



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

**GASTROİNTESTİNAL NÖROENDOKRİN TÜMÖRLÜ HASTALARDA
DEMOGRAFİK, KLİNİK, HİSTOLOJİK ÖZELLİKLER VE BU
ÖZELLİKLERİN SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Bedia GÖNÜLAL**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Yılmaz BİLGİÇ**

MALATYA, 2020

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vi
ABSTRACT.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Gastrointestinal Nöroendokrin Tümörler.....	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Sınıflandırma	3
2.1.3.1. Foregut	3
2.1.3.2. Midgut.....	4
2.1.3.3. Hindgut	5
2.1.3.4. Karsinoid sendrom.....	6
2.1.3.4.1. Klinik Özellikler	8
2.1.4. Nöroendokrin tümörlerin derecelendirilmesi.....	9
2.1.5. Epidemiyoloji.....	11
2.2. Tanı	13
2.3. Tedavi	14
2.3.1. Lokalize Tümörlerin Tedavisi	14
2.3.2. İleri Tümörlerin Tedavisi.....	15
2.3.2.1. Hormonal Belirtilerin Azaltılması	15
2.3.2.1.1. Somatostatin analogları.....	15
2.3.2.1.2. Telotristat etil.....	17
2.3.3. Tümör Büyümesinin İnhibisyonu	17
2.3.3.1. Somatostatin analogları.....	17
2.3.3.2. Radyoaktif işaretli somatostatin analogları.....	18
2.3.3.3. Everolimus	19
2.3.3.4. Antianjiyojenik ajanlar	19
2.3.3.5. İnterferonlar	20

2.3.3.6. Kemoterapi.....	20
2.3.3.7. Lokasyonel tedaviler.....	21
2.3.4. Tedavilerin Seçimi ve Sıralanması	21
2.4. Takip	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ.....	45
KAYNAKLAR	47



TEŐEKKÖR

Tez danışmanım sayın Doç. Dr. Yılmaz BİLGİÇ ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Emin Tamer ELKİRAN başta olmak üzere, bilgi ve tecrübeleriyle uzmanlık eğitime katkıda bulunan tüm hocalarıma; uzmanlık eğitim süresince tanımaktan ve beraber çalışmaktan mutlu olduğum değerli yandal asistanlarına, sevgili asistan arkadaşlarıma, güler yüzlü ve yardımsever servis hemşilerine, personele ve poliklinik ekibine teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca bana her zaman destek olan, beni benden daha çok düşünen, sevgi ile büyüten ve haklarını asla ödeyemeyeceğim canım aileme ve tanıdığım ilk günden beri beni çok mutlu eden, sevgisini her zaman hissettiren ve desteğini esirgemeyen sevgili eşime en içten sevgilerimi sunar, sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Bedia GÖNÜLAL

Haziran 2020

ÖZET

Gastrointestinal Nöroendokrin Tümörlü Hastalarda Demografik, Klinik, Histolojik Özellikler ve Bu Özelliklerin Sağkalım İle İlişkisi

Amaç: Gİ-NET farklı hormonal profillere sahip amin ve asit üreten hücrelerden oluşan bir neoplazi grubudur. Tüm GİS tümörlerin yaklaşık %2'sini oluştursa da, son dönemde yapılan araştırmalar insidans hızının arttığını ortaya koymaktadır. Gİ-NET'lerdeki artan insidans göz önüne alındığında, bu konuda daha fazla ve kapsamlı araştırmalara gerek duyulmaktadır. Bu bakımdan, bu çalışmada Gİ-NET tanısı konulan hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri ile bu özelliklerin sağkalım ile ilişkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda 01.01.2009-31.12.2019 yılları arasında Gİ-NET tanısı alan hastalar dahil edildi. Toplamda 34 hasta dosyasında yer alan veriler retrospektif olarak incelendi. Hastalarda cinsiyet, yaş, tümör lokalizasyonu, metastaz durumu, tümör sayısı, tümör çapı, grad derecesi, Ki-67 indeksi, nekroz, ülser ve kanama durumu, adenokarsinom birlikteliği, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon varlığı, küratif operasyon geçirip geçirmediği ve bu özelliklerin sağkalım ile ilişkisi incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların %61,8'i erkek ve %38,2'si kadındı. Hastaların tanı anı yaş ortalaması 60,74'tü. En sık görülen tümör lokalizasyonu mide (%26,5) ve karaciğer idi (%26,5). Bunun dışında, NET'lerin %17,6'sı pankreasta, %11,8'i kolonda, %8,8'i rektumda, %5,9'u ince bağırsakta ve %2,9'u apendikte görüldü. Cinsiyete ve yaşa göre tümör lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Vakalarda tümör çapı 0,2 cm ile 13,91 cm arasında değişmekle birlikte, ortalama tümör çapı 3,84 cm'di. Vakaların %51,5'inde soliter tümör, %48,5'inde ise multiple tümör rastlandı. En sık görülen grad %41,2 ile Grad 1'di. Patoloji raporlarında Ki-67 indeksi belirtilen 22 vakanın Ki-67 indeksi ortalaması %18,36'dı. Hastaların %33,3'ünde nekroz, %27,3'ünde ülserasyon ve yine %27,3'ünde kanama saptandı. Hastaların %24,2'sinde adenokarsinom birlikteliği, %36,4'ünde lenfovasküler invazyon ve %27,3'ünde perinöral invazyon bulundu. Vakaların %52,9'unda metastaz

vardı. Medikal tedavi kullanım oranı %48,5'ti. Hastaların medyan sağkalım süresi ise 23,1 aydı. Ayrıca, 1 yıllık sağkalım %74,9, 2 yıllık sağkalım %44,6 ve 5 yıllık sağkalım %35,7 olarak bulundu. Grad derecesi ve metastaz durumu ile 1, 2 ve 5 yıllık sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p = 0,003$ ve $p = 0,005$).

Sonuçlar: Gastrointestinal nöroendokrin tümörlerde grad derecesi ve metastaz varlığı genel sağkalımı etkileyen en önemli prognostik etkenler olarak bulundu.

Anahtar Kelimele: Gastrointestinal Nöroendokrin Tümör (Gİ-NET), genel sağkalım



ABSTRACT

Demographic, Clinical, Histological Features in Patients with Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors and The Relationship of These Features with Survival

Aim: GI-NET is a group of neoplasia consisting of amine and acid producing cells with different hormonal profiles. Although the entire GIS accounts for about 2% of tumors, recent research reveals that the incidence rate has increased. Given the increasing incidence in GI-NETs, more and more extensive research is needed on this subject. In this regard, the demographic and clinicopathological features of the patients diagnosed with GI-NET and their relationship with survival were investigated in this study.

Methods: Patients diagnosed with GI-NET between 01.01.2009-31.12.2019 at İnönü University, Medical Faculty, the Department of Gastroenterology were included in this study. The data in 34 patient files were analyzed retrospectively. Gender, age, tumor location, metastasis status, tumor number, tumor diameter, tumor grade, Ki-67 index, the presence of necrosis, ulcer and bleeding, the presence of adenocarcinoma coexistence, lymphovascular invasion and perineural invasion, the presence of curative operation, and the relationships of these factors with overall survival were examined.

Results: 61.8% of the patients included in the study were male and 38.2% were female. The average age of the patients was 60.74. The most common tumor location was in the stomach (26.5%) and liver (26.5%). Apart from this, 17.6% of NETs were seen in the pancreas, 11.8% in the colon, 8.8% in the rectum, 5.9% in the small intestine and 2.9% in the appendix. There was no statistically significant difference between tumor location by gender and age . The tumor diameter ranged from 0.2 cm to 13.91 cm in all cases, but the average tumor diameter was 3.84 cm. Solitary tumor was found in 51.5% of cases and multiple tumors in 48.5% of cases. The most common grade was Grade 1 with 41.2% of occurrence. The average of Ki-67 index of 22 cases whose Ki-67 index was specified in pathology reports was 18.36%. Necrosis was found in 33.3% of the patients, ulceration in 27.3% and bleeding in 27.3%. Adenocarcinoma coexistence was found in 24.2% of the patients, lymphovascular invasion in 36.4% and perineural invasion in 27.3%. There was metastasis in 52.9% of cases. The rate of medical treatment was 48.5%. The median overall survival time of the patients was 23.1 months. In addition, 1-year survival was 74.9%, 2-year survival was 44.6%, and 5-year survival was 35.7%. A

statistically significant difference was found between tumor grade and the presence of metastasis, and the survival of 1, 2 and 5 years ($p = 0.003$ and $p = 0.005$).

Conclusion: The tumor grade and the presence of metastasis in gastrointestinal neuroendocrine tumors were found to be the most important prognostic factors affecting overall survival.

Keywords: Gastrointestinal Neuroendocrine Tumor (GI-NET), Overall Survival



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
ECL	: Enterokromaffin Benzeri Hücre
ECOG	: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu
ENETS	: Avrupa Nöroendokrin Tümör Topluluğu
5-FU	: 5-Fluorourasil
GLP	: Glikogan Like Peptit
GİS	: Gastrointestinal Sistem
Gİ-NET	: Gastrointestinal Nöroendokrin Tümör
Gİ-NEK	: Gastrointestinal Nöroendokrin Karsinom
5-HIAA	: 5-Hidroksiindoleasetik Asit
177-lu	: Lutetiumum-177
IFN	: İnterferon
90Y	: İtiryum-90
LAR	: Uzun Salımlı
MANEC	: Mikst Adenonöroendokrin Karsinom
MEN-1	: Çoklu Endokrin Neoplazi Tip 1
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mTOR	: Mammalian Target of Rapamycin
NCI	: Ulusal Kanser Enstitüsü
NET	: Nöroendokrin Tümör
NRC	: Norveç Kanser Kayıt Defteri
NSE	: Nöron-Spesifik Enolazı
ORR	: Genel Yanıt Oranı
OS	: Genel Sağkalım
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PFS	: Progresyonsuz Sağkalım
PGP	: Protein Gen Ürünü
pNET	: Pankreatik Nöroendokrin Tümör
PP/PYY	: Pankreatik Polipeptid / Petid YY

SEER	: Gözetim, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar
SRS	: Somatostatin Reseptör Sintigrafisi
SSA	: Somatostatin Analogları
SSTR	: Somatostatin Reseptörleri
SWOG	: Güneybatı Onkoloji Grubu
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VHL	: Von-Hippel Lindau Sendromu
VIP	: Vazoaktif Bağırsak Polipeptidi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No.</u>	
<u>Sayfa No.</u>	
Şekil 4.1.	Tümör Lokalizasyonu-Vaka Sayısı İlişkisi 24
Şekil 4.2.	Embriyolojik Köken-Vaka Sayısı İlişkisi..... 25
Şekil 4.3.	Tümör Lokalizasyonu-Cinsiyet İlişkisi 26
Şekil 4.4.	Yaş-Vaka Sayısı İlişkisi 27
Şekil 4.5.	Tümör Lokalizasyonu-Soliter/Multiple Tümör Sayısı İlişkisi 29
Şekil 4.6.	Grad-Vaka Sayısı İlişkisi..... 30
Şekil 4.7.	Vakaların Ki-67 İndeks Oranları 31
Şekil 4.8.	Nekroz, Ülser, Kanama-Vaka Sayısı..... 32
Şekil 4.9.	Adenokarsinom Birlikteliği, Lenfovasküler İnvazyon, Perinöral İnvazyon–Vaka Sayısı..... 33
Şekil 4.10.	Kolonoskopi Sonucu, Endoskopi Sonucu, Radyolojik Bulgu-Vaka Sayısı 34
Şekil 4.11.	Genel Sağkalım Grafiği..... 35
Şekil 4.12.	Tümör Lokalizasyonuna Göre Genel Sağkalım Grafiği..... 37
Şekil 4.13.	Grada Göre Genel Sağkalım Grafiği 38
Şekil 4.14.	Tümör Sayısına Göre Genel Sağkalım Grafiği 39
Şekil 4.15.	Ki-67 İndeksine Göre Genel Sağkalım Grafiği 40
Şekil 4.16.	Metastaz Durumuna Göre Genel Sağkalım Grafiği 41

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No.</u>	
<u>Sayfa No.</u>	
Tablo 2.1.	Gastrointestinal Traktusdan Ortaya Çıkan NET'ler 3
Tablo 2.2.	WHO 2019 Sınıflama ve Derecelendirilmesi 10
Tablo 4.1.	Vakaların Cinsiyete Göre Görüldüğü Yaş Aralığı..... 27
Tablo 4.2.	Vakaların Tümör Lokalizasyonuna Göre Görüldüğü Yaş Aralığı..... 28
Tablo 4.3.	Vakaların Lokalizasyona Göre Ortalama Tümör Çapı (cm) 28
Tablo 4.4.	Tümör Lokalizasyonuna Göre Grادلama 30
Tablo 4.5.	Kullanılan Kemoterapi Rejimleri..... 35
Tablo 4.6.	Tümör Lokalizasyonuna Göre 1 Yıllık, 2 Yıllık ve 5 Yıllık Sağkalım Yüzdesi 36
Tablo 4.7.	Grada Göre 1 Yıllık, 2 Yıllık ve 5 Yıllık Sağkalım Yüzdesi..... 37
Tablo 4.8.	Tümör Sayısına Göre 1 Yıllık, 2 Yıllık ve 5 Yıllık Sağkalım Yüzdesi 38
Tablo 4.9.	Ki-67 İndeksine Göre 1 Yıllık, 2 Yıllık ve 5 Yıllık Sağkalım Yüzdesi..... 39
Tablo 4.10.	Metastaz Durumuna Göre 1 Yıllık, 2 Yıllık ve 5 Yıllık Sağkalım Yüzdesi 40

1. GİRİŞ

Gastrointestinal nöroendokrin tümörler (Gİ-NET) farklı hormonal profillere sahip amin ve asit üreten hücrelerden oluşan bir neoplazi grubudur. Tüm gastrointestinal sistem (GİS) tümörlerin yaklaşık %2'sini oluşturur. Tüm tümörler arasında yaklaşık %5'lik insidanslarıyla nadir tümörler oldukları öngörülse de son yıllarda insidansları artmaktadır (1).

Nöroendokrin tümörlerin (NET'lerin) büyük bir kısmı (yaklaşık üçte ikisi) GİS'de, bir kısmı (yaklaşık dörtte biri) akciğerlerde, geri kalanı ise diğer endokrin dokularda görülür. Literatürde GİS'de en sık etkilenen bölge genelde sırasıyla ince barsak, rektum, sonra sırasıyla mide ve apendikstir (2). Son 10 yılda Gİ-NET insidansında en fazla artış rektumda gözlenmiştir (3). Gİ-NET'lerdeki artan insidans göz önüne alındığında, bu konuda daha fazla ve kapsamlı çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, Gİ-NET tanısı konulan hastaların demografik, klinik, histolojik özelliklerini incelemek ve bunların sağkalım ile ilişkisini ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gastrointestinal Nöroendokrin Tümörler

2.1.1. Tanım

Gastrointestinal nöroendokrin tümörler (Gİ-NET'ler) ortaya çıktıkları bölgeye göre değişik hormon salgılayabilen ve bu hormon salgılarına bağlı olarak farklı kliniğe sebep olan nöroendokrin hücre topluluklarının oluşturduğu tümörlerdir (1). Endodermden farklılaşmış 15 hücre Gİ-NET'lerin kaynağını oluşturan gastrointestinal nöroendokrin sistemi oluşturur. Diffüz endokrin sistem, sinir elemanları ile benzer bazı antijenleri eksprese ederler. Bu özellik nöroendokrin isminin verilmesine sebep olmuştur. Nöroendokrin markörler, nöron-spesifik enolazı (NSE), protein gen ürünü 9.5'i (PGP 9.5), kromograninleri (A, B ve C veya sekretogranin) ve sinaptofizini içerir (2-5). Bu belirteçlerin yanı sıra, hiperfonksiyonel sendroma yol açan hormonlar salgılar (1).

2.1.2. Tarihçe

Nöroendokrin tümörlerin (NET'lerin) keşfi 1870'te başlamış olmakla birlikte, hala aydınlatılması gereken yönleriyle devam etmektedir. 1870'te Alman fizyolog Rudolf P.H. Heidenhain gastrointestinal sistemin oksintik, şef ve enterik hücrelerden ayrı, 'sarı' kromat boyama özelliklerine dikkat çeken bir grup gastrointestinal hücreleri ilk tanımlayan kişi olmuştur. Bundan sonraki süreçte Carmelo Ciaccio 1907'te 'enterokromaffin' terimini gündeme getirmiştir. 1914'te Fransız cerrah Antonin Gosset ve patolog Pierre Masson, NET'lerin gastrointestinal sistemin enterokromaffin hücrelerden kaynaklanabileceğini iddia etmiştir. Alman patolog Siegfried Oberndorfer gastrointestinal sistemin bu NET'leri için karsinoid terimini 1907'de kullanmış ve bunların malign adenokarsinomatöz lezyonlardan daha bening lezyon olarak kabul etmiştir. Alman patolog Theodor Langhans 1867'de, Alman Patolog Otto Lubarsch 1888, ve İngiliz doktor/fizyolog William 1890'da NET'leri tanımlamış ama ayrıntılı bir açıklama yapamamışlardır (6). Daha ileriiki yıllarda Lembech karsinoid tümörlerde serotonin varlığını göstermiş ve 1955'de Page ve ark., ise karsinoid sendromda idrarda serotonin metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) atılımını saptamıştır (7).

2.1.3. Sınıflandırma

Williams ve Sandler'in yaptığı sınıflamaya göre (8), gastrointestinal tractusdan ortaya çıkan NET'ler köken aldığı bölgeye göre 3 gruba ayrılır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Gastrointestinal Traktusdan Ortaya Çıkan NET'ler

	Foregut (Ön Bağırsak)	Midgut (Orta Bağırsak)	Hindgut (Arka Bağırsak)
Lokalizasyonu	-Mide -Duodenum -Proximal jejunum -Bronş -Timus -Pankreas	-Distal jejunum -İleum -Apendiks -Sağ kolon	-Transvers ve sigmoid kolon -Rektum

2.1.3.1. Foregut

Foregut tümörlerin bulguları tespit edildiği bölgeye göre değişir. Gastrik NET'ler prognoz ve biyolojik davranış açısından 3 kategoride incelenebilir. Bunlar Tip 1, Tip 2 ve Tip 3'tür. Tip 1 kategorisindeki NET'ler tüm gastrik NET'lerin %80'ini oluşturur (9, 10). Kronik atrofik gastrit ve sıklıkla pernisiyöz anemi ile ilişkilidir (9). Kadınlarda daha fazla görülür (11). Bu NET'ler endoskopide genelde 1cm'den küçük multiple ülser polipoid lezyon olarak izlenir. Atrofik gastritli bireylerde yüksek gastrin seviyesi görülür. Bu yüksek gastrin seviyesi kronik stimülasyona neden olarak ECL hücrelerini NET'lere dönüştürdüğü hipotezi söz konusudur (9, 12). Örneğin, bir çalışmada deney hayvanlarına yüksek dozda ppi verilerek NET gelişmesine bakılmış ve yüksek gastrin seviyesinin NET ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13). Ancak, yüksek doz ppi kullanan insanlarda NET insidansında bir artış görülmemiştir. Bu tip NET'lere 60-70 yaşlarında karın ağrısı veya anemi etiyoloji araştırmak için yapılan endoskopi sonucunda tanı konur (9). Nadiren hormon salgırlar. 2cm'den büyük tümörlerin metastaz yapma olasılığı %20 civarındadır. 2cm'den büyük ve eğer lamina propria infiltrasyonu varsa lenf nodu metastaz olasılığı da vardır (12). Tip 2 kategorisindeki NET'ler ise sıklıkla MEN-1 ile ilişkilidir ve NET'ler gastrinomlarla (Zollinger-Ellison sendromu) birlikte ortaya çıkar. Gastrik NET'lerin %5'ini oluşturur. Atrofik gastrit zemininde gelişen Tip 1 gastrik

NET'lerde olduğu gibi gastrin yüksekliğine bağlı ECL hücrelerin stimülasyonu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Tip 1 gastrik NETlere benzer şekilde multifokaldır (14).

MEN-1 ya da Zollinger –Ellison Sendromu atrofik gastrik ile ilişkisi olmayan Tip 3 kategorisindeki NET'ler sporadik NET'ler olarak kabul edilirler. Diğer gastrik NET'ler arasındaki oranı %20'dir ve agresiftirler. Tanı anında kliniğe başvuran hastaların %65'inde metastaz vardır (14, 15). Bu grup gastrik NET'lerde açlık gastrin düzeyi normal bulunmuştur. Tip 3 gastrik NET'lerin karsinoid sendrom ile ilişkili olma olasılığı yüksektir (14, 15).

Pankreas NET'leri tüm pankreatik neoplazmların %1-3'ünü oluşturur (16, 17). 0.5cm'in altında işlevsel olmayan pankreatik nöroendokrin mikroadenom hariç tüm pankreas NET'leri malingdir (18). Diğer Gİ-NET'lerin aksine, bu grup NET'ler aşırı hormon salgıladığı için klinik semptomlara neden olurlar (18). Bu nedenle, pankreas NET'ler, hormonal aşırı sekresyonun neden olduğu klinik semptomlara sebep olan fonksiyonel ve nonfonksiyonel tümörler olarak sınıflandırılabilir. Hormon sekresyonun sebep olduğu kliniğe bağlı olarak özel terimler kullanılmıştır (19). En sık insülinoma görülmekle birlikte, glukagonoma, gastrinoma, somatostatinoma, VIPoma ve PPoma fonksiyonel pankreatik NETlerin çeşitleri arasındadır (18). Fonksiyonel NET'ler arasında insülinomlar iyi huylu klinik davranış gösterirken, gastrinomlar, glukagonomalar ve somatostatinomalar agresif klinik davranış sergilerler (20). Bununla birlikte, insülin-immüno-pozitifliği olan NET'ler, klinik semptomlarına bakılmaksızın, gastrin-immüno-pozitifliği olanlardan daha iyi sağkalım gösterirler (21). Pankreatik NET'lerin çoğu sporadik olarak ortaya çıkarken, bazıları MEN1, von Hippel Lindau sendromu, tüberoskleroz ve nörofibromatoz Tip 1 gibi genetik sendromlarla ilişkilidir (22). Multiple insülinonoma ve gastrinoma MEN1 sendromu ile ilişkilidir (23). Multiple berrak hücreli NET'ler, von Hippel – Lindau sendromu ile ilişkilidir (24). Nörofibromatoz Tip 1 nadiren pankreatik somatostatinoma ile ilişkilidir (23).

2.1.3.2. Midgut

Duodenal ve jejunumun proksimal kısmında görülen NET'ler, gastrinomaoları, gangliositik paragangliomoları, pp üreten diğer tümörleri, somatostatin üreten NET'leri içerir. Jejunumun distal kısmı ve ileumda bulunan NET'ler, GLP ve PP/PYY üreten NET'leri ve serotonin üreten NET'leri içerir. İnce bağırsakta görülen NET'lerin sıklığı son on yılda görüntüleme yöntemlerinin artmasına bağlı olarak artmıştır (25). 2000'li yıllarda, daha öncelerde en sık kabul edilen ince bağırsak adenokanserlerinden daha fazla

sıklıkla görülmeye başladı (26). 6. ve 7. dekatta görülme sıklığı daha fazladır. Bu grup NET'ler intraepitelyal endokrin hücrelerden kaynaklanırken, apendiks NET'lerinin supepitelyal endokrin hücrelerden oluştuğu düşünülmektedir (27). Meckel divertikülünden de kaynaklanabilen ince bağırsak NET'leri en sık ileoçekal valfden 60cm gerisindeki ileumda konumlanır (25, 28). İnce bağırsak NET tanısı alan hastaların %25'inde başka bir odakta da NET'e rastlanır (29). NET'lerin bazıları semptom vermez, tetkikler esnasında insidental olarak teşhis konulur (30). Klinik bulgu veren hastaların yaklaşık %40'ında en sık semptom karın ağrısıdır (29). Spesifik bir karın ağrısı yoktur (31). Hastaların çoğu yıllarca irritabl bağırsak sendromu nedeniyle takip edilmiş olabilir. Hastaların %25'inde tümörün kitle etkisine bağlı obstriksiyon görülebilir (29). Karın ağrısı, mezenterik iskemiye ve/veya tümörün kitle etkisine bağlı olabilir (32). Radyolojik olarak ince bağırsakta dolma defekti ve dik angulasyon görüntüsü oluşturur. Bu sebeplerin yanında ağrı ayrıca fibrozise ya da vasküleritenin bozulmasına bağlı da görülebilir. Vasküleritenin bozulması vasküler invazyona veya büyük nodal metastaza bağlı olabilir. Serotonin vazospastik etkisi de vasküleritenin bozulmasında önemli bir etkindir (31). Karaciğer ve lenf noduna metastaz tümör boyutu 2cm altında olsa da nadir değildir (33). İnce bağırsak NET'i ve karaciğer metastazı varsa karsinoid sendrom meydana gelebilir (34).

Apendikte bulunan tümörler MANEC'leri, serotonin üreten NET'leri, goblet hücreli karsinoidleri, tübüler karsinoidleri ve GLP ve PP/PYY üreten NET'leri içerir. NET'in iyi diferansiye alt tipi apendikte en sık görülen tümördür. Her 300 apendektominin 1'inde insidental olarak keşfedilir. Apendektominin daha genç yaşlarda yapılmasından dolayı NET insidansı da 40-50 yaş civarında sık görülür. Ayrıca, kadınlarda daha sık görülür. Bunun sebebi ise kadınlarda pelvik cerrahiye bağlı apendektominin daha sık olmasına bağlanmıştır. Submukozal yerleşim gösterir. Distal 1/3'ünde bulunduğu için obstriksiyona neden olma olasılığı düşüktür (35-37). Çoğunlukla klinik bulgu vermez. Tümör çapı büyük ve bölgesel lenf nodlarının ötesinde bir metastaz var ise bulgu verebilir. Metastaz olasılığı tümör çapı ile doğru orantılı olmasına rağmen ince bağırsak NET'lerinden daha düşük oranda metastaz yapar. Karaciğer metastazı mevcut olan bireylerde karsinoid sendrom görülebilir (38).

2.1.3.3. Hindgut

Bu gruptaki tümörler genellikle metastaz yapmaz, yapsa dahi sekreatuar olmadığı için karsinoid sendroma yol açmazlar. Eğer semptom verecek olursa adenokarsinomlar

benzer şekilde ileus, kanama, bağırsak alışkanlıklarında değişiklikler gibi nonspesifik semptomlara yol açarlar (34, 39).

Kolorektal NET'ler, EC hücrelerini, seratonin üreten hücreleri, L hücreleri, GLP ve PP/PYY üreten NET'leri içerir (18). GLP ve PP/PYY üreten NETlerin malinite potansiyeli belirsiz olmasına rağmen, diğerleri malign karakter göstermektedir. Aynı zamanda L hücre tipleri için tanı kriterleri belirlenememiştir (18). Bu nedenle, borderline tümörleri malinden ayırt etmede tutarsızlık vardır. L hücre tipindeki belirsizliğe bağlı olarak, L hücresi markörlerinin (GLP, PP ve PYY) tümör boyutu ve immünofenotipi, borderline maligniteleri tanımlamak için kullanılır (18). L hücre dışı immünofenotip ve tümör boyutunun 1cm büyük olan grup agresif ve kötü prognoz ile seyreder (40).

Kolon NET'ler 7. Dekatta karın ağrısı, ishal, kilo kaybı, iştahsızlık şikayetleri üzerine yapılan tetkiklerde tespit edilir (41). Genellikle klinik bulgu vermez. Alberta Kanseri Kayıt Sistemine göre karsinoid sendrom görülme olasılığı 36 hastada 1'dir (42). En sık sağ kolonda, sıklıkla çekumda rastlanır. Tanı sırasında tümör çapı 5cm ve yaklaşık 2/3'ünde uzak metastaz ya da lenf nodu metastazı mevcuttur (43). Rektal NET'ler çoğunlukla bulgu vermediğinden başka bir nedenle yapılan kolonoskopi sonucunda teşhis edilir (44). En sık 6. dekatta tanı alır ama genelde hormon salgılamadığı için bulgu vermez (45). Eğer, bulgu verecek olursa, kitle etkisine bağlı obstrüksiyon, kanama, karın ağrısı gibi spesifik olmayan bulgular ile polikliniğe başvurulur. Hastaların %75-85'i tanı anında metastatik değildir (41). Aynı zamanda metastaz olasılığı tümör çapı ile doğru orantılıdır. Tümör çapı 1cm altında ise nadiren metastaz yapar (46). Tümör çapı 1 ile 1.9cm aralığında olan NET'lerin karaciğer metastaz olasılığı %6'dır. Ancak tümör çapı 2cm'i geçerse, bu oran %24'e yükselir (47).

2.1.3.4. Karsinoid sendrom

Akciğer ve gastrointestinal sistemde bulunan NET'lerin salgıladıkları prostoglandin polipeptit ve biyolojik aminlerin yol açtığı semptomların oluşturduğu kliniğe karsinoid sendrom adı verilir (48). Ancak hangi salgının hangi semptomu neden olduğu belirsizdir.

Genellikle karaciğer metastazı olan olgularda sık görülür. Bazen lokalize hastalıkta da görülebilir. Ancak bu çok beklenen bir durum değildir. Portal dolaşıma katılan NET tarafından sentezlenen ürünler karaciğer tarafından etkisiz hale getirilirler. Karaciğere metastaz yapan NET'lerin karsinoid sendroma yol açmasının sebebi salgılanan ürünlerin portal dolaşıma katılmadan sistemik dolaşıma katılmasıdır (49).

Genellikle midgut kökenli NET'lerin metastazı sonucunda ortaya çıkar ama bireysel olarak farklılıklar gösterebilir (50). Karsinoid sendrom daha az sıklıkla foregut ve hindgut embriyolojik kökenli NET'lerden de ortaya çıkabilir (51). Gastrik NET'ler bazen atipik karsinoid sendroma yol açabilir. Pankreasda ortaya çıkan NET'lerin yaklaşık %1'i karsinoid sendroma yol açabilir.

Patofizyolojisine gelince, gastrointestinal sisteme ait NET'ler 40 tane ürün salgılar. İçlerinde en önemlileri serotonin, kallikrein, taşikinin, histamin ve prostaglandillerdir.

Karsinoid sendrom hastalarının çoğunda triptofan metabolizması değişmiştir. Sağlıklı bireylerde triptofanın %1'i seratonine dönüşürken karsinoid sendromlu hastalarda bu değer %70'e kadar yükselmektedir (52). Seratoninin metabolizma ürünü 5-HIAA'dır. Foregut kökenli NET'ler 5 hidroksi triptofandan serotonin oluşumunda görev alan aromatik aminoasit dekarboksilasyon enziminden yoksun olduğu için seratoninden 5 hidroksi triptofan ve histamin oluşur. Hindguttan köken alan NET'ler ise nadiren bioaktif salgı ürettiği için metastatik olsa dahi hormonal kliniğe yol açmaz (50). Triptofanın serotonin sentezinde kullanılması niasin eksikliğine yol açabilir. Niasin eksikliğinde de pullu deri, stomatit, glossit gibi pellegra benzeri bulgular ortaya çıkar (53). Serotonin üretimi bağırsak sekresyonunu ve motilitesini uyardığı için ishale sebep olan en olası nedendir (54). Serotonin fibrogenezisi uyardığı için karsinoid sendromda periton ve kardiyak valvüler fibrozis ortaya çıkabilir (55). Serotonin flashing sebebi değildir. Diğer mediatörlerden histamin, prostoglandin, taşikinin, p maddesi flushing neden olabilirler (56).

Mideden köken alan NET'ler kızarma ve kaşıntıya sebep olan histamin üretebilirler. Bu kliniğe sahip hastaların h1 ve h2 resetör antagonistine klinik yanıt vermesi bu durumu destekleyen bilgidir (57).

Bazı NET'ler kininojenlerden kinini ayıran protein olan kallikrein üretir. Bu reaksiyon sonucunda kısa yarı ömürlü, bağırsak mobilitesini ve vasküler geçirgenliği arttıran bradikinin üretilir (58).

Prostoglandin e ve f barsak hareketlerini ve salgısını arttırır. Karsinoid sendromda serumdaki seviyesi normalden yüksek olmasına rağmen semptomları tam açıklayamamaktadır (59).

Substans P, nörokinin A, nöropeptid K taşikinin olarak adlandırılırlar. Serum düzeylerinde normalden fazla artış yüzde kızarma ve ishal kliniğine yol açabilir (60).

2.1.3.4.1. Klinik Özellikler

Epizodlar halinde gelen flushing karsinoid sendromun en önemli özelliklerinden biridir. Karsinoid sendromlu hastaların %85'inde klinik olarak flushing vardır. Midgut NET'lerinde aniden başlar, 30 saniyeden 30 dakikaya kadar sürebilir. Yüz, boyun, üst göğüs bölgesinde, açık mor, kırmızı renk değişikliği olur ve hafif yanma bu renk değişimine eşlik eder. Şiddetli flushing hipotansiyon ve taşikardi eşlik edebilir. Hastalıkla geçen süre ilerledikçe ataklar daha uzun sürebilir ve daha sık görülür. Flushing çoğu durumda kendiliğinden ortaya çıksa bile, yemek yemek, alkol almak, dışkılama, anestezi, duygusal stres aktive edebilir (61). Anestezi esnasında hipotansif ataklar saatlerce sürebilir. Bu durumu önlemek için anestezi öncesi oktreotid ile premedikasyon yapılabilir (62).

Akne rozeada görülen mor renkli döküntüler (venöz telenjektazi) karsinoid sendromda da geç dönemlerde görülebilir. Vazodilatasyon sonucu genellikle burun, üst dudak ve malar bölgede ortaya çıkar (63).

Karsinoid sendromu olan hastaların %80'inde ishal görülür ve kilo kaybına sebep olan nedenlerin başında gelir. İshal sulu ve kansızdır, ve günde birkaç kezden 30 kereye çıkan sıklıkla görülebilir. İshale kramp tarzı karın ağrısı eşlik edebilir. Karın ağrısı mezenterde fibrozis gelişmesine veya ileusa bağlı da olabilir. İshal, flushing ataklarından bağımsızdır. Bağırsak transit zamanı çok kısadır (64).

Karsinoid sendromunda görülen flushing atakları esnasında brosnkospazma bağlı olarak %10 ile %20 oranında wheezing duyulur. Astım ile karıştırılır ve beta-agonist tedavisi verilirse hastalarda vazodilatasyonu tetikleyebilir (65).

Karsinoid sendromun kalp tutulumunda fibröz birikintilerin oluşturduğu plaklar görülür. En sık kapakçıklarda, kalp odacıklarında, bazen de pulmoner arter ve aortun intimasında görülür. Karsinoid sendromda, akciğerler salgılanan hormonları inaktive ettiği için kalbin genelde sağ tarafı tutulur. Eğer hastada aşırı düzeyde hormon salgılanmışsa veya patent foramen ovale gibi kalbinde defekt varsa, sol kalp de etkilenebilir (66).

Daha öncede belirtildiği gibi tritofan metabolizması serotonin tarafına kaydığı için hastada niasin eksikliği görülür. Bu durumda da pellagra benzeri bulgulara yol açabilir (53). Protein sentezindeki azalma nedeniyle kas zaafiyeti görülebilir. Mezenterik fibrozisin yanında daha geniş çaplı fibrozise de yol açabilir. Ayrıca, üriner sistemde tıkanıklığa neden olabilir (67).

2.1.4. Nöroendokrin tümörlerin derecelendirilmesi

Nöroendokrin tümörlerin derecelendirilmesinde zaman içerisinde birçok isimlendirme ve gradlama sistemi kullanılmıştır. İlk olarak, 1980 yılında WHO karsinoid ve psödötümör lezyonlar olarak isimlendirmiştir (18). İyi diferansiye NET, tümör çapı, mitotik indeks büyüme hızı, lenfovasküler ve perinöral invazyon olup olmamasına göre gruplara ayrılmıştır (68). Bu grup NET'ler lokal invazif iken, zayıf diferansiye NET'ler yaygın invazif ve yüksek mitotik indekse sahiptir (68).

2010 yılında WHO gastrointestinal sisteme ait olan tüm NET'leri malin tümör olarak gruplandırmıştır (19). Ancak, salgı ürünü GLP (glikogan like peptit) ve pankreatik polietiti PY / PYY olup benign olarak bilinen gangliositik paragangliomalar ve bordirline sınıfta yer alan karsinoidler hariçtir. 2010 yılında WHO aynı zamanda tümörün nerden köken aldığına ve boyutu göz önünde bulundurmaksızın mitotik indeks ve Ki-67 oranı ele alınarak G1 ve G2 nöroendokrin karsinom olarak gruplandırmıştır. Mix adenonöroendokrin karsinomu (MANEC'ler) oluşturan komponentler olan adenokarsinom ve NET'in oranı en az %30 olmalıdır. NET G1'in mitotik indeksi 2/hpf'den az ve Ki-67 indeksi %3'den azdır. NET G2'in mitotik indeksi ise 2-20/hpf arası olup Ki-67 indeksi %3-20 arasındadır. Nöroendokrin karsinomların mitotik indeksi 20'den büyük ve Ki-67 indeksi de %20'den fazladır (19).

Mitotik indeksi değerlendirmek için en az 50hf alan sayılmalı ve Ki-67 indeksini değerlendirmek için en az 500-2000 hücre bakılmalıdır (69). Bazı tümörlerde mitotik indeks ile Ki-67 arasında tutarsızlık görülebilir. Böyle durumlarda en yüksek olan değer baz alınmalıdır (70). Mitotik indeks ve Ki-67 indeksi, klinik davranış ve prognoz ile ilişkilendirilmiştir (71). Genel olarak Ki-67 indeksi, mitotik indeksden daha yüksek ölçülür, çünkü mitotik indeks cerrahi ve doku fiksasyon işlemi esnasında azalma gösterebilir (72). Ki-67 indeksi farklı boyama yöntemlerinden, farklı antikor kolonlarının kullanılmasından, tümör/hücre yoğunluğunun değişmesinden, değerlendiren kişiye göre farklılık gösterebilir. Ki-67 indeksinin değerlendirilmesi kabaca göz tahmininden ibarettir (72). Bu yüzden G1 NET'leri G2'den ayırt etmek için kullanılmaz (73). Bu yanlış duruma düşmemek için manuel sayım ve dijital görüntüleme yöntemlerinden yardım alınabilir (74). Ki-67 indeksinin değerlendirmesinde görüntülenen alanların manuel sayımı maliyet yönünden uygun ve kolay bir yöntemdir (75). Pankreasın nöroendokrin karsinomları iyi ve kötü tümör bileşenlerinden oluşur. İyi diferansiye tümörlerde Ki-67 oranı %55'in altındadır. Bu grup tümörlere platin bazlı rejim etki göstermez, diğer taraftan kötü

diferansiye tümörlerde Ki-67 indeksleri %55' in üzerinde olup platin bazlı rejime iyi cevap verirler (76).

Derecesi G2 ile uyumlu G3 NET'ler (mitotik indeksi G2 ile uyumlu ama Ki-67 indeksi G3 ile uyumlu), ve G3 NET'ler (mitotik indeksi ve Ki-67 indeksi G3 ile uyumlu) arasında yaşam süresi açısından önemli farklılık vardır (77). Bu yüzden, WHO 2017 yılında G3 NET'leri, Ki-67 indeksinin, ve Ki-67 indeksi ile mitotik indeks arasındaki uyum bazalinde, iyi diferansiye ve kötü diferansiye G3 NET'ler olarak ayırmıştır.

Tablo 2.2. WHO 2019 Sınıflama ve Derecelendirilmesi

Terminoloji	Sınıflama	Grad	Mitotik Oran (mitoz / 2 mm ²)	Ki-67 indeksi
NET, G1	İyi diferansiye	Düşük	<2	<%3
NET, G2	İyi diferansiye	Orta	2-20	%3-20
NET, G3	İyi diferansiye	Yüksek	> 20	>%20
NEK, Küçük hücreli	Kötü diferansiye	Yüksek	> 20	>%20
NEK, Büyük hücreli	Kötü diferansiye	Yüksek	> 20	>%20
MİNEN	İyi ya da kötü diferansiye	Değişken	Değişken	Değişken

NET: Nöroendokrin tümör, G:Grad, NEK: Nöroendokrin karsinom

Bununla birlikte, iyi ve kötü diferansiye NET'leri birbirinden ayırmak morfolojik olarak zordur çünkü kesin bir Ki-67 indeksi yoktur (78). İyi diferansiye NETlerde daxx ve atrx kaybı spesifikken, kötü diferansiye NET'lerde ise Rb kaybı ve anormal Tp53 iyi bir belirteçtir (78). Son olarak, WHO 2019 NET'leri üç dereceye (G1, G2, G3) ayırmıştır. Nöroendokrin karsinomlar artık yüksek dereceli oldukları kabul edildikleri için derecelendirilmemekte, ancak küçük ve büyük hücreli tiplere ayrılmaya devam etmektedirler (Tablo 2.2).

2.1.5. Epidemiyoloji

Yapılan çalışmalar göz önüne alındığında NET'lerin insidansı son 15 yılda %60 gibi bir oranla progresif olarak artmaktadır. Ancak bu durumun gerçek bir artış mı yoksa gelişmiş tanı yöntemlerine bağlı farkındalığın artmasına mı ilişkili olduğu belirsizdir (8). NET'ler konusundaki epidemiyolojik çalışmalar çok çeşitli veri kaynakları ve sınıflandırma sistemleri kullanıldığı için gelişmiştir. Ancak NET'lerle alakalı veriler ulusal kanser kayıtlarında mevcut olduğu için sadece kötü huylu olanları ön plana çıkmaktadır. Bu da mevcut verilerin yanlılığını göstermektedir.

SEER ve Norveç Kanser Kayıt Defteri (NRC) kullanılarak yapılan araştırma sonuçlarına göre, ABD'de beyaz ve siyahi popülasyonlar arasındaki insidans oranlarının sırasıyla %37 ve %40 arttığı görülmüştür. Norveç nüfusunda NET artışı %73 olarak saptanmış olup, bu verilere 1993-1997 ve 2000-2004 yılları arasında yapılan çalışmalar sonucunda varılmıştır. Yine yapılan farklı bir çalışmada Kanada'da NET'lerin 1994'ten 2009'a kadar 2,36 kat arttığı görülmüştür. Bu insidans artışının olası nedeni daha önce de bahsedildiği gibi düzenli veri toplanmasından kaynaklandığı tahmin edilmektedir (3, 8, 79).

Yer ve cinsiyet arasındaki korelasyon incelendiğinde, bazı verilerdeki küçük değişiklikler haricinde kadın-erkek arasında anlamlı fark bulunmamıştır (80, 81). Tüm karsinoidler dahil olmak üzere birçok araştırmada cinsiyet dağılımı eşittir ancak NET'lerde erkek insidansının fazla olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur. Çok az çalışma etnik kökene göre NET insidansını karşılaştırmıştır. Örneğin, Kafkas-Amerikalılara kıyasla, Afrikalı-Amerikalıların NET insidansının anlamlı oranda daha yüksek olduğu görülmüştür (82). Bir diğer çalışmada NET'lerin Avrupa, Amerika ve Asya kökenli insanlar arasında orijin aldığı yere göre de farklılık izlenmiştir (83). Asyalılar, Afrikalı-Amerikalılardan daha düşük insidans göstermesi etnik kökenin ilişkili olabileceğinin düşündürmüştü, ancak Asyada yaşayan Asyalılar ile Amerika'da yaşayan Asyalılar karşılaştırıldığında, Amerika'daki insidans daha yüksek çıkmıştır. Bu da çevresel faktörlerin de önemli olduğunu göstermiştir.

NET'lerin histolojik alt tiplerinin sınıflandırılmaları arasında en belirgin ayrım iyi diferansiye ve kötü diferansiye olarak ayrılmasıdır. Bu ayrım hem prognozda hem de tedavi rejiminde farklılık olduğunu gösterir. Ki-67 indeksi mevcut veri tabanlarının %50'sinde belirsizdir. EURO CARE verileri az diferansiye NET'leri İngiltere'de %30, Doğu Avrupa'da %25, Batı Avrupa'da %15 ve Kuzey Avrupa'da %3,4 olarak tespit

etmiştir (84, 85). Korse ve ark., (2) yaptığı çalışmada insidanstaki artışın sebebinin daha önce büyük hücreli karsinom ve farklılaşmamış karsinom diye adlandırılan sınıfın, yeni sınıflandırılmada nöroendokrin tümörlerin alt grubuna dahil edilmesinden kaynaklandığını öne sürmüşlerdir.

Tsai ve ark., (86) NET insidansının farklı topluluklarda ortaya çıktığı en sık bölgenin değişkenlik gösterdiğini ifade etmiştir. Tayvan'da rektum NET'leri ince bağırsak NET'lerinden oran olarak azdır. Bu sonuç, Tsikitis ve ark., (3) yaptığı çalışmadaki Asya Pasifik Adalı Amerikalıların oranları ile benzerdir. Kafkas ırkında rektal karsinoid insidansı %12'den az olarak görülür ama Afrikalı-Amerikalılar'da bu oran daha yüksektir (8). Ancak kesin olarak genetik olduğunun söylenmesi için Afrika'da kapsamlı verilerin olması gerekmektedir (8).

Daha öncede bahsedildiği gibi insidanstaki gerçek artışın artan farkındalıktan ve tanı yöntemlerindeki hassasiyet kaynaklandığı düşünülmektedir (3, 8, 79). Tarama yöntemlerindeki artış sayesinde pankreastaki 2cm altındaki tümörlerin keşfi pankreas NET insidansında %700'lük artışa sebep olmuştur (87). Ama eğer NET olgu sayısındaki artış sadece tanı yöntemlerindeki artıştan kaynaklansaydı, aynı tanı yöntemi kullanılarak tespit edilen NET'lerin aynı oranda artması gerekirdi. Oysa, Korse ve ark., (2) yaptığı çalışmada rektum ve kalın bağırsaktaki artışa rağmen sigmoid kolonda artış izlenmemiştir. Gerçek artış olduğunu gösteren iki olası durum vardır. Bunlar, semptom vermeden ortaya çıkmayacak metastatik tümör oranlarındaki azalma ve iyi huylu tümörlerin tespitindeki artıştır. Bu hipotez çürütülebilir. Eğer böyle bir durum olsaydı ölüm insidansının sabit kalması gerekirdi ama artış olduğunu gösteren veriler mevcuttur (88). Diğer olası durum ise daha önce farklı patolojik alt grup olarak sınıflandırılan tümörlerin artık NET alt grubunda sınıflandırılmasıdır. Ama böyle olsa bile insidansta bu kadar artışa sebep olabileceği düşünülmemektedir.

Ulusal Kanser Enstitüsü'nün (NCI) verileri kullanarak Mocellin ve ark., (18) yaptığı çalışmada gastrointestinal NET'lerin tüm gastrointestinal tümörlerin %5'ini oluşturduğu verisine ulaşılmıştır. NET'lerin düşük insidans oranının olmasına rağmen yüksek prevelans oranı göstermesi NET'lerin yavaş ilerleyen iyi prognoza sahip tümörler olmasından kaynaklanmaktadır (89).

NET'ler genelde nadiren ortaya çıkar, bazen genetik hastalıklarla beraber görülebilir. Bu hastalıklar tüberoskleroz, von hippellindau, nörofibrinomatosis (MEN-1), MEN-2 olabilir. MEN-2A ilişkili olan gen RET proto-onkogendir (90-92). Jiao ve ark., (93) pankreatik NET'lerin %15'nin mTOR yoluyla alakalı olduğunu bulmuştur. mTOR

yolağı ile ilişkili olan tümörlerde bu yolağı inhibe eden ilaçlar kullanılabilir. NET'lerin damarlanma miktarı fazladır, bu da bir başka tedavi seçeneği olarak VEGF inhibisyonunun yapılabileceğini gösterir (94). Hipoksiyle indüklenen faktörü (HIF) aktiveştiren VHL gen ekspresyonunun kaybı pankreatik NET'lerin oluşmasında bir nedendir.

2.2. Tanı

Gİ-NET'lerin tanısı, klinik, patoloji ve konvansiyonel ya da fonksiyonel görüntülemeye dayanır (95). Karsinoid sendromun kliniği ile başvuran hastaların 24 saatlik idrarında serotonin metabolizma ürünü 5 hidroksiindolasetik asit ölçümü yapılmalıdır (96). Son zamanlarda, plazmadaki 5-HIAA testinin, 24 saatlik idrar 5-HIAA ölçümüne eşdeğer doğrulukta olduğu bildirilmiştir (97). Eğer pankreatik NET'lerde şüpheli hormon sendromu söz konusu ise hormon testine tabi tutulmalıdır (95). Yüksek hormon seviyesi mevcutsa takipte kullanılabilir, nüksü tespit etmede yarar sağlar. Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri Gİ-NET'lerin yeri ve kapsamının değerlendirilmesinde önemli rol oynamaktadır (95). BT veya MR taramaları kullanılarak yapılan kesitsel görüntüleme batin ve pelvik bölgedeki NET'leri görüntülemek için avantaj sağlar (95). Kılavuzlar, karaciğer metastazlarının optimal değerlendirmesi için 3 fazlı BT taramaları önermektedir (98). Bununla birlikte, metastatik gastrointestinal NET'leri olan 64 hastadan oluşan bir seride, MR, küçük karaciğer metastazlarının saptanması için BT'den daha sentitif kabul edilmiştir (99). Gadoksetate kontrastı, 1cm'den küçük karaciğer metastazını saptamak amacıyla kullanılabilir (100). NET hastaları için fonksiyonel görüntüleme çalışmaları öncelikle tümörün SSTR ekspresyonuna dayanmaktadır ve indiyum-111 (^{111}In) pentetreotid SSTR sintigrafisi (SRS) (OctreoScan) kullanılarak yapılmıştır (95). Son yıllarda, galyum-68 (^{68}Ga) Otdotatate PET/BT taraması, yüksek duyarlılığı, azaltılmış radyasyona maruziyeti ve hasta konforu nedeniyle SSTR görüntüleme yerine tercih edilen yöntem olarak gündemdedir (95). ^{68}Ga -Dotatate PET/BT görüntüleme, tanı anında evreleme, küçük lenf nodu veya kemik metastazlarının saptanması ve primer odağın tanımlanması için yararlıdır (95).

Bilinen veya şüphelenilen NET'leri olan 131 hasta çalışmasında, ^{68}Ga -Dotatate PET/BT, toplam lezyonların %95'ini saptamıştır. Bununla birlikte, kesitsel görüntüleme ile %45'i ve OctreoScan ile %31'i tespit edilmiştir. Özellikle, ^{68}Ga -Dotatate PET/BT, OctreoScan ve konvansiyonel görüntüleme ile kemik metastazları için tespit oranı sırasıyla %95, %15 ve %12'dir ($p < .001$) (101). Genel olarak, ^{68}Ga -Dotatate PET/ BT'nin

duyarlılıkları %94'ten, özgüllüğü ise %92'den fazladır (102). Menenjiyom, Hodgkin dışı lenfoma, meme kanseri, papiller tiroid kanseri ve tiroid adenomunda yüksek düzeyde ⁶⁸Ga uptake gözlenebilir (103). SRS veya ⁶⁸Ga -PET/BT ile radyoaktif alım seviyeleri, SSTR ekspresyonunun derecesi ve peptit reseptörü radyonüklid tedavisine (PRRT) yanıt ile ilişkilidir. Ancak soğuk somatostatin analoglarına (SSA'lar) yanıt için kullanımı hala tartışılmaktadır (104, 105). Yüksek proliferatif aktiviteleri ve SSTR'lerin düşük ekspresyonu göz önüne alındığında, kötü diferansiye NET'ler genellikle ¹⁸F-florodeoksiglukoz PET/BT ile görüntülenir. İyi diferansiye NET'lerde ¹⁸F-florodeoksiglukoz PET uptake'i prognoz ile negatif korelasyon gösterebilir. Ancak, bu görüntüleme yönteminin rutin olarak kullanılması önerilmemektedir (106, 107).

2.3. Tedavi

2.3.1. Lokalize Tümörlerin Tedavisi

Cerrahi yöntem, lokal Gİ-NET'lerin tedavisi için temeldir. Semptomatik, orta ile yüksek dereceli veya 2cm'den büyük pNET'leri olan hastalar, Whipple rezeksiyonu veya distal pankreatektomi/splenektomi gibi resmi onkolojik cerrahiye tabi tutulmalıdır. Enükleasyon, küçük, lokalize pNET'leri için alternatif bir seçeneği temsil eder, ancak lenfadenektomi ve rezeksiyon sınırlarının temizlenmesi açısından onkolojik yeterliliğe sahip olmayabilir (108). Küçük (<2cm), düşük dereceli, işlevsiz, tesadüfen saptanan pNET'lerin tedavisi halen tartışmalıdır (105). Her ne kadar bazı merkezler, olası malign tümör davranışı riskine dayanarak cerrahi olarak uygun tüm hastalar için rezeksiyonu savunsa da diğerleri zaman içinde çok az ilerleme olasılığı göz önüne alındığında sürveyansı savunurlar (105). ENETS kılavuzları, 2cm'den daha küçük pNETleri olan hastalar için bir seçenek olarak “bekle ve izle” yaklaşımı sunar (109).

MEN1 sendromlu hastalar arasında, kılavuzlar, genellikle hızlı büyüyen, çapı 2cm'den büyük veya hormonal olarak fonksiyonel olan ve kontrolsüz semptomlara neden olan tümörlerin rezeksiyonunu önerir (105). Bu sendromdaki cerrahi kararlar, pankreas nöroendokrin neoplazisinin multiple özelliğinden dolayı karmaşıktır (110). Orta bağırsak NET'leri için cerrahi yaklaşım öncelikle tümör konumuna bağlıdır (105). Kısmi ince bağırsak rezeksiyonları genellikle jejunal veya proksimal ileal tümörler için yapılırken, sağ hemikolektomi ileoçekal kapakta veya yakınında meydana gelen tümörler için endikedir. Multifokal tümörlerin yüksek sıklığı nedeniyle (vakaların yaklaşık %25'i) cerrahi prosedür sırasında tüm bağırsak palpe edilmelidir. Lenf nodu örneklemesi için

ilgili ince bağırsak mezenterinin rezeksiyonu önerilir. Evre IV ince bağırsak NET'leri olan hastalarda lokasyon cerrahisi ihtiyacına ilişkin bazı tartışmalar halen vardır (105). Abdominal semptomları olmayan, uzak metastazları olan 363 ince bağırsak NET'li hastanın yakın tarihli bir analizinde (111), profilaktik ön bağırsak cerrahisi, gecikmiş cerrahi veya cerrahi olmayanlara kıyasla sağkalım avantajı sağlamamıştır. Semptomlar (ağrı, kanama, aralıklı barsak tıkanıklığı) yaşayan veya bu semptomları yaşayacak kadar hayatta kalabilecek hastalar için primer tümör rezeksiyonu önerilebilir (112). Genel bir kural olarak, 1cm'den küçük apendiks NET'leri için basit apendektomi yeterli kabul edilebilirken, 2cm'den büyük tümörler için sağ hemikolektomi ile tamamlanması tavsiye edilir (105). Hemikolektomi, önemli mezoappendik invazyon, apendiks bazalinde tümör varlığında ve orta büyüklükte (1-2cm) tümörü olan hastalarda da düşünülmelidir (113, 114). Çapı 2cm'den küçük rektal NET'ler endoskopik rezeksiyon veya transanal eksizyon ile tedavi edilebilir. Daha büyük rektal tümörler için low anterior rezeksiyon veya lenf nodu örneklemeli abdominoperineal rezeksiyon yapılmalıdır. Kısmi kolektomi genellikle kolon NET'leri için endikedir (115-117).

2.3.2. İleri Tümörlerin Tedavisi

Son yıllarda, metastatik Gİ-NET'ler için terapötik tedavi önemli ölçüde genişlemiştir. Tümör ve sendrom kontrolü için yeni sistemik tedavilerin, ilerlemeyi geciktirdiği ve hormon salgılanmasıyla ilişkili semptomları azalttığı gösterilmiştir. Karaciğer yönelimli tedavi aynı zamanda hepatik baskın tümörü olan hastalar için önemli bir tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir.

2.3.2.1. Hormonal Belirtilerin Azaltılması

2.3.2.1.1. Somatostatin analogları

İnsan hormonu somatostatin ilk olarak 1973'te izole edildi ve büyüme hormonunun hipotalamik inhibitörü olarak tanımlandı. Daha sonra, somatostatinin, ekzokrin, endokrin, parakrin ve otokrin inhibe edici etkileri nedeniyle yaygın bir endokrin inhibitör olduğu ortaya çıkmıştır. Somatostatinin sindirim sistemindeki eylemleri arasında bağırsak hareketliliğinin inhibisyonu, mezenterik kan akışının azaltılması, safra kesesi kasılmasının ve bağırsak emiliminin inhibisyonu ve serotonin, gastrin ve kolesistokinin dahil olmak üzere hormon salgılanmasının baskılanmasında rol alır. Doğal insan somatostatinin klinik kullanımı yaklaşık 2 dakikalık, kısa yarı ömrü ile sınırlıdır.

Somatostatinin farmakokinetiğini uzun süreli salınım olarak geliştirildi (118). SSAs oktreotid ve lanreotid, SSTR2'ye yüksek afinite ve SSTR5'e orta afinite ile bağlanan benzer bir farmakodinamik profil gösterir. Bir çalışmada (119), karsinoid sendromlu 25 hastada günde 3 kez 150 µg oktreotidi değerlendirmiş ve hastaların %88'inde flushing ve ishali hafiflettiğini ve %72'sinde 5-HIAA seviyesinin önemli oranda azaldığını bildirmiştir. Daha sonraki birçok çalışmada, oktreotid veya lanreotid ile benzer semptom kontrol oranları bildirilmiştir, ve karsinoid sendromlu 33 hastada iki SSA'yı karşılaştıran bir çapraz çalışma, oktreotid ve lanreotid arasında semptom kontrolü ve yaşam kalitesinde iyileşme açısından anlamlı bir farklılık göstermemiştir (120).

Karsinoid sendromlu hastaların randomize bir faz 3 denemesinde (121), her 8 saatte bir salınan cilt altı oktreotid ile, ayda 10, 20 veya 30 mg'lık dozlarda uzun salımlı (LAR) oktreotid karşılaştırdı. Kas içi LAR formülasyonunun en az cilt altı oktreotid kadar etkili olduğu görüldü. Karsinoid kriz, serotonin ve diğer vazoaaktif maddelerin dolaşımında akut salınımindan kaynaklanan dolaşım kollapsıdır. Tipik olarak, karsinoid kriz intraoperatif bir acil durumdur, çünkü genel anestezi, epinefrin ve tümörlerin fiziksel manipülasyonunu yaygın bir tetikleyicidir. Bilinen karsinoid sendromlu hastalar ameliyattan önce, işlemde 1 veya 2 saat önce subkutan veya intravenöz olarak 250 ila 500 µg ek oktreotid dozu almalıdır (122). Karsinoid kriz ortamında ortaya çıkan hipotansiyon, semptomların kontrolü sağlanana kadar 1mg'a kadar bolus intravenöz oktreotid dozları ve bolus dozundan sonra saatte 50 ila 200 µg'de sürekli intravenöz oktreotid infüzyonu ile yönetilebilir (123).

Son zamanlarda karsinoid kriz tedavisinde profilaktik oktreotidin rolü sorgulandı, çünkü ameliyat öncesi oktreotid bolus veya sürekli oktreotid infüzyonu alan ve almayan hastalarda intraoperatif komplikasyon oranları benzer olarak bildirildi (124). Bununla birlikte, ENETS kılavuzları karsinoid sendromlu hastalarda perioperatif oktreotid profilaksisini önermektedir (125, 126). Hem oktreotid hem de lanreotid, fonksiyonel pNET'lerle ilişkili hormonal semptomları kontrol etmede rol oynar. Özellikle, SSA tedavisi VIPoma hastalarının %90'ında semptomları önemli ölçüde iyileştirmiştir ve glukagonomalı hastalarda nekrolitik migratuar eritemin kontrolü için benzer başarı oranları göstermiştir. SSA'lar gastrinoma hastalarında semptomları hafifletmede de etkilidir, ancak yüksek doz proton pompası inhibitörleri mide asidi aşırı üretiminin kontrolünde daha da önemli olabilir. İnsülinomalı hastalar, muhtemelen bu tümörlerin SSTR2'nin düşük ekspresyonu nedeniyle SSA'lara zayıf yanıt verir. SSA ile tedavi gören insülinoma hastalarında hipogliseminin alevlenmesi de gözlenmiştir. Bu durum,

glukagonunun inhibisyonuna bağlanmıştır (118). Kısa, etkili oktreotidin ek dozlanması semptomları kontrol etmeye yarar. SSA'ların yan etkileri genellikle hafiftir ve bulantı, ishal, steatore ve şişkinliği içerir. Uzun süreli SSA uygulaması safra kesesi kasılması üzerindeki önleyici etkiler nedeniyle safra taşı ve safra çamuru oluşumunda artışa neden olabilir (118). Başka bir nedenden dolayı ameliyat söz konusu olduğunda uzun süreli SSA tedavisi alması muhtemel hastalara profilaktik kolesistektomi önerilmelidir.

2.3.2.1.2. Telotristat etil

Telotristat etil, triptofanın serotonine dönüştürülmesinde hız sınırlayıcı enzim olan triptofan hidroksilazın bir inhibitörüdür. Telotristat çift kör, plasebo kontrollü faz 3 TELESTAR çalışmasında araştırılmıştır (127). Bu 3 kollu çalışma, 12 haftalık bir süre boyunca plaseboya karşı 250 veya 500 mg telotristat verilerak SSA tedavisine rağmen günde 4 veya daha fazla bağırsak hareketi yaşayan 135 hastayı randomize etmiştir. Telotristat (SSA ile kombine) ile tedavi, ortalama günlük bağırsak hareketi sayısında plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, telotristat kollarındaki hastalarda, 5-HIAA üriner düzeylerindeki ortalama düşüşler, plasebo alanlara göre anlamlı derecede daha yüksek gözlenmiştir. Telotristatın tolere edilebilirlik profilini, tedavinin ana yan etkileri olan hafif bulantı ve hepatik enzim yükselmeleri oluşturmuştur. Metastatik NET ve ishali olan bir hastayı değerlendirirken, pankreas ekzokrin yetmezliği (genellikle SSA'ların neden olduğu), safra tuzu malabsorpsiyonu (ileoektomi nedeniyle) veya kısa bağırsak sendromu gibi diğer potansiyel etiyolojileri de dikkate almak önemlidir. Bunlar diğer antidiyareik önlemlere yanıt verebilir.

2.3.3. Tümör Büyümesinin İnhibisyonu

2.3.3.1. Somatostatin analogları

Birden fazla retrospektif ve faz 2 çalışması Gİ-NET'leri olan hastalarda SSA'nın antitümör etkilerini araştırmıştır. Objektif radyografik yanıt oranları düşük olmasına rağmen (genellikle <%5), hastaların yaklaşık %40 ile %60'ında hastalık stabilizasyonu gözlenmiştir (118). Bu temelde, çift kör, plasebo kontrollü, faz 3 PROMID çalışması, iyi diferansiye, ileri midgut NET'leri olan 85 hastayı her 4 haftada bir 30 mg oktreotid LAR veya plasebo almak üzere randomize etmiştir. Deney, deney kolunda plasebo koluna göre medyan süresinde 6 aydan 14.3 aya kadar istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme

olduğunu göstermiştir. Plasebo kullanan hastaların çoğunun oktreotide geçmesi, genel sağkalım (OS) ile ilgili güvenilir sonuçları engellemiştir (128). Çift kör, plasebo kontrollü, faz 3 CLARINET çalışması, OctreoScan pozitif, hormonal olarak işlevsiz Ki-67 indeksi %10'dan az olan Gİ-NET'leri, 4 haftada bir 120 mg lanreotid veya plasebo verilmiştir. Randomizasyondan önce progresyon durumunu belgelemek için 3 ila 6 aylık bir gözlem aşaması gerekliydi ve kayıtlı hastaların %96'sında radyolojik olarak stabil hastalık tespit edilmiştir. 24 aylık bir medyan çalışma, lanreotid, plaseboyla karşılaştırıldığında progresyonsuz sağkalımın (PFS) uzaması ile ilişkili bulunmuştur. Günümüzde, Gİ-NET'leri olan hastalarda tümör büyümesinin kontrolü için oktreotid veya lanreotidin tercihli kullanımını destekleyen hiçbir kanıt yoktur.

2.3.3.2. Radyoaktif işaretli somatostatin analogları

PRRT radyonüklidlerin yüksek seviyelerde SSSTR eksprese eden tümör hücrelerine hedef alan sistemik radyoterapi şeklidir. Yapısal olarak, radyoaktif işaretli SSA'lar bir radyonüklid izotop, bir taşıyıcı molekül ve kompleksi stabilize eden bir şelatörden oluşur (105). Gİ-NET'li hastalarda PRRT'nin klinik çalışmalarda, yüksek dozlarda ¹¹¹In ile işaretlenmiş oktreotid kullanmış ve düşük objektif yanıt oranlarına rağmen karsinoid sendrom semptomlarının azaldığı bildirilmiştir (129). Sonraki çalışmalar itriyum-90 (90Y) veya lutetium-177 (177Lu) ile işaretlenmiş, SSA'ların önemli antitümör aktivitesini kanıtlamıştır. Özellikle, Gİ-NET'lerde 90Y OT Dotatoc çalışmalarında bildirilen yanıt oranları %4 ile %38 arasında değişmekte olup, medyan PFS 16 ile 29 ay arasında değişmektedir (129, 130). 90Y ile ilişkili yan etkiler arasında böbrek yetmezliği ve kemik iliği toksisite bulunur. 177Lu bazlı PRRT ile önemli ölçüde daha düşük nefrotoksikite riski gözlenmiştir. PRRT alan hastaların yaklaşık %2'sinde akut lösemi ve miyelodisplastik sendromlar bildirilmiştir (105). Retrospektif ve Faz II çalışmaları 177 Lu-Dotatate'nin, tümör progresyonu veya kontrolsüz karsinoid semptomları olan kötü diferansiye ince bağırsak NET'leri olan hastalarda ortalama 33 ile 36 aylık bir PFS olduğunu ortaya koymuştur (105). Faz III NETTER-1 çalışmasında, standart doz oktreotidler ile progresse midgut NET'leri olan 229 hastada yüksek doz uzun salımlı oktreotid (4 haftada 60 mg) ile 177Lu-Dotatate karşılaştırılmıştır. Ortalama 14 aylık bir takipten sonra yüksek doz uzun salımlı oktreotide kıyasla, 177Lu-Dotatate tedavisi, ilerleme veya ölüm riskinde %79 azalma ile sonuçlanmıştır. Nötropeni ve trombositopeni sırasıyla 177Lu-Dotatate ile tedavi edilen hastaların %1'inde ve %2'sinde

görülmüştür. 177Lu-Dotatate ile standart bir tedavi yöntemi 8 haftada bir uygulanan 4 döngüden oluşur.

2.3.3.3. Everolimus

Gİ-NET'li hastalarda mTOR'un oral inhibitörü olan Everolimus kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Faz III RADYANT-2 çalışmasında (131), hormonal olarak aktif karsinoid tümörleri olan 429 hastada everolimus+oktreotide karşı plasebo+oktreotid karşılaştırılmıştır. PFS, plasebo kolunda 11.3 ay iken, everolimus kolunda 16.4 aya yükselmiştir. Ancak, bu sonuçlar önceden belirlenmiş istatistiksel anlamlılık eşiğini karşılamamıştır ve karsinoid sendromla ilişkili NET'lerde (özellikle midgut kökenli) everolimusun rolü hakkında bazı tartışmalar yaratmıştır. Faz III RADYANT-3 deneyinde, plaseboya karşı günde 10 mg everolimus alan düşük dereceli ile orta dereceli pNET'li 410 hasta incelenmiştir. PFS, plasebo kolunda 4.6 ay iken, everolimus kolunda 11 aya yükseldiği bulunmuştur (131). RADIANT-3 çalışmasının sonuçlarına dayanarak, everolimus kötü diferensiye pNET'li hastalar için onaylanmıştır. Daha yakın zamanda, çift kör, Faz III RADYANT-4 çalışmasında, akciğer ve gastrointestinal kökenli NET'leri olan 302 hastada everolimus ile plasebo karşılaştırılmıştır. Medyan PFS, plasebo kolunda 3,9 ay iken, everolimus kolunda 11 aya yükselmiştir (131). Everolimus'un yan etkileri arasında hiperglisemi, sitopeni, oral ülser, döküntü, ishal ve atipik enfeksiyonlar bulunur. Risk/fayda profili nedeniyle everolimus, ileri evre hastalığı olanlar için kullanılmalıdır. Bu ilaçla ilişkili objektif yanıt oranları %10'dan azdır.

2.3.3.4. Antianjiyojenik ajanlar

Oral tirozin kinaz inhibitörü sunitinib, PDGF reseptörünü ve VEGF reseptörünün alt tipleri 1, 2 ve 3'ü hedefler. Çift kör, plasebo kontrollü, Faz III çalışmasında, düşük dereceli ile orta dereceli, progresif pNET'li 171 hastada günlük 37.5 mg sunitinib araştırılmıştır (132). Sonuçlar, PFS'de plasebo kolunda 5.5 aydan sunitinib kolunda 11.1 aya kadar istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. Sunitinib, plasebo ile karşılaştırıldığında yaklaşık 10 aylık önemli bir OS iyileşmesine neden olmuştur. Sunitinib, progresif pNET'leri olan hastalar için onaylanmıştır. İlaç ile ilişkili objektif yanıt oranları genellikle %10'dan azdır. Toksisiteler arasında bulantı, ishal, yorgunluk, sitopeni, hipertansiyon ve palmar-plantar eritrodistestezi bulunur. Halen, pankreatik olmayan NET'lerde VEGF inhibitörüne ilişkin henüz Faz III çalışması bulunmamaktadır.

Bevacizumab, VEGF'ye karşı monoklonal bir antikordur. Her ne kadar ilk çalışmalar ilacın antitümör aktivitesini düşündürse de, Southwest Onkoloji Grubu tarafından desteklenen son bir Faz III çalışmasında, yüksek riskli karsinoidi olan 427 hastada bevacizumab+oktreotid ve interferon+oktreotid karşılaştırılmış ve PFS'ye dair hiçbir fayda bulunmamıştır (133).

2.3.3.5. İnterferonlar

Bazı çalışmalar (134, 135) IFN antiproliferatif etkisini oktreotid veya lanreotid ile kombinasyon tedavisi şeklinde araştırmıştır. Sonuçlar, SSA monoterapisine kıyasla, kombinasyon tedavisinin açık bir avantajını gösterememiştir. Bununla birlikte, bu tür çalışmalar IFN'nin sağkalım ve kayıtlı heterojen hasta popülasyonları üzerindeki etkisini değerlendirmek için yeterince desteklememiştir. Düşük bir toksisite/fayda oranı nedeniyle, Gİ-NET'leri olan hastalarda IFN kullanımı sınırlıdır.

2.3.3.6. Kemoterapi

Sitotoksik ajanlar, Gİ-NEK'li hastalar için tedavinin temel taşıdır. Gİ-NEK'lerde yapılan platin ve etoposid ile ilgili birkaç çalışma %42 ile %67 arasında değişen yanıt oranları bulmuştur (136). Karboplatin, büyük bir retrospektif çalışmada sisplatinle kıyaslandığında, eşdeğer etkinlik ve daha düşük toksisite göstermiştir (137). NEK'li hastalarda platin bazlı rejimlere verilen yanıtlar hızlıdır, ancak remisyonlar genellikle kısa sürelidir. Gİ-NEK'ler için etkili ikinci basamak tedaviler vardır. Hem FOLFIRI (folinik asit, 5-florourasil [5-FU] ve irinotekan) hem de folfirinox (folfiri+oksaliplatin), son zamanlarda platin içeren rejim tedavisi altında progresyon gösteren hastalarda bir miktar iyileşme sağlamıştır (138, 139). İyi diferansiye pNET'lerin, 5-FU veya kapesitabin gibi fleropirimidinlerle kombine edilmiş, streptozosin veya temozolomide özellikle duyarlı olduğu görülmektedir. PNET'leri olan 84 hastada streptozosin, 5-FU ve doksorubisin kombinasyonunu araştıran retrospektif bir çalışmada %39'luk bir yanıt oranı bildirilmiştir (140). Temozolomid, pNET'lerde monoterapi olarak veya kapesitabin veya bevacizumab ile kombinasyon halinde antitümör aktivitesi göstermiştir. Genel olarak, temozolomide dayalı çalışmalar %33 ile %70 arasında objektif yanıt oranları göstermiştir. Bu oran, temozolomidi kapesitabin ile birleştiren çalışmalarda bildirilen en yüksek yanıt oranlarıdır (141-145). Son zamanlarda, progresif G1/G2 pNET'leri olan ve temozolomide+kapesitabine karşı, tek başına temozolomide alan 144 hastada prospektif,

randomize, Faz II araştırması yapılmıştır (146). Temozolomid ve kapesitabin kombinasyonu hem PFS'nin hem de OS'nin uzamasına olumlu katkı sağlamıştır.

2.3.3.7. Lokasyonel tedaviler

Karaciğere yönelik tedaviler, tümör büyümesi ile ilişkili semptomları veya hormonal sekresyonu hafifletmek veya önlemek için geliştirilmiştir. Lokasyonel tedaviler şunları içerir: rezektabl hastalığı olanlarda sitoredüktif karaciğer cerrahisi, rezektabl olmayan tümörleri olan hastalarda karaciğer embolizasyonu, ve karaciğerle sınırlı, rezektabl olmayanlarda karaciğer transplantasyonu. Şimdiye kadar karaciğere yönelik tedaviler üzerine yapılan çalışmaların çoğu retrospektiftir ve hiçbir randomize çalışma, lokasyonel tedavilerin faydasını doğrulamamıştır (147, 148). Karaciğer tümörlerinin en az %90'ı rezeke edilebiliyorsa sitoredüktif cerrahi önerilir (147, 148). Alkol ablasyonu, kriyoablasyon ve radyofrekans ablasyonu dahil olmak üzere çeşitli ablatif prosedürler, intraoperatif veya perkütan olarak yaygın olarak kullanılabilir (149). Karaciğer transarterial embolizasyonu, genellikle progresif, rezeke edilemeyen, karaciğer metastazı olan hastalarda yapılır. Embolizasyonun mantığı şudur: karaciğer metastazları öncelikle hepatik arter dolaşımından vaskülarize edilir. Oysa, normal karaciğer parankimi esas olarak portal venden sağlanır (150, 151).

Transarteriyel kemoembolizasyon, sisplatin veya doksorubisin gibi bir sitotoksik ilaçların infüzyonu ile gerçekleştirilir. Ortalama %50 oranında objektif yanıt oranları ve yaklaşık %75 oranında semptomatik yanıt oranları bildirilmektedir (152).

Bland embolizasyonun yerine kemoembolizasyonun ne zaman tercih edileceğine dair net bir gösterge yoktur. Radyoembolizasyon, karaciğere yönelik bir tedavi yöntemidir. Karaciğer nakli nadiren sadece karaciğer hastalığı olan hastalarda yapılır (153, 154). Randomize olmayan bir çalışma, transplant uygunluğunun kriterlerini karşılayan 88 hastada karaciğer transplantasyonunu incelemiştir. Transplantasyon grubunda önemli bir sağkalım faydası olduğunu bildirilmiştir. 10 yıllık OS oranı transplantasyon kolunda %51 iken, transplantasyon olmayan grupta %22'dir (155).

2.3.4. Tedavilerin Seçimi ve Sıralanması

SSA kullanan hastalarda, hastalığın ilerlemesinden sonra tedavi seçimine rehberlik eden veriler nadirdir, çünkü neredeyse tüm randomize çalışmalar, ilaçlarını, plasebo veya faydası kesin olmayan diğer tedaviler ile karşılaştırmıştır (156). Metastatik midgut NETleri için 177Lu-Dotatate tedavisi, ilerleyen SSTR-eksprese tümörleri olan

hastalar için en yüksek kanıt düzeyiyle ilişkilidir. Karaciğer embolizasyonu, karaciğer dominant hastalığı olan hastalarda da oldukça aktif gibi görünmekle birlikte, embolizasyonu destekleyen kanıt düzeyi önemli ölçüde düşüktür. RADIANT-2 çalışmasının muğlak sonuçlarından dolayı tipik midgut NET'leri ve karsinoid sendromu olan hastalarda everolimusun yararı belirsizdir (156). Telotristat, karsinoid sendromla ilişkili refrakter ishali olan hastalar için uygundur. Metastatik pNET'leri olan hastalarda çok daha fazla tedavi seçeneği vardır. Birinci basamak SSA'lar genellikle SSTR pozitif olan hastalar için kullanılır. Bunun dışında hem everolimus hem de sunitinib ilerleyici hastalığın tedavisi için onaylanmıştır. 177Lu-Dotatate tedavisi, büyük kapsamlı çalışmalarda, yüksek yanıt oranları ve uzun PFS süreleri ile de ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak, tedavilerin uygun sekanslaması hakkında ek veri sağlamak için aktif ilaçları karşılaştıran randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.4. Takip

Gİ-NET'ler tipik olarak yavaş büyüyen tümörlerdir. Bu nedenle tümör belirteçleri ve görüntüleme çalışmaları nispeten seyrek aralıklarla (4-12 ay) yapılmalıdır (105). Tedavi kararları sadece tümör marker değişikliklerine dayanmamalıdır. NET'leri olan hastaların takibinde fonksiyonel görüntülemenin faydalı olup olmadığı tartışmalıdır. Yakın tarihli bir retrospektif analizde (157), yıllık SRS veya 68Ga-Dotatate PET/BT'nin, evre IV Gİ-NET olan hastaların dörtte üçünün yönetimini (biyopsi endikasyonu, yeni tıbbi veya cerrahi tedavinin başlatılması, daha fazla görüntüleme ihtiyacı olup olmamasını) sağladığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, böyle bir yaklaşımın potansiyel faydaları ve maliyetleri dikkate alınmalıdır. Radikal rezeke edilmiş GI-NET'lerin postoperatif görüntüleme sürveyansı: Ki-67 indeksine, mitotik aktivitesine, diferansiyasyonuna, neoplazmanın biyolojik agresifliğine, perinöral invazyonuna, cerrahi sınır negatifliğine ve yapılan cerrahinin kalitesi bağlı olarak her 6 ay ile 2 yılda bir yapılabilir (107). Kesitsel görüntüleme (BT veya MR) standart kabul edilirken, fonksiyonel görüntülemenin rutin kullanımı desteklenmemektedir (158). Tanıdan yıllar sonra nüksler olabileceğinden, Gİ-NET'ler için uzun süreli takip (5-10 yıl) önerilir. Bu açıdan, düşük ve azalan nüks riski göz önünde bulundurularak, hasta bazında 10 yıldan fazla sürveyans düşünülebilir (107).

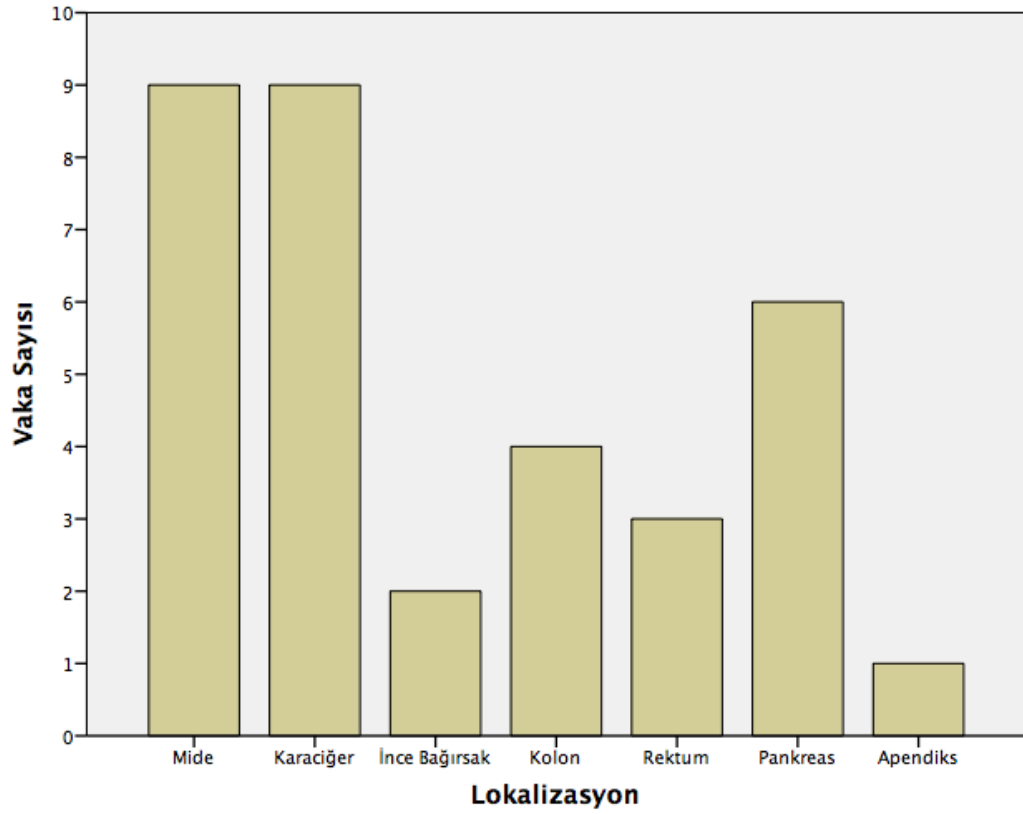
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalına 2009-2019 yılları arasında başvuran Gİ-NET tanısı konulmuş hastalar dâhil edildi. Gİ-NET tanısı almış 34 hastanın demografik özellikleri (cinsiyet ve tanı yaşı), klinikopatolojik özellikleri (tümör lokalizasyonu, Ki-67 indeksi, metastaz durumu, tümör sayısı durumu, küratif operasyon geçirip geçirmediği) ve bu özelliklerin sağkalım ile ilişkisi retrospektif olarak incelendi. Gİ-NET sınıflama ve gradlaması WHO 2010 sınıflaması ve derecelendirilmesi baz alınarak yapıldı.

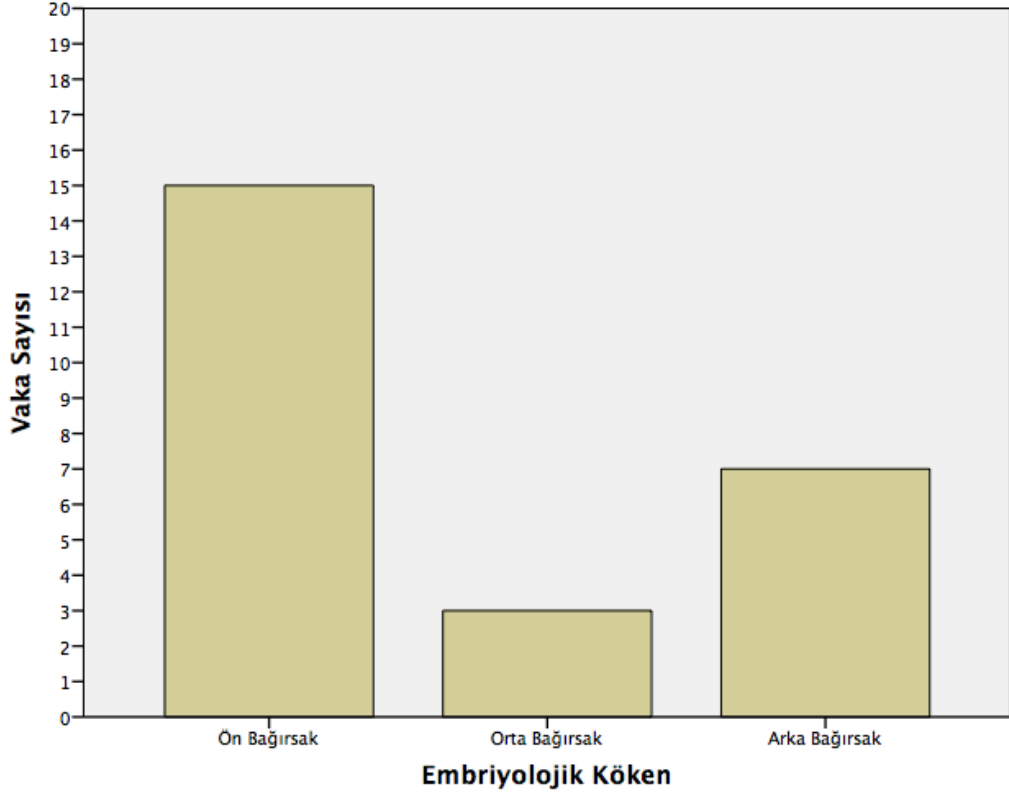
Verilerin analizinde SPSS 25.0 istatistik programı kullanıldı. Veriler, medyan, aritmetik ortalama, standart sapma, yüzdelik, frekans kullanılarak incelendi. Ek olarak, verilerin normal dağılıp dağılmadığını incelemek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Test sonucu verilerin normal dağılmadığı gösterdiği için nonparametrik testler (e.g., Mann-Whitney U, Kruskal Wallis) uygulandı. Nominal değişkenler arası karşılaştırma yapılırken ise Ki-kare testi kullanıldı. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier testi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, 2009-2019 yılları arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalında Gİ-NET tanısı almış 34 hasta incelendi. Dokuz hastaya mide (%26,5), yine 9 hastaya karaciğer (%26,5), 6 hastaya pankreas (%17,6), 4 hastaya kolon (%11,8), 3 hastaya rektum (%8,8), 2 hastaya ince bağırsak (%5,9), ve 1 hastaya da apendiks (%2,9) NET tanısı konmuştu (Şekil 4.1). Embriyolojik kökene bakıldığı zaman, hastaların %60'ı ön bağırsak, %12'si orta bağırsak, ve %28'i de arka bağırsak kökenli NET'e sahipti (Şekil 4.2).

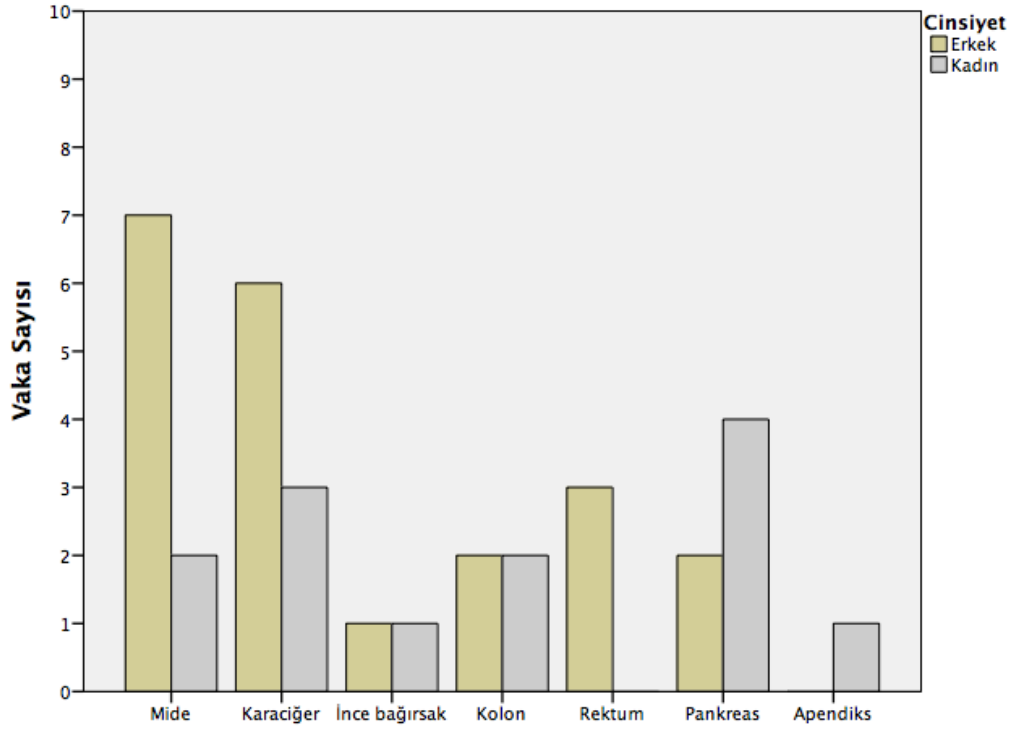


Şekil 4.1. Tümör Lokalizasyonu-Vaka Sayısı İlişkisi



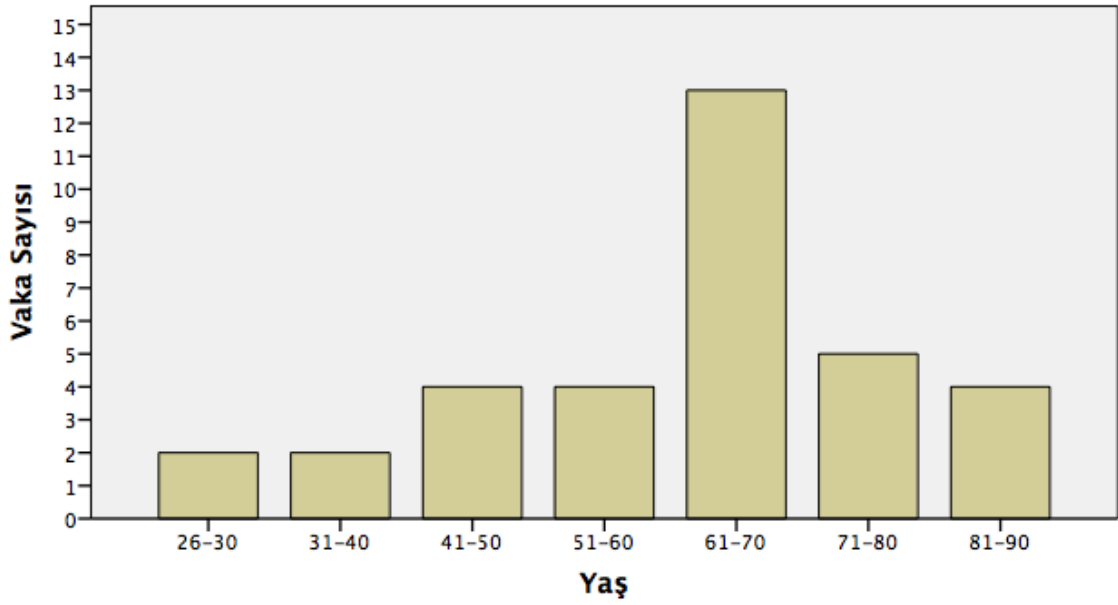
Şekil 4.2. Embriyolojik Köken-Vaka Sayısı İlişkisi

Gİ-NET tanısı almış bu 34 hastanın 21'i (%61,8) erkek, 13'ü (%38,2) kadındı. Tümör lokalizasyonuna göre erkek/kadın vaka sayısı oranları sırasıyla, midede 7/2 (3,5), karaciğerde 6/3 (2,0), ince bağırsakta 1/1 (1,0), kolonda 2/2 (1,0), rektumda 3/0 (3,0), pankreasta 2/4 (0,5), ve apendikte 0/1 (1,0) olarak bulundu (Şekil 4.3). Cinsiyete göre tümör lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p = 0,326$).



Şekil 4.3. Tümör Lokalizasyonu-Cinsiyet İlişkisi

Yaş ve vaka sayısı arasındaki ilişkiye bakıldığında, vakaların dağılımı 26-89 yaş arasındaydı. Vakaların yaklaşık yarısından fazlası (%53) 61-80 yaşlarında izlendi (Şekil 4.3). Yaş ve vaka sayısı verileri detaylıca incelendiğinde (Tablo 4.1), hastaların tanı anı yaş ortalaması 60,74 olarak bulundu ($Ss = 16,43$, $Medyan = 63$, $Min = 26$, $Maks = 89$).



Şekil 4.4. Yaş-Vaka Sayısı İlişkisi

Vakaların cinsiyete göre görüldüğü yaş aralığı detaylıca incelendiğinde (Tablo 4.1), erkek hastaların tanı anı yaş ortalaması 61,62 ve kadın hastaların yaş ortalaması 59,31'di. Erkek ve kadın hastaların tanı anı yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0,727$).

Tablo 4.1. Vakaların Cinsiyete Göre Görüldüğü Yaş Aralığı

Cinsiyet	n	%	Yaş Aralığı	Medyan	Ortalama	Standart Sapma
Erkek	21	61,8	27-89	63	61.62	15,29
Kadın	13	38,2	26-89	63	59.31	18,68
Toplam	34	100	26-89	63	60.74	16,43

Vakaların lokalizasyona göre görüldüğü yaş aralığı detaylıca incelendiğinde ise (Tablo 4.2), en büyük yaş ortalamaları ince bağırsak (76) ve karaciğerde (65,44), en küçük yaş ortalamaları ise kolon (56,50), pankreas (57) ve midede (57) rastlandı. Lokalizasyona göre tanı anı yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0,641$).

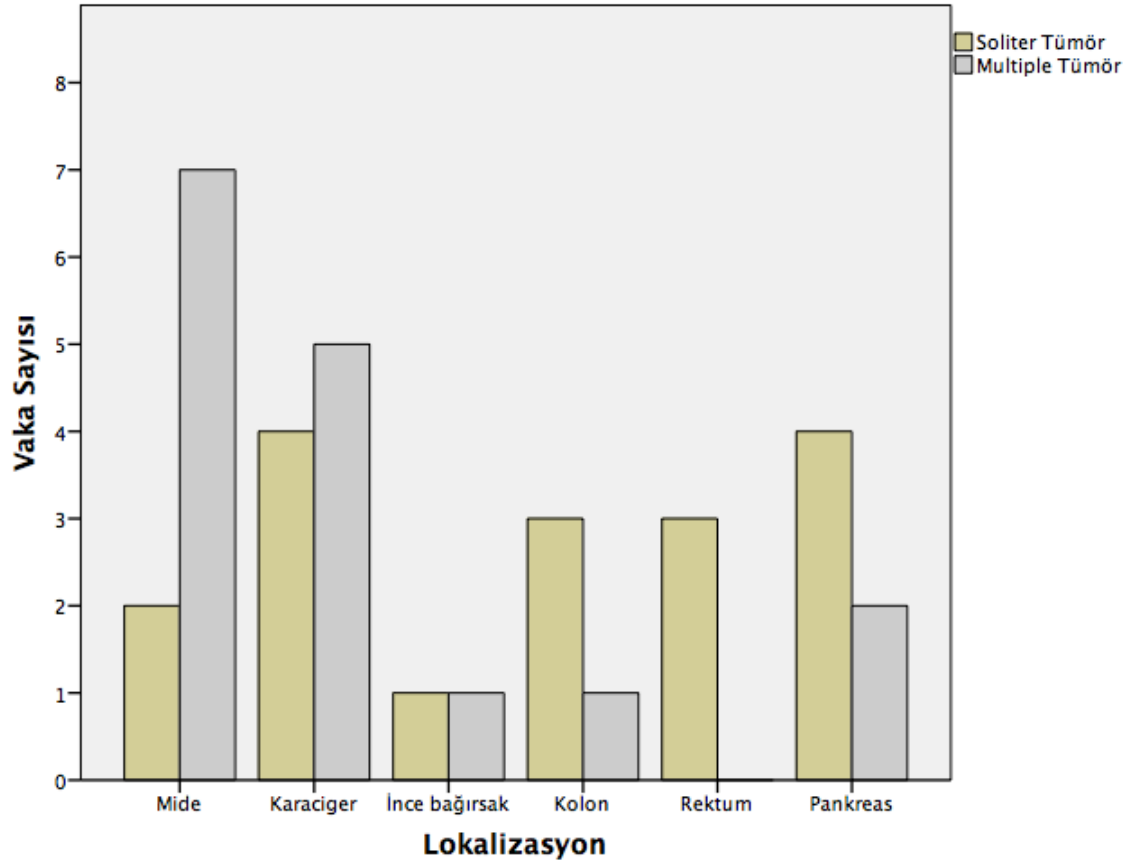
Tablo 4.2. Vakaların Tümör Lokalizasyonuna Göre Görüldüğü Yaş Aralığı

Lokalizasyon	n	Yaş Aralığı	Medyan	Ortalama
Mide	9	41-81	52	57
Karaciğer	9	32-89	68	65,44
Pankreas	6	27-80	63	57
Kolon	4	26-72	64	56,50
Rektum	3	35-82	63	60
İnce bağırsak	2	63-89	76	76
Apendiks	1	63	63	63

Tümör çapları incelendiğinde, vakaların çapları 0,2 cm ile 13,91 cm arasında değişmekteydi ve ortalama tümör çapı 3,84 cm'di ($S_s = 3,90$). Vakaların lokalizasyonuna göre tümör çapına bakıldığı zaman, ortalama tümör çapı midede 2,09 cm, karaciğerde 3,11 cm, pankreasta 6,08 cm, kolonda 6,64 cm, rektumda 0,83 cm, ve ince bağırsakta 7,10 cm olarak saptandı (Tablo 4.3). Lokalizasyona göre tümör çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0,072$).

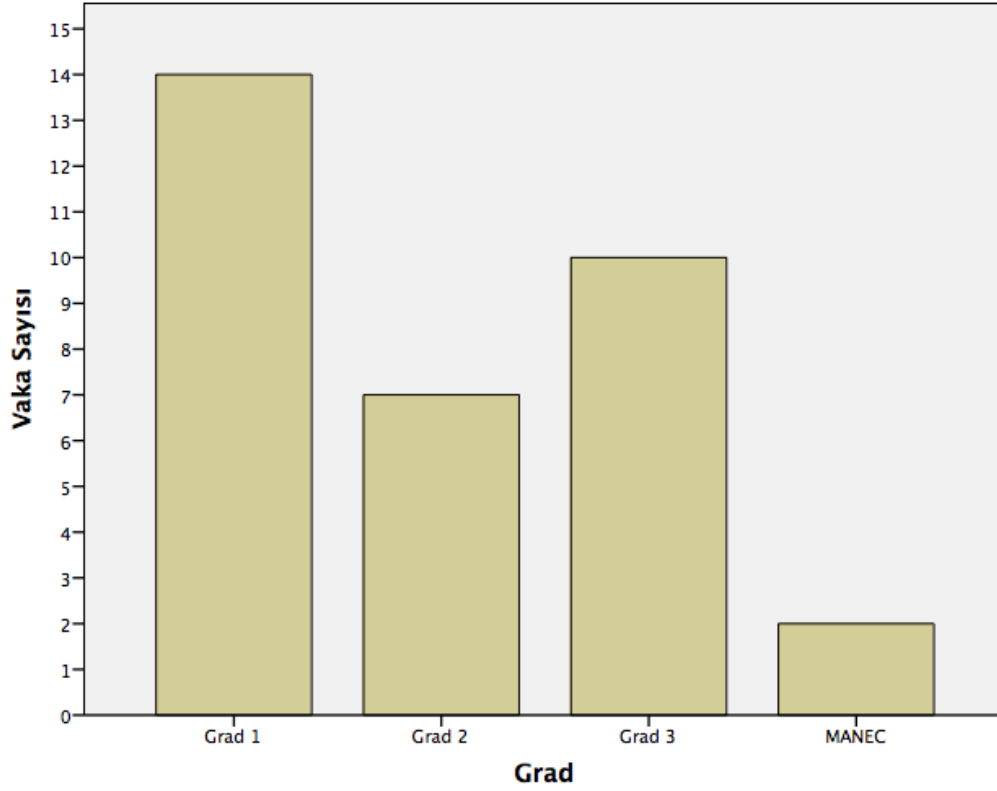
Tablo 4.3. Vakaların Lokalizasyona Göre Ortalama Tümör Çapı (cm)

Lokalizasyon	n	Min	Maks	Medyan	Ortalama	Standart Sapma
Mide	9	0,20	7,82	0,50	2,09	2,94
Karaciğer	9	0,30	10,00	1,20	3,11	3,45
Pankreas	6	3,13	12,66	5,25	6,08	3,62
Kolon	4	3,42	9,77	6,70	6,64	2,65
Rektum	3	0,30	1,80	0,40	0,83	0,83
İnce bağırsak	2	0,30	13,91	7,10	7,10	9,60
Toplam	33	0,20	13,91	2,00	3,84	3,90



Şekil 4.5. Tümör Lokalizasyonu-Soliter/Multiple Tümör Sayısı İlişkisi

Vakaların %51,5'inde soliter tümör, %48,5'inde ise multiple tümör rastlandı. Tümör lokalizasyonu göz önüne alındığında, multiple tümör en çok mide ve karaciğerde saptanmakla birlikte, neredeyse her lokalizasyonda görüldü (Şekil 4.5). Lokalizasyona göre soliter/multiple tümör sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0,184$).



Şekil 4.6. Grad-Vaka Sayısı İlişkisi

Vakaların tanı anındaki gradlarına bakıldığında zaman, Gİ-NET'lerin en çok Grad 1 ($n = 14$) olduğu, ikinci sırada Grad 3 ($n = 10$) olduğu görüldü (Şekil 4.6).

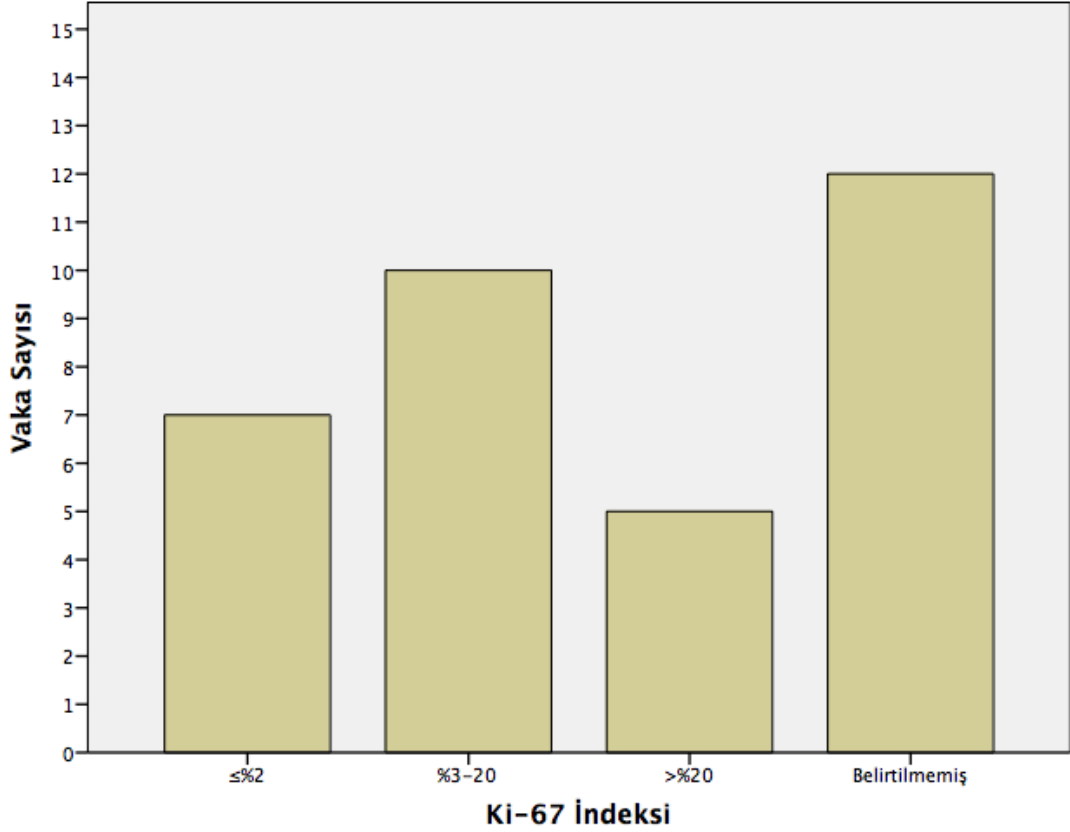
Tablo 4.4. Tümör Lokalizasyonuna Göre Grادلama

Lokalizasyon	Grad 1	Grad 2	Grad 3	MANEC
Mide	5	2	2	0
Karaciğer	4	1	4	0
Pankreas	2	2	1	1
Kolon	0	1	2	1
Rektum	2	1	0	0
İnce bağırsak	1	0	1	0
Toplam	14	7	10	2

MANEC: Mikst adenonöroendokrin karsinom

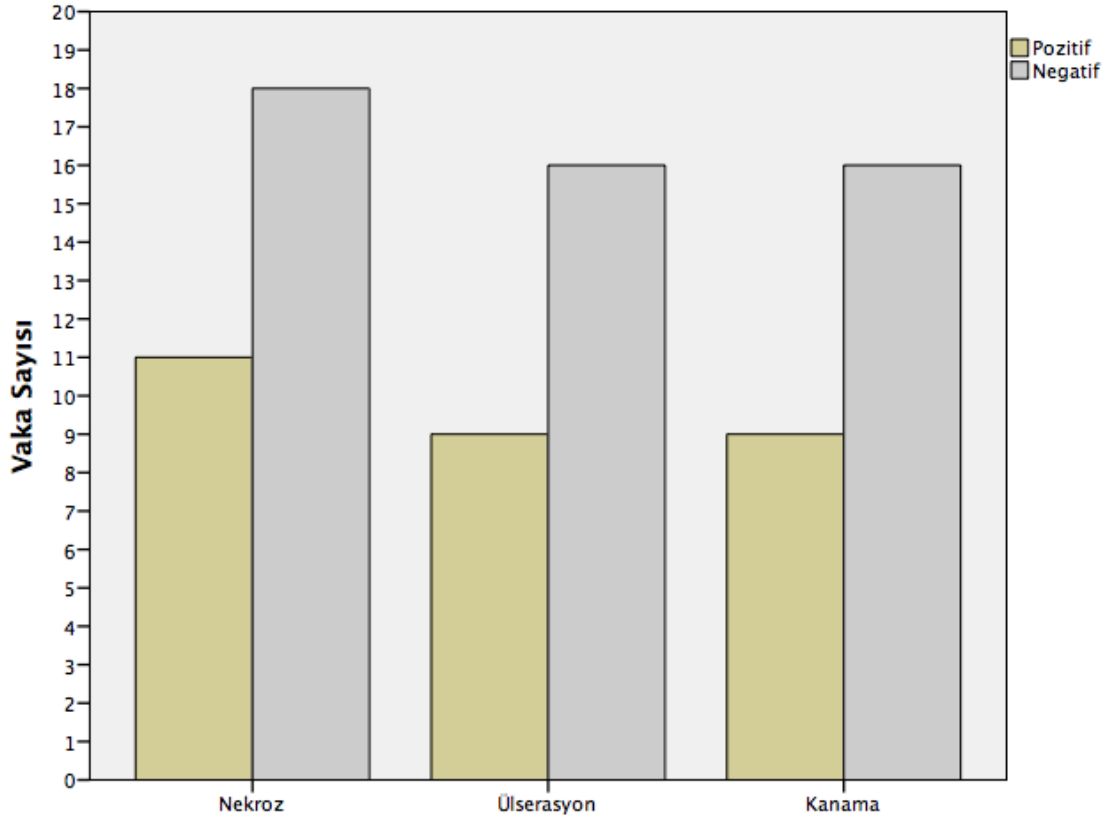
Tümör lokalizasyonu ve grad arasındaki ilişkiye bakıldığında zaman, mide NET'lerinde en çok Grad 1 ($n = 5$) saptandı. Bunu ikişer hasta ile Grad 2 ve Grad 3 takip

etti. Karaciğer NET'lerinin 4'ü Grad 1 ve Grad 3 ve 1 tanesi Grad 2'di. Pankreas NET'lerin 2'si Grad 1 ve Grad 2 ve birer tanesi de Grad 3 ve MANEC'ti. Kolon NET'i olan hastaların 2'si Grad 3, ve birer hasta da Grad 2 ve MANEC'ti. Rektum NET hastalarının 2'si Grad 1, ve 1'i Grad 2 idi. Son olarak da ince bağırsak NET olan birer hasta Grad 1 ve Grad 3 tümöre sahipti (Tablo 4.4). Lokalizasyon ve gradlama arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0,690$).



Şekil 4.7. Vakaların Ki-67 İndeks Oranları

Ki-67 indeksi patoloji raporlarında belirtilen vakalara ($n = 22$) bakıldığında zaman, 7 vakada Ki-67 indeksi $\leq \%2$, 10 vakanın Ki-67 indeksi $\%3-20$ arasındaydı, ve 5 vakada Ki-67 indeksi $\%20$ 'den büyüktü. Oniki vakada ise Ki-67 indeksi patoloji raporlarında belirtilmemişti (Şekil 4.7). Patoloji raporlarında Ki-67 indeksi belirtilen vakaların Ki-67 indeks ortalaması $\%18,36$ ($Ss = 29, 61$) idi. Grad derecesi ve Ki-67 indeks oranı arasında istatistiksel olarak doğrusal bir orantı vardı ($r = 0,47, p = 0,026$).

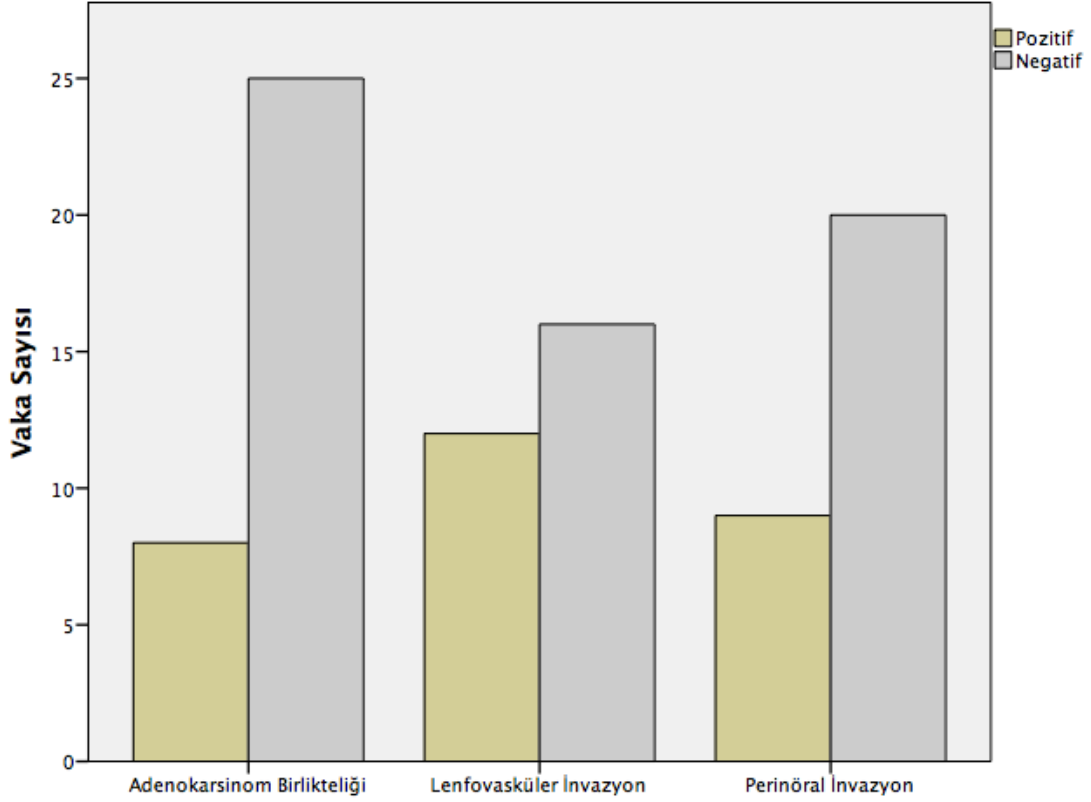


Şekil 4.8. Nekroz, Ülser, Kanama-Vaka Sayısı

Vakaların %33,3'ünde nekroz, %27,3'ünde ülserasyon ve yine %27,3'ünde kanama saptandı (Şekil 4.8). Vakaların %24,2'sinde adenokarsinom birlikteliği, %36,4'ünde lenfovasküler invazyon ve %27,3'ünde perinöral invazyon bulundu (Şekil 4.9).

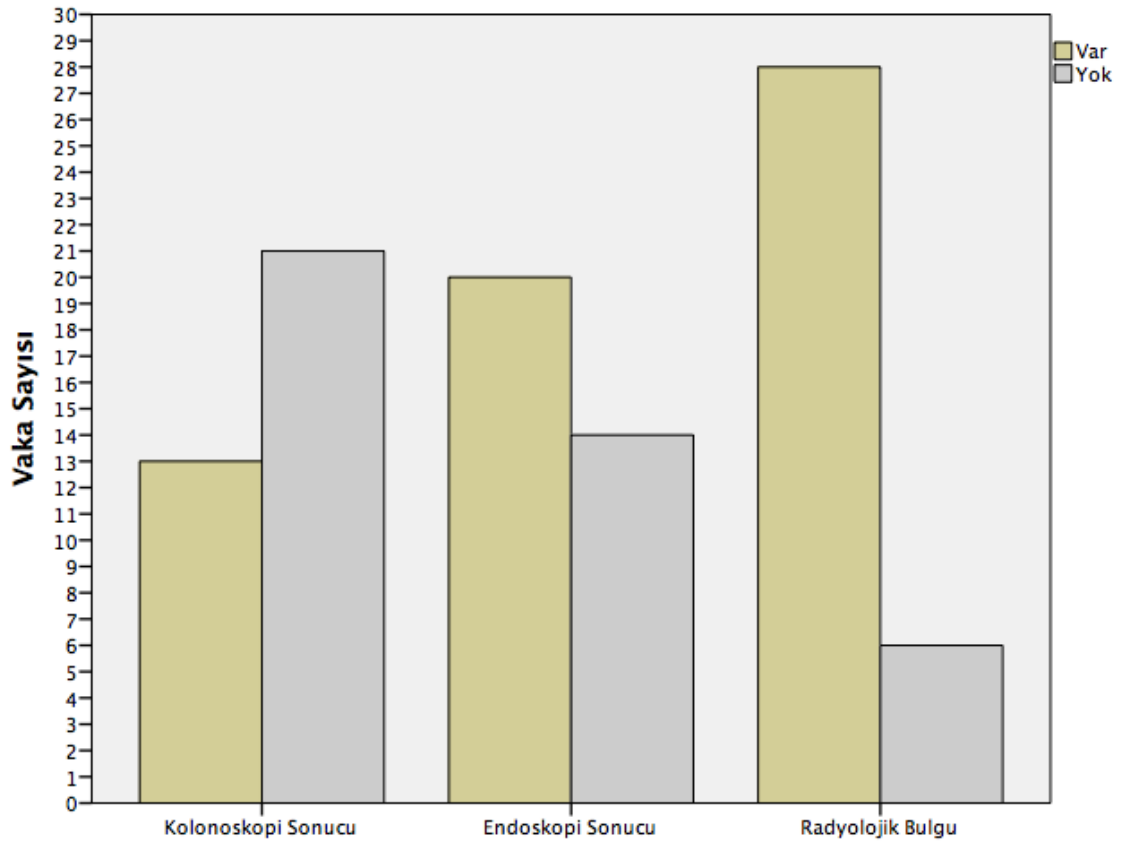
Vakaların %44,1'inde cerrahi işlem uygulandı. Raporlanan cerrahi işlemler arasında subtotal gastrektomi ($n = 3$), hemikolektomi ($n = 2$), total gastrektomi ($n = 1$), kolon segmental rezeksiyon ($n = 1$), ve Whipple + omentektomi ($n = 1$) vardı.

Vakaların sadece %38,2'inde ($n = 13$), kolonoskopi sonucu mevcuttu (Şekil 4.10). Kolonoskopi sonuçları mevcut vakalardan 6'sı normaldi, ancak 3'ünde kitle, 2'sinde polip, 1'inde fistül ve yine 1'inde sigmoid kolonda darlık-farejeli mukoza saptandı.



Şekil 4.9. Adenokarsinom Birlikteliği, Lenfovasküler İnvazyon, Perinöral İnvazyon–
Vaka Sayısı

Endoskopi sonuçlarına bakıldığı zaman, vakaların %60,6'ında ($n = 20$) endoskopi sonucu mevcuttu (Şekil 4.10). Endoskopi sonucunda rastlanan başlıca bulgular: midede kitle, midede polip, oddide kitle, oddide ödem, gastrit, antral gastrit, eroziv antral gastrit, özofajit, eroziv pangastrit, bulbit, ödemli hiperamik erezyone, polipoid lezyon, ülser-vejetan spontan hemorajik lezyon, ülser-vejetan kitle, subtotal gastroektomi idi.



Şekil 4.10. Kolonoskopi Sonucu, Endoskopi Sonucu, Radyolojik Bulgu-Vaka Sayısı

Vakaların %84,8'inde ($n = 28$) radyolojik bulgu vardı (Şekil 4.10). Radyolojik bulgusu olan 28 vakanın 18'inde metastaz vardı.

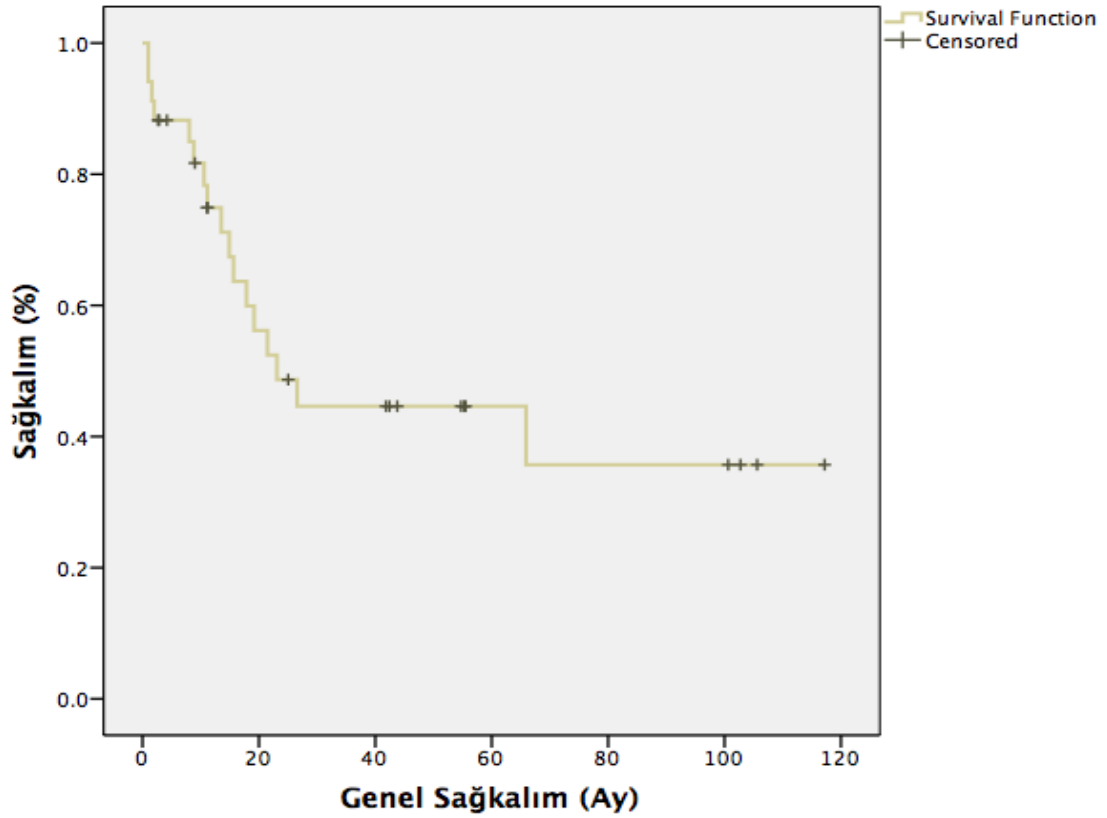
Vakalarda medikal tedavi kullanım oranı %48,5'ti ($n = 16$). Bir vakada somatostain analogu (oktreotid) ile beraber kemoterapi uygulanmış, iki vakada ise sadece somatostain analogları (oktreotid ve lanreotit) verilmiştir. Bir hastaya da kemoembolizasyon ve somatostain analogu uygulanmıştır. Uygulanan kemoterapi rejimleri ve frekansları Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Kullanılan Kemoterapi Rejimleri

Kemoterapi Rejimleri	n
Sisplatin etoposid	4
FOLFİRİNOX	2
FOLFOX	1
FOLFOX Beva	1
Sisplatin gemsitabin	1
TCF	1
1. Sisplatin etoposid, 2. Streptozocin, 5-fluorourasil	1
1. Folfiri Beva, 2. Folfox + Cetixumab	1
1. Sisplatin etoposid, 2. Irinotekan sisplatin	1

FOLFİRİNOX: Fluorourasil, folinik asit, irinotekan, oksaliplatin, FOLFOX: Fluorourasil, folinik asit, oksaliplatin, Beva: Bevacizumab, TCF: Dosetaksel, sisplatin 5-fluorourasil

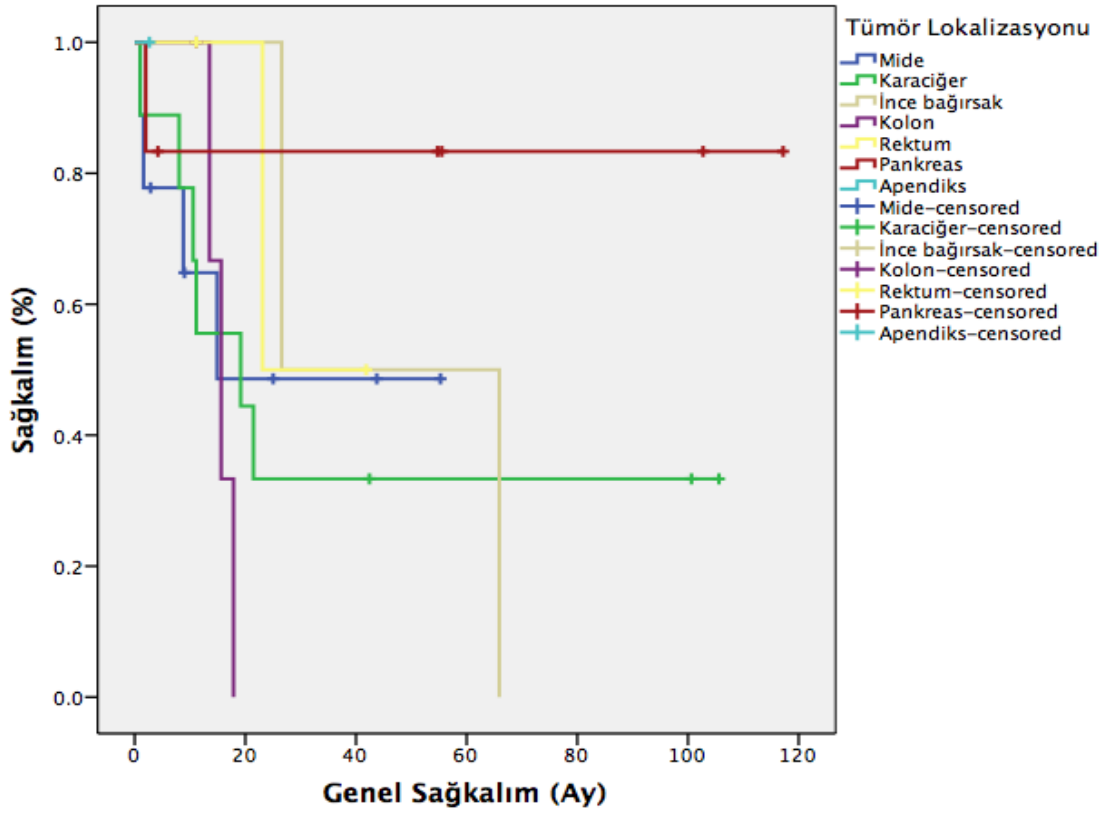
Tüm vakalarda medyan sağkalım süresi ise 23,1 ay olarak bulunmuştur (Şekil 4.11). Ayrıca 1 yıllık sağkalım %74,9 yıllık sağkalım %44,6 ve 5 yıllık sağkalım %35,7'di.

**Şekil 4.11.** Genel Sağkalım Grafiği

Tablo 4.6. Tümör Lokalizasyonuna Göre 1 Yıllık, 2 Yıllık ve 5 Yıllık Sağkalım Yüzdesi

Lokalizasyon	1 yıllık sağkalım	2 yıllık sağkalım	5 yıllık sağkalım	<i>p</i> değeri
Mide	64,8	48,6	48,6	0,60
Karaciğer	55,6	33,3	33,3	
Pankreas	83,3	83,3	83,3	
Kolon	66,7	0	0	
Rektum	100	50,0	0	
İnce bağırsak	100	50,0	0	
Toplam Vaka	74,9	44,6	35,7	

Tümör lokalizasyonuna göre 1, 2, ve 5 yıllık sağkalıma bakıldığı zaman, mide NET'lerde 1 yıllık sağkalım %64,8 iken, 2 yıllık ve 5 yıllık sağkalım %48,6'ydı. Karaciğer NET'lerde 1 yıllık sağkalım %55,6 iken, 2 yıllık ve 5 yıllık sağkalım %33,3'tü. Pankreas NET'leri için 1, 2, ve 5 yıllık sağkalım %83,3'tü. Kolon NET'lerde 1 yıllık sağkalım %66,7 iken, 2 ve 5 yıllık sağkalım sıfırdı. Rektum NET'lerde 1 yıllık sağkalım %100 iken, 2 yıllık sağkalım %50 ve 5 yıllık sağkalım sıfırdı. Benzer şekilde, ince bağırsak NET'lerde 1 yıllık sağkalım %100 iken, 2 yıllık sağkalım %50 ve 5 yıllık sağkalım sıfırdı. Sonuç olarak, tümör lokalizasyonu göre 1, 2, ve 5 yıllık sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p = 0,60$) (Tablo 4.6 ve Şekil 4.12).

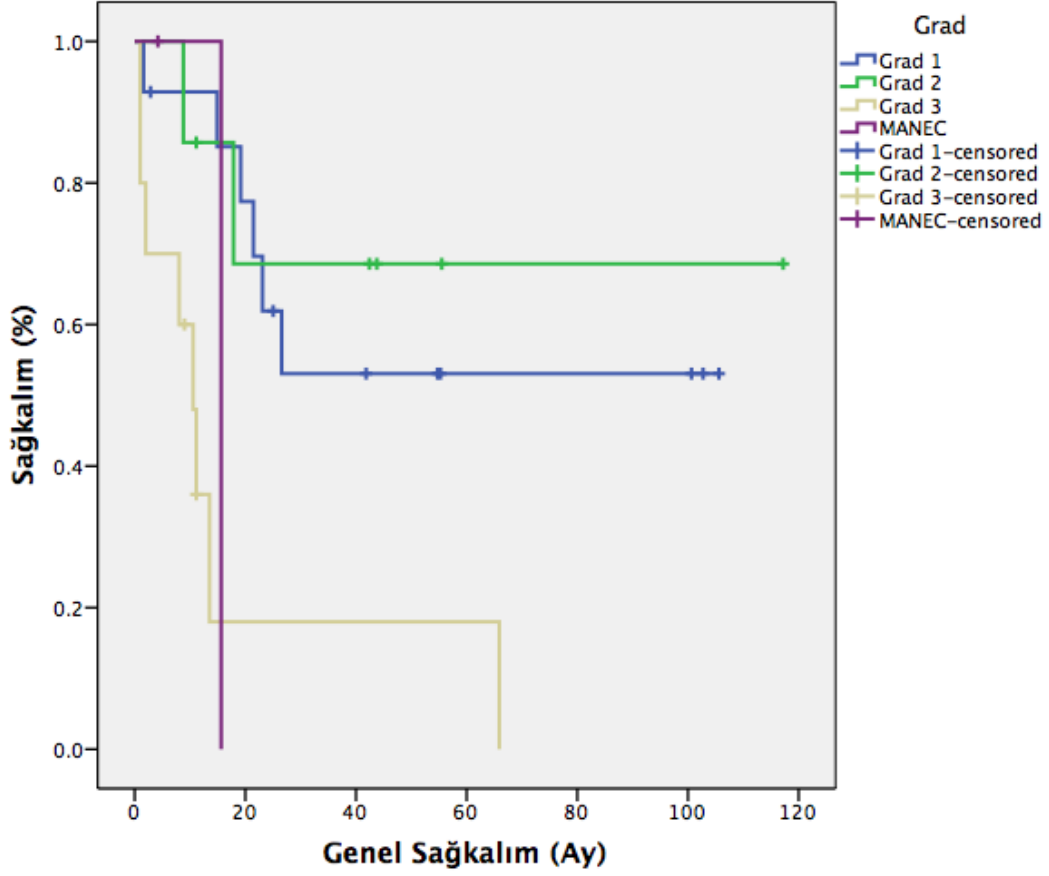


Şekil 4.12. Tümör Lokalizasyonuna Göre Genel Sağkalım Grafiği

Grada göre 1, 2, ve 5 yıllık sağkalım oranına bakıldığı zaman, Grad 1 tümürlü vakalarda 1, 2, ve 5 yıllık sağkalım sırasıyla %85,1, %61,9 ve %53,1 olarak saptandı. Grad 2 tümürlü vakalarda 1, 2, ve 5 yıllık sağkalım sırasıyla %85,7, %68,6 ve %68,6 olarak saptandı. Grad 3 için ise sırasıyla %36, %18 ve %0 olarak bulundu. Son olarak, MANEC vakalarda 1, 2, ve 5 yıllık sağkalım %0 olarak bulundu. Bu dört grad arasında 1, 2, ve 5 yıllık sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p = 0,003$) (Tablo 4.7 ve Şekil 4.13).

Tablo 4.7. Grada Göre 1 Yıllık, 2 Yıllık ve 5 Yıllık Sağkalım Yüzdesi

Grad	1 yıllık sağkalım	2 yıllık sağkalım	5 yıllık sağkalım	p değeri
Grad 1	85,1	61,9	53,1	0,003
Grad 2	85,7	68,6	68,6	
Grad 3	36,0	18,0	0	
MANEC	0	0	0	

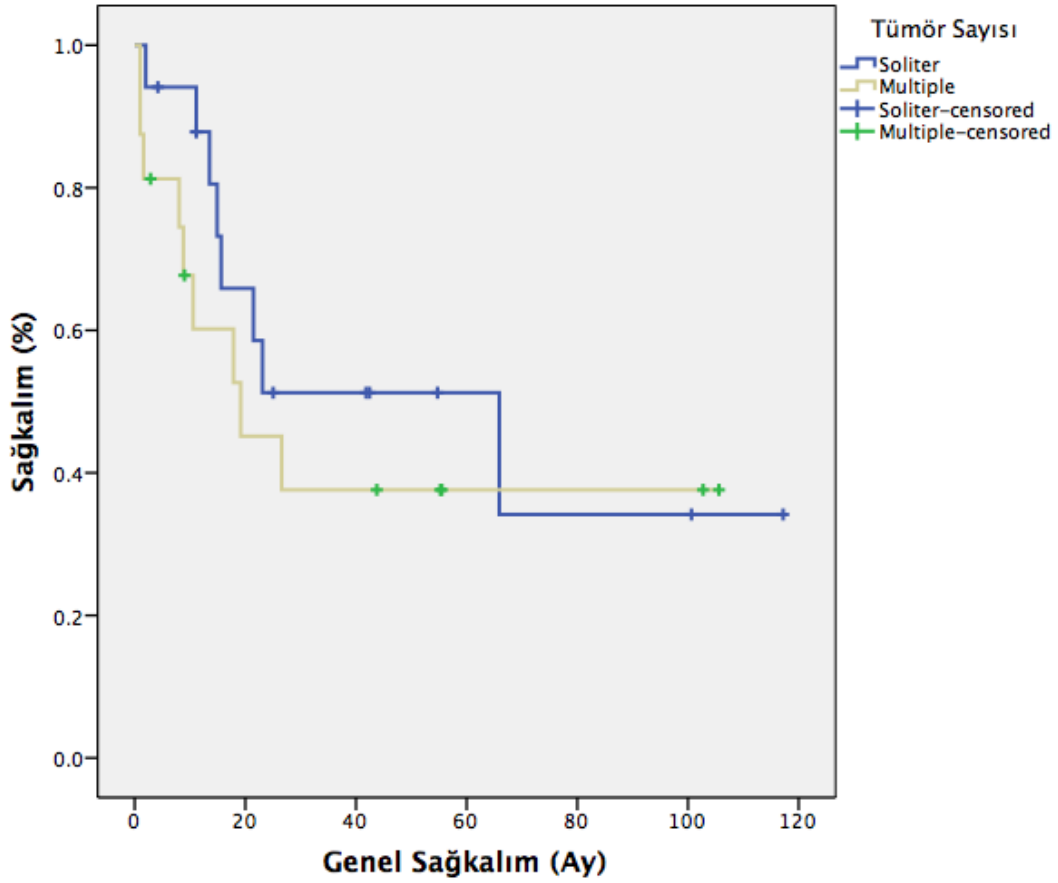


Şekil 4.13. Grada Göre Genel Sağkalım Grafiği

Tümör sayısına göre genel sağkalım incelendiği zaman, soliter tümörlü vakalarda 1 yıllık, 2 yıllık ve 5 yıllık sağkalım sırasıyla %87,8, %51,2 ve %34,2 iken, multiple tümörlü vakalarda oranlar sırasıyla %60,2, %45,1 ve %37,6 olarak bulundu. Ancak, bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p = 0,416$) (Tablo 4.8 ve Şekil 4.14).

Tablo 4.8. Tümör Sayısına Göre 1 Yıllık, 2 Yıllık ve 5 Yıllık Sağkalım Yüzdesi

Tümör Sayısı	1 yıllık sağkalım	2 yıllık sağkalım	5 yıllık sağkalım	p değeri
Soliter	87,8	51,2	34,2	
Multiple	60,2	45,1	37,6	0,416

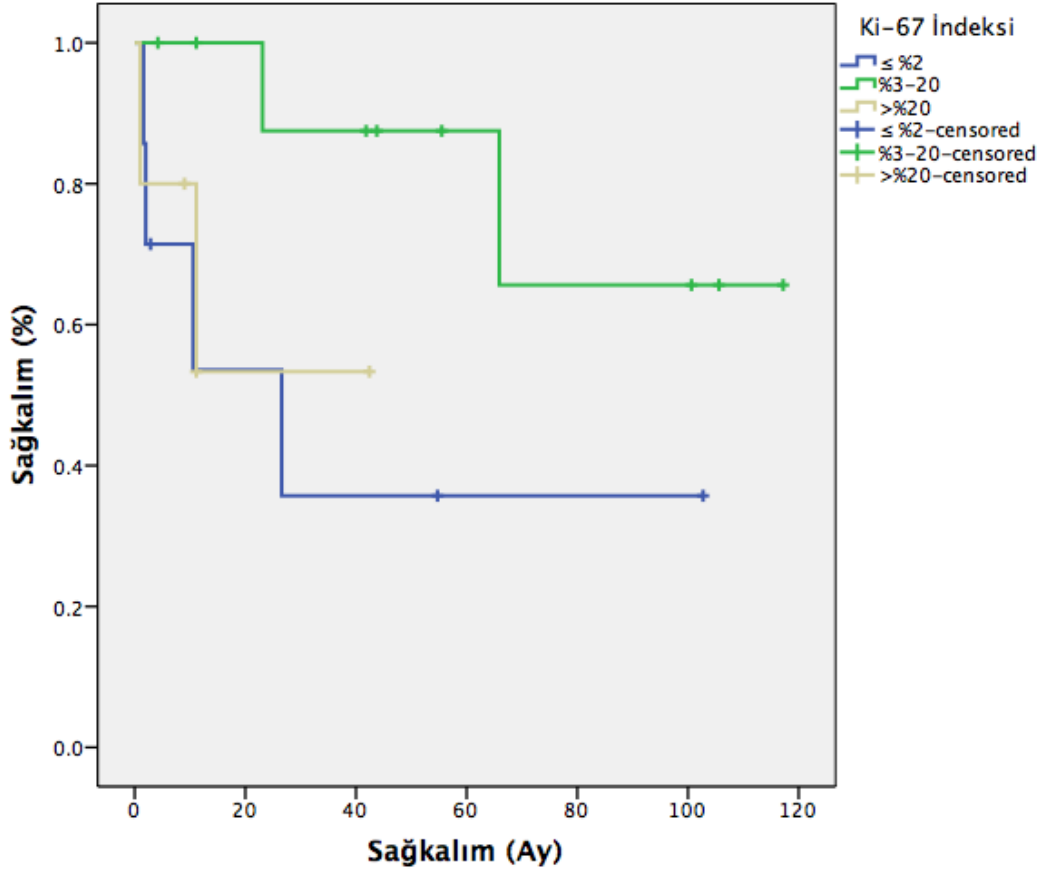


Şekil 4.14. Tümör Sayısına Göre Genel Sağkalım Grafiği

Ki-67 indeksine göre genel sağkalım incelendiği zaman, Ki-67 indeksi $\leq$ %2 olan vakalarda 1 yıllık, 2 yıllık ve 5 yıllık sağkalım sırasıyla %53,6, %35,7 ve %35,7 olarak bulundu. Ki-67 indeksi %3-20 arasında olan vakalarda 1 yıllık, 2 yıllık ve 5 yıllık sağkalım ise sırasıyla %87,5, %87,5 ve %65,6 iken, ki-67 indeksi %20'den büyük olan vakalarda genel sağkalım %53,3'tü. Ancak, bu üç Ki-67 indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p = 0,139$) (Tablo 4.9 ve Şekil 4.15).

Tablo 4.9. Ki-67 İndeksine Göre 1 Yıllık, 2 Yıllık ve 5 Yıllık Sağkalım Yüzdesi

Ki-67 İndeksi	1 yıllık sağkalım	2 yıllık sağkalım	5 yıllık sağkalım	p değeri
$\leq$ %2	53,6	35,7	35,7	0,139
%3-20	87,5	87,5	65,6	
>%20	53,3	53,3	53,3	

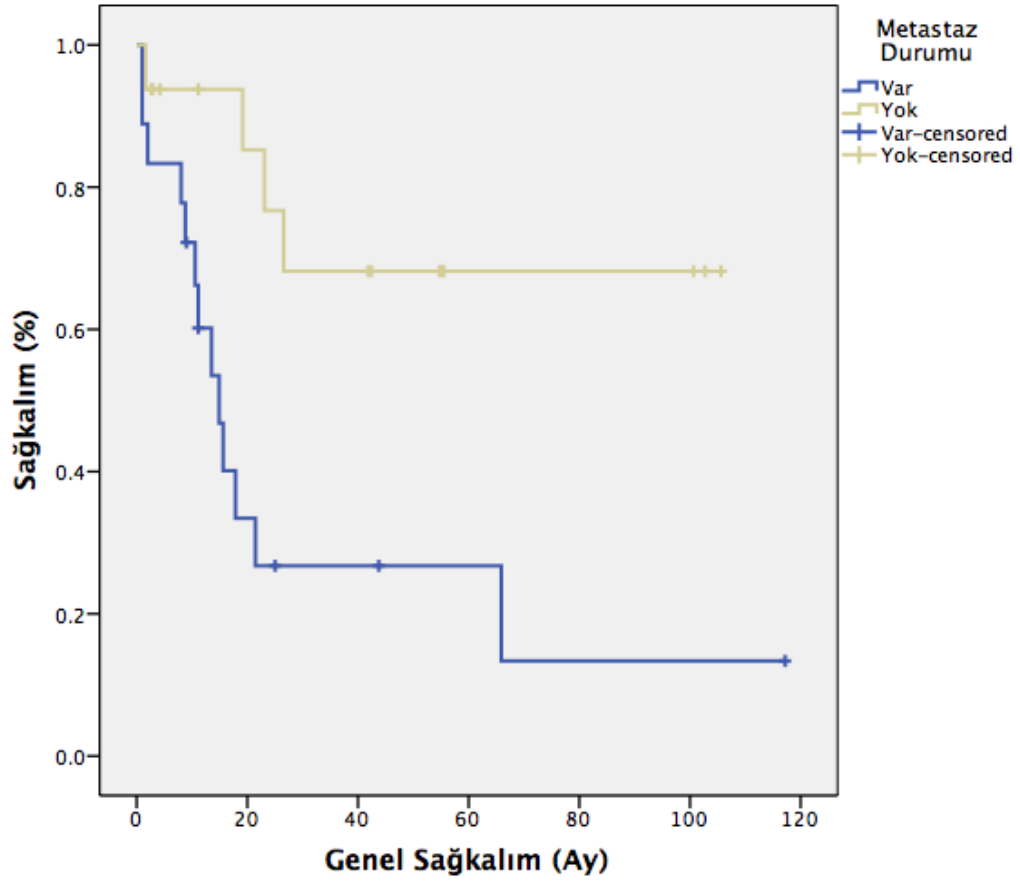


Şekil 4.15. Ki-67 İndeksine Göre Genel Sağkalım Grafiği

Son olarak, metastazı olan vakalarda 1 yıllık, 2 yıllık ve 5 yıllık sağkalım sırasıyla %60,2, %26,7 ve %13,4 iken, metastazı olmayan vakalarda 1 yıllık, 2 yıllık ve 5 yıllık sağkalım sırasıyla %93,8, %85,2 ve %68,2 olarak bulundu. Bu iki grup arasında 1 yıllık, 2 yıllık ve 5 yıllık sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p = 0,005$) (Tablo 4.10 ve Şekil 4.16).

Tablo 4.10. Metastaz Durumuna Göre 1 Yıllık, 2 Yıllık ve 5 Yıllık Sağkalım Yüzdesi

Metastaz Durumu	1 yıllık sağkalım	2 yıllık sağkalım	5 yıllık sağkalım	p değeri
Var	60,2	26,7	13,4	0,005
Yok	93,8	85,2	68,2	



Şekil 4.16. Metastaz Durumuna Göre Genel Sağkalım Grafiği

5. TARTIŞMA

Gİ-NET farklı hormonal profillere sahip amin ve asit üreten hücrelerden oluşan bir neoplazi grubudur. Tüm GİS tümörlerin yaklaşık %2'sini oluştur ve görülme sıklığı yaklaşık 2-3/100000'dir (1-4). Ancak, ABD SEER (Gözetim, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar) kayıtlarına göre, insidans ve prevelansı son otuz yılda önemli ölçüde artmıştır (3, 89, 161). Gİ-NET'lerdeki artan insidans göz önüne alındığında, bu konuda daha fazla ve kapsamlı araştırmalara gerek duyulmaktadır. Bu bakımdan, bu çalışmada Gİ-NET tanısı konulan 34 hastanın demografik ve klinikopatolojik özellikleri incelenip, bu özelliklerin sağkalım ile ilişkisi analiz edildi.

Bizim çalışmamızda en sık tümör yerleşim yeri mide (%26,5) ve karaciğerdi (%26,5). Bunları %17,6 ile pankreas, %11,8 ile kolon, %8,8 ile rektum, %5,9 ile ince bağırsak ve %2,9 ile apendiks takip etti. Bu alandaki literatüre bakıldığı zaman, Maggard ve ark., 11,427 hasta ile yaptığı ABD merkezli bir çalışmada, en sık yerleşim yeri %44,7 ile ince bağırsak iken, bunu %19,6 ile rektum, %16,7 ile apendiks, %10,6 ile kolon ve %7,2 ile mide takip etti (159). Ellis ve ark., 10,324 hasta ile yaptığı İngiltere merkezli bir çalışmada ise, en sık yerleşim yeri %38 ile apendiksti. Bunu sırasıyla %29 ile ince bağırsak, %13 ile kolon, %12 ile mide ve %8 ile rektum takip etti (160). ABD SEER ve Norveç Kanseri Kayıtlarının (NRC) karşılaştırıldığı bir çalışmada ise, Norveçli hastalarda en sık tümör yerleşimi %25,5 ile ince bağırsaktı. Bunu %8 ile kolon, %7,2 ile rektum, %6,9 ile pankreas, %5,7 ile mide ve %4,8 ile apendiks takip etti (80). Embriyolojik kökene bakıldığı zaman, bu çalışmada hastaların %60'ı ön bağırsak, %12'si orta bağırsak ve %28'i de arka bağırsak kökenli NET'e sahipti. Bu sonuçlar literatürdeki bazı çalışmalardan farklılık göstermektedir. Örneğin, Ito ve ark., Gİ-NET tanısı almış 8,088 Japon hastaların analizlerinde, embriyolojik vakaların %26,1'i ön bağırsak, %3,6'sı orta bağırsak ve %70,3'ü de arka bağırsak kökenli NET'e sahipti (83). 207 Gİ-NET'li hastayla yapılan Kanada merkezli bir çalışmada ise vakaların %33'ü ön bağırsak kökenli, %37'si orta bağırsak kökenli, %13'ü arka bağırsak kökenliydi (162). Ayrıca, Tsai ve ark., NET insidansının farklı topluluklarda ortaya çıktığı en sık bölgenin değişkenlik gösterdiğini ifade etmiştir (86). Bu bulgular Gi-NET insidansı ve tümör lokalizasyonunda olası bir genetik veya ırksal duyarlılığı göstermektedir. Bu bulguların alternatif bir açıklaması ise tanısal uygulamalardaki farklılıklar ve endoskopinin yaygın kullanılması ile ilgili olabilir.

Bu çalışmaya dahil edilen 34 hastanın tanı anı yaş ortalaması $60,74 \pm 16,43$ 'tü.

Ayrıca, hastaların %61,8'i erkek iken %38,2'si kadındı. Bu sonuçlar, literatür ile büyük oranda paralellik göstermektedir. Örneğin, Maggard ve ark., yaptığı derlem çalışmasında hastaların yaş ortalaması 60,9'du ve %54,2'si kadındı (159). Benzer şekilde, Ellis ve ark., çalışmasında kadın hasta oranı %52'ydi (160). Caldarella ve ark., 455 NET'li hasta grubu analizinde ise erkek hasta oranı %52,7 ve hastalığın en pik olduğu yaş ise 65'ti (81). Hauso ve ark., ve Caldarella ve ark., çalışmalarında, tümör lokalizasyonu, cinsiyet ve yaş arasındaki korelasyon incelendiğinde, bazı verilerdeki küçük değişiklikler haricinde anlamlı fark bulunmamıştır (80, 81). Bizim çalışmamızda da, cinsiyet-vaka sayısı, yaş-vaka sayısı, tümör lokalizasyonu-cinsiyet ve tümör lokalizasyonu-yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmadı.

Bizim çalışmamızda vakaların %44,1'ine cerrahi işlem sonucunda tanı konulmuştur. Vakaların gradlarına bakıldığı zaman, 34 hastanın %41,2'si Grad 1, %29,4'ü Grad 3, %20,5'i Grad 2 ve %5,8'i MANEC olarak değerlendirildi. Kim ve ark., çalışmasında 103 hastanın %33'ü Grad 1, %1'i Grad 2, %14,6'sı Grad 3, %8,7'si küçük hücreli ve %6,8'i büyük hücreli NEK olarak değerlendirilmiştir (163). Polonya merkezli bir çalışmada ise 61 hastanın %62,3'ü Grad 1, %19,7'si Grad 2 ve %18'i Grad 3 olarak derecelendirilmiştir (164).

Sağkalım sürelerine bakıldığı zaman, bizim çalışmamızda tüm vakalarda medyan sağkalım süresi 23 aydı. Ayrıca 1 yıllık sağkalım %75, 2 yıllık sağkalım %45 ve 5 yıllık sağkalım %36 olarak bulundu. Tümör lokalizasyonuna göre 1, 2 ve 5 yıllık sağkalıma bakıldığı zaman ise en iyi sağkalım sonuçları pankreas NET'inde bulundu. Pankreas NET'leri için 1, 2 ve 5 yıllık sağkalım %83,3'tü. Mide NET'lerde ise 1 yıllık sağkalım %65 iken, 2 yıllık ve 5 yıllık sağkalım %49'du. Kolon NET'lerde 1 yıllık sağkalım %66,7 iken, 2 ve 5 yıllık sağkalım sıfırdı. Rektum NET'lerde 1 yıllık sağkalım %100 iken, 2 yıllık sağkalım %50 ve 5 yıllık sağkalım sıfırdı. Benzer şekilde, ince bağırsak NET'lerde 1 yıllık sağkalım %100 iken, 2 yıllık sağkalım %50 ve 5 yıllık sağkalım sıfırdı. Karaciğer NET'lerde ise 1 yıllık sağkalım %55,6 iken, 2 yıllık ve 5 yıllık sağkalım %33,3'tü. Sonuç olarak, tümör lokalizasyonu göre 1, 2 ve 5 yıllık sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Metastaz durumuna bakıldığı zaman, metastazı olan vakalarda 1 yıllık, 2 yıllık ve 5 yıllık sağkalım sırasıyla %60,2, %26,7 ve %13,4 iken, metastazı olmayan vakalarda 1 yıllık, 2 yıllık ve 5 yıllık sağkalım sırasıyla %93,8, %85,2 ve %68,2 olarak bulundu. Grada göre 1, 2, ve 5 yıllık sağkalım oranına bakıldığı zaman, Grad 1 tümörlü vakalarda 1, 2, ve 5 yıllık sağkalım sırasıyla %85,1, %61,9 ve %53,1 olarak saptandı. Grad 2

tümörlü vakalarda 1, 2, ve 5 yıllık sağkalım sırasıyla %85,7, %68,6 ve %68,6 olarak saptandı. Grad 3 için ise sırasıyla %36, %18 ve %0 olarak bulundu. Son olarak, MANEC vakalarda 1, 2, ve 5 yıllık sağkalım %0 olarak bulundu. Maggard ve ark., 11,427 vaka analizinde 5 yıllık sağkalım tüm lokalizasyonlar için %69,7 olarak bulunurken, mide NET'leri için %75,1, ince bağırsak NET'leri için %76,1, apendiks NET'leri için %76,3 ve rektum NET'leri için %87,5 olarak bulundu (159). 13,715 karsinoid tümörlü bir derlem çalışmasında ise 5 yıllık sağkalım %67,2 olarak bulundu. En iyi sağkalım oranları yine %88,3 ile rektum ve %71 ile apendiks NET'lerinde bulunurken, en kötü sağkalım oranı %37,5 ile pankreas NET'inde bulundu (161). Ayrıca, Modlin ve ark., tümörün evresi ve metastaz durumunu sağkalımı etkileyen önemli faktörler olarak rapor etmiştir. Yao ve ark., 35,825 NET tanısı almış hasta analizinde, medyan sağkalım süresi 75 ay olarak bulundu. Ayrıca, evre, primer tümör bölgesi, histoloji, yaş, cinsiyet ve ırkın sağkalımı etkileyen belirleyici faktörlerden olduğu bulundu (89). Rothenstein ve ark., NET tanısı almış 193 hastanın retrospektif analizinde 5 yıllık sağkalım %58 olarak belirtilmiş olup, yaş, primer yerleşim yeri ve cerrahi tedavi sağkalımı etkileyen önemli faktörler olarak bulunmuştur (162). 371 NET'li hasta kayıtlarının retrospektif olarak incelendiği Kore merkezli bir çalışmada ise 5 yıllık sağkalım %72 olarak bulunmuş olup, evre, grad ve yaş prognozu etkileyen faktörler olarak saptanmıştır (165). Türkiye merkezli, NET tanısı almış 52 hastayla yapılan bir çalışmada ise 3 yıllık sağkalım %71 olarak bulunurken, cinsiyet, yaş, grad, tümör lokalizasyonu, performans durumu, cerrahi tedavi ve nötrofil/lenfosit oranının prognozu etkileyen önemli faktörlerden olduğu belirtildi (166). Bizim çalışmada ise metastaz varlığı ve grad derecesi genel sağkalımı etkileyen en önemli değişkenler olarak bulundu.

6. SONUÇ

Bu çalışmada Gİ-NET tanısı almış 34 hastanın demografik, klinikopatolojik özellikleri ve sağkalım süreleri retrospektif olarak incelendi. Hastaların %61,8'i erkek ve %38,2'si kadındı. Hastaların yaş dağılım aralığı 26-90 arasında olup, yaş ortalaması 60,74'tü. Erkek ve kadın hastaların yaş ortalaması birbirine yakındı (sırasıyla 61,62 ve 59,31; $p = 0,727$).

Bu çalışmaya dahil edilen 34 hastanın %26,5'ine mide, %26,5'ine karaciğer, %17,6'sına pankreas, %11,8'ine kolon, %8,8'ine rektum, %5,9'una ince bağırsak, ve %2,9'una apendiks NET tanısı konmuştu. Embriyolojik kökene bakıldığı zaman, hastaların %60'ı ön bağırsak, %12'si orta bağırsak ve %28'i de arka bağırsak kökenli NET'e sahipti. Erkek hastalarda mide NET, kadın hastalarda pankreas NET insidansı daha fazlaydı. Ancak, cinsiyete göre tümör lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0,326$). Vakaların lokalizasyona göre yaş aralığına bakıldığı zaman, en büyük yaş ortalamaları ince bağırsak (76 yıl) ve karaciğerde (65,44 yıl), en küçük yaş ortalamaları ise kolon (56,50 yıl), pankreas (57 yıl) ve midede (57 yıl) rastlandı. Ancak, tümör lokalizasyonuna göre tanı yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0,641$).

Bu çalışmada hastaların tümör çapları 0,2 cm ile 13,91 cm arasında olup, ortalama tümör çapı 3,84 cm'di. Ortalama tümör çapı midede 2,09 cm, karaciğerde 3,11 cm, pankreasta 6,08 cm, kolonda 6,64 cm, rektumda 0,83 cm, ve ince bağırsakta 7,10 cm olarak bulundu. Ayrıca, hastaların %51,5'inde soliter tümör, %48,5'inde ise multiple tümör rastlandı. Multiple tümör neredeyse her lokalizasyonda bulunurken, en çok mide ve karaciğerde görüldü. Ancak, tümör lokalizasyonu ve tümör çapı ile tümör lokalizasyonu ve soliter/multiple tümör sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmadı ($p = 0,072$ ve $p = 0,184$).

Bu çalışmada hastaların %41,2'si Grad 1, %29,4'ü Grad 3, %20,5'i Grad 2 ve %5,8'i MANEC'ti. Tümör lokalizasyonu ile grad arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0,690$). Patoloji raporlarında Ki-67 indeksi belirtilen 22 hastanın 31,8'inde Ki-67 indeksi $\leq$ %2, %45,45'inde Ki-67 indeksi %3-20 arasındaydı, ve %22,73'ünde Ki-67 indeksi %20'den büyüktü. Grad derecesi ve Ki-67 indeks oranı arasında istatistiksel olarak doğrusal bir orantı vardı ($r = 0,47$, $p = 0,026$).

Hastaların %33,3'ünde nekroz, %27,3'ünde ülserasyon ve yine %27,3'ünde kanama vardı. Ayrıca, hastaların %24,2'sinde adenokarsinom birlikteliği, %36,4'ünde lenfovasküler invazyon ve %27,3'ünde perinöral invazyon mevcuttu.

Hastaların %44,1'inde cerrahi işlem uygulandı. Raporlanan cerrahi işlemler arasında subtotal gastrektomi ($n = 3$), hemikolektomi ($n = 2$), total gastrektomi ($n = 1$), kolon sekmental rezeksiyon ($n = 1$), ve Whipple + omentektomi ($n = 1$) vardı.

Vakaların sadece %38,2'inde kolonoskopi sonucu mevcuttu. Kolonoskopi sonuçları mevcut vakalardan 6'sı normal, 3'ünde kitle, 2'sinde polip, 1'inde fistül ve 1'inde sigmoid kolonda darlık-frajl mukoza saptandı.

Vakaların %60,6'ında endoskopi sonucu mevcuttu. Endoskopi sonucunda rastlanan başlıca bulgular, midede kitle, midede polip, oddide kitle, oddide ödem, gastrit, antral gastrit, eroziv antral gastrit, özofajit, eroziv pangastrit, bulbit, ödemli hiperemik erezyone, polipoid lezyon, ülser-vejetan spontan hemorajik lezyon, ülser-vejetan kitle, subtotal gastrektomi idi.

Vakaların %84,8'inde radyolojik bulgu mevcuttu. Radyolojik bulgusu olan 28 vakanın 18'inde metastaz vardı. Hastalarda medikal tedavi kullanım oranı %48,5'ti. Bir vakada somatostatin analogu (oktreotid) ile beraber kemoterapi uygulanmış, iki vakada ise sadece somatostatin analogları (oktreotid ve lanreotid) verilmişti. Bir hastaya da kemoembolizasyon ve somatostatin analogu uygulanmıştı.

Bu çalışmada medyan genel sağkalım süresi ise 23,1 ay olarak bulundu. Ayrıca 1 yıllık sağkalım %74,9, 2 yıllık sağkalım %44,6 ve 5 yıllık sağkalım %35,7 olarak bulundu. Tümör lokalizasyonu göre 1, 2, ve 5 yıllık sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p = 0,60$).

Bu çalışmada grad ve metastaz durumu sağkalım süresini etkileyen önemli faktörler arasında bulundu ($p = 0,003$ ve $p = 0,005$). Bu sonuçlar literatürdeki diğer çalışmaları büyük oranda desteklese de hala daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, De Herder WW, Goede A, Caplin M, Öberg K, Reubi JC, Nilsson O. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Neuro-endocrinology* 2004; 80: 394-424.
2. Korse CM, Taal BG, van Velthuysen ML, Visser O. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *European Journal of Cancer* 2013; 49: 1975-1983.
3. Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA. Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: a SEER analysis. *Journal of Cancer* 2012; 3: 292-302.
4. Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, de Herder WW, Valk GD. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocrine-related Cancer* 2014; 21: 153-163.
5. Fraenkel M, Kim MK, Faggiano A, Valk GD. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best practice & research Clinical gastroenterology* 2012; 26: 691-703.
6. de Herder WW, Rehfeld JF, Kidd M, Modlin IM. A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2016; 30 :3-17.
7. Schnirer II, Yao JC, Ajani JA. Carcinoid a comprehensive review. *Acta Oncologica* 2003; 42 :672-92.
8. Huguet I, Grossman AB, O'Toole D. Changes in the epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 2017; 104: 105-11.
9. Borch K, Ahrén B, Ahlman H, Falkmer S, Granérus G, Grimelius L. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Annals of surgery* 2005; 242: 64.
10. Hirschowitz BI, Griffith J, Pellegrin D, Cummings OW. Rapid regression of enterochromaffinlike cell gastric carcinoids in pernicious anemia after antrectomy. *Gastroenterology* 1992; 102: 1409-1418.

11. Dakin GF, Warner RR, Pomp A, Salky B, Inabnet WB. Presentation, treatment, and outcome of type 1 gastric carcinoid tumors. *Journal of surgical oncology* 2006; 93(5): 368-372.
12. Soga J. Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: An analysis of 1914 reported cases. *Cancer* 2005; 103: 1587-1595.
13. Havu N. Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric secretion. *Digestion* 1986; 35: 42-55.
14. Gilligan CJ, Lawton GP, West AB, Modlin IM, Tang LH. Gastric carcinoid tumors: the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion. *American Journal of Gastroenterology* 1995; 90: 338-352.
15. Bordi C. Endocrine tumours of the stomach. *Pathology-Research and Practice* 1995; 191(4): 373-380.
16. Fischer L, Kleeff J, Esposito I, Hinz U, Zimmermann A, Friess H, Büchler MW. Clinical outcome and long-term survival in 118 consecutive patients with neuroendocrine tumours of the pancreas. *British Journal of Surgery: Incorporating European Journal of Surgery and Swiss Surgery* 2008; 95(5): 627-635.
17. Tsutsumi K, Ohtsuka T, Mori Y, Fujino M, Yasui T, Aishima S, Takahata S, Nakamura M, Ito T, Tanaka M. Analysis of lymph node metastasis in pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) based on the tumor size and hormonal production. *Journal of gastroenterology* 2012; 47(6): 678-685.
18. Kim JY, Hong SM, Ro JY. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. *Annals of diagnostic pathology* 2017; 29: 11-6.
19. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. *World Health Organization*; 2010.
20. Alexakis N, Neoptolemos JP. Pancreatic neuroendocrine tumours: Best practice & research. *Clinical gastroenterology* 2008; 22(1): 183-205.
21. Kim JY, Kim MS, Kim KS, Song KB, Lee SH, Hwang DW, Kim KP, Kim HJ, Yu E, Kim SC, Jang HJ. Clinicopathologic and prognostic significance of multiple hormone expression in pancreatic neuroendocrine tumors. *The American journal of surgical pathology* 2015; 39(5): 592-601.

22. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer* 2008; 113(S7): 1807-1843.
23. Anlauf M, Garbrecht N, Bauersfeld J, Schmitt A, Henopp T, Komminoth P, Heitz PU, Perren A, Klöppel G. Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Virchows Archiv* 2007; 451(1): 29-38.
24. Shi C, Klimstra DS. Pancreatic neuroendocrine tumors: pathologic and molecular characteristics. *In Seminars in diagnostic pathology* 2014; 31(6): 498-511.
25. Modlin IM, Champaneria MC, Chan AK, Kidd M. A three-decade analysis of 3,911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress. *American journal of gastroenterology* 2007; 102(7): 1464-1473.
26. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, Ko CY, Bennett CL, Talamonti MS. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Annals of surgery* 2009; 249(1): 63-71.
27. Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Archiv* 1995; 425(6): 547-560.
28. Wolff BG, Park JJ. Meckel's diverticulum: a "hot spot" for cancer. *Annals of surgery* 2011; 253(2): 231-232.
29. Saha SU, Hoda SY, Godfrey RI, Sutherland CA, Raybon KE. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: a 44-year experience. *Southern medical journal* 1989; 82(12):1501-1505.
30. Pape UF, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, Arnold R, Denecke T, Plöckinger U, Salazar R, Grossman A. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012; 95(2):135-56.
31. Eckhauser FE, Argenta LC, Strodel WE, Wheeler RH, Bull FE, Appelman HD, Thompson NW. Mesenteric angiopathy, intestinal gangrene, and midgut carcinoids. *Surgery* 1981; 90(4): 720-728.

32. Burke AP, Thomas RM, Elsayed AM, Sobin LH. Carcinoids of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases. *Cancer* 1997; 79(6): 1086-1093.
33. Loftus JP. Surgical management of gastrointestinal carcinoid tumors. *Advances in surgery* 1995; 28: 317-336.
34. Jann H, Roll S, Couvelard A, Hentic O, Pavel M, Müller-Nordhorn J, Koch M, Röcken C, Rindi G, Ruszniewski P, Wiedenmann B. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer* 2011; 117(15): 3332-3341.
35. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, Dockerty MB. Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. *New England Journal of Medicine* 1987; 317(27): 1699-16701.
36. Schmutzer KJ, Bayar M, Zaki AE, Regan JF, Poletti JB. Tumors of the appendix. *Diseases of the Colon & Rectum* 1975; 18(4): 324-331.
37. Connor SJ, Hanna GB, Frizelle FA. Appendiceal tumors. *Diseases of the Colon & Rectum* 1998; 41(1): 75-80.
38. Roggo A, Wood WC, Ottinger LW. Carcinoid tumors of the appendix. *Annals of surgery* 1993; 217(4): 385-390.
39. Steinmüller T, Kianmanesh R, Falconi M, Scarpa A, Taal B, Kwekkeboom DJ, Lopes JM, Perren A, Nikou G, Yao J, Delle Fave GF. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro) endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2008; 87(1): 47-62.
40. Lee SH, Kim BC, Chang HJ, Sohn DK, Han KS, Hong CW, Lee EJ, Lee JB, Lee DS, Lee IT, Youk EG. Rectal neuroendocrine and L-cell tumors: diagnostic dilemma and therapeutic strategy. *The American journal of surgical pathology* 2013; 37(7): 1044-1052.

41. Caplin M, Sundin A, Nillson O, Baum RP, Klose KJ, Kelestimur F, Plöckinger U, Papotti M, Salazar R, Pascher A. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 88-97.
42. Spread C, Berkel H, Jewell L, Jenkins H, Yakimets W. Colon carcinoid tumors. *Diseases of the colon & rectum* 1994; 37(5): 482-491.
43. Ballantyne GH, Savaca PE, Flannery JT, Ahlman MH, Modlin IM. Incidence and mortality of carcinoids of the colon. Data from the Connecticut Tumor Registry. *Cancer*. 1992; 69(10): 2400-2405.
44. Jetmore AB, Ray JE, Gathright JB, McMullen KM, Hicks TC, Timmcke AE. Rectal carcinoids: the most frequent carcinoid tumor. *Diseases of the colon & rectum* 1992; 35(8): 717-725.
45. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79(4): 813-829.
46. Koura AN, Giacco GG, Curley SA, Skibber JM, Feig BW, Ellis LM. Carcinoid tumors of the rectum: effect of size, histopathology, and surgical treatment on metastasis free survival. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 1997; 79(7): 1294-1298.
47. Shields CJ, Tiet E, Winter DC, International Rectal Carcinoid Study Group. Carcinoid tumors of the rectum: a multi-institutional international collaboration. *Annals of surgery* 2010; 252(5): 750-755.
48. Smith AN, Preshaw RM, Sircus W. Clinical features in patients with the carcinoid syndrome. *Gastroenterology* 1965; 48(6): 738-744.
49. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128(6): 1717-1751.
50. Feldman JM. Carcinoid tumors and syndrome. *Seminars in oncology* 1987; 14(3): 237-246.
51. Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S, Shih YC, Yao JC. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *The Lancet Oncology* 2017; 18(4): 525-534.

52. Kvols LK. Metastatic carcinoid tumors and the malignant carcinoid syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1994; 733(1): 464-470.
53. Swain CP, Tavill AS, Neale G. Studies of tryptophan and albumin metabolism in a patient with carcinoid syndrome, pellagra, and hypoproteinemia. *Gastroenterology* 1976; 71(3): 484-489.
54. Ohe MR, Camilleri M, Kvols LK, Thomforde GM. Motor dysfunction of the small bowel and colon in patients with the carcinoid syndrome and diarrhea. *New England Journal of Medicine* 1993; 329(15): 1073-1078.
55. Lie JP. Carcinoid tumor, carcinoid syndrome, and carcinoid heart disease. *Prim Cardiol* 1982; 8:163.
56. Grahame-Smith DG. What is the cause of the carcinoid flush? *Gut* 1987; 28(11): 1413-1416.
57. Roberts LJ, Marney Jr SR, Oates JA. Blockade of the flush associated with metastatic gastric carcinoid by combined histamine H1 and H2 receptor antagonists: evidence for an important role of H2 receptors in human vasculature. *The New England Journal of Medicine* 1979; 300(5): 236-238.
58. Oates JA. The carcinoid syndrome. *The New England Journal of Medicine* 1986; 315: 702-704.
59. Metz SA, McRae JR, Robertson RP. Prostaglandins as mediators of paraneoplastic syndromes: review and up-date. *Metabolism* 1981; 30(3): 299-316.
60. Cunningham JL, Janson ET, Agarwal S, Grimelius L, Stridsberg M. Tachykinins in endocrine tumors and the carcinoid syndrome. *European journal of endocrinology* 2008; 159(3): 275-282.
61. Maton PN. The carcinoid syndrome. *Jama* 1988; 260(11): 1602-1605.
62. Marsh HM, Martin JR JK, Kvols LK, Gracey DR, Warner MA. Carcinoid crisis during anesthesia: successful treatment with a somatostatin analogue. *Anesthesiology (Philadelphia)* 1987; 66(1): 89-91.
63. Goldman MP, Bennett RG. Treatment of telangiectasia: a review. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1987; 17(2): 167-182.

64. Ohe MR, Camilleri M, Kvols LK, Thomforde GM. Motor dysfunction of the small bowel and colon in patients with the carcinoid syndrome and diarrhea. *The New England Journal of Medicine* 1993; 329(15): 1073-1078.
65. Warner RRP. Carcinoid tumors. In: Gastroenterology, Berk JE (Ed), WB Saunders, Philadelphia 1985.
66. Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G, Caplin ME. Carcinoid heart disease. *Circulation* 2007;116(24): 2860-285.
67. Daskalakis K, Karakatsanis A, Stålberg P, Norlén O, Hellman P. Clinical signs of fibrosis in small intestinal neuroendocrine tumours. *British Journal of Surgery* 2017; 104(1): 69-75.
68. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Annals of the New York academy of sciences* 2004; 1014(1): 13-27.
69. Rindi G, Kloppel G, Couvelard A, Komminoth P, Korner M, Lopes JM, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451: 757–762.
70. McCall CM, Shi C, Cornish TC, Klimstra DS, Tang LH, Basturk O, Mun LJ, Ellison TA, Wolfgang CL, Choti MA, Schulick RD. Grading of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors is improved by the inclusion of both Ki67 proliferative index and mitotic rate. *The American journal of surgical pathology* 2013; 37(11): 1671-1677.
71. Pape UF, Jann H, Müller-Nordhorn J, Bockelbrink A, Berndt U, Willich SN, Koch M, Röcken C, Rindi G, Wiedenmann B. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113(2): 256-265.
72. Kim JY, Hong SM. Recent updates on neuroendocrine tumors from the gastrointestinal and pancreatobiliary tracts. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2016; 140(5): 437-48.

73. Reid MD, Bagci P, Ohike N, Saka B, Seven IE, Dursun N, Balci S, Gucer H, Jang KT, Tajiri T, Basturk O. Calculation of the Ki 67 index in pancreatic neuroendocrine tumors: a comparative analysis of four counting methodologies. *Modern Pathology* 2015; 28(5): 686-694.
74. Tang LH, Gonen M, Hedvat C, Modlin IM, Klimstra DS. Objective quantification of the Ki 67 proliferative index in neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system: a comparison of digital image analysis with manual methods. *The American journal of surgical pathology* 2012; 36(12): 1761-1770.
75. Reid MD, Balci S, Saka B, Adsay NV. Neuroendocrine tumors of the pancreas: current concepts and controversies. *Endocrine pathology* 2014; 25(1): 65-79.
76. Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, Klimstra DS, Yao JC. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer* 2014; 120(18): 2814-2823.
77. Basturk O, Yang Z, Tang LH, Hruban RH, Adsay NV, McCall CM, Krasinskas AM, Jang KT, Frankel WL, Balci S, Sigel C. The high grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogeneous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms. *The American journal of surgical pathology* 2015; 39(5): 683-690.
78. Tang LH, Basturk O, Sue JJ, Klimstra DS. A practical approach to the classification of WHO grade 3 (G3) well differentiated neuroendocrine tumor (WD-NET) and poorly differentiated neuroendocrine carcinoma (PD-NEC) of the pancreas. *The American journal of surgical pathology* 2016; 40(9): 1192-1202.
79. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, Shih T, Yao JC. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA oncology* 2017; 3(10): 1335-1342.
80. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AK, Modlin IM. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008;113(10): 2655-2664.
81. Caldarella A, Crocetti E, Paci E. Distribution, incidence and prognosis in neuroendocrine tumours: a population based study from a cancer registry. *Pathol Oncol Res* 2011;17:759-763.

82. Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, et al: Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 2010; 21:1794-1803.
83. Ito T, Igarashi H, Nakamura K, Sasano H, Okusaka T, Takano K, Komoto I, Tanaka M, Imamura M, Jensen RT, Takayanagi R. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. *Journal of gastroenterology* 2015;50(1):58-64.
84. Lepage C, Ciccolallo L, De Angelis R, Bouvier AM, Faivre J, Gatta G. EUROCORE Working Group: European disparities in malignant digestive endocrine tumours survival. *International Journal of Cancer* 2010;126: 2928-2934.
85. Anderson LA, Tavilla A, Brenner H, Luttmann S, Navarro C, Gavin AT, Holleccek B, Johnston BT, Cook MB, Bannon F, Sant M. Survival for oesophageal, stomach and small intestine cancers in Europe 1999–2007: results from EUROCORE-5. *European Journal of Cancer* 2015; 51(15): 2144-2157.
86. Tsai HJ, Wu CC, Tsai CR, Lin SF, Chen LT, Chang JS. The epidemiology of neuroendocrine tumors in Taiwan: a nation-wide cancer registry-based study. *PLoS One* 2013; 8: 62487.
87. Kuo EJ, Salem RR. Population-level analysis of pancreatic neuroendocrine tumors 2 cm or less in size. *Annals of surgical oncology* 2013; 20(9): 2815-2821.
88. Mocellin S, Nitti D: Gastrointestinal carcinoid: epidemiological and survival evidence from a large population-based study ($n = 25,531$). *Annual Oncology* 2013; 24: 3040-3044.
89. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after ‘carcinoid’: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 3063–3072.

90. Gut P, Komarowska H, Czarnywojtek A, Waligorska-Stachura J, Baczyk M, Ziemnicka K, Fischbach J, Wrotkowska E, Ruchala M. Familial syndromes associated with neuroendocrine tumours. *Contemporary Oncology (Pozn)* 2015;19(3):176–183.
91. Di Domenico A, Wiedmer T, Marinoni I, Perren A. Genetic and epigenetic drivers of neuroendocrine tumours (NET). *Endocrine-related Cancer* 2017; 24(9): 315–334.
92. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *Journal of Clinical Endocrinology Metab* 2001; 86(12): 5658–5671.
93. Jiao Y, Fu Z, Li Y, Zhang W, Liu Y. Aberrant FAM64A mRNA expression is an independent predictor of poor survival in pancreatic cancer. *PloS one* 2019; 14(1): e0211291.
94. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing but NET: a review of neuroendocrine tumors and carcinomas. *Neoplasia* 2017; 19(12): 991-1002.
95. Cives M, Strosberg J. An update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Oncology* 2014; 28(9): 1-4.
96. Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, Gross D, Grossman A, Jensen RT, Pape UF, Perren A, Rindi G, Ruszniewski P, Scoazec JY. ENETS Consensus Guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Biochemical markers. *Neuroendocrinology* 2017; 105(3): 201-211.
97. Adaway JE, Dobson R, Walsh J, Cuthbertson DJ, Monaghan PJ, Trainer PJ, Valle JW, Keevil BG. Serum and plasma 5-hydroxyindoleacetic acid as an alternative to 24-h urine 5-hydroxyindoleacetic acid measurement. *Annals of clinical biochemistry* 2016; 53(5): 554-560.
98. Paulson EK, McDermott VG, Keogan MT, DeLong DM, Frederick MG, Nelson RC. Carcinoid metastases to the liver: Role of triple-phase helical CT. *Radiology* 1998; 206(1): 143-150.

99. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A, Boige V, Ducreux M, Duvillard P, Elias D, Schlumberger M, Sigal R. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Journal of clinical oncology* 2004; 23(1): 70-78.
100. Kim YK, Lee MW, Lee WJ, Kim SH, Rhim H, Lim JH, Choi D, Kim YS, Jang KM, Lee SJ, Lim HK. Diagnostic accuracy and sensitivity of diffusion-weighted and of gadoxetic acid-enhanced 3-T MR imaging alone or in combination in the detection of small liver metastasis (≤ 1.5 cm in diameter). *Investigative radiology* 2012; 47(3): 159-166.
101. Sadowski SM, Neychev V, Millo C, Shih J, Nilubol N, Herscovitch P, Pacak K, Marx SJ, Kebebew E. Prospective study of ^{68}Ga -DOTATATE positron emission tomography/computed tomography for detecting gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors and unknown primary sites. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34(6): 588-696.
102. Skoura E, Michopoulou S, Mohmaduvesh M, Panagiotidis E, Al Harbi M, Toumpanakis C, Almukhailed O, Kayani I, Syed R, Navalkissoor S, Ell PJ. The impact of ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT imaging on management of patients with neuroendocrine tumors: experience from a national referral center in the United Kingdom. *Journal of Nuclear Medicine* 2016; 57(1): 34-40.
103. Yamaga LY, Wagner J, Funari MB. ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT in Nonneuroendocrine Tumors: A Pictorial Essay. *Clinical nuclear medicine* 2017; 42(6): e313-316.
104. Kwekkeboom DJ, Kam BL, Van Essen M, Teunissen JJ, van Eijck CH, Valkema R, De Jong M, de Herder WW, Krenning EP. Somatostatin receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrine-related cancer* 2010; 17(1): R53-73.
105. Cives M, Strosberg J. Radionuclide therapy for neuroendocrine tumors. *Current oncology reports* 2017; 19(2): 9.

106. Rinzivillo M, Partelli S, Prosperi D, Capurso G, Pizzichini P, Iannicelli E, Merola E, Muffatti F, Scopinaro F, Schillaci O, Salgarello M. Clinical usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnostic algorithm of advanced entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms. *The oncologist* 2018; 23(2): 186-192.
107. Singh S, Moody L, Chan DL, Metz DC, Strosberg J, Asmis T, Bailey DL, Bergsland E, Brendtro K, Carroll R, Cleary S. Follow-up recommendations for completely resected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *JAMA oncology* 2018; 4(11): 1597-1604.
108. Cherif R, Gaujoux S, Couvelard A, Dokmak S, Vuillerme MP, Ruszniewski P, Belghiti J, Sauvanet A. Parenchyma-sparing resections for pancreatic neuroendocrine tumors. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2012; 16(11): 2045-2055.
109. Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, Chen J, Knigge U, Niederle B, Van Dijkum EJ, Pape UF, Pascher A, Ramage J, Reed N. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumours: surgery for small intestinal and pancreatic neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 2017; 105(3): 255-265.
110. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, Kos-Kudla B, Kwekkeboom D, Rindi G, Klöppel G, Reed N. Vienna Consensus Conference participants. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2016; 103(2): 153-171.
111. Daskalakis K, Karakatsanis A, Hessman O, Stuart HC, Welin S, Janson ET, Öberg K, Hellman P, Norlén O, Stålberg P. Association of a prophylactic surgical approach to stage IV small intestinal neuroendocrine tumors with survival. *JAMA oncology* 2018; 4(2): 183-189.
112. Howe JR, Cardona K, Fraker DL, et al. The surgical management of small bowel neuroendocrine tumors: consensus guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society. *Pancreas* 2017; 46: 715- 731.

113. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, Dockerty MB. Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. *New England Journal of Medicine* 1987; 317: 1699- 1701.
114. Grozinsky-Glasberg S, Alexandraki KI, Barak D, et al. Current size criteria for the management of neuroendocrine tumors of the appendix: are they valid? Clinical experience and review of the literature. *Neuroendocrinology* 2013; 98: 31-37.
115. Anthony LB, Strosberg JR, Klimstra DS, et al. North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors (nets): well-differentiated nets of the distal colon and rectum. *Pancreas* 2010; 39: 767-774.
116. Schindl M, Niederle B, Hafner M, et al. Stage-dependent therapy of rectal carcinoid tumors. *World Journal of Surgery* 1998; 22: 628-633.
117. Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, et al. ENETS consensus guidelines update for colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 139-143.
118. Cives M, Strosberg J. The expanding role of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic and lung neuroendocrine tumors. *Drugs* 2015; 75(8): 847-858.
119. Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, Schutt AJ, Rubin J, Hahn RG. Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *New England Journal of Medicine* 1986; 315: 663-666.
120. O'Toole D, Ducreux M, Bommelaer G, et al. Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance. *Cancer* 2000; 88: 770-776.
121. Rubin J, Ajani J, Schirmer W, et al. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17: 600-606.
122. Kvols LK, Martin JK, Marsh HM, Moertel CG. Rapid reversal of carcinoid crisis with a somatostatin analogue. *New England Journal of Medicine* 1985; 313: 1229-1230.

123. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, Jones AL, Watkinson AF, Burroughs AK. Carcinoid tumour. *Lancet* 1998; 352: 799-805.
124. Massimino K, Harrskog O, Pommier S, Pommier R. Octreotide LAR and bolus octreotide are insufficient for preventing intra-operative complications in carcinoid patients. *Journal of Surgical Oncology* 2013; 107: 842-846.
125. Condron ME, Pommier SJ, Pommier RF. Continuous infusion of octreotide combined with perioperative octreotide bolus does not prevent intraoperative carcinoid crisis. *Surgery* 2016; 159: 358-365.
126. Kaltsas G, Caplin M, Davies P, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: pre- and perioperative therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2017; 105: 245-254.
127. Kulke MH, Horsch D, Caplin ME, et al. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35: 14-23.
128. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, et al. PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors (PROMID): results of long-term survival. *Neuroendocrinology* 2017; 104: 26-32.
129. Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in the Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Hematology/oncology clinics of North America* 2016; 30(1): 179-191.
130. Brabander T, Van der Zwan WA, Teunissen JJ, Kam BL, Feelders RA, de Herder WW, van Eijck CH, Franssen GJ, Krenning EP, Kwekkeboom DJ. Long-term efficacy, survival, and safety of [177Lu-DOTA0, Tyr3] octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors. *Clinical Cancer Research* 2017; 23(16): 4617-4624.

131. Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, Van Cutsem E, Voi M, Brandt U, He W, Chen D, Capdevila J, De Vries EG, Tomassetti P. Everolimus for the treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors: overall survival and circulating biomarkers from the randomized, phase III RADIANT-3 study. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34(32): 3906-3913.
132. Faivre S, Niccoli P, Castellano D, Valle JW, Hammel P, Raoul JL, Vinik A, Van Cutsem E, Bang YJ, Lee SH, Borbath I. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study. *Annals of oncology* 2017; 28(2): 339-343.
133. Yao JC, Phan A, Hoff PM, Chen HX, Charnsangavej C, Yeung SC, Hess K, Ng C, Abbruzzese JL, Ajani JA. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alfa-2b. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(8): 1316-1323.
134. Kölby L, Persson G, Franzen S, Ahrén B. Randomized clinical trial of the effect of interferon α on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *British Journal of Surgery* 2003; 90(6): 687-693.
135. Arnold R, Rinke A, Klose KJ, Müller HH, Wied M, Zamzow K, Schmidt C, Schade-Brittinger C, Barth P, Moll R, Koller M. Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2005; 3(8): 761-771.
136. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, Sabourin JC, Rufie P, Aparicio T, Lasser P, Elias D, Duvillard P, Schlumberger M, Rougier P. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *British Journal of Cancer* 1999; 81(8): 1351-1355.
137. Sorbye H, Welin SF, Langer SW, Vestermark LW, Holt N, Osterlund P, Dueland S, Hofslis E, Guren MG, Ohrling K, Birkemeyer E. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Annals of oncology* 2013; 24(1): 152-160.

138. Hentic O, Hammel P, Couvelard A, Rebours V, Zappa M, Palazzo M, Maire F, Goujon G, Gillet A, Lévy P, Ruszniewski P. FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide–platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3. *Endocrine-related cancer* 2012; 19(6): 751-757.
139. Zhu J, Strosberg JR, Dropkin E, Strickler JH. Treatment of high-grade metastatic pancreatic neuroendocrine carcinoma with FOLFIRINOX. *Journal of gastrointestinal cancer* 2015; 46(2): 166-169.
140. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, Yao JC. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22(23): 4762-4771.
141. Chan JA, Stuart K, Earle CC, et al. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30: 2963-2968.
142. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24: 401-406.
143. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011; 117: 268-275.
144. Fine RL, Gulati AP, Krantz BA, et al. Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for metastatic, well-differentiated neuroendocrine cancers: the Pancreas Center at Columbia University experience. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71: 663-670.
145. Cives M, Ghayouri M, Morse B, et al. Analysis of potential response predictors to capecitabine/temozolomide in metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrine Related Cancer* 2016; 23: 759-767.

146. Campana D, Walter T, Pusceddu S, et al. Correlation between MGMT promoter methylation and response to temozolomide-based therapy in neuroendocrine neoplasms: an observational retrospective multicenter study. *Endocrine* 2017; 60: 490-498.
147. Que FG, Nagorney DM, Batts KP, Linz LJ, Kvols LK. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. *American Journal of Surgery* 1995; 169: 36-42.
148. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, Nagorney DM, Que FG. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *Journal of American College of Surgery* 2003; 197: 29-37.
149. Hellman P, Ladjevardi S, Skogseid B, Akerstrom G, Elvin A. Radiofrequency tissue ablation using cooled tip for liver metastases of endocrine tumors. *World Journal of Surgery* 2002; 26: 1052-1056.
150. Therasse E, Breittmayer F, Roche A, et al. Transcatheter chemoembolization of progressive carcinoid liver metastasis. *Radiology* 1993; 189: 541-547.
151. Ruszniewski P, Rougier P, Roche A, et al. Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of endocrine tumors. A prospective phase II study in 24 patients. *Cancer* 1993; 71: 2624-2630.
152. Kvols LK, Turaga KK, Strosberg J, Choi J. Role of interventional radiology in the treatment of patients with neuroendocrine metastases in the liver. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2009; 7(7): 765-772.
153. Rhee TK, Lewandowski RJ, Liu DM, et al. 90Y Radioembolization for metastatic neuroendocrine liver tumors: preliminary results from a multi-institutional experience. *Annals of Surgery* 2008; 247: 1029-1035.
154. Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, Sola I, Martinez-Cuesta A, Viudez A, Chopitea A, Iñarrairaegui M, Arbizu J, Bilbao JI. Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors. *Cancer* 2008; 112(7): 1538-1546.

155. Mazzaferro V, Sposito C, Coppa J, et al. The long-term benefit of liver transplantation for hepatic metastases from neuroendocrine tumors. *Am J Transplant* 2016; 16: 2892-2902.
156. Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018 Nov; 68(6): 471-87.
157. Merola E, Pavel ME, Panzuto F, Capurso G, Cicchese N, Rinke A, Gress TM, Iannicelli E, Prosperi D, Pizzichini P, Prasad V. Functional imaging in the follow-up of enteropancreatic neuroendocrine tumors: clinical usefulness and indications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2017; 102(5): 1486-1494.
158. Hope TA, Bergsland EK, Bozkurt MF, Graham M, Heaney AP, Herrmann K, Howe JR, Kulke MH, Kunz PL, Mailman J, May L. Appropriate use criteria for somatostatin receptor PET imaging in neuroendocrine tumors. *Journal of Nuclear Medicine* 2018; 59(1): 66-74.
159. Maggard, Melinda A., Jessica B. O'Connell, and Clifford Y. Ko. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Annals of Surgery* 2004; 240: 117-22.
160. Ellis L, Shale MJ, Coleman MP. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971. *American Journal of Gastroenterology* 2010;105(12):2563-9.
161. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97(4):934-59.
162. Rothenstein J, Cleary SP, Pond GR, Dale D, Gallinger S, Moore MJ, Brierley J, Siu LL. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: a decade of experience at the Princess Margaret Hospital. *American journal of clinical oncology* 2008;31(1):64-70.
163. Kim SJ, Kim JW, Han SW, Oh DY, Lee SH, Kim DW, Im SA, Kim TY, Heo DS, Bang YJ. Biological characteristics and treatment outcomes of metastatic or recurrent neuroendocrine tumors: tumor grade and metastatic site are important for treatment strategy. *BMC cancer* 2010;10(1):448.

164. Foltyn W, Zajęcki W, Marek B, Kajdaniuk D, Siemińska L, Zemczak A, Kos-Kudła B. The value of the Ki-67 proliferation marker as a prognostic factor in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endokrynologia Polska* 2012;63(5):362-6.
165. Kim SJ, Kim JW, Oh DY, Han SW, Lee SH, Kim DW, Im SA, Kim TY, Heo DS, Bang YJ. Clinical course of neuroendocrine tumors with different origins (the pancreas, gastrointestinal tract, and lung). *American journal of clinical oncology* 2012; 35(6):549-56.
166. Yucel B, Babacan NA, Kacan T, Eren AA, Eren MF, Bahar S, Celasun MG, Seker MM, Hasbek Z. Survival analysis and prognostic factors for neuroendocrine tumors in Turkey. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2013; 14(11):6687-92.