif işaretli amin öncülü olup NET görüntülemesinde SRS'ye üstün olduğu gösterilmiştir (21,25,26,63).

Somatostatin reseptör sintigrafisi ya da PET'in, BT ya da MRG ile kombine olarak kullanılması, daha yüksek duyarlılıkta (%96-100) NET lokalizasyonu sağlamaktadır (26,63). <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET ve <sup>111</sup>Indium-octreotide scintigraphy (OctreoScan) düşük dereceli (G1 ve G2) ve iyi diferansiye tümörlerin değerlendirilmesinde yararlı tetkiklerdir. <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET, OctreoScan'e göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (25,63). Yapılan bir çalışmada özellikle iskelet sistemi metastazlarında tespit oranı %30 daha yüksek saptanmış olup, primeri bilinmeyen NET'lerin %39'unda tümörü lokalize ettiği görülmüştür (26).

#### 2.7.4. Endoskopik İşlemler

Konvansiyonel görüntüleme tekniklerinin yetersiz kaldığı durumlarda endoskopik görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Bronkopulmoner NET tespitinde bronkoskopi kullanılabilir. Mediastinoskopi, mediastinal metastazların saptanmasında faydalıdır. Bu teknikler aynı zamanda primer ve metastatik tümörden biyopsi alınmasını ve histopatolojik değerlendirmeyi de sağlamaktadır (21,63,64).

Özefagogastroduodenoskopi ile özefagus, mide ve duodenum lokalizasyonlu NET'lerin; kolonoskopi ile de terminal ileum, kolon ve rektum lokalizasyonlu NET'lerin görüntüleme ve örnekleme mümkün olmaktadır (13,26). Jejunal ve proksimal ileal NET'lerin teşhisinde ise kapsül endoskopi, fiberoptik endoskopi, çift balon ya da push endoskopi kullanılabilir. Diğer endoskopik işlemlerin aksine kapsül endoskopi histopatolojik örneklemede faydalı değildir (4,26).

Endoskopik ultrasonografi (EUS); mide, duodenum, pankreas ve rektum lokalizasyonlu NET'lerin tanısında ve pre-operatif değerlendirmesinde oldukça hassas bir tekniktir. Lezyonların invazyon derinliği ve bölgesel lenf nodu metastazı hakkında duyarlılık ve özgüllüğü >%80 olacak şekilde bilgi vererek evrelemede katkı sağlamaktadır. Ek olarak EUS eşliğinde ince iğne aspirasyonu ile histopatolojik örnekleme imkanı bulunmaktadır (13,21,26,63,64). Endoskopik ultrasonografi ile duodenal lezyonların %45-60'ı, pankreatik lezyonların %90-100'ü tespit edilebilmektedir (4).

## **2.8. Tedavi**

Nöroendokrin tümör tedavileri ideal olarak küratif tedaviyi amaçlamaktadır. Ancak aynı zamanda semptom kontrolü ve antiproliferatif etkilere de odaklanmaktadır. Nöroendokrin tümör tedavisi; cerrahi, tümör embolizasyonu, kemoterapi, biyoterapi, peptid reseptör radyonüklid tedavi gibi birçok farklı tedavi modalitesini içermektedir. Bu nedenle multidisipliner bir yaklaşım izlemek gerekmektedir. İleri evre ya da rekürren hastalarda birden fazla tedavi yöntemi birlikte kullanılabilirken, yavaş seyirli ve minimal semptomatik hastalarda yıllarca iyi kontrol sağlanabilmektedir (25).

### **2.8.1. Cerrahi**

Cerrahi; NET tedavisinde kür sağlayan yegane tedavi metodudur. Teknik olarak mümkünse tüm hastalarda düşünülmelidir. Lokalize NET'lerde küratif rezeksiyonun yanı sıra, bölgesel ya da metastatik hastalıkta da önerilmektedir. Kanama, obstrüksiyon, perforasyon gibi nedenlerle yapılan palyatif cerrahilere ek olarak, tümör yükünü azaltmaya yönelik debulking cerrahiler de uygulanmaktadır. Özellikle pankreas ve ince bağırsak NET'lerinde primer tümörün rezeksiyonuna ek olarak, karaciğer metastazlarına yönelik cerrahi uygulanmasının belirgin sağkalım artışı sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca medikal tedavilerle kontrol altına alınamayan ciddi hormonal semptomların (karsinoid sendrom, hipoglisemi) varlığında da karaciğer metastazlarına yönelik cerrahi tedavi düşünülmelidir. Cerrahi tedavi için dikkatli

hasta seçimi, özellikle çoklu karaciğer metastazlarının tedavisi için diğer tedavi yöntemleri mevcut olduğunda, sağkalımı uzatmanın en önemli kriteri olabilir. Cerrahi tedavinin asıl kısıtlılığı hastaların %80'inde bölgesel ve/veya uzak organ metastazı olmasıdır. Cerrahi işlem öncesinde ya da cerrahi sırasında yapılan lokalizasyonu belirlemeye yönelik tetkikler; 0,5 cm'den küçük metastazların varlığını göstermede halen yetersizdir (4,13,21,25).

### **2.8.2. Endoskopik İşlemler**

Mide, duodenum ve rektum kaynaklı NET'lerde endoskopik rezeksiyon tedavisi uygulanabilmektedir. Mide NET'lerinde tedavi seçimi tümör alt tipine ve lokal invazyon durumuna göre belirlenmelidir. Tip 1 ve bazen tip 2 gastrik NET'lerde lezyonun 2 cm'den küçük, 6 adetten az sayıda, mukoza ve submukozaya sınırlı olduğunun gösterilmesi halinde; polipektomi, endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) ya da endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) uygulanabilmektedir. NCCN ve ENETS kılavuzlarında lezyon sayısından bağımsız olarak 2 cm'den küçük, mukozal ve submukozal yerleşimli tip 1 gastrik NET'lerde endoskopik işlemler ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir. En-blok rezeksiyon hedeflenmelidir. Endoskopik rezeksiyon işlemleri sonrasında tekrarlama oranları yüksektir. Yapılan bir çalışmada ilk rezeksiyonu takip eden 8 aylık süre içerisinde rekürrens %63,6 olarak bildirilmiş olup, hastaların %66'sında ikinci kez rekürrens saptanmıştır. Küçük çaplı non-gastrinoma duodenal NET'lerde de lenf nodu metastazı dışlandıktan sonra endoskopik rezeksiyon tedavileri uygulanabilmektedir (4,20,41,50,65).

### **2.8.3. Girişimsel Radyoloji**

Özellikle gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlü hastalarda karaciğer metastazları sağkalım ve hayat kalitesi üzerine oldukça etkili olmaktadır. Hepatik metastazların ortadan kaldırılması ile karsinoid sendroma bağlı semptomların da azaltılması sağlanmaktadır. Tedavide cerrahiye ek olarak radyofrekans ablasyon (RF),

kriyoablasyon, transarteryal embolizasyon/ kemoembolizasyon (TAKE) kullanılabilir (4,21,25).

Kriyoablasyon ve radyofrekans ablasyon tedavileri 3-5 cm çaplı metastazlarda uygulanabilmektedir. Daha geniş çaplı tümörlerde hem teknik yetersizlikler hem de komplikasyon riskinde artış olması nedeniyle önerilmemektedir (4,65). Bu yöntemler perkütan yolla, laparoskopik ya da açık cerrahi sırasında kullanılabilir. RF ablasyon tedavisinde 5 yıllık sağkalım oranı %53, lokal hepatik rekürrens oranı %22 olarak bildirilmektedir (25). Hormonal sekresyon kontrolünde ve semptomatik tedavide etkili olmalarına rağmen, genel sağkalım üzerine faydalı olduğunu gösteren kanıtlar bulunmamaktadır (4,20,25).

Çoğunlukla karaciğer metastazları hipervasküler patern sergilemekte olup, hepatik arterin sitotoksik ajanlarla ve/veya partiküllerle embolize edilmesi etkili şekilde nekroz oluşturmaktadır (4,13,65). Kemoembolizasyon sonrası %80 hastada tam ya da kısmi klinik yanıt (semptom kontrolü ve tümör boyutunda küçülme) bildirilmektedir. Beş yıllık sağkalım oranları %50 civarında olup, progresyonsuz sağkalım ortalama 15 ay (4-24ay) olarak saptanmaktadır (4,13,20). İşlem sonrası %90 oranında karın ağrısı, ateş, karaciğer enzimlerinde yükselme ile prezante olan post-embolizasyon sendromu görülebilmektedir. Yüzde 10 hastada ise böbrek ve karaciğer yetmezliği, karsinoid kriz, kolesistit, peptik ülser kanaması, hepatik abse/fistül oluşumu gibi daha ciddi komplikasyonlara rastlanılmaktadır. Portal ven trombozu, karaciğer yetmezliği, Whipple operasyon öyküsü embolizasyon için kontraendikasyon oluşturmaktadır (4,13,25). Embolizasyonla birlikte verilen kemoterapinin tek başına embolizasyona göre bir avantajı olup olmadığı belirsizdir.

Bunların yanısıra radyonüklid ajan içeren mikroküreler (<sup>90</sup>Yttrium) ile embolizasyon (selektif internal radyoterapi-SIRT) karaciğer metastazlı hastalarda sonuçları iyileştirebilir (4,65). Yapılan bir çalışmada selektif internal kemoembolizasyon sonrası %2,7 hastada stabil hastalık, %60,5 parsiyel yanıt ve %2,7 hastada tam yanıt saptandığı bildirilmiştir. <sup>90</sup>Y-mikrokürecikleri, kemoembolizasyona göre daha kolay tolere edilmektedir (4,25).

#### **2.8.4. Medikal Tedavi**

Medikal tedavinin hedefleri semptomların azaltılması, tümör büyümesinin ve yayılımının baskılanması olarak tanımlanabilir. Semptomatik tedavi somatostatin analogları (SSA) ile sağlanabilmektedir. Bununla birlikte interferon alfa, sitotoksik kemoterapötikler ve tümör biyolojisine yönelik hedefe yönelik tedaviler tek başına ya da kombinasyon halinde kullanılmaktadır (4).

##### **2.8.4.1. Somatostatin analogları**

Somatostatin genel olarak hücrel sekresyonların baskılanmasını sağlayan peptid yapıda bir nörotransmitter maddedir. Ayrıca reseptör bağımsız olarak anjiyogenez inhibisyonu da sağlamaktadır. Yüksek dozlarda apoptozu indükleyebilmektedir. Somatostatin analogları (SSA); doğal somatostatinin farmakolojik rekonfigurasyonu sonucu yarı ömrünün ve etki süresinin uzatılması ile geliştirilmiştir (20,21,65). Nöroendokrin hücrelerin yüzeyinde genellikle somatostatin reseptörleri bulunmaktadır (SSTR 1-5). Günümüzde kullanılmakta olan octreotid ve lanreotid; SSTR2 ve 5' yüksek afinite ile, SSTR-3'e orta derece afinite ile, SSTR1 ve 4'e düşük afinite ile bağlanır (70). Pasireotid ise somatostatin reseptörlerine karşı çok daha geniş afinite gösterir ve bu nedenle dirençli vakalarda terapötik avantaj sağlayabilir (25,65).

Octreotid ve lanreotid klinik pratikte sık kullanılan formlardır. Octreotid ilk geliştirilen formül olup; günde 3 kez subkutan yolla 100-500 mcg dozunda kullanılmaktadır. Uzun etkili formu (sandostatin LAR) ise 10-30 mcg, 2-4 haftada bir uygulanmaktadır. Yavaş salınımlı lanreotid 60-120 mcg, 4 haftada bir kullanılmaktadır (13,21,25). Octreotid ve lanreotid'in semptomatik tedavide etkinlikleri benzer olup %60 hastada semptomatik kontrol sağlamaktadırlar. Yüzde 70 hastada biyokimyasal yanıt görülmektedir. Özellikle uzun etkili formların NET'ler üzerine anti-proliferatif etkisi gösterilmiştir. Hastaların %5-10'unda, tümör boyutunda %50'den fazla küçülme saptanmaktadır. İlerleyici hastalığa sahip %36-70 hastada, ortalama 12 ay (2-60 ay) tümör stabilizasyonu sağladığı gösterilmiştir (4,21,25,65). Ayrıca cerrahi ya da girişimsel işlemler öncesinde kısa etkili octreotid



kullanımı, karsinoid kriz gelişiminin engellenmesinde ve tedavisinde fayda sağlamaktadır (13,21,25).

Genel olarak SSA tedavisi iyi tolere edilmektedir. En sık görülen yan etki safta taşı oluşumudur. Bulantı, karın ağrısı, diyare ve steatore diğer yan etkileridir. Nadiren enjeksiyon yerinde ağrı, hipoglisemi ya da hiperglisemi, döküntü, alopesi ve sıvı retansiyonu yapabilmektedir (4,13,21).

#### **2.8.4.2. İnterferon**

İnterferon (IFN) tedavisi hastaların %40-80'inde semptomatik ve biyolojik yanıt oranına sahip olmasına rağmen yan etki profili nedeniyle günümüzde çok tercih edilmemektedir (4,21,25). Midgut NET'lerinde uzun süreli (36 ay) kullanımda %40-60 oranında tümör stabilizasyonu sağladığı gösterilmiştir. Klasik karsinoid tümörlerde ve p-NET'lerde somatostatin analogları ile kombinasyonunun sinerjistik etki oluşturduğu görülmüştür. IFN- $\alpha$ 'nın somatostatin reseptörlerini upregüle ettiği ve dolayısı ile SSA etkisini artırdığı bilinmekte olup, SSA'lar da IFN yan etkilerini azaltmaktadır (21). Bir çalışmada somatostatin analogları ile kombinasyonunda, tek başına SSA kullanımına göre belirgin şekilde daha az progresif hastalık riski oluşturduğu ve daha uzun medyan sağkalım (51 ay vs 35 ay) sağladığı gösterilmiştir (4). Ancak IFN tedavisinin tümör boyutu üzerine etkileri tartışmalıdır (21).

İnterferonların en önemli kısıtlayıcı noktası yan etki profilidir. Çoğu hasta tedavi başlangıcında ateş ve grip benzeri semptomlar göstermektedir. En ciddi ve doz kısıtlayıcı yan etki ise kronik yorgunluk (%30-75), depresyon (%5-10) ve nörolojik problemlerdir (%5-10). Diğer yan etkileri anemi, lökopeni, trombositopeni ve karaciğer enzim yüksekliği %10-30 hastada görülmektedir. Miyozit, sistemik lupus eritematozus benzeri sendrom gibi ciddi yan etkiler tedavinin kesilmesine neden olmaktadır. Otoimmün hepatit, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve demans mevcut olması halinde IFN tedavisi kontraendikedir (21).

#### **2.8.4.3. Sitotoksik Kemoterapi**

Sitotoksik kemoterapiler kötü diferansiye, hızlı progrese olan, metastatik, unrezekeabl GEP-NET'lerde birinci basamak tedavi yöntemidir (4,13,25). Tek ajanlı



rejimlerde yanıt oranları düşük olup, yalnızca %5-10 hasta ile sınırlıdır. Kombinasyon tedavileri daha iyi yanıt oranlarına sahip olmakla birlikte, %20-30 hastada yanıt alınabilmektedir. Bu nedenle sitotoksik tedavi kullanımı yüksek dereceli, daha agresif tümörlerde tercih edilmektedir (4,65). Streptozosin, 5-Fluorourasil ve doksorubisin kombinasyonu (STZ) malign p-NET'lerde %50'den fazla yanıt oranına sahiptir (13,21,25). Malign bronkopulmoner NET'lerin yanı sıra kolorektal ve klasik midgut NET'lerinin STZ kombinasyonuna yanıtı zayıftır (%25-30) (4,13,21). Özellikle foregut (pulmoner ve timik) ve küçük hücreli kolorektal NET'ler gibi kötü diferansiye NET'ler genellikle, etoposid+sisplatin/paraplatin kombinasyonuna yanıt vermektedir. Dokuz aylık tedavi sonrası yanıt oranları %55-60 olarak raporlanmaktadır. İyi diferansiye NET'lerin yanıt oranları oldukça düşük olup, 6 aylık tedavi rejimleri sonrasında %10-15 yanıt görülmektedir (21). İyi diferansiye p-NET tedavisinde temozolamid monoterapi ya da kapesitabin ile kombinasyon tedavisi olarak kullanılabilir. Yapılan bir çalışma temozolamid+kapesitabin kombinasyonu uygulanan kemoterapi naif hastalarda, %70 oranında radyolojik yanıt ve 18 aylık progresyonsuz sağkalım bildirmektedir (25).

#### 2.8.4.4. Biyolojik Ajanlar

Geleneksel sitotoksik kemoterapötiklerin GEP-NET'ler üzerine sınırlı etkisi nedeniyle yeni tedavi arayışları devam etmektedir. Nöroendokrin tümörlerin; vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve reseptörleri, epitelyal growth faktör reseptörü gibi VEGF ilişkili hücre sinyal proteinleri, insülin benzeri growth faktör 1 reseptörü, fosfotidinkinaz-3, RAC-alfa serin/treonin/protein kinaz (AKT) ve mammalian target of rapamycin (mTOR) gibi proanjyogenik molekülleri eksprese ettiği bilinmektedir. Yeni ajanlar bu moleküllerden bazılarını hedef almaktadır (4,20,21,65). (Tablo 10)

**Everolimus:** Hücre büyümesi, proliferasyonu ve anjiyogenezi uyarıcı serin-treonin kinazı hedef alan mTOR inhibitörüdür. Pankreas NET'li hastalarda plaseboya kıyasla anlamlı derece progresyonsuz sağkalım katkısı sağladığı RADIANT-3 çalışması ile gösterilmiştir (11 ay vs 4,6 ay;  $p<0,001$ ) (20,25,43,65). İyi ve orta derece diferansiye p-NET tedavisinde kullanım onayı almıştır. Yeni yayınlanan RADIANT-4

çalışmasında; progresif unrezektabl pulmoner ya da ince bağırsak NET tedavisinde monoterapi ya da sandostatin LAR ile kombinasyon şeklinde uygulanmış olup, sonuçlar 11 aylık progresyonsuz sağkalım katkısı sağladığını göstermektedir. Genel olarak mukozit ve yorgunluk gibi iyi tolere edilen yan etkilere sahiptir (25).

**Sunitinib:** Platelet kaynaklı büyüme faktörü reseptörü, VEGF reseptörü, KİT ve RET gibi tirozin kinazları inhibe eder. Progresif p-NET tedavisinde plasebo ile etkinliğinin karşılaştırıldığı faz III randomize kontrollü çalışma (RCT) sonucunda anlamlı derecede progresyonsuz sağkalım faydası sağladığı gösterilmiştir (11,4 ay vs 5,5ay;  $p<0,001$ ). İyi ve orta derece diferansiye p-NET tedavisinde kullanım onayı almıştır (25,43).

**Tablo 10. Nöroendokrin Tümörlerde Hedefe Yönelik Tedaviler (26)**

<b>Mekanizma</b>	<b>Etken madde</b>
<b>Somatostatin reseptör inhibitörü</b>	Octreotid, lanreotid, pasireotid
<b>Anjiyogenez inhibitörleri</b>	
Anti-VEGF monoklonal antikoru	Bevacizumab
Tirozin kinaz reseptör inhibitörü	Sunitinib, sorafenib, pazopanib, imatinib, vatalinib
Diğer	Talidomid
<b>Sinyal iletim inhibitörleri</b>	
PIK-3/ AKT/ mTOR yolağı	Everolimus, temsirolimus
İnsülin benzeri büyüme faktör reseptör inhibitörü	Cixitumumab, Dalotuzumab
Epidermal büyüme faktör reseptör inhibitörü	Gefitinib
<b>İmmünmodülatörler</b>	Interferon- $\alpha$

#### **2.8.4.5. Peptid Reseptör Radyonüklid Tedavi**

Peptid reseptör radyonüklid tedavi (PPRT); radyoaktif madde işaretli SSA'ların GEP-NET'lerde çoğunlukla eksprese edilen SSTR'lere bağlanarak internal

radoterapi yapması esasına dayalı bir tedavi modalitesidir (13,25,65). İndium-111- işaretli DTPA<sup>0</sup>-octreotide ([<sup>111</sup>In] octreotide) kullanılarak yapılan somatostatin reseptör sintigrafisi ile, SSTR-2 eksprese eden tümörlerin tespiti ve PPRT için uygunluğu belirlenebilmektedir. Yttrium (<sup>90</sup>Y)-DOTA-octreotate ve lutetium (<sup>177</sup>Lu)-DOTA-octreotate olmak üzere SSTR-2 üzerine etkili iki tane radyonüklid ajan kullanılmakta olup etkinlikleri benzerdir. Çalışmalarda %60-80 oranında semptomatik yanıt alındığı görülmüştür. Hastaların %9-33'ünde %50'den fazla parsiyel tümör yanıtı alındığı ve vakaların üçte ikisinde stabil hastalık elde edildiği bildirilmektedir (4,20,21,25,65). NETTER-1 çalışmasında octreotide LAR (60 mg/4 hafta) ile <sup>177</sup>Lu-DOTATE'in, karsinoid sendrom kliniği bulunan ince bağırsak NET tedavisindeki etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçlarında objektif cevap oranı %19 olarak saptanmış olup, radyolojik cevap oranları ise retrospektif çalışmalarda (%7-30) bildirilenlerden düşük olarak görülmüştür. Tedavinin en önemli yan etkisi, kümülatif kemik iliği süpresyonudur. Ortalama 3 doz uygulama sonrasında görülmektedir. Diğer yan etkiler; yorgunluk, bulantı ve nadiren karaciğer yetmezliği olarak bildirilmektedir. Uzun süreçte renal yetmezlik meydana gelebilmektedir (4,25,65).

Bazı NET'lerde metaiodobenzylguanidine (MIBG) tutulumu olmaktadır. Radyonüklid işaretli MIBG tedavisi PPRT'ye alternatif olabilmektedir. NET tedavisinde <sup>131</sup>I (indium)-MIBG kullanımı 1994'ten beri kullanılmakta olup çalışmalarda çeşitli radyolojik yanıt oranları bildirilmektedir. Semptomatik yanıt ise 6-24 ay boyunca, %60-80 oranında görülmektedir. Biyokimyasal yanıt %30-40 oranında, tümör yanıtı ise %20 oranında görüldüğüne dair yayınlar bulunmaktadır. Tedavi genellikle iyi tolere edilir ve yan etki hafif myelosüpresyon ile sınırlıdır (13,21,25).

## **2.9. Nötrofil / Lenfosit Oranı (NLR), Platelet / Lenfosit Oranı (PLR)**

Sistemik inflamatuvar cevap (SIR); tümör invazyonu, metastazı ve anjiyogenezi için kritik faktör olup, geçtiğimiz yıllarda birçok kanser tipinde kötü sonuçlarla ilişkisi gösterilmiştir (8,66–70). İnflamatuvar yanıt; başlangıç, ilerleme, malign dönüşüm, invazyon ve metastaz gibi tümör gelişim evrelerinde rol almaktadır

(66,69,71). Ayrıca tümör gelişimi de kronik inflamasyonu uyarmaktadır (9). Nötrofillerdeki artış ve lenfositlerdeki azalma gibi beyaz kan hücrelerinin dağılım değişiklikleri; sistemik inflamatuvar durumların göstergeleri olarak iyi bilinmektedir.

Nötrofiller periferik kandaki baskın lökosit alt gruplarından biridir ve tümör oluşumu, ilerlemesi ve metastazını desteklemeye aktif olarak katılır. Nötrofillerin uyardığı immün yanıt ile birlikte TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-1, IL-8, GM-CSF gibi birçok sitokin üretilmektedir. Bu sitokinler tümör gelişim ve progresyonuna katkı sağlamaktadır (66,70,72). Dolaşımdaki tümör ilişkili nötrofiller, periferik lökosit aktivasyonunu baskılayarak tümör hücresinin yaşamını uzatabilir. Ayrıca nötrofil, endotel hücresine tümör hücre adezyonunu artırarak tümör anjiyogenezini ve metastazını kolaylaştırabilmektedir (66,69).

Nötrofillerin aksine lenfositler, hücre aracılı immün cevap aktivasyonunda önemli bir rol oynamaktadır (66). T lenfositlerin immün tepkisi tümör dokusuna karşı gelişmektedir ve kanserli hastalarda T-lenfosit hücrelerinin varlığı tümöre karşı immün yanıtın gösterilmesinde önemlidir (9). Lenfosit infiltrasyonu NET'te yaygın bir bulgu olup, immünohistokimyasal olarak CD3, CD4, CD8 ve CD56 pozitifliği yaygındır. Tümör ilişkili lenfositlerin; over, kolorektal ve hepatosellüler kanserde prognozu öngördüğü gösterilmiştir (66,67).

Sistemik inflamatuvar yanıtın bir işareti olduğu düşünülen NLR, kolayca ölçülebildiğinden kanser hastaları için tedavi öncesinde prognostik sonuçların öngörülmesinde ve risk değerlendirilmesinde yoğun olarak araştırılmaktadır (8,66). Yüksek NLR düzeylerinin meme, mide, pankreas, prostat, over, serviks, kolorektal adenokarsinom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve renal hücreli kanser gibi birçok kanser türü için ileri evre ve kötü prognoz ile korelasyon gösterdiğine dair yayın sayısı artmaktadır. Bu nedenle NLR tümör prognozu için potansiyel bir belirteç olabilir (8,9,66–69,72).

Plateletler anjiyogenezi etkileyen mekanizmalarla potansiyel olarak tümör disseminasyonunda dikkat çekici bir rol oynamaktadır. Tümör hücrelerinin vasküler endotele adezyonunu ve tümör trombusu oluşumunu kolaylaştırmakta; sonuç olarak tümör hücrelerini immün sisteme karşı korumaktadırlar. Yüksek PLR değeri, daha agresif tümör davranışı ile tetiklenen konakçı immün cevabı ile ilişkilidir. Kanser hastalarında platelet ve nötrofil sayılarının prognostik öneminin anlaşılması ile, PLR'nin prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (67,72).

Son yıllarda NET tanımlı hastalarda yüksek NLR ve PLR değerleri ile kötü prognoz ilişkisini ortaya koyan yayımlar mevcut olmakla birlikte halen veri kısıtlıdır (8,9,66,67,70,71,73,74). Ayrıca bu inflamatuvar belirteçlerin sistemik enfeksiyon, kronik inflamatuvar hastalıklar, kemoterapi toksisitesi ve G-CSF kullanımını gibi faktörlerden etkilenebileceği akılda tutulmalıdır (68,69,72).

## **2.10. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW)**

Eritrosit dağılım genişliği (red blood cell distribution width-RDW), tam kan sayımı panellerinde bildirilen bir parametredir ve eritrosit hacimlerinin dağılım genişliğini yansıtmaktadır. Uzun yıllardır anemi tiplerinin ayırt edilmesinde kullanılmıştır (12). Son zamanlarda RDW, inflamatuvar bir belirteç olarak kabul edilmekte ve aterosklerotik kalp hastalığı, pankreatit gibi çeşitli inflamatuvar durumlarda mortaliteyi öngörmede potansiyel bir faktör olduğu ile ilişkili yayın sayısı artmaktadır (12,75). Geniş katılımlı kohort çalışmalarında RDW'nin, en sık kullanılan inflamasyon göstergeleri olan yüksek duyarlılıkta C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ile güçlü derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir (12).

İnflamasyon ve kanser birlikteliği iyi bilinmektedir. Çeşitli kanser hastalarında RDW'nin rolü araştırılmış ve akciğer kanseri, mezotelyoma, meme kanseri, prostat kanseri, hepatosellüler kanser, mide kanseri, larenks kanseri, kronik lenfositik lösemi, multiple myelom gibi kanserlerde prognozla ilişkisi gösterilmiştir (12,76–81). Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte; tümör hücresi biyolojik davranışını etkileyebilecek TNF- $\alpha$ , IL-6, hepsidin ve diğer sitokinler ile RDW'nin korelasyon gösterdiği bilinmektedir (12,75). Ayrıca demir, folat, vitamin B12 gibi hastaların beslenme durumunu gösteren parametreler RDW'yi etkilemektedir.

Tam kan sayımı panelinde yer alan RDW; basit, ucuz ve tekrarlanabilir bir tetkik olup ulaşımı kolaydır. Kanser prognozuna ilişkin karar vermede umut vadeden bir belirteç olduğu düşünölmektedir (12). Ancak nöroendokrin tümör tanımlı hastalarda RDW değerlerinin prognoz üzerine etkisi hakkında literatürde veri bulunmamaktadır.

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışmamız retrospektif tanımlayıcı vaka serisidir. Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 01.09.2008-31.08.2018 tarihleri arasında başvuran, ECL hiperplazisi veya akciğer dışı nöroendokrin tümör tanısı alan erişkin hastalar değerlendirildi. Enterokromaffin benzeri hücre hiperplazisi veya akciğer dışı nöroendokrin tümör tanısı alan, 18 yaş üstü toplam 172 hasta dahil edildi. Hastalara tanı öncesinde tam kan sayımı tetkiki yapılmadığı durumları, hastane bilgi işletim sisteminde kayıtlı verilerden geriye dönük olarak incelendi. Tanı öncesi tam kan sayımı tetkiki olmayan 8 hasta çalışma dışı bırakıldı ve geriye kalan 164 hasta çalışmaya dahil edildi. Akciğer yerleşimli nöroendokrin tümör olması, 18 yaş altı hasta grubu ve tanı öncesi tam kan sayımı tetkikinin olmaması dışlama kriterleri idi.

Hastaların cinsiyetleri, tanı anındaki yaşları, primer tümör yerleşim yerleri, tanı metodu, histopatolojik özellikleri, yapılan radyolojik ve nükleer tıp tetkik durumu (BT, MRG, PET, Ga-DOTATE sintigrafisi), tanı anı lenf nodu ve uzak metastaz durumu, tedavi sonrası kontrolde yeni lezyon saptanma durumu not edildi. Tanı metodu cerrahi operasyon, endoskopik biyopsi, perkütan doku biyopsisi ve hazır parafin blok olarak gruplandırıldı. Histopatolojik tanıları ECL hiperplazisi, iyi diferansiye NET, kötü diferansiye NET ve mikst karsinom olarak alt gruplara ayrıldı. Patoloji raporlarında belirtilen tümör boyutu, derecesi, Ki67 ve mitotik indeksi, immünohistokimyasal boyanma özellikleri, invazyon derinliği, vasküler invazyon durumu ve eşlik eden gastrik mukozal non-neoplastik bulgular kaydedildi. İnvazyon derinliği; mukoza, submukoza, subseroza ve seroza olarak alt gruplara ayrıldı. Ayrıca hastaların tam kan sayımı parametreleri (hemoglobin, nötrofil, lenfosit, platelet sayıları, RDW), CEA, CA19-9 ve CA 72-4 gibi laboratuvar sonuçları kaydedildi. Nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranı ise matematiksel olarak oranlandı.

#### **3.1.İstatistiksel analiz**

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Windows için sürüm 22.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) bilgisayar paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek; sürekli değişkenler ise ortalama  $\pm$  standart sapma ve ortanca

(en küçük- en büyük değer) ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirildi. Yapılan normallik analizleri sonucu sürekli değişkenlere ait verilerden LGN height ve MinsC oranlarının gruplar arasında normal dağıldığı saptandı. Normal dağılıma uymayan verilerde, iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Mann-Whitney U testi; normal dağılıma uyan verilerde, iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Independent sample testi kullanıldı. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler için yapılan karşılaştırma analizinde Pearson ki-kare testi, Fisher Ki-kare testi ve Continuity Correction ki-kare testi kullanıldı.

**ROC (Receiver Operating Characteristics) analizi:** NLR VE PLR oranlarının, uzak metastazı, seroza invazyonunu, ileri grade'i, mikst karsinomu ve vasküler invazyon durumunu ön görmede iyi bir sınır değeri (cut-off) olup olmadığını belirlemek amacıyla ROC analizi yapıldı. Anlamlı bulunan sınır değerlerin sensitivite (duyarlılık), spesifisite (seçicilik), pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. ROC eğrisinin altında kalan alan (Area Under Curve) ne kadar büyük ise durumun tahmin edilmesinde test o kadar iyidir. AUC 0,5 ise test tanı koyduramaz, tanı koydurabilir bir testin olası AUC değerleri 0.5'ten (tanı konulamaz) 1.0'e (mükemmel tanı konulabilir) kadar değişim gösterir (66).

**Multivariate binary logistic regresyon analizi:** ROC analizi sonucunda bulunan PLR ve NLR için cut off değerlere göre hastalar yeniden gruplandı. Sınır değerin üzerinde olanlarda altında olanlara göre tahmini rölatif riskler hesaplandı.

Bu çalışmada Bonferroni düzeltmeli durumlar hariç istatistik anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

### **3.2.Etik Komisyon Onayı**

Çalışmanın etik açıdan onayı Gazi Üniversitesi Etik Komisyonu'ndan alındı. (21.12.2018 tarihli, E.168848 evrak sayılı, 77082166-604.01.02 sayı numaralı karar).



## 4.BULGULAR

Non-pulmoner nöroendokrin tümör tanılı 164 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 96'sı erkek (%58,5), 68'i kadındı (%41,5). Hastaların yaş ortalaması 54,9±13 (minimum-maksimum: 24-82) olarak saptandı. NET tanısı alan hastaların 152'inde (%92,7) tümör lokalizasyonu gastroenteropankreatik (GEP) sistemde, 3'ünde (%1,8) GEP sistemi dışında tespit edildi. Dokuz hastada (%5,5) ise primer tümör tespit edilememiş olup karaciğer metastazından tanı almıştı. GEP-NET'lerin 131'i midede (%86,2), 7'si duodenumda (%4,6), 8'si pankreasta (%5,3), 2'si ampulla vateride (%1,3), 2'si özefagusta (%1,3), 1'i ince bağırsakta (%0,6), 1'i kolonda (%0,6) tespit edildi. GEP-NET dışı primerli 3 hastanın 2'si meme (%66,7), 1'i mesane (%33,3) kaynaklı tümörlerdi (Tablo 11).

**Tablo 11. Hastaların Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı**

<b>Cinsiyet, n (%) n=164</b>	
Erkek	96 (58,5)
Kadın	68 (41,5)
<b>Tanı Yaşı, n=164</b>	
Ortalama ±Standart Sapma	54,99±13,02
Ortanca (Min-Maks)	55,0 (24,0-82,0)
<b>Lokalizasyon, n (%) n=164</b>	
<b>GEP-NET</b>	152 (92,7)
<b>GEP-NET dışı</b>	3 (1,8)
<b>Primeri bilinmeyen</b>	9 (5,5)
<b>Lokalizasyon, GIS, n (%) n=152</b>	
Özefagus	2 (1,3)
Mide	131(86,2)
Duodenum	7 (4,6)
Ampulla Vateri	2 (1,3)
Pankreas	8 (5,3)
İnce Bağırsak	1 (0,6)
Kolon	1 (0,6)
<b>Lokalizasyon, GIS dışı, n (%) n=3</b>	
Meme	2 (66,7)
Mesane	1 (33,3)
GEP-NET: gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör	



**Tablo 12. Hastalara Uygulanan Tanısal Tetkik Dağılımı**

	Hasta sayısı (yüzde %)
<b>Örnek Alım Metodu, n (%) n=164</b>	
Endoskopik Biyopsi (ÖGD)	102 (62,2)
Cerrahi	44 (26,8)
Perkütan Doku Biyopsisi	7 (4,3)
Hazır Parafin Blok	11 (6,7)
<b>Radyolojik Tetkik, n (%) n=164</b>	
Var (BT ±MRG)	70 (42,7)
Yok	94 (57,3)
<b>Nükleer Tıp Tetkiki, n (%) n=164</b>	
Var	40 (24,4)
Yok	124 (75,6)
<b>Nükleer Tıp Tetkiki, n (%) n=40</b>	
PET	22 (55,0)
Ga-DOTATE	16 (40,0)
PET+Ga-DOTATE	2 (5,0)

ÖGD: özefagogastroduodenoskopi, BT: bilgisayarlı tomografi, MRG: manyetik rezonans görüntüleme, PET: pozitron emisyon tomografisi

Hastaların patolojik tanısı; 102 hastada özefagogastroduodenoskopik biyopsi ile (%62,2), 44'ünde cerrahi yöntem ile (%26,8), 7'sinde perkütan doku biyopsisi ile (%4,3) ve 11'inde hazır parafin blokların incelenmesi ile (%6,7) konulmuştu. Hastaların 70'ine bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntülemesi yapılmış olup (%42,7), 94'üne radyolojik tetkik yapılmamıştı (%57,3). Nükleer tıp tetkiki yapılan hastaların sayısı 40 (%24,4) iken, yapılmayan hastaların sayısı 124 (%75,6) idi. Nükleer tıp tetkiki yapılan 40 hastanın 22'sinde PET (%55), 16'sında Ga-DOTATE (%40), 2'sinde ise her iki tetkik birlikte (%5) kullanılmıştı (Tablo 12).

Hastaların patoloji raporları, radyolojik ve nükleer tıp tetkik sonuçları incelenerek lenf nodu ve uzak organ metastazı bilgisine ulaşıldı. Lenf nodu metastazı bilgisine ulaşılan 40 hastanın hepsi cerrahi operasyon geçirmişti. 25'inde (%62,5) lenf nodu metastazı saptandı. Uzak organ metastazı bilgisi 95 hastada elde edilebildi. Bu hastaların 28'inde (%29,5) uzak organ metastazı saptanırken, 67'sinde (%70,5) uzak organ metastazı tespit edilmedi. Uzak organ metastazı pozitif 28 hastanın 9'unda sadece karaciğer metastazı (%32,1), 6'sında sadece karaciğer dışındaki organlara metastaz (%21,4), 13'ünde ise hem karaciğer hem de karaciğer dışındaki organlara metastaz (%46,5) tespit edildi (Tablo 13). Karaciğer dışı metastaz tespit edilen organlar en sık akciğer, kemik, surrenal bezler ve daha nadir olarak kranial yapılar, over, uterus, böbrek, omentum ve cilt idi.

**Tablo 13. Hastaların Lenf Nodu ve Uzak Organ Metastaz Özelliklerinin Dağılımı**

	Hasta sayısı (yüzde %)
<b>Lenf Nodu Metastazi, n (%) n=40</b>	
Var	25 (62,5)
Yok	15 (37,5)
<b>Uzak Organ Metastazi, n (%) n=95</b>	
Var	28 (29,5)
Yok	67 (70,5)
<b>Uzak Organ Metastazi Lokalizasyonu, n (%) n=28</b>	
Karaciğer	9 (32,1)
Karaciğer Dışı	6 (21,4)
Karaciğer+Karaciğer Dışı	13 (46,5)

Tedavi sonrası takip edilen 83 hastanın 30'unda kontrolde yeni lezyon saptandı (%36,2). Yeni lezyon saptanan hastalarda ortalanca tekrarlamaya sayısı 1 (minimum-maksimum:1-6) olarak tespit edildi. Tedavi sonrası kontrolde yeni lezyon saptanan hastaların % 63'ünde bir sefer yeni lezyon geliştiği görülürken, geri kalan hastalarda birden fazla kez tekrarladığı tespit edildi (Tablo 14). Tedavi sonrası yeni lezyon saptanan 30 olgunun 29'u (%96,6) endoskopik biyopsi ile tanı almıştı ve %86'sı grade 1 idi. Yeni lezyon pozitif 20 hastada (%66,6) kronik gastrit ve/veya intestinal metaplazi birlikteliği saptanmış olup bu hastaların tip 1 gastrik NET olduğu düşünüldü.

**Tablo 14. Hastaların Tedavi Sonrası Kontrolde Yeni Lezyon Gelişimlerinin Değerlendirilmesi**

<b>Tedavi Sonrası Kontrolde Yeni Lezyon, n (%) n=83</b>	
Var	30 (36,2)
Yok	53 (63,8)
<b>Tedavi Sonrası Kontrolde Yeni Lezyon Saptanma Sayısı, n (%), n=30</b>	
Ortalama ±Standart Sapma	1,97±1,63
Ortanca (Min-Maks)	1 (1,0-6,0)
<b>Kontrolde Yeni Lezyon (+), n (%), n=30</b>	
1	19 (63,3)
2	4 (13,3)
3	2 (6,6)
4	2 (6,6)
5	0 (0,0)
6	3 (10,0)

Patoloji raporları incelenen hastalarda tümör alt tipi olarak; ECL hücre hiperplazisi, iyi diferansiye NET (Grade 1 ve 2), kötü diferansiye NET (Grade 3) ve mikst karsinom (MANEK+fokal nöroendokrin diferansiyasyon gösteren adenokarsinom) olmak üzere 4 alt tipe ayrıldı. On altı hasta ECL hücre hiperplazisi

(%9,8), 104 hasta iyi diferansiye NET (%63,4), 22 hasta kötü diferansiye NET (%13,4) ve 22 hasta mikst karsinom (%13,4) olarak raporlanmıştır. Patoloji raporlarında tümör büyüklüğü verisine ulaşılabilen 121 hastanın ortalama tümör büyüklüğü 22,98 mm±34,64 (minimum-maksimum: 6-180mm) olarak tespit edildi. İmmünohistokimyasal olarak Kromogranin A ve sinaptofizin boyamaları rapor edilmiş hastaların %93,1'i Kromogranin A pozitif, %97,6'sı ise sinaptofizin pozitif olarak saptandı (Tablo 15).

**Tablo 15. Histopatolojik Bulguların Dağılımı**

<b>Histopatoloji, n (%) n=164</b>	
ECL Hücre Hiperplazisi	16 (9,8)
İyi Diferansiye NET	104 (63,4)
Kötü Diferansiye NET	22 (13,4)
Mikst Karsinom	22 (13,4)
<b>Tümör Büyüklüğü (mm), n=121</b>	
Ortalama ±Standart Sapma	22,98±34,64
Ortanca (Min-Maks)	6,0 (1,0-180,0)
<b>Kromogranin A, n (%) n=144</b>	
Pozitif	134 (93,1)
Negatif	10 (6,9)
<b>Sinaptofizin, n (%) n=126</b>	
Pozitif	123 (97,6)
Negatif	3 (2,4)
<b>Grade, n (%) n=117</b>	
G1	88 (75,2)
G2	13 (11,1)
G3	16 (13,7)
<b>Ki67 (%), n= 114</b>	
Ortalama ±Standart Sapma	11,05±23,10
Ortanca (Min-Maks)	2,0 (0-95,0)
<b>Mitotik İndeks, n=97</b>	
Ortalama ±Standart Sapma	3,52±13,79
Ortanca (Min-Maks)	0,0 (0-100,0)
<b>Vasküler İnvazyon, n (%) n=39</b>	
Var	23 (59,0)
Yok	16 (41,0)
<b>İnvazyon Derinliği, n (%) n=78</b>	
Mukoza	22 (28,2)
Submukoza	31 (39,7)
Subseroza	9 (11,5)
Seroza	16 (20,5)
<b>Non-neoplastik bulgular, n (%) n=104</b>	
Kronik Gastrit	19 (18,3)
İntestinal Metaplazi	2 (1,9)
Eroziv Gastrit	2 (1,9)
Kronik Gastrit+İntestinalMetaplazi	81 (77,9)
ECL: enterokromaffin benzeri	

Ki67 boyanma yüzdesi bilgisine 114 hastada ulaşılmış olup, ortalama Ki67 yüzdesi  $11,05 \pm 23,10$  (minimum-maksimum:0-95) olarak hesaplandı. Doksan yedi hastada mitotik indeks bilgisi elde edilmiş olup, ortalama mitotik indeks  $3,52 \pm 13,79$  (minimum-maksimum:0-100) olarak görüldü. Vasküler invazyon durumu raporlanan 39 hastanın 23'ünde invazyon pozitif (%59) idi. Vasküler invazyon saptanan hastaların %66,6'sı grade 3 olarak raporlanmıştı ve %82,6'sında uzak organ metastazı mevcuttu. İnvazyon derinliği bilgisine ulaşılabilen 78 hastada; mukozaya sınırlı lezyon %28,2, submukozal invazyon %39,2, subserozal invazyon %11,5 ve serozal invazyon %20,5 oranında saptandı. Submukoza'dan daha derin invazyonu bulunan hastalar grade ve metastaz oranları açısından incelendi. Submukozayı aşan tümörlerin %76,9'u grade 3 olup, %69,5'inde uzak organ metastazı mevcuttu. Hastaların 104'ünün patolojisinde gastrik mukozada non-neoplastik ek bulgu raporlanmış olup en sık bulgu kronik gastrit ve intestinal metaplazi birlikteliği (%77,9) olarak görüldü (Tablo 15).

Çalışmaya dahil edilen 164 hastanın tam kan sayımı verileri tarandı. Ortalama hemoglobin konsantrasyonu  $12,20 \text{ g/dL} \pm 1,80$  (minimum-maksimum: 6,60-16,80) olarak görüldü. Hastaların eritosit hacim dağılım genişliği (RDW) ortalama  $16,14 \pm 3,4$  (minimum-maksimum: 11,70-26,90) olarak bulundu. Ortalama nötrofil, lenfosit ve platelet sayıları sırasıyla  $5.245,40/\text{mm}^3$ ;  $1.920,84/\text{mm}^3$ ;  $278.033,53/\text{mm}^3$  olarak tespit edildi. Hastaların tam kan sayımı sonuçlarındaki nötrofil, lenfosit, platelet değerlerine göre nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR) hesaplandı. Ortalama NLR  $4,07 \pm 7,09$  (minimum-maksimum:0,13-70,0) ve ortalama PLR  $165,63 \pm 105,87$  (minimum-maksimum:3,23-692,30) olarak hesaplandı. Hastaların sadece 81'inde karsinoembriyonik antijen (CEA), 79'unda kanser antijeni 19-9 (CA 19-9) ve 44'ünde kanser antijeni 72-4 (CA 72-4) ölçümü yapılmıştı ve ortalama değerler sırasıyla  $28,05 \text{ ng/mL} \pm 146,37$ ;  $40,53 \text{ U/mL} \pm 100,27$ ;  $3,89 \text{ U/mL} \pm 12,15$  olarak görüldü (Tablo 16).

**Tablo 16. Laboratuvar Bulgularının Dağılımı**

<b>Hemoglobin Konsantasyonu (g/dL), n=164</b>	
Ortalama ±Standart Sapma	12,20±1,80
Ortanca (Min-Maks)	12,40 (6,60-16,80)
<b>RDW (%), n=164</b>	
Ortalama ±Standart Sapma	16,14±3,45
Ortanca (Min-Maks)	15,01 (11,70-26,90)
<b>Nötrofil Sayısı (k/mm<sup>3</sup>), n=164</b>	
Ortalama ±Standart Sapma	5.245,40±2.976,65
Ortanca (Min-Maks)	4.500,0 (560,0-16600,0)
<b>Lenfosit Sayısı (k/mm<sup>3</sup>), n=164</b>	
Ortalama ±Standart Sapma	1.920,84±715,70
Ortanca (Min-Maks)	1.910,0 (390,0-4.360,0)
<b>Platelet Sayısı (k/mm<sup>3</sup>), n=164</b>	
Ortalama ±Standart Sapma	278.033,53±99.929,62
Ortanca (Min-Maks)	248.500,0 (84.000-648.000,0)
<b>NLR, n=164</b>	
Ortalama ±Standart Sapma	4,07±7,09
Ortanca (Min-Maks)	2,42 (0,13-70,0)
<b>PLR, n=164</b>	
Ortalama ±Standart Sapma	165,63±105,87
Ortanca (Min-Maks)	138,06 (3,23-692,30)
<b>CEA (ng/mL), n=81</b>	
Ortalama ±Standart Sapma	28,05±146,37
Ortanca (Min-Maks)	1,93 (0,50-1073,97)
<b>CA 19-9 (U/mL), n=79</b>	
Ortalama ±Standart Sapma	40,53±100,27
Ortanca (Min-Maks)	15,65 (0,60-667,0)
<b>CA 72-4 (U/mL), n=44</b>	
Ortalama ±Standart Sapma	3,89±12,15
Ortanca (Min-Maks)	1,30 (0,63-79,11)
RDW: eritrosit dağılım genişliği, NLR: nötrofil/ lenfosit oranı, PLR: platelet/ lenfosit oranı, CEA: karsinoembriyonik antijen, CA: kanser antijeni	

Tümör derecesi ve gastrik mukozal non-neoplastik bulguların birlikte raporlandığı 78 hasta tespit edildi. En sık %70,5 oranında grade 1 ve kronik gastrit+intestinal metaplazi birlikteliği saptandı (Tablo 17). İkinci en sık grade 1 ve kronik gastrit birlikteliği tespit edildi.

**Tablo 17. Tümör Derecesinin Non-neoplastik Histopatolojik Bulgular ile Birliktelik Sıklığı**

	<b>Kronik Gastrit, n (%) n=12</b>	<b>İntestinal Metaplazi, n (%) n=1</b>	<b>Eroziv Gastrit, n (%) n=2</b>	<b>Kronik Gastrit + İntestinal Metaplazi, n (%) n=63</b>
<b>Grade 1, n (%) n=67</b>	10 (14,9)	1 (1,5)	1 (1,5)	55 (82,1)
<b>Grade 2, n (%) n=4</b>	0	0	1 (25,0)	3 (75,0)
<b>Grade 3, n (%) n=7</b>	2 (28,6)	0	0	5 (71,4)

\* satır yüzdesi kullanılmıştır.

Tümör derecesi ile NLR, PLR ve RDW değerleri karşılaştırıldı. Tümör derecesi ile NLR arasında anlamlı, pozitif yönlü, zayıf derecede ilişki; PLR ile ise anlamlı, pozitif yönlü, orta derecede ilişki saptandı. ( $r_s=0,221$ ;  $p:0,017$ ,  $r_s=0,312$ ;  $p:0,001$ ). Çalışmamızda tümör derecesi yüksek olan hastalarda, NLR ve PLR değerlerinin de ilişkili olarak yüksek olduğu tespit edildi. Ancak tümör derecesi ile RDW arasında anlamlı ilişki gösterilemedi ( $p:0,353$ ) (Tablo 18).

**Tablo 18. Tümör Derecesinin NLR, PLR ve RDW ile İlişkisi**

	<b><math>r_s</math></b>	<b>P</b>
<b>NLR</b>	<b>0,221</b>	<b>0,017</b>
<b>PLR</b>	<b>0,312</b>	<b>0,001</b>
<b>RDW</b>	<b>-0,087</b>	<b>0,353</b>

$r_s$ : Spearman Korelasyon Katsayısı

Korelasyon katsayısının ( $\rho$ ) mutlak değeri  $r \leq 0,30$  ise zayıf ilişki,  $0,30-0,50$  ise orta ve  $r \geq 0,50$  kuvvetli ilişki söz konusudur

Mitotik indeks, Ki67 yüzdesi ve tümör büyüklüğünün NLR, PLR ve RDW ile ilişkisi incelendi. Ki67 ile NLR ve PLR arasında anlamlı, pozitif yönlü, zayıf ilişki olduğu saptandı ( $r_s=0,191$ ;  $p:0,042$ ,  $r_s=0,263$ ;  $p:0,005$ ). Tümör büyüklüğü ile NLR arasında anlamlı, pozitif yönlü, zayıf ilişki; PLR ile arasında ise anlamlı, pozitif yönlü, orta dereceli ilişki olduğu gösterildi ( $r_s=0,274$ ;  $p:0,002$ ,  $r_s=0,349$ ;  $p<0,001$ ). Ki67 yüzdesi ve tümör büyüklüğü fazla olan hastalarda, NLR ve PLR'nin de ilişkili

olarak yüksek olduğu bulundu. Ancak RDW ile anlamlı ilişki tespit edilmedi. Mitotik indeks ile NLR, PLR ve RDW arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 19).

**Tablo 19. Histopatolojik Bulguların NLR, PLR ve RDW ile İlişkisi**

	Mitotik İndeks $r_s$ (p)	Ki67 $r_s$ (p)	Tümör Büyüklüğü $r_s$ (p)
<b>NLR</b>	0,030 (0,768)	<b>0,191 (0,042)</b>	<b>0,274 (0,002)</b>
<b>PLR</b>	0,125 (0,223)	<b>0,263 (0,005)</b>	<b>0,349 (&lt;0,001)</b>
<b>RDW</b>	0,039 (0,703)	-0,009 (0,921)	-0,060 (0,512)

$r_s$ : Spearman Korelasyon Katsayısı  
Korelasyon katsayısının (rho) mutlak değeri  $r \leq 0,30$  ise zayıf ilişki,  $0,30-0,50$  ise orta ve  $r \geq 0,50$  kuvvetli ilişki söz konusudur

Histopatolojik tümör alt tipi ile NLR, PLR ve RDW parametlerinin ilişkisi Tablo 20’de belirtildi. Enterokromaffin benzeri hücre hiperplazisi saptanan hastalarda ortalama NLR  $6,34 \pm 16,98$ , ortalama PLR  $146,53 \pm 53,12$  ve ortalama RDW  $16,23 \pm 3,03$  olarak saptandı. İyi diferansiye NET’ler için ortalama NLR, PLR ve RDW değerleri sırasıyla;  $3,32 \pm 5,11$ ;  $151,02 \pm 103,65$  ve  $16,34 \pm 3,66$  olarak görüldü. Kötü diferansiye NET’lerin ortalama NLR değeri  $3,98 \pm 4,11$ , ortalama PLR değeri  $172,70 \pm 95,96$  ve ortalama RDW değeri  $15,16 \pm 2,57$  olarak bulundu. Mikst karsinom grubunda ise ortalama NLR, PLR, RDW değerleri sırasıyla;  $6,01 \pm 5,39$ ;  $241,48 \pm 125,18$  ve  $16,13 \pm 3,52$  olarak saptandı. Nötrofil/lenfosit oranı değerlerinin tümör alt tipleri ile ilişkisi Mann-Whitney U testi ile değerlendirildiğinde; mikst karsinom grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p:0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p:0,031$ ). PLR ile yapılan alt grup analizlerinde de ECL hiperplazisi-mikst karsinom, iyi diferansiye NET-mikst karsinom ve kötü diferansiye NET-mikst karsinom grupları arasında anlamlı fark olduğu görüldü ( $p:0,002$ ;  $p<0,001$ ;  $p: 0,026$ ). Mikst karsinom tanılı hastalarda NLR ve PLR değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. Yapılan analizlerde tümör alt tipi ile RDW arasında ise istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 20)

**Tablo 20. Histopatolojik Tümör Alt Tipi ile NLR, PLR, RDW Değerlerinin Karşılaştırılması**

	<b>ECL Hücre Hiperplazisi (G1)</b> N=16 (9,8)	<b>İyi Diferansiye NET(G2)</b> N=104 (63,4)	<b>Kötü Diferansiye NET(G3)</b> N=22 (13,4)	<b>Mikst Karsinom (G4)</b> N=22 (13,4)	<b>p<sup>1</sup></b>
<b>NLR</b>					
Ortalama ±Standart Sapma	6,38±16,98	3,32±5,11	3,98±4,11	6,01±5,39	G1vsG2: 0,790 <sup>1</sup> G1vsG3: 0,156 <sup>1</sup> <b>G1vsG4: 0,001<sup>1</sup></b>
Ortanca (Min-Maks)	2,01 (1,01-70,00)	2,14 (0,13-38,43)	2,58 (1,10-20,75)	3,96 (1,40-24,25)	G2vsG3: 0,069 <sup>1</sup> <b>G2vsG4 &lt;0,001<sup>1</sup></b> <b>G3vsG4: 0,031<sup>1</sup></b>
<b>PLR</b>					
Ortalama ±Standart Sapma	146,53±53,12	151,02±103,65	172,70±95,96	241,48±125,18	G1vsG2: 0,492 <sup>1</sup> G1vsG3: 0,478 <sup>1</sup> <b>G1vsG4: 0,002<sup>1</sup></b>
Ortanca (Min-Maks)	138,99 (85,02-294,54)	129,86 (3,23-692,30)	168,28 (14,06-446,25)	229,56 (64,38-630,00)	G2vsG3: 0,075 <sup>1</sup> <b>G2vsG4 &lt;0,001<sup>1</sup></b> <b>G3vsG4: 0,026<sup>1</sup></b>
<b>RDW</b>					
Ortalama ±Standart Sapma	16,23±3,03	16,34±3,66	15,16±2,57	16,13±3,52	G1vsG2: 0,679 <sup>1</sup> G1vsG3: 0,174 <sup>1</sup> G1vsG4: 0,625 <sup>1</sup>
Ortanca (Min-Maks)	16,00 (11,70-23,50)	14,90 (12,40-26,80)	14,60 (12,40-22,12)	15,40 (12,80-26,90)	G2vsG3: 0,197 <sup>1</sup> G2vsG4: 0,810 <sup>1</sup> G3vsG4: 0,336 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mann-Whitney U testi

**Tablo 21. Vasküler İnvazyon Durumu ile NLR, PLR, RDW Değerlerinin Karşılaştırılması**

	<b>Vasküler İnvazyon (+)</b> N=23 (59,0)	<b>Vasküler İnvazyon (-)</b> N=16 (41,0)	<b>p</b>
<b>NLR</b>			
Ortalama ±Standart Sapma	6,80±8,99	3,53±4,35	<b>0,022<sup>1</sup></b>
Ortanca (Min-Maks)	3,45 (1,47-38,43)	2,28 (0,80-18,33)	
<b>PLR</b>			
Ortalama ±Standart Sapma	238,78±135,85	126,20±45,97	<b>0,001<sup>1</sup></b>
Ortanca (Min-Maks)	219,12 (81,85-630,00)	120,50 (61,84-235,60)	
<b>RDW</b>			
Ortalama ±Standart Sapma	15,73±2,99	15,10±2,30	0,587 <sup>1</sup>
Ortanca (Min-Maks)	15,90 (12,40-24,90)	14,45 (12,40-20,50)	

<sup>1</sup>Mann-Whitney u testi

Tablo 21’de ise vasküler invazyon durumu ile NLR, PLR, RDW değerlerinin korelasyon durumu gösterildi. Vasküler invazyon durumu yalnızca 39 hastada raporlanmış olup, bunların 23’ünde invazyon pozitif saptandı. Vasküler invazyon gösteren ve göstermeyen hastaların ortalama NLR değerleri sırasıyla 6,80±8,99 (minimum-maksimum:1,47-38,43) ve 3,53±4,35 (minimum-maksimum:0,80-18,33) olarak tespit edildi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,022).



Hastaların ortalama PLR değerleri de invazyon pozitif grupta 238,78±135,85 (minimum-maksimum: 81,85-630,00), invazyon negatif grupta ise 126,20±45,97 (minimum-maksimum: 61,84-235,60) olarak bulundu. Vasküler invazyon durumu ile PLR değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi (p:0,001). Hastaların vasküler invazyon durumları ile RDW değerleri arasında ise anlamlı ilişki bulunmadı (p:0,587) (Tablo 21).

**Tablo 22. İnvazyon Derinliği ile NLR, PLR, RDW Değerlerinin Karşılaştırılması**

	<b>Mukoza (G1) N=22 (28,2)</b>	<b>Submukoza (G2) N=31 (39,7)</b>	<b>Subseroza (G3) N=9 (11,5)</b>	<b>Seroza (G4) N=16 (20,5)</b>	<b>p<sup>1</sup></b>
<b>NLR</b>					
Ortalama ±Standart Sapma	2,92±3,74	3,70±5,82	3,38±2,26	6,47±6,78	G1vsG2: 0,343 <sup>1</sup> G1vsG3: 0,061 <sup>1</sup> <b>G1vsG4: 0,012<sup>1</sup></b>
Ortanca (Min-Maks)	1,72 (0,13-18,3)	2,02 (0,80-33,12)	2,44 (1,79-9,19)	3,96 (1,10-24,25)	G2vsG3: 0,179 <sup>1</sup> <b>G2vsG4: 0,025<sup>1</sup></b> G3vsG4: 0,282 <sup>1</sup>
<b>PLR</b>					
Ortalama ±Standart Sapma	134,80±62,37	171,78±145,06	200,09±79,66	252,53±137,94	G1vsG2: 0,386 <sup>1</sup> <b>G1vsG3: 0,037<sup>1</sup></b> <b>G1vsG4: 0,001<sup>1</sup></b>
Ortanca (Min-Maks)	122,78 (45,87-317,14)	131,63 (64,38-692,30)	219,11 (90,21-323,61)	242,04 (61,84-630,00)	G2vsG3: 0,095 <sup>1</sup> <b>G2vsG4: 0,002<sup>1</sup></b> G3vsG4: 0,396 <sup>1</sup>
<b>RDW</b>					
Ortalama ±Standart Sapma	16,51±3,56	16,12±3,61	16,90±3,93	14,88±1,49	G1vsG2: 0,842 <sup>1</sup> G1vsG3: 0,744 <sup>1</sup> G1vsG4: 0,399 <sup>1</sup>
Ortanca (Min-Maks)	14,35 (12,70-22,60)	14,90 (12,40-26,40)	15,90 (12,80-24,90)	15,35 (12,40-17,80)	G2vsG3: 0,560 <sup>1</sup> G2vsG4: 0,529 <sup>1</sup> G3vsG4: 0,269 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mann-Whitney U testi

Histopatolojik olarak invazyon derinliği 4 gruba ayrılarak bu gruplar arasında NLR, PLR ve RDW değerleri arasında fark olup olmadığı karşılaştırıldı. Mukozada sınırlı tümörlerde ortalama NLR; PLR; RDW değerleri sırasıyla 2,92±3,74; 134,80±62,37; 16,51±3,56 olarak görüldü. Submukozal invazyon tespit edilen hastaların ortalama NLR; PLR; RDW değerleri sırasıyla 3,70±5,82; 171,78±145,06 ve 16,12±3,61 olarak bulundu. Subserozal invazyonu olan hastalarda ortalama NLR 3,38±2,26, ortalama PLR 200,09±79,66 ve ortalama RDW 16,90±3,93 olarak saptandı. Serozal invazyonu olan hastalarda ise ortalama değerleri NLR, PLR ve RDW için sırasıyla; 6,47±6,78; 252,53±137,94; 14,88±1,49 olarak bulundu. İnvazyon derinliği ile NLR arasındaki ilişkinin değerlendirildiği istatistiksel analiz sonucunda; mukoza-seroza ve submukoza-seroza grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülgü (p:0,012 ve p:0,025). PLR ile yapılan alt grup

analizlerinde ise mukoza-subseroza, mukoza-seroza ve submukoza-seroza grupları arasında anlamlı fark tespit edildi (p:0,037, p:0,001 ve p:0,002). İnvazyon derinliği arttıkça PLR değerinin de ilişkili olarak arttığı tespit edildi. Ancak yapılan istatistiksel analizlerde invazyon derinliği ile RDW arasında anlamlı fark tespit edilemedi (p:0,745) (Tablo 22).

**Tablo 23. Non-Neoplastik Bulgular ile NLR, PLR, RDW Değerlerinin Karşılaştırılması**

	<b>Kronik Gastrit</b>	<b>İntestinal Metaplazi</b>	<b>Eroziv Gastrit</b>	<b>Kronik Gastrit + İntestinal Metaplazi</b>	<b>p<sup>1</sup></b>
	<b>(G1) N=19 (18,3)</b>	<b>(G2) N=2 (1,9)</b>	<b>(G3) N=2 (1,9)</b>	<b>(G4) N=81 (77,9)</b>	
<b>NLR</b>					
Ortalama ±Standart Sapma	7,42±15,75	1,66±0,24	3,42±1,23	3,29±4,76	G1vsG2: 0,119 <sup>1</sup> G1vsG3: 0,719 <sup>1</sup> <b>G1vsG4: 0,044<sup>1</sup></b>
Ortanca (Min-Maks)	3,11 (1,09-70,00)	1,66 (1,49-1,83)	3,42 (2,55-4,30)	2,08 (0,13-33,12)	G2vsG3: 0,121 <sup>1</sup> G2vsG4: 0,440 <sup>1</sup> G3vsG4: 0,223 <sup>1</sup>
<b>PLR</b>					
Ortalama ±Standart Sapma	187,28±112,55	136,65±3,35	189,52±24,23	148,76±98,0	G1vsG2: 0,632 <sup>1</sup> G1vsG3: 0,472 <sup>1</sup> G1vsG4: 0,143 <sup>1</sup>
Ortanca (Min-Maks)	161,59 (45,87-446,25)	136,65 (134,28-139,03)	189,52 (172,38-206,66)	130,75 (3,23-692,30)	G2vsG3: 0,121 <sup>1</sup> G2vsG4: 0,656 <sup>1</sup> G3vsG4: 0,102 <sup>1</sup>
<b>RDW</b>					
Ortalama ±Standart Sapma	17,14±4,48	17,84±5,14	17,20±1,83	16,03±3,14	G1vsG2: 0,857 <sup>1</sup> G1vsG3: 0,472 <sup>1</sup> G1vsG4: 0,623 <sup>1</sup>
Ortanca (Min-Maks)	14,90 (12,80-26,80)	17,84 (14,20-21,48)	17,20 (15,90-18,50)	15,20 (11,70-25,80)	G2vsG3: 1,00 <sup>1</sup> G2vsG4: 0,624 <sup>1</sup> G3vsG4: 0,272 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mann-Whitney U testi

Hastaların patoloji raporlarında belirtilen gastrik mukozal non-neoplastik bulguların NLR, PLR, RDW ile anlamlı ilişki içinde olup olmadığı araştırıldı. Ortalama NLR değerleri kronik gastrit grubu için 7,42±15,75; intestinal metaplazi grubu için 1,66±0,24; eroziv gastrit grubu için 3,42±1,23 ve kronik gastrit+intestinal metaplazi grubu için 3,29±4,76 olarak bulundu. Ortalama PLR değerleri bu gruplar için sırasıyla 187,28±112,55; 136,65±3,35; 189,52±24,23 ve 148,76±98,0 olarak görüldü. RDW değerlerinin gruplardaki ortalama değerleri ise kronik gastrit grubu için 17,14±4,48; intestinal metaplazi grubu için 17,84±5,14; eroziv gastrit grubu için 17,20±1,83 ve kronik gastrit+intestinal metaplazi grubu için ise 16,03±3,14 olarak bulundu. Yapılan alt grup karşılaştırma analizlerinde kronik gastrit grubu ile kronik

gastrit+intestinal metaplazi grubu arasında NLR değeri açısından anlamlı farklılık saptandı (p: 0,044). Ancak NLR değerinin diğer alt gruplarda anlamlı farklılık göstermediği görüldü (p>0,05). Alt grup analizlerinde PLR ve RDW değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p>0,05). (Tablo 23)

**Tablo 24. Laboratuvar Bulgularının NLR, PLR ve RDW ile İlişkisi**

	Hgb	Neu	Lym	Plt	CEA	CA 19-9	CA 72-4
	$r_s$ (p)	$r_s$ (p)	$r_s$ (p)	$r_s$ (p)	$r_s$ (p)	$r_s$ (p)	$r_s$ (p)
<b>NLR</b>	-0,121 (0,123)	<b>0,750</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>-0,592</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	0,112 (0,154)	<b>0,384</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>0,227</b> ( <b>0,044</b> )	0,210 (0,172)
<b>PLR</b>	<b>-0,204</b> ( <b>0,009</b> )	<b>0,290</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>-0,617</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>0,496</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>0,239</b> ( <b>0,032</b> )	0,196 (0,084)	<b>0,350</b> ( <b>0,020</b> )
<b>RDW</b>	<b>-0,506</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	0,068 (0,388)	-0,017 (0,826)	<b>0,172</b> ( <b>0,027</b> )	0,136 (0,225)	0,088 (0,442)	0,119 (0,442)

$r_s$ : Spearman Korelasyon Katsayısı

Korelasyon katsayısının (rho) mutlak değeri  $r \leq 0,30$  ise zayıf ilişki,  $0,30-0,50$  ise orta ve  $r \geq 0,50$  kuvvetli ilişki söz konusudur

Çalışmaya dahil edilen hastaların laboratuvar bulgularının kendi arasındaki anlamlılık ilişkileri analiz edildi. Hemogloblin konsantrasyonu ile PLR arasında anlamlı, negatif yönlü, zayıf ilişki ( $r_s = -0,024$ ;  $p:0,009$ ); RDW arasında anlamlı, negatif yönlü, orta dereceli ilişki ( $r_s = -0,506$ ;  $p<0,001$ ) tespit edildi. PLR ve RDW değerleri arttıkça hemogloblin konsantrasyonunun düştüğü gösterildi. Beklendiği üzere NLR ve PLR değerleri ile nötrofil, lenfosit ve platelet sayıları arasında anlamlı ilişki tespit edildi.

CEA düzeyi ile NLR arasında anlamlı, pozitif yönlü, orta düzeyde bir ilişki; PLR ile ise anlamlı, pozitif yönlü, zayıf ilişki bulundu ( $r_s = 0,384$ ;  $p<0,001$ ,  $r_s = 0,239$ ;  $p:0,032$ ). Bakılan CA 19-9 düzeyi ile NLR arasında anlamlı, pozitif yönlü, zayıf ilişki ( $r_s = 0,227$ ;  $p:0,044$ ); CA 72-4 ile de PLR arasında anlamlı, pozitif yönlü, orta düzey ilişki ( $r_s = 0,350$ ;  $p:0,020$ ) tespit edildi. NLR değeri yüksek olan hastalarda CEA ve CA 19-9 düzeylerinin; PLR değeri yüksek olan hastalarda ise CEA ve CA 72-4 düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü. RDW değeri ile tümör belirteçleri arasında ise anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 24).

**Tablo 25. Lenf Nodu Metastazı ile NLR, PLR, RDW Değerlerinin Karşılaştırılması**

	Lenf Nodu Metastazı (+) N=25 (62,5)	Lenf Nodu Metastazı (-) N=15 (37,5)	p
<b>NLR</b>			
Ortalama ±Standart Sapma	6,19±8,71	3,91±2,87	
Ortanca (Min-Maks)	3,31 (1,47-38,43)	2,75 (1,38-10,76)	0,625 <sup>1</sup>
<b>PLR</b>			
Ortalama ±Standart Sapma	222,48±136,47	190,52±93,76	0,685 <sup>1</sup>
Ortanca (Min-Maks)	180,00 (81,85-630,00)	186,39 (56,92-384,62)	
<b>RDW</b>			
Ortalama ±Standart Sapma	15,46±2,95	15,11±1,19	
Ortanca (Min-Maks)	15,20 (12,40-24,90)	15,30 (13,40-17,90)	0,716 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mann-Whitney u testi

Patoloji sonuçları incelenerek lenf nodu bilgisine ulaşılan 40 hasta; lenf nodu metastazı pozitif ve negatif olarak gruplara ayrıldı. Lenf nodu metastazı saptanan grupta ortalama NLR 6,19±8,7; ortalama PLR 222,48±136,47 ve ortalama RDW 15,46±2,95 olarak görüldü. Lenf nodu metastazı saptanmayan grupta ise ortalama NLR, PLR, RDW değerleri sırasıyla; 3,91±2,87; 190,52±93,76; 15,11±1,19 olarak bulundu. Lenf nodu metastazı pozitif ve negatif grup arasında NLR, PLR ve RDW değerlerinde anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0,05) (Tablo 25).

**Tablo 26. Uzak Organ Metastaz Durumu ile NLR, PLR, RDW Değerlerinin Karşılaştırılması**

	Uzak Organ Metastazı (+) N=28 (29,5)	Uzak Organ Metastazı (-) N=67 (70,5)	p
<b>NLR</b>			
Ortalama ±Standart Sapma	5,56±5,81	4,23±6,22	
Ortanca (Min-Maks)	3,48 (1,33-24,25)	2,55 (0,13-38,43)	0,051 <sup>1</sup>
<b>PLR</b>			
Ortalama ±Standart Sapma	205,88±138,16	171,03±124,08	0,150 <sup>1</sup>
Ortanca (Min-Maks)	171,40 (14,06-630,00)	132,97 (3,23-692,30)	
<b>RDW</b>			
Ortalama ±Standart Sapma	16,32±3,75	15,79±3,09	
Ortanca (Min-Maks)	15,30 (12,40-26,90)	14,90 (12,50-25,80)	0,535 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mann-Whitney u testi

Uzak organ metastazı pozitif olan grupta ortalama NLR değeri 5,56±5,81; ortalama PLR değeri 205,88±138,16; ortalama RDW değeri ise 16,32±3,75 olarak bulundu. Metastaz negatif grupta ortalama değerler ise sırasıyla; 4,23±6,22; 171,03±124,08 ve 15,79±3,09 olarak görüldü. Gruplar arasında NLR, PLR ve RDW değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 26).

Uzak organ metastazı saptanan hastalar kendi arasında lokalizasyonlara göre; karaciğer, karaciğer dışı ve karaciğer+karaciğer dışı metastaz pozitif olarak gruplandı. Alt grupların ortalama NLR, PLR ve RDW değerleri analiz edildi ve kendi aralarında karşılaştırıldı. İzole karaciğer metastazı olan grupta ortalama NLR değeri 3,15±1,58; ortalama PLR değeri 163,44±82,70 ve ortalama RDW değeri 15,30±2,89 olarak bulundu. Sadece karaciğer dışı metastazı pozitif olan grupta ortalama NLR, PLR, RDW değerleri ise sırasıyla; 8,93±10,58; 278,49±211,97 ve 14,75±1,42 olarak görüldü. Hem karaciğer metastazı hem de karaciğer dışı metastazı olan hastalarda ortalama NLR değeri 5,67±4,19, ortalama PLR değeri 201,74±125,16 ve ortalama RDW değeri 17,75±4,58 olarak bulundu. Gruplar arasında NLR, PLR ve RDW değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0,05) (Tablo 27).

**Tablo 27. Uzak Organ Metastaz Lokalizasyonu ile NLR, PLR, RDW Değerlerinin Karşılaştırılması**

	<b>Karaciğer Metastazı (G1) N=9 (32,1)</b>	<b>Karaciğer Dışı Metastaz (G2) N=6 (21,4)</b>	<b>Karaciğer +Karaciğer Dışı Metastaz (G3) N=13 (46,5)</b>	<b>p<sup>1</sup></b>
<b>NLR</b>				
Ortalama ±Standart Sapma	3,15±1,58	8,93±10,58	5,67±4,19	0,330 <sup>1</sup>
Ortanca (Min-Maks)	2,73 (1,68-7,07)	2,67 (1,47-24,25)	5,06 (1,33-17,59)	
<b>PLR</b>				
Ortalama ±Standart Sapma	163,44±82,70	278,49±211,97	201,74±125,16	0,502 <sup>1</sup>
Ortanca (Min-Maks)	155,62 (69,82-317,14)	181,73 (91,60-630,00)	174,44 (1406-480,34)	
<b>RDW</b>				
Ortalama ±Standart Sapma	15,30±2,89	14,75±1,42	17,75±4,58	0,154 <sup>1</sup>
Ortanca (Min-Maks)	14,60 (12,50-21,20)	15,05 (12,40-16,10)	16,20 (12,90-26,90)	

<sup>1</sup>Kruskal-Wallis testi

**Tablo 28. Tedavi Sonrası Kontrolde Yeni Lezyon Saptanma Durumu ile NLR, PLR, RDW Değerlerinin Karşılaştırılması**

	Kontrolde Yeni Lezyon (+) N=30 (36,2)	Kontrolde Yeni Lezyon (-) N=53 (63,8)	p
<b>NLR</b>			
Ortalama ±Standart Sapma	3,99±6,43	3,28±5,16	
Ortanca (Min-Maks)	2,08 (0,80-33,12)	2,20 (0,13-38,43)	0,602 <sup>1</sup>
<b>PLR</b>			
Ortalama ±Standart Sapma	173,96±148,38	151,36±78,42	0,932 <sup>1</sup>
Ortanca (Min-Maks)	131,81 (45,87-692,30)	138,24 (3,23-510,97)	
<b>RDW</b>			
Ortalama ±Standart Sapma	16,32±3,33	16,29±3,81	
Ortanca (Min-Maks)	14,90 (12,40-24,70)	15,00 (11,70-26,70)	0,680 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mann-Whitney U testi

Tedavi sonrası kontrollerde yeni lezyon verisi elde edilen hastalar, yeni lezyon saptanan ve saptanmayan olarak gruplandı. Gruplarda ortalama NLR, PLR ve RDW değerleri hesaplandı ve gruplar arası farklılık olup olmadığı araştırıldı. NLR değeri Yeni lezyon pozitif olan grupta ortalama 3,99±6,43 iken; negatif grupta ortalama 3,28±5,16 olarak bulundu. Gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p: 0,602). Ortalama PLR değerleri yeni lezyon pozitif ve negatif grupta sırasıyla; 173,96±148,38 ve 151,36±78,42 olarak görüldü (p:0,932). Yeni lezyon pozitif hastalarda ortalama RDW değeri 16,32±3,33 iken; negatif grupta bu değer 16,29±3,81 olarak görüldü ve anlamlı farklılık tespit edilmedi (p:0,680) (Tablo 28). Tedavi sonrası kontrolde yeni lezyon saptanan hastalarda; tekrarlama sayısı ile NLR, PLR, RDW değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 29).

**Tablo 29. Tedavi Sonrası Kontrolde Yeni Lezyon Saptanma Sayısının NLR, PLR ve RDW ile İlişkisi**

	r <sub>s</sub>	p
<b>NLR</b>	-0,071	0,525
<b>PLR</b>	-0,052	0,639
<b>RDW</b>	0,058	0,604

r<sub>s</sub>: Spearman Korelasyon Katsayısı

Korelasyon katsayısının (rho) mutlak değeri r≤0,30 ise zayıf ilişki, 0,30-0,50 ise orta ve r ≥0,50 kuvvetli ilişki söz konusudur

#### 4.1. ROC analizi sonuçları

Tablo 30'de NLR ve PLR değerleri için hesaplanan AUC (area under the curve), %95 güven aralığı, P değerleri ve sınır değer ve bu sınır değerlere ait duyarlılık ve seçicilik sonuçları sunulmuştur (Tablo 31, şekil 1-5).

NLR ve PLR değerlerinin hastalarda uzak metastaz durumunu ön görmede tanısal değere sahip olmadığı tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre eğri altında kalan alanın NLR için (AUC=0,628; p:0,051) PLR için (AUC=0,594; p:0,150) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir.

NLR ve PLR değerlerinin hastalarda seroza invazyonunu ön görmede tanısal değere sahip olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre eğri altında kalan alanın NLR için (AUC=0,705; p:0,012) ve PLR için (AUC=0,770; p:0,001) istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. NLR oranının seroza invazyonu için sınır değeri 2,55 (duyarlılık %75, seçicilik %63) ve PLR oranının seroza invazyonu için sınır değerinin 178,03 (duyarlılık %75, seçicilik %77) olduğu tespit edilmiştir. AUC değerleri de göz önüne alındığında PLR oranı seroza invazyonunu ön görmede NLR oranına göre daha iyi bir tanısal değere sahiptir.

PLR değerlerinin hastalarda ileri dereceyi (grade 3) ön görmede tanısal değere sahip olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre eğri altında kalan alanın PLR için (AUC=0,721; p:0,005) istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. PLR oranının grade 3 için sınır değerinin 156,38 (duyarlılık %75, seçicilik %69) olduğu tespit edilmiştir.

NLR ve PLR değerlerinin hastalarda vasküler invazyonu ön görmede tanısal değere sahip olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre eğri altında kalan alanın NLR için (AUC=0,717; p:0,022) ve PLR için (AUC=0,804; p:0,001) istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. NLR oranının vasküler invazyon için sınır değeri 2,68 (duyarlılık %61, seçicilik %69) ve PLR oranının vasküler invazyon için sınır değerinin 135,12 (duyarlılık %83, seçicilik %69) olduğu tespit edilmiştir. AUC değerleri de göz önüne alındığında PLR oranı vasküler invazyonu ön görmede NLR oranına göre daha iyi bir tanısal değere sahiptir.

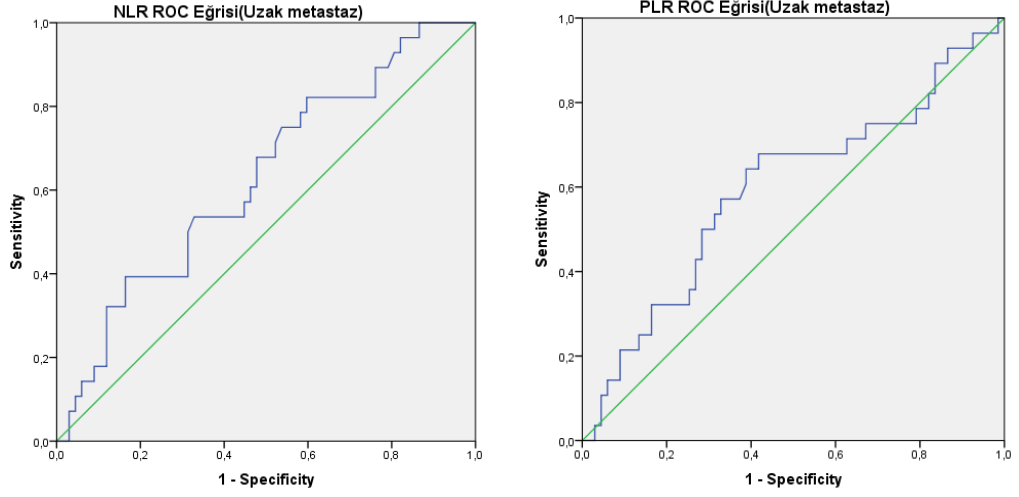


**Tablo 30. NLR ve PLR Değerlerine Ait ROC Analizi Sonuçları**

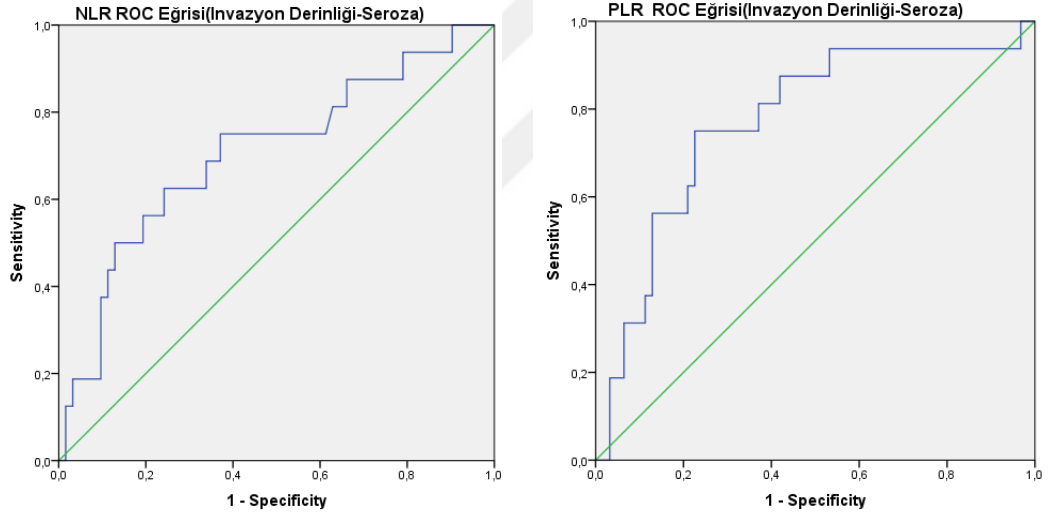
Parametre	AUC (%95 GA)	P	Cut-off	Duyarlılık	Seçicilik	PP	NP	
Uzak metastaz	NLR	0,628(0,507-0,749)	0,051	$\geq 2,57$	%68	%52	%37	%80
	PLR	0,594(0,463-0,725)	0,150	$\geq 154,13$	%64	%62	%41	%80
İnvazyon derinliği (seröz)	NLR	<b>0,705(0,553-0,857)</b>	<b>0,012</b>	$\geq 2,55$	%75	%63	%34	%91
	PLR	<b>0,770(0,637-0,903)</b>	<b>0,001</b>	$\geq 178,03$	%75	%77	%46	%92
Grade (3)	NLR	<b>0,638(0,484-0,792)</b>	0,077	$\geq 2,18$	%75	%54	%20	%93
	PLR	<b>0,721(0,582-0,860)</b>	<b>0,005</b>	$\geq 156,38$	%75	%69	%28	%95
Vasküler invazyon	NLR	<b>0,717(0,551-0,884)</b>	<b>0,022</b>	$\geq 2,68$	%61	%69	%74	%55
	PLR	<b>0,804(0,668-0,941)</b>	<b>0,001</b>	$\geq 135,12$	%83	%69	%79	%73
Tümör alt tipi (mikst karsinom)	NLR	<b>0,775(0,678-0,873)</b>	<b>0,001</b>	$\geq 3,27$	%73	%75	%31	%95
	PLR	<b>0,776(0,667-0,885)</b>	<b>0,001</b>	$\geq 176,58$	%73	%78	%34	%95
<b>Duyarlılık= Gerçekte hasta olanların testin cut off değerine göre ne kadarı hasta</b>								
<b>Seçicilik= Gerçekte sağlam olanların testin cut off değerine göre ne kadarı sağlam</b>								
<b>PP=Pozitif prediktif değer: Cut-off değerinin hasta dediklerinin gerçekte ne kadarı hasta</b>								
<b>NP= Negatif prediktif değer: Cut-off değerinin sağlam dediklerinin gerçekte ne kadarı sağlam</b>								

NLR ve PLR değerlerinin hastalarda mikst karsinom alt tipini ön görmede tanısal değere sahip olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre eğri altında kalan alanın NLR için (AUC=0,775; p:0,001) ve PLR için (AUC=0,776; p:0,001) istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. NLR oranının sınır değeri 3,27 (duyarlılık %73, seçicilik %75) ve PLR oranının sınır değerinin 176,58 (duyarlılık %73, seçicilik %78) olduğu tespit edilmiştir. AUC değerleri de göz önüne alındığında PLR oranı mikst karsinom alt tipini ön görmede NLR oranına göre daha iyi bir tanısal değere sahiptir.

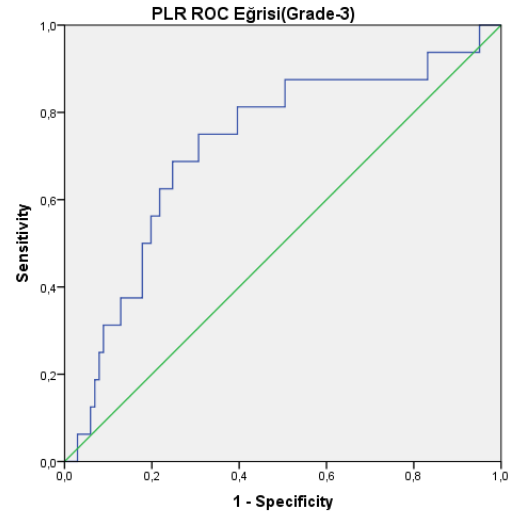
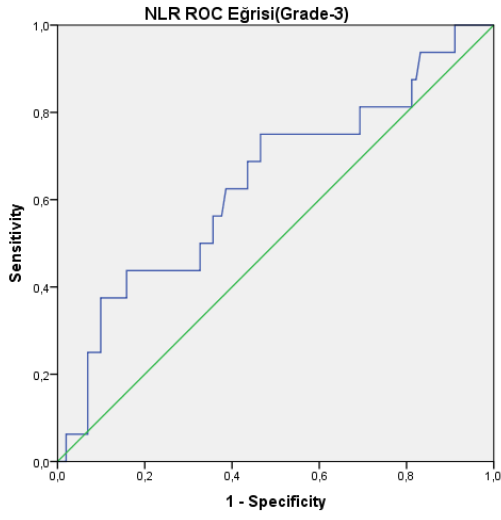




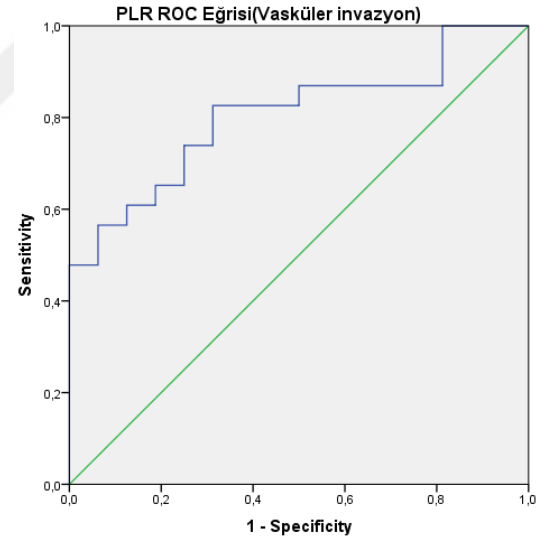
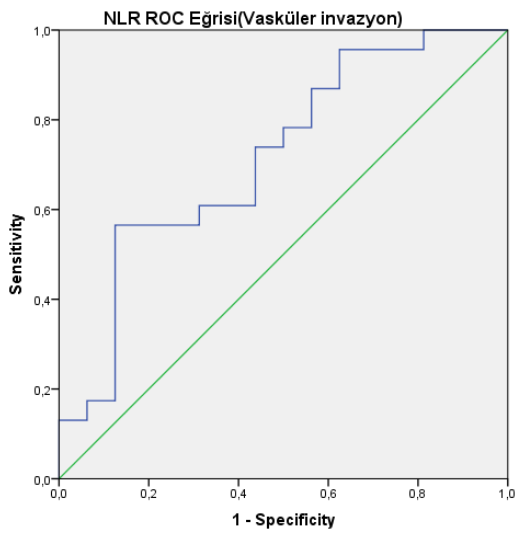
**Şekil 1. Uzak metastaz için NLR ve PLR değerlerine ait ROC eğrisi**



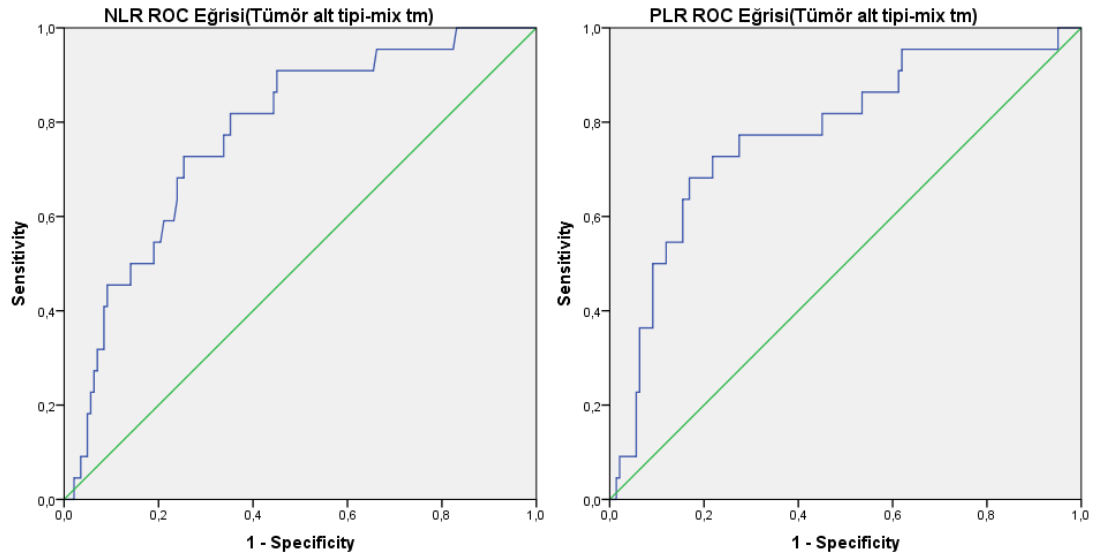
**Şekil 2. İnvazyon derinliği (seroza invazyonu) için NLR ve PLR değerlerine ait ROC eğrisi**



**Şekil 3. Grade-3 için NLR ve PLR değerlerine ait ROC eğrisi**



**Şekil 4. Vasküler invazyon için NLR VE PLR değerlerine ait ROC eğrisi**



**Şekil 5. Tümör alt tipi (mikst karsinom) için NLR ve PLR değerlerine ait ROC eğrisi**

ROC analizi ile NLR ve PLR oranlarına ait bulunan cut off değere göre hastalar yeniden gruplanmıştır. Bu grup incelendiğinde yapılan multivariate logistik regresyon analizi sonucunda NLR ve PLR oranları için belirlenen cut off değerlerinin üzerinde olan hastalarda altında olan hastalara göre uzak metastaz durumunun anlamlı olarak artmadığı tespit edilmiştir.

NLR oranı için belirlenen cut off değerinin üzerinde olan hastalarda altında olan hastalara göre seroza invazyon durumu anlamlı değişiklik göstermezken; PLR oranı için cut off değerinin üzerinde olan hastalarda altında olanlara göre seroza invazyon sıklığının 7,3 kat fazla olduğu tespit edilmiştir (OR=7,3; %95 GA=1,8-29,0; p:0,005).

NLR oranı için belirlenen cut off değerinin üzerinde olan hastalarda altında olan hastalara göre grade 3 olma durumu anlamlı değişiklik göstermezken; PLR oranı için cut off değerinin üzerinde olan hastalarda altında olanlara göre grade 3 olma sıklığının 5,5 kat fazla olduğu tespit edilmiştir (OR=5,5; %95 GA=1,4-21,2; p:0,013).

NLR oranı için belirlenen cut off değerinin üzerinde olan hastalarda altında olan hastalara göre vasküler invazyon yapma durumu anlamlı değişiklik göstermezken; PLR oranı için cut off değerinin üzerinde olan hastalarda altında olanlara göre vasküler invazyon olma sıklığının 8,6 kat fazla olduğu tespit edilmiştir (OR=8,6; %95 GA=1,8-41,0; p:0,041). (Tablo 31)

**Tablo 31. NLR ve PLR Değerlerine Ait Multivariate Lojistik Regresyon Analizi**

	Toplam	N	%	Adj. OR* (%95 GA)	P Değeri
<b>Uzak metastaz</b>					
<b>NLR</b>					
<2,57	44	9	20,5	1,00(ref)	
≥2,57	51	19	37,3	1,6(0,5-4,5)	0,408
<b>PLR</b>					
<154,13	51	10	19,6	1,00(ref)	
≥154,13	44	18	40,9	2,3(0,8-6,5)	0,110
<b>İnvazyon Derinliği (Seroza)</b>					
<b>NLR</b>					
<2,55	43	4	9,3	1,00(ref)	
≥2,55	35	12	34,3	2,3(0,6-9,5)	0,249
<b>PLR</b>					
<178,03	52	4	7,7	1,00(ref)	
≥178,03	26	12	46,2	7,3(1,8-29,0)	<b>0,005</b>
<b>Grade-3</b>					
<b>NLR</b>					
<2,18	58	4	6,9	1,00(ref)	
≥2,18	59	12	20,3	1,6(0,4-6,2)	0,524
<b>PLR</b>					
<156,38	74	4	5,4	1,00(ref)	
≥156,38	43	12	27,9	5,5(1,4-21,2)	<b>0,013</b>
<b>Vasküler İnvazyon</b>					
<b>NLR</b>					
<2,68	20	9	45,0	1,00(ref)	
≥2,68	19	14	73,7	1,9(0,4-9,2)	0,392
<b>PLR</b>					
<135,12	15	4	26,7	1,00(ref)	
≥135,12	24	19	79,2	8,6(1,8-41,0)	<b>0,007</b>
<b>Tümör alt tipi-mix</b>					
<b>NLR</b>					
<3,27	112	6	5,4	1,00(ref)	
≥3,27	52	16	30,8	3,7(1,1-11,6)	<b>0,024</b>
<b>PLR</b>					
<176,58	117	6	5,1	1,00(ref)	
≥176,58	47	16	34,0	5,2(1,6-16,2)	<b>0,004</b>
<b>*OR: Tahmini rölatif risk</b>					

NLR ve PLR oranları için belirlenen cut off değerlerinin üzerinde olan hastalarda altında olan hastalara göre mikst karsinom alt tipinde olma durumunun anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. NLR oranı için cut off değerinin üzerinde olan hastalarda altında olanlara göre mikst karsinom alt tipi olma durumu 3,7 kat fazla iken (OR=3,7; %95 GA=1,1-11,6; p:0,024); PLR oranı için cut off değerinin üzerinde olan hastalarda altında olanlara göre mikst karsinom alt tipi olma durumunun 5,2 kat fazla (OR=5,2; %95 GA=1,6-16,2; p:0,004) olduğu tespit edilmiştir (Tablo 31).

## 5. TARTIŞMA

Nöroendokrin tümörler, vücutta yaygın olarak bulunan diffüz nöroendokrin sistem hücrelerinden (DNES) köken almaktadır. DNES hücreleri en fazla gastrointestinal sistem ve bronkopulmoner sistemde yer almaktadır (1,2,4,6,13). Klinik prezantasyonları ve prognozları çeşitlilik gösteren heterojen bir tümör grubudur. İnsidansı 2/100.000 vaka olarak bildirilmekte olup tanısız tetkiklerin sıklığı ile korele olarak giderek arttığı bildirilmektedir (1,3-5).

Nöroendokrin tümör tanılı hastaların ortalama tanı yaşı 50 ila 60 olarak bildirilmektedir. (3,4,21,22,24). Bizim çalışmamızda da ortalama tanı yaşı 55 (24-82) olarak saptanmış olup literatür ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmamıza dahil edilen 164 hastanın %58'i erkek olup literatürde cinsiyet dağılımı konusunda farklı sonuçlar mevcuttur. Taal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir(22). Yücel ve arkadaşlarının çalışmasında da kadın predominansı bildirilmiştir (9). Salman ve arkadaşlarının yaptığı 132 hastalık seride ise erkek predominansı görülmektedir (67). Cinsiyet ayrımı gözetmediğini belirten yayınlar da mevcuttur (24). Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör (GEP-NET) hakkındaki European Society for Medical Oncology (ESMO) kılavuzunda ise erkeklerde daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (3). Bizim çalışmamıza dahil olan hastaların büyük çoğunluğunun GİS primerli olması nedeniyle erkek predominansı görülmektedir.

Nöroendokrin tümörler; %55 gastrointestinal sistem kaynaklı, %30'u bronkopulmoner sistem kaynaklı, %10 primeri bilinmeyen ve geriye kalanı daha nadir lokalizasyonlarda bildirilmektedir . Asya/Pasifik bölgesinde GEP-NET sıklığı daha yüksek oranda görülmektedir (27,68,69). Son yıllarda gastroskopi ve kolonoskopi gibi tanısız işlem sıklığının ve kalitesinin artışı ile beraber mide ve kolon kaynaklı NET sıklığında artış görülmüştür (24,27). Çalışmamızdaki NET dağılımı; %92,7 gastrointestinal sistem ve %1,8 GİS dışı lokalizasyonlu olarak saptanmış olup, hastaların %5.5'inde primer lezyon yeri tespit edilememiştir. Bronkopulmoner NET'lerin çalışma dışı bırakılmış olması dağılımın literatürden farklı olmasına neden olmuş olabilir. Çalışmamızda GEP-NET'lerin dağılımı; %86,2 mide, %5,3 pankreas, %4,6 duodenum, %1,3 özefagus, %1,3 ampulla, %0,6 ince bağırsak ve %0,6 kolon kaynaklı olarak tespit edildi. Melinda ve arkadaşları

tarafından yapılan çalışmada gastrointestinal sistem NET'leri; en sık ince bağırsak (%45), rektum (%20), apendiks ( %16), kolon (%11) ve mide (%7) olarak bildirim yapılmıştır, ancak p-NET'lerin çalışmaya dahil edilmediği görülmektedir (68). Frillin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GEP-NET dağılımı ise %30,8 ince bağırsak, %26,3 rektum, %17,6 kolon,%12,1 pankreas, %8,9 mide ve %5,7 olarak raporlanmıştır (26). Büyükaşık ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise dağılım; %35,7 mide, %26,2 apendiks, %14,3 rektum, %9,5 pankreas, %4,8 ileum ve kolon, %2,4 duodenum ve jejunum olarak bildirilmiştir (70). Yücel ve arkadaşlarının çalışmasında da GEP-NET için en sık lokalizasyon mide olarak bildirilmiştir (9). Bizim çalışmamızda enterokromaffin hücre hiperplazilerinin çalışmaya dahil edilmiş olması mide kaynaklı NET sıklığının literatüre göre çok daha yüksek saptanmış olmasını açıklayabilir. Ayrıca hastanemizde ince bağırsak tümörlerine yönelik tanısal işlemlerin (balon enteroskopi, kapsül endoskopi vb.) yetersiz olması nedeniyle ince bağırsak NET'leri yalnızca cerrahi olarak tanı almaktadır. Bu da olası küçük çaplı ve asemptomatik ince bağırsak NET'lerinin tanısında gecikmeye ve dolayısı ile çalışmamızda düşük sıklıkta saptamamıza neden olmuş olabilir. Ek olarak birçok literatürde duodenum ve ampulla NET'leri, ince bağırsak NET'leri arasında sınıflandırılmakta olup embriyolojik sınıflama ve biyolojik davranışlarının farklı olması nedeniyle çalışmamızda farklı başlık altında incelenmiştir.

Çalışmamızda histopatolojik tanı; en sık %62,2 endoskopik biyopsi ve ikinci en sık %26,8 cerrahi operasyon sonrası sonrası konulmuştur. Hastaların %42,7'si radyolojik tetkikler (bilgisayarlı tomografi [BT], manyetik rezonans görüntüleme [MRG]) ile, %24,4'ü nükleer tıp tetkikleri ile değerlendirilmiştir. Nükleer tetkik uygulanan hastaların %55'ine PET, %40'ına Ga-DOTATE ve geri kalan hastalara ise her iki tetkik birlikte kullanılmıştır. Büyükaşık ve arkadaşlarının 42 hastalık vaka serisinde de benzer şekilde hastaların yaklaşık yarısına endoskopik prosedür uygulandığı bildirilmektedir. Ayrıca bu çalışmada hastaların %31'ine bilgisayarlı tomografi, %21,4'üne PET ile görüntüleme yapıldığı belirtilmektedir (70). Görüntüleme tetkiki kullanım oranları bizim çalışmamız ile benzerdir.

Çalışmamızda lenf nodu metastazı bilgisine ulaşılan olgularda lenf nodu metastazı %62,5 oranında görülmüştür. Uzak organ metastazı ise %29,5 oranında tespit edilmiştir. Hastaların %32,1'inde karaciğer, %21,4'ünde karaciğer dışı ve %46,5'inde hem karaciğer hem de karaciğer dışı metastaz saptanmıştır. İzole ve

kombine metastazlar dikkate alındığında en sık metastaz bölgesi %78,6 ile karaciğer olarak saptanmıştır. Saxena ve arkadaşlarının GEP-NET'ler üzerine yaptığı bir çalışmada tanı anında karaciğer metastazı saptama oranı %75 olarak bildirilmektedir (71). Ancak bu çalışmada apendiks ve mide NET'leri dışlanmış olup metastaz oranlarının çalışmamıza göre yüksek olmasını açıklayabilir. İsveç kanser kayıtlarının taranması sonucu 7334 NET tanılı hastanın dahil edildiği retrospektif analiz sonuçlarında ise metastaz oranı %23 olarak tespit edilmiştir. Bu hastaların %49'unda izole karaciğer metastazı, %14'ünde izole karaciğer dışı organ metastazı, %39'unda ise karaciğer ve karaciğer dışı organ metastazı saptanmış olup sonuçlar bizim çalışmamızla benzerdir (28). Yücel ve arkadaşlarının çalışmasında da bizim sonuçlarımız ile benzer şekilde %37 hastada uzak organ metastazı tespit edildiği bildirilmiştir. En sık metastaz lokalizasyonu %70 oranında karaciğer olarak görülmüş olup çalışmamız sonuçları ile uyumludur (9). Sadece p-NET'lerin dahil edildiği diğer üç çalışmada ise lenf nodu ve uzak organ metastazı oranları sırasıyla %15,8-26,7 ve %14,9-15,8 olarak bildirilmiştir (72-74).

Çalışmamızda takip ve tedavi sonrası yeni lezyon saptanma durumu verilerine ulaşılabilen 83 hastanın GEP-NET primerli olduğu görülmekte olup, bu hastaların 30'unda (%36,2) tedavi sonrası kontrollerde yeni lezyon saptanmıştır. Cao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran %37 bulunmuş olup çalışmamız sonuçları ile uyumlu olarak görüldü (8). Kontrollerde yeni lezyon saptanan olguların %96,6'sı endoskopik biyopsi ile tanı almıştı ve %86'sı grade 1 idi. Yeni lezyon pozitif 20 hastada (%66,6) kronik gastrit ve/veya intestinal metaplazi birlikteliği saptanmış olup bu hastaların tip 1 gastrik NET olduğu düşünüldü. Çalışmalar endoskopik rezeksiyon işlemleri sonrasında tekrarlama oranlarının yüksek olduğunu göstermektedir. Yapılan bir çalışmada endoskopik rezeksiyon sonrası %63,6 rekürrens saptanmış olup, hastaların %66'sında birden fazla kez tekrarladığı bildirilmiştir. Literatürde de tip 1 gastrik NET'lerde antral hipergastrinemiye bağlı olarak rekürrens oranının fazla olduğunu bildiren çok sayıda yayın mevcut olup, çalışmamız sonuçları ile uyumludur. Bizim çalışmamızda literatüre oranla tedavi sonrası kontrolde yeni lezyon saptanma oranları daha düşük saptanmış olması, sadece %50 hastada takip verilerine ulaşılmış olmasına bağlı olabilir (4,20,41,49,50,65). Genç ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise rekürrens oranı %17 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada hastaların tamamının cerrahi olarak

rezeke edildiği görülmekte olup buna sekonder düşük rekürrens oranı saptanmış olabilir (75).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların histopatolojik ve immünohistokimyasal bulguları değerlendirildiğinde ECL hücre hiperplazisi (%9,8), iyi diferansiye NET (%63,4), kötü diferansiye NET (%13,4) ve mikst karsinom (%13,4) olarak raporlanmıştı. Ortalama tümör büyüklüğü 22,9 mm (1-180mm) olarak saptandı. Immünohistokimyasal değerlendirmede kromogranin A %93,1, sinaptofizin %97,6 pozitif saptandı. Ki67 ve mitotik indeksleri göz önünde bulundurularak DSÖ 2010 kriterlerine göre yapılan derecelendirme sonucunda; %75,2 hasta grade 1, %11,1 hasta grade 2 ve %13,7 hasta grade 3 olarak değerlendirildi. Büyükaşık ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama tümör çapı 9,7mm (2-105 mm) olarak bildirilmiş olup çalışmamıza kıyasla çok daha küçük çapta olduğu görüldü. Bu çalışmada grade 1 NET oranı %66,6, grade 2 NET oranı %30,95 ve grade 3 NET oranı %2,38 olarak tespit edilmiştir (70). Bizim çalışmamızda grade 3 NET sıklığının daha yüksek olduğu görüldü ve buna bağlı olarak çalışmamızda daha yüksek tümör çapı ortalaması saptandığı düşünüldü. Yine aynı çalışmada kromogranin A pozitifliği %78,8 ve sinaptofizin pozitifliği %90,3 olarak bildirilmişti (70). Sonuçların bizim çalışmamız ile yakın değerlerde olduğu görüldü. Yücel ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda hastaların %63'ü grade 1 ve 2 saptanmış olup, grade 3 grup hastaların %37'sini oluşturmaktadır. Bu çalışmada da çalışmamız sonuçları ile benzer şekilde %92 hastada kromogranin A pozitifliği, %95 oranında da sinaptofizin pozitifliği görüldüğü bildirilmiştir. Yücel ve arkadaşlarının çalışmasında çalışma merkezinin onkoloji kliniği olması nedeniyle, grade 3 hasta grubunun oransal fazlalığı olabileceği düşünüldü.

Vasküler invazyon durumu raporlanan 39 hastanın 23'ünde invazyon pozitif (%59) idi. Vasküler invazyon saptanan hastaların %66,6'sı grade 3 olarak raporlanmıştı ve %82,6'sında uzak organ metastazı mevcuttu. Yücel ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda vasküler invazyon %52 oranında saptanmış olup çalışmamız sonuçları ile uyumlu olduğu görüldü (9).

Sistemik inflamatuvar cevap (SIR); tümör invazyonu, metastazı ve anjiyogenezi için kritik faktörler olup, geçtiğimiz yıllarda birçok kanser tipinde kötü sonuçlarla ilişkisi gösterilmiştir (8,66–70). İnflamatuvar yanıt; başlangıç, ilerleme, malign dönüşüm, invazyon ve metastaz gibi tümör gelişim evrelerinde rol almaktadır



(66,69,71). Ek olarak tümör gelişimi de kronik inflamasyonu uyarmaktadır (9). Nötrofillerdeki artış ve lenfositlerdeki azalma gibi beyaz kan hücrelerinin dağılım değişiklikleri; sistemik inflamatuvar durumların göstergeleri olarak iyi bilinmektedir. Sistemik inflamatuvar yanıtın bir işareti olduğu düşünülen nötrofil/lenfosit oranı (NLR), kolayca ölçülebildiğinden kanser hastaları için tedavi öncesinde prognostik sonuçların öngörülmesinde ve risk değerlendirilmesinde yoğun olarak araştırılmaktadır (8,66). Yüksek NLR düzeylerinin meme, mide, pankreas, prostat, over, serviks, kolorektal adenokarsinom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve renal hücreli kanser gibi birçok kanser türü için ileri evre ve kötü prognoz ile korelasyon gösterdiğine dair yayın sayısı artmaktadır. Bu nedenle NLR tümör prognozu için potansiyel bir belirteç olabilir (8,9,66–69,72). Ayrıca yüksek platelet/lenfosit oranı (PLR) değeri, daha agresif tümör davranışı ile tetiklenen konakçı immün cevabı ile ilişkilidir. Kanser hastalarında platelet ve nötrofil sayılarının prognostik öneminin anlaşılması ile, PLR'nin prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (67,72). Son zamanlarda eritrosit dağılım genişliği (RDW), inflamatuvar bir belirteç olarak kabul edilmekte ve aterosklerotik kalp hastalığı, pankreatit gibi çeşitli inflamatuvar durumlarda mortaliteyi öngörmede potansiyel bir faktör olduğu ile ilişkili yayın sayısı artmaktadır (12,75). Geniş katılımlı kohort çalışmalarında RDW'nin, en sık kullanılan inflamasyon göstergeleri olan yüksek duyarlılıkta C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ile güçlü derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir (12). Çeşitli kanser hastalarında RDW'nin rolü araştırılmış ve akciğer kanseri, mezotelyoma, meme kanseri, prostat kanseri, hepatosellüler kanser, mide kanseri, larenks kanseri, kronik lenfositik lösemi, multiple myelom gibi kanserlerde prognozla ilişkisi gösterilmiştir (12,76–81). Kanser prognozuna ilişkin karar vermede umut vadeden bir belirteç olduğu düşünülmektedir (12). Ancak nöroendokrin tümör tanılı hastalarda RDW değerlerinin prognoz üzerine etkisi hakkında literatürde veri bulunmamaktadır.

Çalışmamızda tümör derecesi ile NLR, PLR ve RDW değerleri karşılaştırıldı. Tümör derecesi ile NLR arasında anlamlı pozitif yönlü zayıf derecede ilişki, PLR ile ise anlamlı pozitif yönlü orta derecede ilişki saptandı. ( $r_s=0,221$ ;  $p:0,017$ ,  $r_s=0,312$ ;  $p:0,001$ ). Çalışmamızda tümör derecesi yüksek olan hastalarda NLR ve PLR değerlerinin de ilişkili olarak yüksek olduğu tespit edildi. PLR değerlerinin hastalarda ileri dereceyi (grade 3) ön görmede tanısal değere sahip olduğu tespit

edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre eğri altında kalan alanın PLR için (AUC=0,721; p:0,005) istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. PLR oranının Grade 3 için sınır değerinin 156,38 (duyarlılık %75, seçicilik %69) olduğu tespit edilmiştir. NLR oranı için belirlenen cut off değerinin üzerinde olan hastalarda altındaki hastalara göre grade 3 olma durumu anlamlı değişiklik göstermezken PLR oranı için cut off değerinin üzerinde olan hastalarda altındaki hastalara göre grade 3 olma sıklığının 5,5 kat fazla olduğu tespit edilmiştir (OR=5,5; %95 GA=1,4-21,2; p:0,013). Ancak tümör derecesi ile RDW arasında anlamlı ilişki gösterilemedi (p:0,353). Gaitanidis ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonuçlarında da benzer şekilde grade ile NLR arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür ancak bu çalışmada PLR ile anlamlı ilişki bulunamamıştır (76). Salman ve arkadaşlarının yaptığı 132 GEP-NET hastasını kapsayan çalışmada ise NLR ve PLR'nin grade ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (67). Bir diğer çalışmada sadece p-NET'ler değerlendirilmiş olup tümör derecesi ile yüksek NLR ve PLR arasında korelasyon bildirilmektedir (72). Luo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da yüksek NLR ile Grade arasında anlamlı pozitif yönlü ilişki tespit edilmiş olup, NLR >2,4 olan hastalarda grade 3 riskinin arttığı gösterilmiştir (77). Tong ve arkadaşları da benzer şekilde yüksek NLR ile Grade3 arasında anlamlı pozitif korelasyon bildirmişlerdir (74). Elli sekiz hastalık bir diğer p-NET çalışması da benzer şekilde NLR ile tümör derecesi arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki bildirmektedir (78). Literatürdeki çalışmalar genel olarak pankreatik NET'ler ile NLR ve PLR ilişkisi üzerine yoğunlaşmış olup, bizim çalışmamızda incelenen hasta popülasyonu gastrik NET ağırlıklı olması nedeniyle farklılık arzemektedir.

Mitotik indeks, Ki67 yüzdesi ve tümör büyüklüğünün NLR, PLR ve RDW ile ilişkisi incelendi. Ki67 ile NLR ve PLR arasında anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu saptandı ( $r_s=0,191$ ; p:0,042,  $r_s=0,263$ ; p:0,005). Tümör büyüklüğü ile NLR arasında anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki, PLR arasında ise anlamlı pozitif yönlü orta dereceli ilişki olduğu gösterildi ( $r_s=0,274$ ; p:0,002,  $r_s=0,349$ ; p<0,001). Ki67 yüzdesi ve tümör büyüklüğü fazla olan hastalarda, NLR ve PLR'nin de ilişkili olarak yüksek olduğu bulundu. Ancak RDW ile anlamlı ilişki tespit edilmedi. Mitotik indeks ile NLR, PLR ve RDW arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Cao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da tümör büyüklüğü ve Ki67 ile NLR arasında anlamlı ilişki tespit edilmiş olup çalışmamız sonuçları ile uyumludur (8). Yapılan bir diğer çalışmada ise NLR ile

tümör büyüklüğü arasında anlamlı ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (79). Gaitanidis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tümör büyüklüğü ile NLR arasında anlamlı ilişki tespit edilmiş olmasına rağmen PLR ile korelasyon saptanmamıştır (76). Yapılan bir diğer çalışmada NLR >2,4 olanlarda tümör çapının daha yüksek raporlandığı bildirilmiştir (77). Arima ve arkadaşları da NLR ile tümör çapı arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (78).

Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak NLR değerlerinin tümör alt tipleri ile ilişkisi değerlendirildiğinde; mikst karsinom grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p:0,001; p<0,001; p:0,031). PLR ile yapılan alt grup analizlerinde de; ECL hiperplazisi-mikst karsinom, iyi diferansiye NET-mikst karsinom ve kötü diferansiye NET-mikst karsinom grupları arasında anlamlı fark olduğu görüldü (p:0,002; p<0,001; p: 0,026). Mikst karsinom tanılı hastalarda NLR ve PLR değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. NLR ve PLR değerlerinin hastalarda mikst karsinom alt tipini ön görmede tanısız değere sahip olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre eğri altında kalan alanın NLR için (AUC=0,775; p:0,001) ve PLR için (AUC=0,776; p:0,001) istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. NLR oranının sınır değeri 3,27 (duyarlılık %73, seçicilik %75) ve PLR oranının sınır değerinin 176,58 (duyarlılık %73, seçicilik %78) olduğu tespit edilmiştir. AUC değerleri de göz önüne alındığında PLR oranı mikst karsinom alt tipini ön görmede NLR oranına göre daha iyi bir tanısız değere sahiptir. NLR ve PLR oranları için belirlenen cut off değerlerinin üzerinde olan hastalarda altında olan hastalara göre mikst karsinom alt tipinde olma durumunun anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. NLR oranı için cut off değerinin üzerinde olan hastalarda altında olanlara göre mikst karsinom alt tipi olma durumu 3,7 kat fazla iken (OR=3,7; %95 GA=1,1-11,6; p:0,024) PLR oranı için cut off değerinin üzerinde olan hastalarda altında olanlara göre mikst karsinom alt tipi olma durumunun 5,2 kat fazla (OR=5,2; %95 GA=1,6-16,2; p:0,004) olduğu tespit edilmiştir. Cao ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda da histolojik tümör alt tipi ile NLR arasında pozitif anlamlı ilişki tespit edilmiş olup çalışmamız sonuçları ile uyumludur (8).

Vasküler invazyon gösteren ve göstermeyen hastaların ortalama NLR değerleri sırasıyla 6,80 ve 3,53 olarak tespit edildi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,022). Hastaların ortalama PLR değerleri de invazyon pozitif grupta

238,78, invazyon negatif grupta ise 126,20 olarak bulundu. Vasküler invazyon durumu ile PLR değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi (p:0,001). NLR ve PLR değerlerinin hastalarda vasküler invazyonu ön görmede tanısal değere sahip olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre eğri altında kalan alanın NLR için (AUC=0,717; p:0,022) ve PLR için (AUC=0,804; p:0,001) istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. NLR oranının vasküler invazyon için sınır değeri 2,68 (duyarlılık %61, seçicilik %69) ve PLR oranının vasküler invazyon için sınır değerinin 135,12 (duyarlılık %83, seçicilik %69) olduğu tespit edilmiştir. AUC değerleri de göz önüne alındığında PLR oranı vasküler invazyonu ön görmede NLR oranına göre daha iyi bir tanısal değere sahiptir. NLR oranı için belirlenen cut off değerinin üzerinde olan hastalarda altında olan hastalara göre vasküler invazyon yapma durumu anlamlı değişiklik göstermezken PLR oranı için cut off değerinin üzerinde olan hastalarda altında olanlara göre vasküler invazyon olma sıklığının 8,6 kat fazla olduğu tespit edilmiştir (OR=8,6; %95 GA=1,8-41,0; p:0,041). Cao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise NLR ve vasküler invazyon arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (79).

İnvazyon derinliği ile NLR arasındaki ilişkinin değerlendirildiği istatistiksel analiz sonucunda; mukoza-seroza ve submukoza-seroza grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p:0,012 ve p:0,025). PLR ile yapılan alt grup analizlerinde ise mukoza-subseroza, mukoza-seroza ve submukoza-seroza grupları arasında anlamlı fark tespit edildi (p:0,037, p:0,001 ve p:0,002). İnvazyon derinliği arttıkça PLR değerinin de ilişkili olarak arttığı tespit edildi. Ancak yapılan istatistiksel analizlerde invazyon derinliği ile RDW arasında anlamlı fark tespit edilemedi (p:0,745). Yapılan ileri analizlerde NLR ve PLR değerlerinin hastalarda seroza invazyonunu ön görmede tanısal değere sahip olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre eğri altında kalan alanın NLR için (AUC=0,705; p:0,012) ve PLR için (AUC=0,770; p:0,001) istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. NLR oranının seroza invazyonu için sınır değeri 2,55 (duyarlılık %75, seçicilik %63) ve PLR oranının seroza invazyonu için sınır değerinin 178,03 (duyarlılık %75, seçicilik %77) olduğu tespit edilmiştir. AUC değerleri de göz önüne alındığında PLR oranı seroza invazyonunu ön görmede NLR oranına göre daha iyi bir tanısal değere sahiptir. NLR oranı için belirlenen cut off değerinin üzerinde olan hastalarda altında olan hastalara göre seroza invazyon durumu anlamlı değişiklik göstermezken PLR

oranı için cut off değerin üzerinde olan hastalarda altında olanlara göre seroza invazyon sıklığının 7,3 kat fazla olduğu tespit edilmiştir (OR=7,3; %95 GA=1,8-29,0; p:0,005). Çalışmamız ile benzer şekilde Cao ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarında, invazyon derinliği ile NLR arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (8). Yapılan bir diğer çalışmada da benzer şekilde invazyon derinliği NLR arasında anlamlı saptanmış olup, yüksek NLR değerlerinin prognoz açısından negatif prediktif olduğu bildirilmiştir (79).

Çalışmaya dahil edilen hastaların laboratuvar bulgularının kendi arasındaki anlamlılık ilişkileri analiz edildi. CEA düzeyi ile NLR arasında anlamlı pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki; PLR ile ise anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki bulundu ( $r_s=0,384$ ;  $p<0,001$ ,  $r_s=0,239$ ;  $p:0,032$ ). Bakılan CA 19-9 düzeyi ile NLR arasında anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki ( $r_s=0,227$ ;  $p:0,044$ ); CA 72-4 ile de PLR arasında anlamlı pozitif yönlü orta düzey ilişki ( $r_s=0,350$ ;  $p:0,020$ ) tespit edildi. NLR değeri yüksek olan hastalarda CEA ve CA 19-9 düzeylerinin; PLR değeri yüksek olan hastalarda ise CEA ve CA 72-4 düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü. RDW değeri ile tümör belirteçleri arasında ise anlamlı ilişki bulunmadı. Tong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CA19-9 düzeyleri ile NLR yüksekliği arasında istatistiksel anlamlı ilişki olduğu gösterilmiş olup çalışmamız sonuçları ile benzerdir (74). Ancak bu çalışmada CEA düzeyleri ile NLR arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir.

Patoloji sonuçları incelenerek lenf nodu metastazı bilgisine ulaşılan 40 hastanın NLR, PLR ve RDW değerleri incelendi. Lenf nodu metastazı pozitif ve negatif grup arasında NLR, PLR ve RDW değerlerinde anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). Cao ve arkadaşlarının yaptığı 147 hastalık bir seride ise yüksek NLR ile lenf nodu metastazının korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (8,79). Yapılan farklı iki çalışmada da NLR  $>2,4$  olan hastalarda lenf nodu metastazı riskinin arttığı saptanmıştır (77,78). Luo ve arkadaşlarının çalışma sonuçları da benzer şekilde yüksek NLR ( $>2,056$ ) ile lenf nodu metastaz riski arasında anlamlı ilişki bildirmektedir. Bu çalışmada yüksek NLR değeri, lenf nodu metastazı için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır (74). Non-fonksiyone p-NET'leri incelen bir diğer çalışmada benzer şekilde lenf nodu metastazı ile yüksek NLR ve PLR değerleri arasında anlamlı ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (73). Bizim çalışmamızda hastaların sadece %24'ünde (40/164 hasta) lenf nodu metastazı bilgisine ulaşılmış olması; veri ve analizlerimizdeki farklılığı açıklayabilir.

Uzak organ metastazı pozitif ve negatif olan hasta grupları arasında NLR, PLR ve RDW değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). NLR ve PLR değerlerinin hastalarda uzak metastaz durumunu ön görmede tanısız değere sahip olmadığı tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre eğri altında kalan alanın NLR için ( $AUC=0,628$ ;  $p:0,051$ ), PLR için ( $AUC=0,594$ ;  $p:0,150$ ) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Uzak organ metastazı saptanan hastalar kendi arasında lokalizasyonlara göre; karaciğer, karaciğer dışı ve karaciğer+karaciğer dışı metastaz pozitif olarak gruplandı. Alt grupların ortalama NLR, PLR ve RDW değerleri analiz edildi ve kendi aralarında karşılaştırıldı. Gruplar arasında NLR, PLR ve RDW değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). NLR ve PLR oranları için belirlenen cut off değerlerinin üzerinde olan hastalarda altında olan hastalara göre uzak metastaz durumunun anlamlı olarak artmadığı tespit edilmiştir. Cao ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda NLR yüksekliği uzak organ metastazı ile ilişkili tespit edilmiş olup özellikle karaciğer metastazı ile korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (8,79). Arima ve arkadaşları da benzer şekilde yüksek NLR ile uzak organ metastazı riski arasında pozitif ilişki saptamışlardır (78). Gaitanidis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise PLR ile uzak organ metastazı tespit edilmiş olup, yüksek PLR değerine sahip hastalarla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek metastaz oranları saptanmıştır (76). Salman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise yüksek NLR ve PLR değerlerinin, uzak organ metastazı açısından pozitif prediktif olduğu tespit edilmiştir (67). Bahsi geçen hemen hemen tüm çalışmalarda hasta grubu aynı lokalizasyonlu NET'ler arasında seçilmiş olup, çalışmamızda primer tümör yerleşim yerinin heterojenite göstermesinin uyumsuz sonuçları açıklayabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda tedavi sonrası kontrolde yeni lezyon pozitif ve negatif olan hasta gruplarında NLR, PLR ve RDW değerleri incelendi. Gruplar arasında bu değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Kontrollerde yeni lezyon saptanan hastalarda; tekrarlama sayısı ile NLR, PLR, RDW değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak Cao ve arkadaşlarının 147 gastrik NET hastası ile yaptıkları araştırmada; rekürren hastalık grubunda NLR değerinin daha yüksek olduğu saptanmış olup çalışmaya sadece g-NET'lerin dahil edilmesi ve dolayısı ile nispeten daha homojen bir hasta grubu ile çalışılmasının sonucu açıklayabileceği düşünülmektedir (8,79). Arima ve arkadaşları ise p-NET



hastaları hakkında çalışma yapmış olup, benzer şekilde NLR ve yeni lezyon oluşumu arasında anlamlı ilişki tespit etmişlerdir (78).

Sonuç olarak nöroendokrin tümör tanılı hastalarda daha önce prognoz ile ilişkisi kanıtlanmış olan; tümör grade'i, histopatolojik tümör alt tipi (diferansiyasyon derecesi), invazyon derinliği ve vasküler invazyon pozitifliği ile NLR ve PLR değerlerinin ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda NLR ve PLR değerlerinin yüksekliğinin; grade 3 tümörü, mikst karsinom histopatolojik tümör alt tipini, vasküler invazyon pozitifliğini ve serozal invazyonu öngörmede kullanılabileceği gösterilmiştir. Özellikle PLR'nin bu parametreleri öngörmede tanısal değeri daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamız NET'lerde histopatolojik tümör alt tipi ve vasküler invazyon ile NLR, PLR değerlerinin ilişkisini gösteren literatürdeki ikinci çalışmadır. Ayrıca bu çalışma NET prognozu ve RDW ilişkisini araştıran literatürdeki ilk çalışma olup, ne yazık ki anlamlı ilişki tespit edilemiştir. Basit tam kan sayımı tetkiki sonucunda hesaplanan bu inflamatuvar belirteçlerin, hastaların prognozunu öngörmede kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Ancak bu konuda daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ

Non-pulmoner NET tanılı hastalarda tanı anında bakılan inflamatuvar belirteçlerin kötü prognostik parametreler ile korelasyon gösterip göstermediğini araştırdığımız bu çalışmanın sonucunda;

1. Bu çalışma nöroendokrin tümörler ile eritrosit dağılım genişliği arasındaki ilişkiyi araştıran literatürdeki ilk çalışmadır. Kötü prognostik parametreler ile RDW anlamlı ilişki saptanmamıştır.
2. Çalışmamızda yüksek dereceli nöroendokrin tümörlerde nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranı yüksek bulunmuştur. Özellikle platelet/lenfosit oranı için belirlenen sınır değerler üzerinde olan hastalarda grade 3 sıklığının arttığı tespit edilmiştir.
3. Nöroendokrin tümör diferansiasyonu ile NLR ve PLR arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Belirlenen sınır değerler üzerinde olan NLR ve PLR değerlerine sahip hastalarda mikst karsinom tanısının daha sık görüldüğü saptanmıştır. Yüksek NLR ve PLR değerinin kötü diferansiasyon açısından prediktif olduğu gösterilmiştir. PLR mikst karsinom alt tipini ön görmede NLR'ye göre daha iyi bir tanısal değere sahiptir.
4. Literatürde kötü prognostik parametre olarak tanımlanan vasküler invazyon durumu ile PLR arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Tanı anında bakılan PLR değeri belirlenen sınır düzeyi üzerinde olan hastalarda vasküler invazyon sıklığı artmış olup, prognoz ile negatif korelasyon gösterdiği söylenebilir. PLR vasküler invazyonu ön görmede NLR'ye göre daha iyi bir tanısal değere sahiptir.
5. Özellikle gastrik NET'lerde sınıflama kriteri olarak kullanılan invazyon derinliği ile NLR ve PLR arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranı belirlenen sınır düzeyi üzerinde olan hastalarda serozal invazyon görülme sıklığı artmış olup ileri hastalık evresini predikte etmektedir. PLR serozal invazyonu öngörmede NLR'ye göre daha iyi bir tanısal değere sahiptir.
6. Diğer prognostik faktörler olarak belirlenmiş olan lenf nodu ve uzak organ metastazı ile inflamatuvar parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.



Ayrıca inflamatuvar belirteçler ile lezyon tekrarlama oranları arasında korelasyon bulunmamaktadır.

7. Literatürde nöroendokrin tümörler ve inflamatuvar belirteçlere dair az sayıda veri mevcut olup çoğunluğu pankreatik NET'ler üzerine yapılmıştır. Çalışmamızda non-pulmoner nöroendokrin tümör tanılı hastalar incelenmiş olup hasta grubu hastalık natürü gereği heterojenite göstermektedir. Retrospektif veri analizine dayanan çalışmamızda bazı parametreler açısından sınırlı veri olması analizlerin genellenmesini zorlaştırmaktadır. Inflamatuvar belirteçler ve NET ilişkisini değerlendiren daha kapsamlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Cavalcanti MS, Gönen M, Klimstra DS. The ENETS / WHO grading system for neuroendocrine neoplasms of the gastroenteropancreatic system : a review of the current state , limitations and proposals for modifications. 2016;3(3):203–19.
2. Pape UF, Maasberg S, Jann H, Pschowski R, Krüger S, Prasad V, et al. Management of follow-up of neuroendocrine neoplasias. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(1):129–40.
3. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23(SUPPL. 7).
4. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker R V, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* [Internet]. 2008 Jan [cited 2019 Jan 15];9(1):61–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204507704102>
5. Fave GD, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, et al. ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):119–24.
6. Atthew M, Ulke HK, Obert R, Ayer JM. *C Arcinoid T Umors.* 1999;
7. Massironi S, Zilli A, Fanetti I, Ciafardini C, Conte D, Peracchi M. Intermittent treatment of recurrent type-1 gastric carcinoids with somatostatin analogues in patients with chronic autoimmune atrophic gastritis. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2015;47(11):978–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2015.07.155>
8. Cao L-L, Lu J, Lin J-X, Zheng C-H, Li P, Xie J-W, et al. A novel predictive model based on preoperative blood neutrophil-to-lymphocyte ratio for survival prognosis in patients with gastric neuroendocrine neoplasms. *Oncotarget.* 2016;7(27).
9. Yucel B, Babacan NA, Kacan T, Eren AA, Eren MF, Bahar S, et al. Survival Analysis and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in Turkey. *Asian Pacific J Cancer Prev* [Internet]. 2013;14(11):6687–92. Available from: <http://koreascience.or.kr/journal/view.jsp?kj=POCPA9&py=2013&vnc=v14n11&sp=6687>
10. Ma X, Zhao W, Zhuang C, Wang X, Tu L, Wang M, et al. [Clinicopathological classification and prognostic factors of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms: an analysis of 119 cases]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* [Internet]. 2017 Sep 25 [cited 2019 Jan 13];20(9):997–1001. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28900989>
11. Cao L, Lu J, Lin J, Zheng C, Li P, Xie J, et al. [Assessment value of preoperative platelet-lymphocyte ratio in the prognosis of patients with gastric mixed adenoneuroendocrine carcinoma]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* [Internet]. 2016 Nov 25 [cited 2019 Jan 13];19(11):1252–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27928795>
12. Hu L, Li M, Ding Y, Pu L, Liu J, Xie J, et al. Prognostic value of RDW in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Feb 28

- [cited 2019 Jan 13];8(9):16027–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27926498>
13. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, Jones AL, Watkinson AF, Burroughs AK. Carcinoid tumour. *Lancet* [Internet]. 1998 Sep 5 [cited 2019 Jan 13];352(9130):799–805. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9737302>
  14. Mamikunian G, Vinik AI, O'dorisio TM, Woltering EA, Liang V, Go W. Neuroendocrine Tumors A Comprehensive Guide to Diagnosis and Management InterScience Institute [Internet]. 2009 [cited 2019 Jan 13]. Available from: [www.interscienceinstitute.com](http://www.interscienceinstitute.com)
  15. Kanakis G, Kaltsas G. Biochemical markers for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2012;26(6):791–802. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2012.12.006>
  16. Spigel DR, Hainsworth JD, Greco FA. Neuroendocrine Carcinoma of Unknown Primary Site. *Semin Oncol* [Internet]. 2009;36(1):52–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2008.10.003>
  17. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AKC, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: Contrasting Norway and North America. *Cancer*. 2008;113(10):2655–64.
  18. De Herder WW, Rehfeld JF, Kidd M, Modlin IM. A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016;30(1):3–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2015.10.004>
  19. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M. Siegfried oberndorfer: Origins and perspectives of carcinoid tumors. *Hum Pathol*. 2004;35(12):1440–51.
  20. Crosby DA, Donohoe CL, Fitzgerald L, Muldoon C, Hayes B, O'Toole D, et al. Gastric neuroendocrinetumours. *Dig Surg* [Internet]. 2012 [cited 2019 Jan 13];29(4):331–48. Available from: <http://www.karger.com/Article/FullText/342988>
  21. Öberg K, Astrup L, Eriksson B, Falkmer SE, Falkmer UG, Gustafsen J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms): Part II - Specific NE tumour types. *Acta Oncol (Madr)*. 2004;43(7):626–36.
  22. Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2004 [cited 2019 Jan 15];80 Suppl 1(1):3–7. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/80731>
  23. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid": Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063–72.
  24. Huguet I, Grossman AB, O'Toole D. Changes in the Epidemiology of Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology*. 2016;104(2):105–11.
  25. Basuroy R, Srirajaskanthan R, Ramage JK. Neuroendocrine Tumors. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2019 Jan 15];45(3):487–507. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889855316300395?via%3Dihub>

26. Frilling A, Åkerström G, Falconi M, Pavel M, Ramos J, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor disease: An evolving landscape. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(5):163–85.
27. Strosberg JR TK. Clinical characteristics of well-differentiated neuroendocrine (carcinoid) tumors arising in the tubular digestive tract, lung, and genitourinary tract - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Jan 15]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-characteristics-of-well-differentiated-neuroendocrine-carcinoid-tumors-arising-in-the-tubular-digestive-tract-lung-and-genitourinary-tract?search=Clinical characteristics of well-differentiated neuroendoc](https://www.uptodate.com/contents/clinical-characteristics-of-well-differentiated-neuroendocrine-carcinoid-tumors-arising-in-the-tubular-digestive-tract-lung-and-genitourinary-tract?search=Clinical%20characteristics%20of%20well-differentiated%20neuroendoc)
28. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. *Int J Cancer*. 2016;139(12):2679–86.
29. Klimstra DS YZ. Pathology, classification, and grading of neuroendocrine neoplasms arising in the digestive system - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Jan 15]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/pathology-classification-and-grading-of-neuroendocrine-neoplasms-arising-in-the-digestive-system?search=Pathology, classification, and grading of neuroendocrine neoplasms arising in the digestive sys](https://www.uptodate.com/contents/pathology-classification-and-grading-of-neuroendocrine-neoplasms-arising-in-the-digestive-system?search=Pathology,%20classification,%20and%20grading%20of%20neuroendocrine%20neoplasms%20arising%20in%20the%20digestive%20sys)
30. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, De Herder WW, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: A consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2006;449(4):395–401.
31. Blank A, Schmitt A, Perren A. Pathology: Classification and Immunoprofile. *Front Horm Res*. 2015;44:104–14.
32. Murphy CE, McCormick KA, Shankaran V, Reddi DM, Swanson PE, Upton MP, et al. Grade Assignment by Ki-67 Proliferative Index, Mitotic Count, and Phosphohistone H3 Count in Surgically Resected Gastrointestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*. 2017;46(10):1359–65.
33. Klöppel G, La Rosa S. Ki67 labeling index: assessment and prognostic role in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Virchows Arch*. 2018;472(3):341–9.
34. Fabbri A, Cossa M, Sonzogni A, Bidoli P, Canova S, Cortinovis D, et al. Thymus neuroendocrine tumors with CTNNB1 gene mutations, disarrayed  $\beta$ -catenin expression, and dual intra-tumor Ki-67 labeling index compartmentalization challenge the concept of secondary high-grade neuroendocrine tumor: a paradigm shift. *Virchows Arch*. 2017;471(1):31–47.
35. Sullivan JL, Weksler B. Neuroendocrine Tumors of the Thymus: Analysis of Factors Affecting Survival in 254 Patients. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2017;103(3):935–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.07.050>
36. Öberg K, Hellman P, Ferolla P, Papotti M. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23(SUPPL. 7).

37. Moley JF, Munene G, Pillarisetty VG, Saltz L, Julie ;, Sosa A, et al. Neuroendocrine Tumors, Version 1.2015 Clinical Practice Guidelines in Oncology. *JNCCN-Journal Natl Compr Cancer Netw* |. 2015;13(1):78–108.
38. Thomas CF, Jett JR SJ. Lung neuroendocrine (carcinoid) tumors: Epidemiology, risk factors, classification, histology, diagnosis, and staging - UpToDate [Internet]. [cited 2018 Dec 18]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/lung-neuroendocrine-carcinoid-tumors-epidemiology-risk-factors-classification-histology-diagnosis-and-staging>
39. Schizas D, Mastoraki A, Kirkilelis GI, Sioulas AD, Papanikolaou IS, Misiakos EP, et al. Neuroendocrine Tumors of the Esophagus: State of the Art in Diagnostic and Therapeutic Management. *J Gastrointest Cancer*. 2017;48(4):299–304.
40. Egashira A, Morita M, Kumagai R, Taguchi KI, Ueda M, Yamaguchi S, et al. Neuroendocrine carcinoma of the Esophagus: Clinicopathological and immunohistochemical features of 14 cases. *PLoS One*. 2017;12(3):1–10.
41. Basuroy R, Srirajaskanthan R, Prachalias A, Quaglia A, Ramage JK. Review article: The investigation and management of gastric neuroendocrine tumours. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(10):1071–84.
42. Cavalcoli F, Zilli A, Conte D, Ciafardini C, Massironi S. Gastric neuroendocrine neoplasms and proton pump inhibitors: Fact or coincidence? *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(11):1397–403.
43. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Klöppel G, Lopes JM, O'Connor JM, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms of the Digestive System: Well-Differentiated Pancreatic Non-Functioning Tumors. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2012;95(2):120–34. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/335587>
44. Fukushima N. Neuroendocrine Neoplasms of the Pancreas: The Pathological Viewpoint. *JOP J Pancreas* [Internet]. 2017;S(3):216–20. Available from: <http://pancreas.imedpub.com/>
45. Kulke MH, Bendell J, Kvols L, Picus J, Pommier R, Yao J. Evolving diagnostic and treatment strategies for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2011;4(1):29. Available from: <http://www.jhoonline.org/content/4/1/29>
46. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153–71.
47. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2012;95(2):98–119. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/335591>
48. Reid MD, Balci S, Saka B, Adsay NV. Neuroendocrine tumors of the pancreas: Current concepts and controversies. *Endocr Pathol*. 2014;25(1):65–79.
49. Chin JL, O'Toole D. Diagnosis and Management of Upper Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors. *Clin Endosc* [Internet]. 2017 Nov 30 [cited 2019 Jan



15];50(6):520–9. Available from: <http://www.e-ce.org/journal/view.php?doi=10.5946/ce.2017.181>

50. Sato Y, Hashimoto S, Mizuno KI, Takeuchi M, Terai S. Management of gastric and duodenal neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol*. 2016;22(30):6817–28.
51. Lipiński M, Rydzewska G, Foltyn W, Andrysiak-Mamos E, Bzdys-Waligórska A, Bednarczuk T, et al. Gastroduodenal neuroendocrine neoplasms, including gastrinoma - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol* [Internet]. 2017 May 8 [cited 2019 Jan 15];68(2):138–53. Available from: [https://journals.viamedica.pl/endokrynologia\\_polska/article/view/51315](https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/51315)
52. Niederle B, Pape UF, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Knigge U, et al. ENETS consensus guidelines update for neuroendocrine neoplasms of the jejunum and ileum. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):125–38.
53. Bergestuen DS, Aabakken L, Holm K, Vatn M, Thiis-Evensen E. Small intestinal neuroendocrine tumors: Prognostic factors and survival. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(9):1084–91.
54. Pape UF, Niederle B, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Kianmanesh R, et al. ENETS consensus guidelines for neuroendocrine neoplasms of the appendix (excluding goblet cell carcinomas). *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):144–52.
55. Swanson R MJ. Cancer of the appendix and pseudomyxoma peritonei - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Jan 4]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cancer-of-the-appendix-and-pseudomyxoma-peritonei/print>
56. Caplin M, Sundin A, Nillson O, Baum RP, Klose KJ, Kelestimur F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):88–97.
57. Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, Ferolla P, Ferone D, Ito T, et al. ENETS consensus guidelines update for colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):139–43.
58. Candy N, Young A, Allinson K, Carr O, McMillen J, Trivedi R. Metastatic Neuroendocrine Carcinoma of Unknown Origin Arising in the Femoral Nerve Sheath. *World Neurosurg* [Internet]. 2017;104:1047.e1-1047.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2017.05.013>
59. Polish A, Vergo MT, Agulnik M. Management of neuroendocrine tumors of unknown origin. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2011;9(12):1397–402.
60. de Herder WW. Biochemistry of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(1):33–41.
61. Lyubimova N V., Churikova TK, Kushlinskii NE. Chromogranin As a Biochemical Marker of Neuroendocrine Tumors. *Bull Exp Biol Med*. 2016;160(5):702–4.
62. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plöckinger U, Åkerström G, Annibale B, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Biochemical markers. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):167–83.
63. Gustafsson BI, Kidd M, Modlin IM. Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system. *Curr Opin Oncol* [Internet]. 2008 Jan [cited 2019 Jan

15];20(1):1–12. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00001622-200801000-00002>

64. Hainsworth JD, Greco FA SJ. Neuroendocrine neoplasms of unknown primary site - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Jan 5]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/neuroendocrine-neoplasms-of-unknown-primary-site>
65. Modlin IM, Moss SF, Oberg K, Padbury R, Hicks RJ, Gustafsson BI, et al. Gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumours: current diagnosis and management. *Med J Aust* [Internet]. 2010 Jul 5 [cited 2019 Jan 15];193(1):46–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20618115>
66. Tong Z, Liu L, Zheng Y, Jiang W, Zhao P, Fang W, et al. Predictive value of preoperative peripheral blood neutrophil/lymphocyte ratio for lymph node metastasis in patients of resectable pancreatic neuroendocrine tumors: A nomogram-based study. *World J Surg Oncol*. 2017;15(1):1–9.
67. Salman T, Kazaz SN, Varol U, Oflazoglu U, Unek IT, Kucukzeybek Y, et al. Prognostic Value of the Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio for Patients with Neuroendocrine Tumors: An Izmir Oncology Group Study. *Chemotherapy*. 2016;61(6):281–6.
68. Luo G, Liu C, Cheng H, Jin K, Guo M, Lu Y, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts survival in pancreatic neuroendocrine tumors. *Oncol Lett*. 2017;13(4):2454–8.
69. Zhou B, Deng J, Chen L, Zheng S. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and tumor-related factors to predict lymph node metastasis in nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-17885-y>
70. Zhou Y, Li D, Lin Y, Yu M, Lu X, Jian Z, et al. Pretreatment hematologic markers as prognostic predictors of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: A systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2018;11:2489–96.
71. Gaitanidis A, Patel D, Nilubol N, Tirosh A, Sadowski S, Kebebew E. Markers of Systemic Inflammatory Response are Prognostic Factors in Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors (PNETs): A Prospective Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(1):122–30.
72. Zhou B, Zhan C, Wu J, Liu J, Zhou J, Zheng S. Prognostic Significance of Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Surgically Resectable Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Med Sci Monit* [Internet]. 2017;23:5574–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29168979> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5709942>
73. McDermott SM, Saunders ND, Schneider EB, Strosberg D, Onesti J, Dillhoff M, et al. Neutrophil lymphocyte ratio and transarterial chemoembolization in neuroendocrine tumor metastases. *J Surg Res*. 2018;232(614):369–75.
74. Sakka N, Smith RA, Whelan P, Ghaneh P, Sutton R, Raraty M, et al. A preoperative prognostic score for resected pancreatic and periampullary neuroendocrine tumours. *Pancreatology*. 2009;9(5):670–6.
75. Kemal Y, Demirag G, Baş B, Önem S, Teker F, Yücel I. The value of red blood cell distribution width in endometrial cancer. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(5):823–7.

76. Smirne C, Grossi G, Pinato DJ, Burlone ME, Mauri FA, Januszewski A, et al. Evaluation of the red cell distribution width as a biomarker of early mortality in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis [Internet]*. 2015;47(6):488–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2015.03.011>
77. Huang DP, Ma RM, Xiang YQ. Utility of Red Cell Distribution Width as a Prognostic Factor in Young Breast Cancer Patients. *Med (United States)*. 2016;95(17):1–6.
78. Bozkurt G, Korkut AY, Soytaş P, Dizdar SK, Erol ZN. The role of red cell distribution width in the locoregional recurrence of laryngeal cancer. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018;(xx).
79. Koma Y, Onishi A, Matsuoka H, Oda N, Yokota N, Matsumoto Y, et al. Increased red blood cell distribution width associates with cancer stage and prognosis in patients with lung cancer. *PLoS One*. 2013;8(11):1–7.
80. Cheng S, Han F, Wang Y, Xu Y, Qu T, Ju Y, et al. The red distribution width and the platelet distribution width as prognostic predictors in gastric cancer. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):1–11.
81. Yazici P, Demir U, Bozkurt E, Isil GR, Mihmanli M. The role of red cell distribution width in the prognosis of patients with gastric cancer. *Cancer Biomarkers*. 2017;18(1):19–25.
82. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology [Internet]*. 1982 Apr [cited 2019 Jan 15];143(1):29–36. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.143.1.7063747>
83. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg*. 2004;240(1):117–22.
84. Taghavi S, Jayarajan SN, Powers BD, Davey A, Willis AI. Examining rectal carcinoids in the era of screening colonoscopy: A surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(8):952–9.
85. Büyükaşık K, Ari A, Tatar C, Akçe B, Sevinç MM, Sari S, et al. Clinicopathological features of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: A retrospective evaluation of 42 cases. *Turkish J Surg*. 2017;33(4):279–83.
86. Saxena A, Chua TC, Bester L, Kokandi A, Morris DL. Factors predicting response and survival after yttrium-90 radioembolization of unresectable neuroendocrine tumor liver metastases: A critical appraisal of 48 cases. *Ann Surg*. 2010;251(5):910–6.
87. Genç CG, Jilesen AP, Partelli S, Falconi M, Muffatti F, Van Kemenade FJ, et al. A New Scoring System to Predict Recurrent Disease in Grade 1 and 2 Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Ann Surg*. 2018;267(6):1148–54.
88. Arima K, Okabe H, Hashimoto D, Chikamoto A, Nitta H, Higashi T, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts metachronous liver metastasis of pancreatic neuroendocrine tumors. *Int J Clin Oncol*. 2017;22(4):734–9.
89. Cao LL, Lu J, Lin JX, Zheng CH, Li P, Xie JW, et al. Nomogram based on tumor-associated neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict survival of patients with gastric neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol*. 2017;23(47):8376–86.



## 8. ÖZET

### GAZI ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ'NDE 2008-2018 YILLARI ARASINDA NÖROENDOKRİN TÜMÖR TANISI ALMIŞ HASTALARIN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Nöroendokrin tümörler (NET) klinik ve prognozları açısından çeşitlilik gösteren heterojen bir tümör grubudur. NET'ler ve inflamatuvar beliteçler hakkında literatür kısıtlıdır. Bu çalışmada non-pulmoner NET tanılı hastalarda tanı anında bakılan inflamatuvar beliteçlerin kötü prognostik parametreler ile korelasyon durumunun araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 01.09.2008-31.08.2018 tarihleri arasında başvuran non-pulmoner NET tanılı 164 hasta retrospektif değerlendirildi. Hastaların cinsiyetleri, yaşları, tümör yerleşim yerleri, tanı metodu, histopatolojik özellikleri, radyolojik ve nükleer tıp tetkik durumu, lenf nodu ve uzak metastaz durumu, tedavi sonrası kontrolde yeni lezyon saptanma durumu not edildi. Tümör boyutu, derecesi, Ki67 ve mitotik indeksi, immünohistokimyasal özellikleri, invazyon derinliği, vasküler invazyon durumu ve eşlik eden gastrik mukozal non-neoplastik bulgular kaydedildi. Hastaların hemoglobin, nötrofil, lenfosit, platelet, RDW, CEA, CA19-9 ve CA 72-4 gibi laboratuvar sonuçları kaydedildi. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve platelet/lenfosit oranı (PLR) ise matematiksel olarak oranlandı.

Hastaların ortalama tanı yaşı 55 olup, %58'i erkektir. Tümör lokalizasyonu %92,7 gastroenteropankreatik sistemde, bu hastalarda da en sık midede (%86,2) tespit edilmiştir. Hastaların %62,5'inde lenf nodu metastazı, %29,5'inde ise uzak organ metastazı mevcuttur. Hastaların %36,2'sinde tedavi sonrası kontrolde yeni lezyon gelişmiştir. Tümör derecesi ile NLR ve PLR değerlerinin ilişkili olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ). NLR ve PLR değerlerinin hastalarda mikst karsinom alt tipini, serozal invazyonu ve vasküler invazyonu ön görmede tanısız değere sahip olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). NLR ve PLR değerlerinin hastalarda uzak metastaz, lenf nodu metastazı ve tedavi sonrası kontrolde yeni lezyon gelişimi ile korelasyon göstermediği tespit edilmiştir.

Nöroendokrin tümör hastalarında tanı anında saptanan yüksek NLR ve PLR değerlerinin; tümör grade'i, diferensiasyon derecesi, invazyon derinliği ve vasküler invazyon durumu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Basit tam kan sayımı tetkiki sonucunda hesaplanan bu inflamatuvar belirteçlerin, hastaların prognozunu öngörmeye kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** nöroendokrin tümör, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı



## **9. SUMMARY**

### **CLINICOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH NEUROENDOCRIN TUMOR DIAGNOSES BETWEEN 2008-2018 IN GAZI UNIVERSITY MEDICAL FACULTY HOSPITAL**

Neuroendocrine tumors (NET) are a heterogeneous group of tumors with varying clinical presentations and prognosis. There is limited literature on NETs and inflammatory markers. The aim of this study was to investigate the correlation between the inflammatory markers and the poor prognostic parameters in patients with non-pulmonary NET at diagnosis.

In this study, 164 patients with non-pulmonary NET who applied to Gazi University Medical Faculty Hospital between 01.09.2008 and 31.08.2018 were evaluated retrospectively. Gender, age, tumor location, diagnostic method, histopathological features, radiological and nuclear medicine examination status, lymph node and distant metastasis status, recurrence status were noted. Tumor size, gsrade, Ki67 and mitotic index, immunohistochemical features, depth of invasion, vascular invasion status and accompanying gastric mucosal non-neoplastic findings were recorded. Laboratory results of hemoglobin, neutrophil, lymphocyte, platelet, RDW, CEA, CA19-9 and CA 72-4 were recorded. Neutrophil / lymphocyte ratio (NLR) and platelet / lymphocyte ratio (PLR) were calculated mathematically.

The mean age at diagnosis was 55 years and 58% of the patients were male. Tumor localization was detected 92.7% in the gastroenteropancreatic system and most frequently in the stomach (86.2%). Lymph node metastasis was present in 62.5% of the patients and distant organ metastasis was present in 29.5%. Local recurrence was observed in 36.2% of the patients. NLR and PLR values were correlated with tumor grade ( $p < 0,05$ ). NLR and PLR were found to have diagnostic value in predicting mixed carcinoma subtype, serosal invasion and vascular invasion in patients ( $p < 0,05$ ). NLR and PLR were not found to be predictive of distant metastasis, lymph node metastasis and local recurrence.

High NLR and PLR values detected at the time of diagnosis in patients with neuroendocrine tumors were found to be associated with tumor grade, degree of differentiation, depth of invasion and vascular invasion status. It was concluded that

these inflammatory markers calculated as a result of simple whole blood count workup can be used to predict the prognosis of patients with non-pulmonary NET.

**Key words:** neuroendocrine tumor, neutrophil / lymphocyte ratio, platelet / lymphocyte ratio



## 10.ÖZGEÇMİŞ

**Adı:** Tuğçe Asena

**Soyadı:** ÇETİNER

**Dogum Yeri ve Tarihi:** ANKARA / 15.06.1989

**Eğitimi:**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Uzmanlık Eğitimi (2019)

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (2013)

Nermin-Mehmet Çekiç Anadolu Lisesi (2007)

**Yabancı Dili:** İngilizce

**E-mail:** tugcearik@hotmail.com