T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖR TANILI HASTALARIN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN VE İMMÜN İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN PROGNOSTİK VE PREDİKTİF ÖNEMİ

DR. AHMET BİNGÖL

UZMANLIK TEZİ

İZMİR - 2022

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖR TANILI HASTALARIN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN VE İMMÜN İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN PROGNOSTİK VE PREDİKTİF ÖNEMİ

DR. AHMET BİNGÖL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. İLKAY TUĞBA ÜNEK

ÖNSÖZ

Eğitimim boyunca ilgi ve desteklerini her zaman hissettiğim hocalarıma,

Tez süreci boyunca desteğini hissettiğim, bilgi, tecrübe ve anlayışıyla tez yazımın her anında katkı sağlayan tez danışmanım Doç. Dr. İlkay Tuğba Ünek hocama,

Tez çalışma sürecimizde değerli katkılarını bizden esirgemeyen Tıbbı Patoloji Bilim Dalı Öğr. Üyesi Dr. Anıl Aysal Ağalar'a

Tez sürecinin en başından sonuna kadar bilgisi, güleryüzlülüğü ve yardımseverliğiyle desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Merve Keskinkılıç ve Uzm. Dr Buket Hamitoğlu'na,

Evlatları olmaktan gurur duyduğum, hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini hissettiğim, her zaman yanımda olan en büyük destekçilerim, sevgili aileme en derin şükranlarımı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ.....iii

ŞEKİLLER DİZİNİ.....v

KISALTMALAR.....vi

ÖZET.....x

ABSTRACT.....xii

1.GİRİŞ VE AMAÇ.....1

2.GENEL BİLGİLER.....2

2.1 Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörler.....2

2.1.1 Tanım ve Tarihçe.....2

2.1.2 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....3

2.1.3 Sınıflandırma.....4

2.1.4 Tümör Biyolojisi ve Moleküler Genetiği.....6

2.1.5 Patoloji.....8

2.2 Yerleşim Yerlerine Göre Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörler.....9

2.2.1 Gastrik Nöroendokrin Tümörleri.....9

2.2.2 İnce Bağırsak Nöroendokrin Tümörleri.....10

2.2.3 Apendiks Nöroendokrin Tümörleri.....11

2.2.4 Kolon ve Rektum Nöroendokrin Tümörleri.....11

2.2.5 Pankreas Nöroendokrin Tümörleri.....12

2.3 Tanı.....13

2.4 Histopatolojik Sınıflama ve Evrelendirme.....15

2.5 Tedavi.....17

2.5.1 Cerrahi ve Endoskopik Tedavi.....17

2.5.2 Sistemik Antiproliferatif Tedavi 18
2.5.3 Peptid Reseptör Radyonüklid Tedavi 20
2.5.4 Karaciğer Metastazlarına Yönelik Tedavi 21
2.6 Kanser, İnflamasyon ve İmmun-inflamatuvar Belirteçler 22
3. GEREÇ ve YÖNTEM 24
3.1 Etik Kurul Onayı 24
3.2 Araştırmanın Tipi 24
3.3 Hasta Seçimi 24
3.4 Verilerin Toplanması 24
3.5. İstatistiksel Analiz 25
4. BULGULAR 27
4.1 Demografik ve Klinikopatolojik Bulgular 27
4.2 Genel Sağkalım ile İlişkili Bulgular 34
4.3 Hastalıksız Sağkalım ve Nüks ile İlişkili Bulgular 45
4.4 Progresyonsuz Sağkalım ile İlişkili Bulgular 46
5. TARTIŞMA 49
6. SONUÇ 55
7. KAYNAKÇA 56

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörlerde Sendromlar

Tablo 2: Dünya Sağlık Örgütü 2017 Pankreas Nöroendokrin Tümör Sınıflandırması

Tablo 3: Dünya Sağlık Örgütü 2019 Gastrointestinal ve Hepatobiliyer Nöroendokrin Tümör Sınıflandırması

Tablo 4: Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 5: Primer Tümör Yerleşim Bölgelerine Göre Hastaların Dağılımı

Tablo 6: Hastaların Tümör Derecelerine Göre Dağılımları (DSÖ 2019)

Tablo 7: Hastaların Evrelere Göre Dağılımları (AJCC 8. Baskı)

Tablo 8: Hastaların Tanı Anında Metastaz Durumuna Göre ve Metastaz Bölgelerine Göre Dağılımları

Tablo 9: Tedavi Gruplarına Göre Hastaların Dağılımı

Tablo 10: Hastaların Tanı Anındaki Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreleri

Tablo 11: İmmün-İnflamasyon Temelli Belirteçlerin Ortalama Değerleri

Tablo 12: Metastaz Olan (M1) ve Metastaz Olmayan (M0) Hastalarda İmmün İnflamasyon Temelli Belirteçlerin Ortanca Değerleri

Tablo 13: Metastaz Durumuna Göre Mortalite ve Nüks Oranları

Tablo 14: Pankreas ve GIS NET Tanılı Hastaların Genel Sağkalımı

Tablo 15: Tüm Hastalarda İmmün İnflamasyon Belirteçlerinin Mortalite ile İlişkisi (ROC Analizi)

Tablo 16: Tüm hastalarda İmmün İnflamasyon Belirteçlerinin Ortalama Değerlerine Göre Ex ve Yaşayan Hasta Oranları

Tablo 17: Tüm hastalarda İmmün İnflamasyon Belirteçlerinin Ortalama Değerlerine Göre Genel Sağkalım

Tablo 18: Metastatik Hastalarda İmmün İnflamasyon Belirteçlerinin Ortalama Değerlerine Göre Ex ve Yaşayan Hasta Oranları

Tablo 19: Metastatik Hastalarda İmmün İnflamasyon Belirteçlerinin Ortalama Değerlerine Göre Genel Sağkalım

Tablo 20: Pankreas NET Tanılı Hastalarda İmmün İnflamasyon Belirteçlerinin Ortalama Değerlerine Göre Ex ve Yaşayan Hasta Oranları

Tablo 21: Pankreas NET Tanılı Hastalarda İmmün İnflamasyon Belirteçlerinin Ortalama Değerlerine Göre Genel Sağkalım

Tablo 22: GİS NET Tanılı Hastalarda İmmün İnflamasyon Belirteçlerinin Ortalama Değerlerine Göre Genel Sağkalım

Tablo 23: Küratif Tedavi Edilen Hastalarda İmmün İnflamasyon Belirteçlerinin Ortalama Değerlerine Göre Nüks Riski

Tablo 24: Küratif Tedavi Edilen Hastalarda İmmün İnflamasyon Belirteçlerinin Ortalama Değerlerine Göre Hastalıksız Sağkalım

Tablo 25: İleri Evre Hastalarda İmmün İnflamasyon Belirteçlerinin Ortalama Değerlerine Göre Progresyon Riski

Tablo 26: İleri Evre Hastalarda İmmün İnflamasyon Belirteçlerinin Ortalama Değerlerine Göre Progresyonsuz Sağkalım

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Tüm Hastaların Genel Sağkalımı (Kaplan-Meier)

Şekil 2: Metastazı Olan ve Metastazı Olmayan Hastaların Genel Sağkalımı (Kaplan-Meier)

KISALTMALAR

ACTH : Adrenokortikotropik Hormon

AJCC : American Joint Cancer Committee

BBA : Büyük Büyütme Alanı

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CDX2 : Caudal Type Homeobox 2

CgA : Kromogranin A

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ECL : Enterokromafin Benzeri

EMR : Endoskopik Mukozal Rezeksiyon

ENETS : European Neuroendocrine Tumour Society

ESD : Endoskopik Submukozal Diseksiyon

ESMO: European Society For Medical Oncology

EUS : Endoskopik Ultrasonografi

F-18 FDG : Flor 18 fluorodeoksiglukoz

FGF : Fibroblast Growth Factor

Ga-68 : Galyum-68

GEP-NET : Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörler

GHRH : Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon

GIS : Gastrointestinal Sistem

ECL : Enterokromafin Benzeri

EMR : Endoskopik Mukozal Rezeksiyon

ENETS : European Neuroendocrine Tumour Society

ESD : Endoskopik Submukozal Diseksiyon

ESMO: European Society For Medical Oncology

EUS : Endoskopik Ultrasonografi

F-18 FDG : Flor 18 fluorodeoksiglukoz

FGF : Fibroblast Growth Factor

Ga-68 : Galyum-68

GEP-NET : Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörler

GHRH : Büyüme Hormonu Releasing Hormon

GIS : Gastrointestinal Sistem

GSK: Genel Sağkalım

hCG : Human Koryonik Gonadotropin

IFN-α : İnterferon-alfa

ISL1 : İnsulin Gen Güçlendirici protein-1

LDH: Laktat Dehidrogenaz

hCG : Human Koryonik Gonadotropin

IFN-α : İnterferon-alfa

ISL1 : İnsulin Gen Güçlendirici protein-1

LDH: Laktat Dehidrogenaz

Lu-177 : Lutesyum-177

MANEK : Mikst Adeno Nöroendokrin Karsinom

MEN : Multipl Endokrin Neoplazi

MINEN : Mikst Nöroendokrin/Non-nöroendokrin Neoplazi

MLO : Monosit lenfosit oranı

MRG : Magnetik Rezonans Görüntüleme

mTOR : Mammalian Target of Rapamycin

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NEK : Nöroendokrin Karsinom

NF1 : Nörofibramatozis Tip 1

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı

NSE : Nöron Spesifik Enolaz

PD-1 : Programlı hücre ölüm proteini

PD-L1 : Programlanmış hücre ölüm proteini ligand-1

PDGF : Platelet-Derived Growth Factor

PET : Pozitron Emisyon Tomografisi

PIV : Pan immün-inflamasyon değeri

PSK: Progresyonsuz Sağkalım

PGP9,5 : Protein Gen Ürünü 9,5

PNET : Pankreatik Nöroendokrin Tümörleri

PNI : Prognostik nutrisyonel indeks

PLO : Platelet lenfosit oranı

PP : Pankreatik Polipeptid

PRRT : Peptid Reseptör Radyonüklid Tedavi

RFA : Radyofrekans Ablasyon

SEER : Surveillance, Epidemiology and End Results

SII: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi

SRS : Somatostatin Reseptör Sintigrafisi

SSA : Somatostatin Analogları

SSTR : Somatostatin Reseptörü

SV-2 : Sinaptofizin sinaptik Vezikül protein-2

TAKE : Transarteryal Kemoembolizasyon

TNM : Tümör Nod Metastaz

TTF1 : Tiroid Transkripsiyon Faktörü-1

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VHL : Von Hippel Lindau

VIP : Vazoaktif İntestinal Peptid

VMAT-2 : Veziküler Monoamin Transporter-2

Y-90 : Yitrium-90

5-HIAA : 5-hidroksiindolasetik asit

ÖZET

GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖR TANILI HASTALARIN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN VE İMMÜN İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN PROGNOSTİK VE PREDİKTİF ÖNEMİ

Dr.Ahmet Bingöl

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Amaç: İyi diferansiye Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör tanılı hastalarda immun-inflamasyon temelli belirteçlerin prognostik öneminin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: 2000 – 2022 tarihleri arasında Tıbbi Onkoloji polikliniğinde Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör tanısı ile takibe alınmış, ilk tedavi tarihinden önce hemogram ve biyokimya değerleri olan hastalar retrospektif olarak tarandı. Hastaların demografik verileri, primer tümör bölgeleri, tümör derecesi, TNM evreleri ve tanı anındaki hematolojik ve biyokimyasal parametreleri kaydedildi. Hematolojik ve biyokimyasal parametreler kullanılarak immün-inflamasyon temelli prognostik belirteçler hesaplandı.

Bulgular: Çalışmamıza 86 hasta dahil edildi. Hastaların 42’ si (%48,8) kadın, 44’ ü (%51,2) erkek cinsiyet olup ortalama yaş 59,5 olarak saptanmıştır. Primer tümör bölgelerine göre dağılıma baktığımızda 42’sini (%48,8) pankreas, 23’ünü (%26,7) mide oluşturmaktadır. Tanı anında hastaların 47’sinde (%54,6) metastaz saptandı. 54 hasta (%62,8) G2, 25 hasta (%29,1) G1 ve 7 hastanın (%8,1) ise G3 NET olduğu kaydedildi. Hastaların 41’i (%47,7) küratif tedavi edildi. Takip sonunda hastaların 33’ü (%38,4) eksitus oldu. İnflamasyon parametrelerinin ortalama değerleri alınarak yapılan analizde Nötrofil lenfosit oranı (NLO), Monosit lenfosit oranı (MLO), Platelet lenfosit oranı (PLO), Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII), LDH/Albumin oranı ve

Prognostik nutrisyonel indeks (PNI) değerlerinin sağkalım süresi ile istatiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkisi bulunmadı. Pan immün-inflamasyon değerinin (PIV) eşik değerine göre (456,6) yüksek riskli grupta olan hastaların genel sağkalım süreleri düşük riskli hastalara göre istatiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu (**>456,6 (yüksek risk) ortanca GSK=85,9 ay vs <456,6 (düşük risk) ortanca GSK=132,1 ay, p=0,013).** Yüksek riskli PIV grubundaki hastalarda mortalite riski düşük risk grubundaki hastalara göre 2,3 kat daha fazla saptandı **(HR=2,3 %95 GA (1,2-4,6), p=0,016)**.

Sonuç: Çalışma sonuçlarımız, iyi diferansiye Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör tanılı hastalarda PIV'ın prognostik bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Güncel sınıflamaya göre belirlenen iyi diferansiye Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerde PIV ile sağkalım ilişkisi ilk kez bu çalışmada saptanmış olması sebebiyle, çalışma sonuçlarımız literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır.

Anahtar Sözcükler: **Gastroenteropankreatik Nöroendokrin tümör, Hastalıksız Sağkalım, Nüks, Genel Sağkalım, Sistemik İnflamasyon**

ABSTRACT

THE PROGNOSTIC AND PREDICTIVE VALUES OF CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES AND IMMUNE INFLAMMATION MARKERS IN PATIENTS DIAGNOSED WITH GASTROENTEROPANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS

Ahmet Bingöl, MD

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine

Objective : It was aimed to evaluate the prognostic importance of immune-inflammation-based markers in patients diagnosed with well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.

Materials and Methods : Patients who were followed up with the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor in the Medical Oncology outpatient clinic between 2000 and 2022 and had hemogram and biochemistry values before the first treatment date were retrospectively screened. Demographic data, primary tumor site, tumor grade, TNM stages, and hematological and biochemical parameters at the time of diagnosis were recorded. Immuno-inflammation based prognostic markers were calculated using hematological and biochemical parameters.

Results : In our study, 42 (48.8%) of 86 patients were female and 44 (51.2%) were male, with a mean age of 59.5 years. When we look at the distribution according to the primary tumor sites, 42 (48.8%) of them were located at pancreas and 23 (26.7%) of them were located at stomach. Metastasis was detected in 47 (54.6%) of the patients at the time of diagnosis. It was recorded that 54 patients (62.8%) were G2, 25 patients (29.1%) were G1 and 7 patients (8.1%) were G3 NET. Forty-one (47.7%) patients were treated curative surgery. At the end of the follow-up, 33 (38.4%) patients died. Analysis performed by taking the mean values of the inflammation parameters, Neutrophil lymphocyte ratio (NLR), Monocyte lymphocyte ratio (MLR), Platelet lymphocyte ratio (PLR), Systemic Immune Inflammation Index (SII), LDH/Albumin ratio and Prognostic nutritional index (PNI) values showed there was no statistically significant relationship with overall survival time. When the threshold value of the pan immune-inflammation value (PIV) accepted as 456.6,

the overall survival time of the patients in the high-risk group was found to be statistically significantly lower than those of the low-risk patients (>456.6 (high risk) median OS=85.9 months vs <456.6 (low risk) median OS=132.1 months, p=0.013). The mortality risk was found to be 2.3 times higher in patients in the high-risk PIV group than in the patients in the low-risk group (HR=2.3, 95% CI (1.2-4.6), p=0.016).

Conclusion : Our study results suggest that PIV may be a prognostic marker in patients with well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Our study results make an important contribution to the literature, because it is the first study to show the relationship between PIV and survival in well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors which was classified by the current tumor classification.

Keywords : Gastroenteropancreatic Neuroendocrine tumor, Disease Free Survival, Relapse, Overall Survival, Systemic Inflammation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöroendokrin tümörler (NET) yaygın nöroendokrin sistemden meydana gelen primer bölgesine göre farklı klinik seyir gösteren heterojen bir malignite grubudur. Nöroendokrin tümörler çeşitli hormon ve peptid salgılama yeteneğine sahip olup, salgılanan hormonların çeşidine göre farklı endokrin semptomlara neden olabilir. Klinik sendromlara neden olan hormon salgılayan NET'ler fonksiyonel NET'ler olarak adlandırılır (1). Nöroendokrin tümörler embriyolojik olarak foregut (ön bağırsak), midgut (orta bağırsak), hindgut (arka bağırsak) olmak üzere üç farklı kökenden kaynak alırlar (2).

NET'ler nadir görülen tümörler olmakla birlikte son yıllarda görülme sıklığı giderek artmaktadır. Gastrointesinal sistem ve pankreastan oluşan gastroenteropankreatik NET'ler (GEP-NET) tüm NET'lerin yaklaşık %70'ini oluşturur (3). Nöroendokrin tümörlerin tanısı için histopatolojik inceleme gerekli olup, NET'ler kromogranin A ve sinaptofizin gibi ortak nöroendokrin belirteçlere sahiptir (1). Nöroendokrin tümörlerde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından en son 2019 yılında güncellenen proliferasyon aktivitesini göz önünde bulunduran bir sınıflama sistemi mevcuttur (4). Bu sınıflama sisteminde mitoz sayısı ve Ki-67 indeksi hesaplanarak, tümörler derece 1 (G1), derece 2 (G2) ve derece 3 (G3) olarak sınıflandırılırlar. NET'lerde tek küratif tedavi seçeneği cerrahidir. Ancak hastaların az bir kısmı tanı anında küratif tedavi şansına sahiptir (1).

Nöroendokrin tümörlerde derece ve evre prognozu belirleyen en önemli unsurlardır. Son yıllarda tümörlerde prognozu tahmin etmede kullanılan, tümörün yarattığı sistemik enflamasyonun dolaylı göstergeleri olan immün inflamasyon temelli belirteçler kullanılmaktadır. Çeşitli kanserlerde nötrofil lenfosit oranı (NLO), monosit lenfosit oranı (MLO), platelet lenfosit oranı (PLO), prognostik nutrisyonel indeks (PNI), sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) gibi belirteçlerin prognostik önemi ortaya konmuştur (5–8).

Bu çalışmada tedavi öncesindeki hematolojik ve biyokimyasal parametreler kullanılarak hesaplanan immün inflamasyon temelli belirteçlerin GEP-NET'lerde prognostik ve prediktif öneminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörler

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

Nöroendokrin tümörler (NET), diffüz nöroendokrin sistemden ortaya çıkan, hem nöral hem de endokrin hücrelerinin belirteç ve özelliklerine sahip, heterojen bir malignite grubudur. Farklı klinik seyir göstermekle beraber çoğunlukla yavaş bir büyüme hızı gösteren, çeşitli peptit hormonlar ve biyojenik aminler salgılama yeteneği ile karakterize bir tümör çeşididir (1). Nöroendokrin tümörler kromogranin A (CgA) ve sinaptofizin gibi ortak nöroendokrin belirteçlere ve karakteristik histopatolojik özelliklere sahiptir (9). Gastroenteropankreatik NET'ler (GEP-NET), gastrointestinal sistem ve pankreasın NET'lerini içermektedir (1). Nöroendoktin tümörler, vücudun hemen hemen her organında ortaya çıkabilmekle birlikte gastrointestinal sistem (GIS) ve pankreas primer bölgelerin yaklaşık %50'sini oluşturur (10).

Gastrointestinal sistem ve pankreasın nöroendokrin tümörlerinin keşfi, 1870 yılında Rudolf Heidenhain'in bu tümörlerin gelişmesine yol açabilecek nöroendokrin hücrelerini keşfetmesiyle başladı. Bu gözlem, 1897'de Rus anatomist ve histolog Nikolai K. Kultschitzky tarafından güçlendirildi. Pankreatik adacık hücreleri ise ilk olarak 1869'da Paul Langerhans tarafından tanımlanmıştır. Alman patolog Siegfried Oberndorfer (1876–1944) gastrointestinal sistemin bu NET'leri için karsinoid terimini ilk kullanan kişidir (11). Fransız patolog Mason 1928 yılında karsinoidlerin, endokrin tümörler olarak sınıflandırılması gerektiğini belirtmiştir (12).

1924 yılında, Seale Harris endojen hiperinsülinizm/insülinomayı, 1942'de William Becker ve meslektaşları glukagonoma sendromunu ilk tanımlayanlardı. Robert Zollinger ve Edwin Ellison tarafından yapılan gastrinoma tanımı ise 1955 yılına dayanmaktadır (11). Lembech 1953'de karsinoid tümörlerde serotonin varlığını saptamış ve 1955'de Page ve arkadaşları karsinoid sendromlu hastaların idrarında 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) artmış olduğunu göstermişlerdir (12).

2.1.2 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler, prevalansları son otuz yılda önemli ölçüde artmasına rağmen, nadir görülen tümörlerdir (13). Nöroendokrin tümörler tüm kanserlerin yaklaşık %0.5'inden sorumludur. Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler, tüm NET'lerin %55-70'ini oluşturan en yaygın alt tipini temsil eder (3). Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler, tüm GIS tümörlerinin ise yaklaşık %2'sini kapsamaktadır (14). Nöroendokrin tümörlerin yavaş büyüyen doğası nedeniyle, görülme sıklığı ile birlikte yaygınlığı da artmaktadır. Nöroendokrin tümör insidansındaki artış, köken aldığı organın diğer tümörlerine kıyasla daha hızlıdır. Artan insidanstan büyük ölçüde sınıflama sistemindeki iyileşme, endoskopi ve görüntüleme gibi tanı tekniklerinin kullanımının artması ve bu tümörlerin histopatolojik incelemesinin sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Yaşla birlikte görülme sıklığı artmakla beraber, çoğu GIS nöroendokrin tümörlerinde ortanca yaş 60 yıl veya daha fazladır. Ancak apendiks ve pankreas NET'leri için 50 yıldan azdır. Erkekler ve kadınlar arasında görülme sıklığı benzerdir (15).

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerin insidansı Kuzey Amerika, Asya ve Avrupa'da istikrarlı olarak artmaktadır, bu artış en çok Kuzey Amerika'da görülmektedir (3). Amerika Birleşik Devleti'nde, Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü (SEER- (National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results program) verilerine göre 2014'te nöroendokrin tümör prevalansı 171,321 saptanmıştır. 1973 te yüzbinde 1.09 olan insidans 2012 de yüzbinde 6.98 olarak saptanmıştır. İnsidans 40 yılda yaklaşık 6 kat artış göstermiştir (10). Japonya'da, 2005 ve 2016'da GİS NET'lerin insidansı yüzbin kişide sırasıyla 2.10 ve 2.84 olup, yaklaşık 1.3 katlık bir artışa denk gelirken, pankreas NET insidansı sırasıyla yüzbin kişide 1.01 ve 0.70 olup hafif bir düşüş göstermiştir (16,17). İsviçre'de yapılan bir çalışmada, 1976 ve 2016 yılları arasında saptanan GEP-NET'lerin çoğunluğunu ince bağırsak ve rektum NET'leri oluşturmuştur (Sırasıyla yüzde 33 ve 30 dur.). Erkeklerde %1.7 (%0.7- %2.7) ve kadınlarda %1.3 (%0.5- %2.1) büyüklüğünde düzenli bir yıllık artış rapor edilmiştir (18). Kore'de yapılan 29 merkezi içine alan çalışmada ise, 2000 ile 2009 yılları arasında 4951 hastanın verileri incelenmiş olup GEP-NET insidansında 2000 yılına oranla 2009 yılında yaklaşık 9 kat artış tespit edilmiştir. Son on yılda GEP-NET insidansı özellikle rektum bölgesinde artış göstermiştir (19). İzlanda'da GEP-NET epidemiyolojisini belirlemek için yapılan bir çalışmada 1985 ve 2014 yılları arası tespit edilen vakalar 1985-1999 ve 2000-2014 yılları olmak üzere iki döneme ayrılarak incelenmiştir. GEP-NET insidansında dönemler arası anlamlı fark saptanmamıştır (20).

SEER verilerine göre NET tanısı almış hastaların, tanı anında % 53'ünde lokal hastalık, % 20'sinde lokorejyonel hastalık ve % 27'sinde uzak metastaz saptanmıştır (10).

SEER veri tabanı kullanılarak 1975 ile 2015 yılları arasında GEP-NET tanılı 43751 hastanın primer tümör bölgelerine göre dağılımı, rektum (%28.6), ince bağırsak (28.1%), pankreas (%16.4), mide (%9.2), kolon (%9.2) ve apendiks (%8.5) olarak bulunmuştur (21).

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerin dağılımının bölgesel olarak farklılık gösterdiği bilinmektedir. Asya'da rektal NET'ler en yaygın görülendir, bunu pankreatik veya gastrik NET'ler izlemektedir. Buna karşılık, ince bağırsak ve apendiks NET'leri Avrupa'da daha baskındır (15).

Irk önemli bir risk faktörü olup siyah ırkın NET geliştirme riski daha yüksek bulunmuştur (22). Birinci derece akrabalarında NET öyküsü olan kişilerde hastalık riski 3,6 kat daha fazladır (23). Diyabetes mellitus varlığı, özellikle kadınlarda pankreatik ve gastrik NET gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Alkol ve sigara kullanımı ile NET gelişimi arasında kesin bir ilişki bulunamamıştır (22). Şimdiye kadar hiçbir çevresel risk faktörü kesin olarak tanımlanmamıştır (1). Ayakkabıcı, inşaat boyacıları, metal işçileri ve motorlu taşıt işçileri gibi belirli mesleki maruziyetler ile ince bağırsak NET'leri arasında ilişki saptanmıştır (22).

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerin çoğu sporadiktir, ancak multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN-1), Von-Hippel Lindau (VHL) sendromu, tüberoskleroz ve nörofibromatoz tip 1 dahil olmak üzere kalıtsal sendromların bir parçası olarak da ortaya çıkabilirler (1).

2.1.3 Sınıflandırma

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler yerleşim yerleri, hormon salgılama kapasiteleri, embriyojenik kökenleri ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2019 yılında revize edilen tümörün morfolojisi ve proliferasyon aktivitesi değerlendirilen sisteme göre sınıflandırılabilirler (2,24). Karsinoid tümörler ile ilgili ilk sınıflama 1963 yılında William ve Sandler tarafından yapılmıştır. Tümörler embriyolojik kökenlerine göre 3 sınıfa ayrılmışlardır (2). Bu sınıflamanın pratik kullanımda yeri son derece sınırlıdır (25).

* **Foregut (ön bağırsak) :** Solunum sistemi, mide, duodenum, proksimal jejenum, pankreas
* **Midgut (orta bağırsak) :** Distal jejunum, ileum, apendiks, sağ kolon
* **Hindgut (arka bağırsak)** : Transvers ve sol kolon, rektum

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler salgıladıkları hormonun tipine göre farklı klinik sendromlara yol açabilir. Klinik sendromlara yol açanlar fonksiyonel GEP-NET'ler olarak adlandırılır (Tablo1) (26). Fonksiyonel olmayan NET'ler kalsitonin, kromogranin,

ghrelin, nöron spesifik enolaz (NSE) veya pankreatik polipeptit salgılayabilmelerine rağmen, hormonla ilişkili bir klinik sendrom göstermezler (27).

Tablo 1: Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörlerde Sendromlar

	Salgılanan Amin/peptid	***Tümör Lokalizasyonu***	***Malignite Riski(%)***	***Semptom ve Belirtiler***
Karsinoid sendrom	Serotonin	Midgut(%75-80) Foregut (%2-33) Hindgut (%1-8) Bilinmeyen(%2-5)	95-100	İshal (32–84%) Flushing (63–75%) Ağrı (10–34%) Astım(4–18%) Kalp hastalığı (11–41%)
İnsülinoma	İnsülin	Pankreas(>99%)	<10	Hipoglisemi semptomları (100%)
Gastrinoma (Zollinger-Ellison Sendromu)	Gastrin	Duodenum (70%) Pankreas (25%) Diğer yerler (5%)	60-90	Ağrı (79–100%) İshal (30–75%) Özefagial Semptomlar (31–56%)
Glukagonoma	Glukagon	Pankreas (100%)	50-80	Döküntü(67–90%) Glukoz intoleransı (38–87%) Kilo kaybı (66–96%
Somatostatinoma	Somatostatin	Pankreas (55%) Duodenum/jejunum (44%)	>70	Diyabetes mellitus (63–90%) Kolelitiazis (65–90%) İshal (35–90%)
VİPoma((Verner-Morrison syndrome, pankreatik kolera,)	Vazoaktif intestinal peptide	Pankreas (90%, yetişkin) Diğer (10%, nöral, adrenal, periganglionik)	40-70	İshal (90–100%) Hipokalemi (80–100%) Dehidratasyon (83%)
GFRoma	GHRH	Pankreas (30%) Akciğer (54%) Jejunum (7%) Diğer (13%)	>60	Akromegali(100%)
ACTHoma	ACTH	Pankreas (4–16% tüm ektopik Cushing)	>95	Cushing sendromu(100%)
PPoma/nonfonksiyonel	PP	Pankreas (100%)	>60	Kilo kaybı (30–90%) Abdominal kitle (10–30%) ağrı (30–95%)

ACTH: adrenokortikotropik hormon PP: pankreatik polipeptid VIP: vazoaktif intestinal peptid
GHRH: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon

Karsinoid sendromunun patofizyolojisi, biyolojik olarak aktif amin ve peptitlerin sistemik dolaşıma girmesine ve karaciğerin ilk geçiş metabolizmasından kaçmasına dayanır. Ancak, karaciğer metastazı olan nöroendokrin tümörlerde, bu biyoaktif ürünler ya doğrudan sistemik dolaşıma girer ya da bozulmuş karaciğer fonksiyonu nedeniyle inaktive olamazlar (28). Orta bağırsak NET'leri argentafin-pozitiftir ve yüksek düzeyde serotonin içerirler. Dolayısıyla karsinoid sendroma en sık karaciğere metastaz yapan orta bağırsağın NET'leri neden olur. Ön bağırsak ve arka bağırsağın NET'leri daha az seratonın salgıladıkları için nadiren karsinoid sendroma neden olurlar (26).

2.1.4 Tümör Biyolojisi ve Moleküler Genetiği

Gastrointestinal sistem ve pankreasta, bağırsak hareketliliğini ve hormon salgısını düzenleyen 14 farklı tipte nöroendokrin hücre tanımlanmıştır (29). Nöroendokrin tümörlerin biyolojisi ve moleküler genetiğinin anlaşılmasında son yıllarda etkileyici bir ilerleme kaydedilmiştir. İlk olarak, somatostatin reseptörleri ve bunların hedef yolları, NET hücrelerinde proliferasyon, protein sentezi ve hormon salgılanmasının anahtar düzenleyicileri olarak tanımlanmıştır. İkinci olarak, mTOR (mammalian target of rapamycin) yolağı, hem GEP hem de bronkopulmoner NET'lerin ayırt edici özelliği olarak keşfedilmiştir. Üçüncü olarak ise, tümör neoanjiyogenezinin, NET ilerlemesinde kilit bir basamak olduğu saptanmıştır (30).

Nöroendokrin tümörler, somatostatin reseptörlerinin (SSTR) yüksek yoğunluklu ekspresyonu ile karakterize edilir. Somatostatin reseptörleri, 7 transmembran alanına sahip G-protein-bağlı reseptörlerdir ve yüksek düzeyde korunmuş 5 gen (SSTR1-SSTR5) tarafından kodlanır. Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerde en sık SSTR2 ifadesi gözlenir (31). İyi farklılaşmış NET'ler kötü farklılaşmış NET'lere kıyasla SSTR'leri artan bir frekans ve daha yüksek seviyelerde ifade eder (32).

mTOR sinyalinin anormal aktivasyonu, primer bölgeden bağımsız olarak NET'lerin bir özelliğidir. mTOR, hücre sağkalımını ve proliferasyonunu, anjiyogenezi ve metabolizmayı modüle eder ve mTOR yolundaki mutasyonlar, pankreas nöroendokrin tümörlerin (PNET) yaklaşık %15'inde gözlenir (33,34). mTOR veya hedeflerinin aşırı ekspresyonu, pankreas dışı NET'lerde sıklıkla tespit edilir ve daha kötü bir prognoz ile ilişkilidir (35).

Tümör anjiogenezinde, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) , semaforin ve anjiyopoietinler gibi proanjiojenik faktörlerin ve reseptörlerinin ekspresyon artışı bildirilmiştir. Bu faktörler

endotelyal hücre toplanmasına, proliferasyona ve neovaskülarizasyona yol açarak tümörü oldukça vasküler hale getirir. Bu sebeple NET'ler diğer epitelyal tümörlerden 10 kat daha fazla vaskülerize olmaktadır (36).

Temel olarak ekstrasellüler matriks (ECM), stromal hücreler (özellikle fibroblast), endotelyal hücreler ve enflamatuar hücrelerden oluşan "tümör mikro ortamı" (TME) olarak adlandırılan yapı, tümör büyümesini teşvik eder, tümör davranışını ve tedavi yanıtını etkiler (30). Nöroendokrin tümör hücreleri, serotonin, TGF-β ve PDGF dahil olmak üzere çok sayıda soluble faktör salgılayarak fibroblastların hem proliferasyonunu hem de aktivasyonunu uyarır. Fibroblast aktivasyonu lokal veya uzak fibrozise yol açar (37). Nöroendokrin tümörlerin ECM komponentlerinde de bazı değişiklikler saptanmıştır. Pankreas NET'lerde Fibulin-3, periostin, fibrillin-1 gibi proetinler artarken hemicentin-1, lektin, galektin-1 ve mannoz bağlama 1 gibi komponentlerin azaldığı saptanmıştır (30). İnce bağırsak NET'lerde fokal desmoplazi yaygındır ve bunun nedeni kollajen III liflerinin artışı, desmin ve vimentin üreten çok sayıda miyofibroblast hücrenin bulunmasıdır (38). Nöroendokrin tümörlerde bağışıklık hücreleri ile iligili de bir takım değişiklikler meydana gelir. Nöroendokrin tümörler tarafından salgılanan soluble inhibitör faktörler, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını ve işlevini bozar ve bunun sonucunda dendritik hücrelere antijen sunumu bozulur. NK hücreleri ayrıca GİS NET'leri olan hastalarda bozulmuş sitolitik aktivite gösterir (30). FoxP3+ T regulatuar (Treg) hücrelerin varlığı ise yüksek dereceli NET ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (39,40). Şimdiye kadar çok sayıda çalışma, NET'lerin immün sistemden kaçmasına katkı sağlayan bir mekanizma olarak immün kontrol noktası moleküllerinin [programlanmış hücre ölüm proteini 1 (PD-1), programlanmış ölüm ligand 1 (PD-L1), PD-L2] ekspresyonunu araştırmıştır (41–43). Kötü diferansiye NET ve PNET'lerin %3'ü, immünoterapiye uygun adaylar olabilmesi için yeterli kontrol noktası proteinini ifade eder (37).

Sporadik PNET'li vakalarda önemli üç farklı moleküler değişiklik tespit edilmiştir. Bu değişikliklerin %44 ünü MEN1, %43 ünü DAXX/ATRX ve %15 ini ise mTOR yolağı (PTEN , TSC2 *ve* PIK3CA) mutasyonları oluşturmuştur. MEN1 ve DAXX/ATRX mutasyonu olanlar daha iyi prognoz göstermiştir (34). Gastrointestinal NET'lerin moleküler yapısı, PNET'lere kıyasla daha az bilinmektedir. 18 ince bağırsak NET hastasının incelendiği bir çalışmada en yaygın değişiklik kromozom 18 kaybı olmuştur. Ancak kromozom 18 kaybının klinik önemi belirsizdir (44).

2.1.5 Patoloji

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler bulundukları anatomik bölge ve embriyolojik kökenine göre değişebilse de kendine özgü histopatolojik özellikler barındırır. Makroskopik olarak NET'ler nodüler veya polipoid benzeri bir görünüme sahip olup sarımsı veya grimsi renkte solid tümörlerdir (45). Nöroendokrin tümörlerinin büyük bir kısmı, hematoksilen ve eozin boyaları ile tanımlanabilen ortak bir morfoloji gösterirler. Morfolojik olarak iyi diferansiye NET'ler nekroz içermeyen, stroması ince, bol eozinofilik ve granüler sitoplazmalı, tuz-biber kromatinli çekirdeklere sahip adacık veya trabeküller halinde düzenlenmiş iğsi yuvarlak hücrelerden oluşur. Kötü diferansiye NET'ler ise stroması kalın, coğrafik harita nekrozu olarak tanımlanan belirgin nekroz ve nükleer atipi içeren, sitoplazması ince kenarlı hücrelerden oluşur (46).

Tanıyı doğrulamak ve nöroendokrin farklılaşmayı saptamak için immünohistokimyasal boyalar kullanılır. En sık kullanılan belirteçler CgA ve sinaptofizindir. CgA ve sinaptofizin iyi diferansiye GEP-NET'lerde daha sık bulunurken kötü diferansiye GEP-NET'ler CgA ekspresyonunu kaybeder ve NSE ekspresyonu kazanırlar (1). Bunların dışında CD57 (Leu-7), protein gen ürünü 9,5 (PGP9,5), nöroendokrin protein 7B2, CD56, veziküler monoamin transporter-2 (VMAT-2), histidin dekarboksilaz, sinaptik vezikül protein 2 (SV-2) gibi nöroendokrin belirteçler mevcuttur (47). Zhang ve arkadaşları yaptıkları bir çalışma ile İnsülinoma ile ilişkili protein1 (INSM-1) protenini de yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip bir nöroendokrin belirteç olarak tespit etmiştir (48).

Nöroendokrin tümörlerde tümörün epitelyal yapısını doğrulamak için sitokeratin (CK) immünohistokimyasal boyamaları yapılır. Nöroendokrin tümörlerde en sık CK8 ve CK18 bulunur. Geniş spektrumlu CK ekspresyonu bakılması hem primeri bilinmeyen tümörlerde odağı saptamak hem de NET'leri feokromasitoma ve paragangliomalardan ayırmada fayda sağlar (49).

Karaciğere metastazı olan primeri bilinmeyen iyi diferansiye NET'lerden oluşan 85 vakalık bir seride primer odağı saptamak için 5 farklı marker çalışılmıştır. Bunlar tiroid transkripsiyon faktörü-1 (TTF1), caudal type homeobox 2 (CDX2) ve insulin gen güçlendirici protein-1 (ISL1) ve NKX2 dir. Bunlardan akciğerde TTF1, ince bağırsakta CDX2, pankreas ve rektal NET' lerde ISL1 daha spesifik ve primeri saptamaya yardımcı bulunmuştur (50).

2.2 Yerleşim Yerlerine Göre Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörler

2.2.1 Gastrik Nöroendokrin Tümörleri

Gastrik NET'ler histamin salgılayan enterokromaffin benzeri hücrelerden köken almakta olup farklı klinik ve biyolojik davranış gösteren 3 farklı alt tipe ayrılırlar. Gastrik NET'ler mide kanserlerinin yaklaşık %0,3'ünü, tüm NET'lerin ise %1,3-2'sini oluşturmaktadır (26). Gastrik NET'lerin insidansı Dasari ve arkadaşlarının SEER verilerini kullanarak yaptığı çalışmada 1973 ile 2012 yılları arasında yaklaşık 15 kat artış göstermiştir (10). Bu artış muhtemelen endoskopik taramanın yaygınlaşması ve sınıflandırma sisteminin gelişmesi ile yakından ilişkilidir (51).

Tip 1 gastrik NET'ler en fazla gözlenen alt tip olup, yaklaşık olarak %70-80'ini oluştururlar. Kadınlarda daha sık gözlenirler (52). Tip 1 gastrik NET'ler 1-2 cm büyüklüğünde, multiple, sıklıkla fundus veya korpusta yer alan düşük metastaz riski ve iyi prognoza sahip tümörlerdir (53). Tip 1 gastrik NET'ler yüksek serum gastrin seviyesi gösterirler ve hipergastrinemi ilişkilidir. Hastalarda kronik atrofik gastrit ve pernisyöz anemi sıklıkla bulunur. Pernisyöz anemisi ve gastrin düzeyi 1000 üzerinde olan hastalara antrektomi uygulanmış ve 21-30 ay sonra yapılan takiplerde NET ve enterokromaffin benzeri hücre (ECL) hiperplazisine rastlanmamıştır (54). Kronik atrofik gastrit hipoklorhidiye yol açar. Hipoklorhidi G hücre hiperplazisine ve gastrin seviyesinin yükselmesine neden olur ve hipergastrinemi ECL üzerinde hipertrofi ve hiperplaziye neden olur (55). Vanella ve arkadaşları yaptığı çalışmada kronik atrofik gastriti olan 265 hastayı takip etmişler ve yıllık gastrik NET'i geliştirme oranını %0,4 bulmuşlardır (56). Tedavi genellikle endoskopik rezeksiyon veya izlem olup 2 cm altı tümörlerde metastaz riski %10'dan düşüktür (52).

Tip 2 gastrik NET'ler, tüm gastrik NET'lerin %5-6'sını oluşturur. Zollinger-Ellison sendromu (ZES) ile birlikte gözlenmekte olup genellikle MEN1 sendromunun bir parçasıdır. MEN1-ZES sendromlu hastaların %13-37'sinde ve sporadik Zollinger-Ellison sendromu hastaların ise sadece %0-2'sinde Tip 2 gastrik NET gözlenir. Görece iyi huylu tümörlerdir. Tip 2 gastrik NET'ler erkek ve kadınlarda eşit görülür (53). Tip 2 gastrik NET'ler de Tip 1 gastrik NET'ler gibi hipergastrinemi ilişkilidir. Ancak hipergastrineminin sebebi hipoklorhidi değil pankreas veya duodenumda bulunan gastrin üreten G hücre hiperplazisidir. Tip 2 gastrik NET'li hastalar aşırı asit üretimi nedeni ile peptik ülsere sekonder olan karın ağrısı ile başvurabilir (57). Tip 2 gastrik NET'lerin yaklaşık %30'u tanı anında metastatiktir (53).

Tip 3 gastrik NET'ler tüm gastrik NET'lerin %10-15 ini kapsar. Genellikle 1 cm den büyük, korpus veya fundusa yerleşen soliter lezyon olarak saptanır. Gastrin seviyeleri normaldir ve sporadik olarak izlenirler (53). Tip 1 ve Tip 2 gastrik NET'lere göre agresif olup tanı anında hastaların %15'inde bölgesel, yaklaşık %50'sinde ise karaciğer metastazı mevcuttur (58).

2.2.2 İnce Bağırsak Nöroendokrin Tümörleri

İnce bağırsak (İB) NET'lerinin insidansı son yıllarda giderek artmaktadır ve ABD'de GEP-NET'ler içinde rektumdan sonra en sık görülen tümörlerdir (rektum %17,7'sini ince bağırsak %17,3'ünü kapsar) (59). Nöroendokrin tümörler ince bağırsağın en sık görülen primer tümörüdür (60). İB NET'lerinin %70-80'i ileumda ve ileoçekal valvin 60 cm gerisinde gözlenir. Her yaşta görülmekle birlikte ortalama tanı yaşı beş ile altıncı dekatlardır (26).

Jejuno-ileal NET'ler tüm NET'lerin yaklaşık yüzde 17'sini oluşturur. Jejuno-ileal NET'ler tanı anında yaklaşık %30 oranında metastatiktir (61). Tümör boyutu metastaz yapma potansiyelini etkilese de 1 cm altında tümörlerde bile %15-20 oranında metastaz saptanabilir. İnce bağırsak NET'leri karsinoid sendromun en sık nedenlerinden biridir (26). İnce bağırsak NET'leri en sık karın ağrısı (%40-60) ile karşımıza çıkar. Ayrıca ishal, kilo kaybı, bağırsak tıkanıklığı, kızarma, nefes darlığı gibi semptomlar ve tesadüfende (yaklaşık yüzde 10 ile 20'si) tanı alabilirler. Hastaların %30'unda tanı anında karsinoid sendrom (diyare, bronkospazm ve ciltte kızarma klasik triadı) saptanırken, takipte ise %30'unda karsinoid sendrom gelişir. Özellikle karsinoid sendromlu hastalarda endokardiyal fibrotik plaklar ve sağ kalp kapağı disfonksiyonuna neden olan karsinoid kalp hastalığı ortaya çıkabilir (62,63).

Evre en önemli prognostik faktör olup Dasari ve arkadaşların yaptığı çalışmada ortanca genel sağkalım 103 ay ve 5 yıllık sağkalım oranı %69'dur. Metastatik hastalığı olanlarda ortanca sağkalım 5,83 yıl olup, bu diğer bölgelerdeki NET'ler içinde en iyi ortanca sağkalımdır (10).

Duodenal NET'ler primer duodenal tümörlerin %1-3'ünü, ince bağırsak NET'lerinin %11'ini ve tüm GIS NET'lerin %5-8'ini oluşturur (60,61). Duodenal NET'ler çoğunlukla soliter ve küçük tümörler olup en sık 60'lı yaşlarda tanı alır. Genellikle duodenum birinci ve ikinci bölgede yerleşirler. Başvuru sırasında %40-60'ı lenf düğümlerine, yaklaşık %10'u ise karaciğere metastaz yapar. Duodenal NET'ler gastrinoma, somatostatinoma, non-fonksiyonel, kötü diferansiye nöroendokrin karsinom (NEK) ve gangliositik paraganglioma olmak üzere 5 alt gruba ayrılır. En sık görülen nonfonksiyonel duodenal NET olup sıklıkla tesadüfen teşhis edilirler (37).

2.2.3 Apendiks Nöroendokrin Tümörleri

Nöroendokrin tümörler, apendiksin en sık görülen tümörleri olup yaklaşık olarak %50'den fazlasını kapsar. Apendiks NET'leri çoğunlukla asemptomatiktir ve rastlantısal olarak apendektomi sırasında saptanır. Apendiks NET'lerinin, %60-75'i distalde, %5-20'si orta kısımda ve %10'dan azı apendiksin tabanında yerleşir (64). Pawa ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada apendektomi yapılan 14850 hastanın 215'inde (%1,45) NET saptanmış ve hastaların çoğunluğunu kadınlar (%60.5) oluşturmuştur. Hastaların ortalama yaşı 33.2 olarak raporlanmıştır (65). Türkiye'de Bayhan ve arkadaşları tarafından tek merkezde yapılan acil servisten akut apandisit tanısı ile opere edilen 4026 hastanın 16'sında (%0,39) NET saptanmıştır (66).

Apendiks NET'leri iyi huylu tümörler olup, ABD'de yapılan bir çalışmada GEP-NET' ler arasında en düşük metastaz riski (%2,79) appendiks NET'lerinde bulunmuştur. En sık metastaz bölgesi karaciğer olarak saptanmıştır (67). Primer tümör boyutu, lenf nodu ve uzak metastaz olasılığını belirleyen en önemli faktördür. Tümör boyutu 2 cm üstünde olanlarda lenf nodu ve uzak metastaz riski anlamlı derecede artmaktadır (68).

Apendiks NET'lerinin tedavisinde; 1 cm altında tümörü olan hastalar için basit apendektomi yeterlidir. Ancak primer tümörün boyutu 2 cm den büyük olması durumunda veya 2 cm altında olup eşlik eden mezoapendiks invazyonu (3 mm), cerrahi sınır pozitifliği veya belirsizliği, yüksek dereceli bir tümör ve lenfovasküler invazyon saptanması durumunda sağ hemikolektomi önerilir (69).

2.2.4 Kolon ve Rektum Nöroendokrin Tümörleri

Kolorektal NET'li hastalar rektal kanama, ağrı veya bağırsak alışkanlıklarında değişiklik ile başvurabilirler. Bununla birlikte, çoğu rektal NET'li hastalar asemptomatik olup kolonoskopi sırasında tesadüfen tanı alırlar. Kolorektal NET' ler sıklıkla küçük ve submukozal yerleşim gösterirler (1).

Rektal NET'ler GEP-NET'lerin %27'sini ve tüm NET'lerin ise %16' sını oluşturur. Her 1500 ile 2500 proktoskopi/kolonoskopide bir rektal NET saptanır (26). Ortalama tanı yaşı 56 dır (64). Tümör boyutu, invazyon derinliği ve TNM evrelemesi en önemli prognostik faktörlerdir. Rektal NET'lerin %66-80'i 1 cm altındadır ve nadiren metastaz (%5) yapar. 1 ile 2 cm arasındaki tümörler %5-30 oranında, 2 cm üzerinde olanlar ise %70 oranında metastaz yapabilir (26). Kabayashi ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, tümör boyutu ve invazyon derinliğini saptamak için rektal endoskopik ultrasonografinin yararlı olabileceğini göstermiş ve

1 cm altında hiçbir tümörde müskülaris propria invazyonu saptamamıştır (70). 1 cm altında, mukoza veya submukoza ile sınırlı, lenfovasküler invazyon bulunmayan düşük dereceli tümörlerde lokal eksizyon (endoskopik veya transanal rezeksiyon) genellikle yeterlidir (71).

Nöroendokrin tümörlerin yaklaşık %7,5'i kolon kaynaklıdır. Muhtemelen kolon kanseri taramasının yaygınlaşmasıyla, kolon NET'lerinin insidansı son 30 yılda ABD'de 10 kat artmıştır (64). Kolonik NET'lerde tanı anında ortalama yaş 70 olup hastalar karın ağrısı, ishal, iştahsızlık, kilo kaybı gibi semptomlar ile başvurur. Kolonik NET'lerde karsinoid sendrom olma ihtimali düşüktür (72). Kolon NET'i olan 1196 hastanın verileri incelendiğinde çoğunlukla sağ hemikolon (%76,5) yerleşimli olup yaş, cinsiyet, tümör boyutu (tanı anında ortalama 4,1 cm), derecesi ve TNM evrelemesinin bağımsız prognostik faktörler olduğu saptanmıştır (73). Kolonik NET'lerin %30-40'ında başvuru anında metastaz saptanır, rektum ve diğer gastrointestinal NET'lere kıyasla daha kötü prognoza sahiptir (3,67).

2.2.5 Pankreas Nöroendokrin Tümörleri

Pankreas NET'leri tüm pankreas kanserlerinin yaklaşık olarak %1-2'sini oluştururlar ve toplumda 100.000 de 1 sıklıkta görülürler (74). Tüm NET'lerin ise yaklaşık %7'sini PNET'ler oluşturur. Pankreas NET'ler herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte çoğunlukla 40 ile 60 yaşları arasında teşhis edilir (59). Pankreas NET'lerininin çoğu sporadiktir, ancak %10-20' si MEN1, Von Hippel-Lindau sendromu, nörofibromatozis tip I ve tüberoskleroz gibi farklı kalıtsal sendromlar ile ilişkili olabilir. MEN1'li hastaların yaklaşık yüzde 80 ila 100'ü, VHL'li hastaların yüzde 10 ile 17'si, NF1'li hastaların yüzde 10'u ve tüberosklerozlu hastaların ise yüzde 1'i yaşamları boyunca pankreas NET geliştirecektir (75).

Pankreas NET'leri fonksiyonel ve nonfonksiyonel olarak ikiye ayrılır. Pankreas NET'lerin çoğunluğu nonfonksiyoneldir (75). Yaklaşık %90 kadarı nonfonksiyonel PNET saptanan çalışmalar mevcuttur (76). Fonksiyonel PNET'ler salgıladıkları hormonun tipine göre farklı klinik sendromlarla birlikte bulunurlar. En sık insülinoma ve gastrinoma görülürken, glukagonoma, VİPoma, somatostatinoma daha nadir görülen fonksiyonel PNET'lerdir (77).

Nonfonksiyonel PNET'ler önemli bir tümör yüküne ulaşana kadar genellikle asemptomatiktir. Hastalar semptomatik olduğunda kitle basısına bağlı karın ağrısı, dispeptik şikayetler, tıkanma sarılığı, kilo kaybı gibi şikayetler ile başvurabilirler (77). Metastatik olmayan nonfonksiyonel 123 PNET vakasını içeren bir çalışmada 56 tanesi (%45) başka amaçlarla tetkik edilirken tesadüfen tanı almıştır (78). PNET'lerin tanı anında %60 kadarı metastatiktir (79). G1 PNET'lerin ortalama sağkalımı yaklaşık 140 ay, G3 PNET'lerin ise

yaklaşık 10 aydır. Metastazı olan PNET'li hastalarda son yıllarda tedavideki iyileşme ile uyumlu bir şekilde ortalama sağkalımda belirgin bir artma saptanmıştır (10).

2.3 Tanı

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerin tanısında altın standart histopatolojik tanıdır ancak klinik bulgular, biyokimyasal parametreler, görüntüleme yöntemleri tanıya giden süreçte önemlidir (1,24).

Karsinoid sendrom kliniği ile başvuran hastalarda seratonin yıkım metabolitlerinin ölçümü yapılmalıdır. Ön bağırsak ve arka bağırsak NET'leri genellikle seratonin salgılamazlar ve karsinoid sendrom kliniği ile başvurmazlar. En sık karaciğer metastazı olan İB NET'leri karsinoid sendrom ile başvururlar (28). Bu hastaların tanısında seratonin metaboliti olan 5-HIAA serum ve 24 saatlik idrarda ölçümü önemlidir. Pratikte 24 saatlik idrarda 5-HIAA kullanılmakta olup, tanı aşamasında bireyler arasında varyasyonlardan dolayı 2 defa ölçülmesi ve ortalamasının alınması önerilir. 24 saatlik idrarda 5-HIAA karsinoid sendrom varlığında yüksek özgüllük (%100) ve duyarlılığa (%73) sahiptir (26). Ancak triptofandan zengin besinler alan (avakado, patlıcan, muz, ananas vs) hastalarda yanlış yüksek çıkabileceği için test vermeden 3 gün önce bu besinlerden kaçınılmalıdır. Hemodiyaliz ve kronık böbrek yetmezliğinde yanlış düşük ve malabsorbsiyonu olan hastalarda (whipple hastalığı, çölyak, tropikal sprue vs) yüksek seviyeler gözlenebilir (26,80,81).

Fonksiyonel NET'lerde primer tümöre ve klinik bulgulara uygun spesifik hormon ve belirteçler planlanmalıdır. İnsülin, proinsülin, C-peptid, gastrin, glukagon, ACTH, kortizol, somatostatin gibi hormonlar değerlendirilir. İnsülinoma tanısı için 72 saat açlık testi, gastrinoma için sekretin ile provake edilen gastrin düzeyide kullanılan tanı testlerindendir. Karsinoid sendroma sekonder kalp hastalığı olanlarda pro-BNP, PTH-rp salgılayan tümörlerde kalsiyumun değerlendirilmesi önerilir (81,82).

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerin tanı ve takibi için kullanılan genel belirteçler ise kromogranin ailesi (kromograninA, B, C), pankreostatin, NSE, HCG oluşturmaktadır. Pratikte en yaygın kullanılan biyokimsal belirteç ise CgA'dır. CgA nöroendokrin hücre dens granüllerinden salgılanan asidik bir glikoproetindir. CgA sadece GEP-NET'lerden değil medüller tiroid kanseri, hipofiz tümöreleri, feokromasitoma gibi tümörlerden de salgılanabilir (26,81). CgA'nın duyarlılığı %32 ile %92 arasında değişir. CgA yüksekliği tümör hacmi ve kütlesi ile yakından ilişkilidir (82). CgA kronik atrofi gastrit (Tip A), asit

baskılayıcı ilaç kullananlar (proton pompa inhibitörler vs), böbrek yetmezliği olanlar ve steroid tedavisi alan hastalarda yüksek saptanabilir (81).

NSE ve pankreastatin; CgA kadar olmasa da biyobelirteç olarak kullanılabilir. NSE'nin duyarlılığı %17 ile %47 arasında olup sıklıkla kötü diferansiye tümörlerde gözlenir. Son yıllarda dolaşımdaki tümör hücreleri ve tümör kaynaklı mRNA'nın PCR yöntemi ile tespit edilmesi de yeni biyobelirteçlerdir (26,81).

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerin teşhisinde anatomik ve fonksiyonel görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Bunlar bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ultrasonografi (USG), endoskopik ultrasonografi (EUS), somatostatin reseptör sintigrafisi (SSR), pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi farklı görüntüleme modalitelerini içerir (27).

İntravenöz kontrast madde içeren dinamik üç fazlı BT tanıda temel görüntülemeyi oluşturur. Bilgisayarlı tomografi kemik metastazları, küçük metastatik lenf nodları (1 cm altı) ve peritoneal metastazları saptamada daha az duyarlıdır. Lenf nodu metastazları için %60-70 duyarlılık ve %87-100 özgüllük, kemik metastazları için duyarlılığı %46-80 arasında değişebilmektedir. Bilgisayarlı tomografi enteroklizisi, ince bağırsak NET'lerinin teşhisi için kullanılır ve %50-85 duyarlılık ve %25-%97 arasında özgüllük gösterir (24,83). Manyetik rezonans görüntüleme ise kemik, beyin görüntülemesi ve küçük karaciğer metastazlarını saptamada BT'ye oranla daha başarılıdır (84).

Endoskopik ultrasonografi özellikle pankreas, duodenum, rektum ve midede bulunan lezyonların tespitine, invazyon derinliğini saptamasına ve histopatolojik analiz için biyopsi alınabilmesine olanak sağlar (27,80). Endoskopik ultrasonografi PNET'leri için BT ve MRG'ye göre daha duyarlıdır. Pankreas NET'ler için %82-93 arasında duyarlıklık %86-95 arasında özgüllük gösterir (24).

Nöroendokrin tümörlü hastalar için fonksiyonel görüntüleme çalışmaları anatomik görüntülemenin tamamlayıcısı olup temel olarak tümör SSTR ekspresyonuna dayanmaktadır. Sintigrafi veya PET kullanılarak değerlendirilebilir. İlk olarak indium-111 pentetreotid somatostatin reseptör sintigrafisi (SRS/OctreoScan) kullanılarak gerçekleştirilmiştir (85). Son yıllarda, Galyum-68 (Ga-68) DOTATATE PET/BT taraması, daha yüksek duyarlılık, daha az radyasyona maruz kalma ve hastalara daha fazla kolaylık sağlaması dolayısıyla görüntüleme için en sık kullanılan modalite haline gelmiştir. Yapılan bir metaanalizde NET'lerde Ga-68 DOTA PET/BT ile %93 duyarlılık %96 özgüllük saptanmıştır. Nöroendokrin tümörler dışında

menengiom, paragangliom, tiroid medüller kanseri, lenfoma, küçük hücreli akciğer kanseri gibi farklı kanserlerde de yüksek SSTR ekpresyonu gözlenebilir (83,86).

Tümörün proliferasyonun artması ile birlikte SSTR ekspresyonu azalmaktadır. Özellikle yüksek dereceli (G3) NET ve kötü diferansiye NEK'lerde ise glukoz metabolizmasının değerlendirildiği 18F-florodeoksiglukoz (18F-FDG) PET/BT kullanılabilir (24,83).

2.4 Histopatolojik Sınıflama ve Evrelendirme

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerde histopatalojik tanı zorunludur. Tümörün proliferasyon hızı ve farklılaşması, GEP-NET'lerin klinik davranışını belirleyen en önemli etkenlerdir. Proliferasyon hızı; mitoz sayısı ve Ki-67 indeksi ölçülerek değerlendirilir. Derece; tümör hücrelerinin proliferatif aktivitesini ifade ederken, farklılaşma; tümör hücrelerinin normal hücrelere ne ölçüde benzediğini ifade eder (1). Mitoz sayısı hesaplanırken, toplam 10 mikroskopik büyük büyütme alanı (BBA 40x büyütme) veya 2 mm²'de izlenen mitozlar sayılır. BBA incelenirken en az 50 alanın taranması önerilir. Ki-67 indeksi ise 500-2000 adet tümör hücresinde değerlendirilmelidir. Mitoz sayısı ve Ki-67 indeksinden hangisi üst kategoride ise tümörün derecesi o kabul edilmelidir (87). Khan ve arkadaşları tarafından yapılan 285 metastatik NET vakasını inceleyen bir çalışmada Ki-67 indeksi ile mitoz sayısı arasındaki tutarsızlık PNET'lerin %44, midgut NET'lerin %38 inde saptanmıştır (88). Nöroendokrin tümörlerde intratümoral heterojenite yaygın olduğu için tümör derecesi mitotik olarak en aktif alanlarında ölçülmelidir (89).

Nöroendokrin tümörlerde isimlendirme ve histopatolojik sınıflandırma son yıllarda önemli değişikliklere uğramıştır. İlk olarak DSÖ 1980 yılında pankreatik islet hücreli tümör ve küçük hücreli karsinom dışında GEP-NET'leri karsinoid tümör olarak sınıflandırmıştır (90). Dünya Sağlık Örgütü GEP-NET'leri 2000 ve 2004 yıllarında tümör çapı, invazyon derinliği, metastaz durumu ve proliferasyon aktivitesine göre olmak üzere iyi diferansiye nöroendokrin tümör (iyi huylu/belirsiz davranış), iyi diferansiye nöroendokrin karsinom ve kötü diferansiye nöroendokrin karsinom sınıflandırmıştır (91). Ancak bu sınıflama pek kabul görmemiş olup, 2010 yılında DSÖ, 2007 yılı Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği (European Neuroendocrine Tumour Society-ENETS)'ni kriterlerini baz alarak yeni bir sınıflama yapmıştır. Bu sınıflamada GEP-NET'ler malıgn olarak kabul edilmiş olup, tümörün orjini ve boyutundan bağımsız Ki-67 indeksi ve mitoz sayısı temel alınmıştır. Nöroendokrin tümörler derece 1 (G1) ve derece 2 (G2) iyi diferansiye NET, derece 3 (G3) kötü diferansiye nöroendokrin karsinom ve mikst adenonöroendokrin karsinom (MANEK) olarak sınıflandırılmıştır (87). Mikst

adenonöroendokrin karsinomlar hem adenokarsinom hem de nöroendokrin tümör içermekte olup bu komponentler en az %30 oranında temsil edilmelidirler (87).

2010 DSÖ sınıflamasında G3 NET'ler kötü diferansiye NEK olarak tanımlanmıştır. İlk olarak Sorbye ve arkadaşları tarafından 12 İskandinav hastanesinde yapılan çalışmada 305 G3 GEP NEK hastası değerlendirilmiş ve Ki-67 indeksi 55 altında olanların platin temelli tedaviye daha az yanıt verdiği saptanmıştır (92). Basturk ve arkadaşları mitoz sayısına göre derece 2 ve Ki-67 indeksine göre derece 3 olarak sınıflandırılacak morfolojik olarak iyi farklılaşmış PNET'li hastaların, morfolojik olarak kötü farklılaşmış NEK'li hastalardan daha iyi klinik sonuçlara sahip olduğunu ve G3 NET'lerin heterojenliğini bildirmişlerdir (93).

G3 NET'lerin heterojen ifadesi sonrası DSÖ 2017 yılında PNET'ler için yeni bir sınıflandırma yayınlamıştır. Pankreas NET'leri G1, G2 ve G3 iyi diferansiye NET ve G3 NEK olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 2). Ayrıca G3 PNET'lerin DAXX/ATRX ekspresyon kaybı göstermesi, PNEK'lerde ise Rb1 kaybı ve p53 mutasyonu saptanması ayırıcı tanıya yardımcı faktörlerden biridir (94). Dünya Sağlık Örgütü en son olarak 2019 yılında GİS ve hepatobiliyer NET'ler için PNET'lere benzer bir sınıflama önermiştir (Tablo 3) (4).

Tablo 2: Dünya Sağlık Örgütü 2017 Pankreas Nöroendokrin Tümör Sınıflandırması

Derece	Diferansiyasyon	Mitotik sayı	Ki-67 indeksi(%)	Genetik
G1	İyi	<2/10 BBA	<%3	MEN1/ATRXX,
G2	İyi	2-20/10 BBA	%3-20	DAXX
G3	İyi	>20/10 BBA	>%20	KAYBI
G3 NEK	Kötü	>20/10 BBA	>%20	RB1,P53

BBA: Büyük büyütme alanı NEK: Nöroendokrin karsinom

Tablo 3: Dünya Sağlık Örgütü 2019 Gastrointestinal ve Hepatobiliyer Nöroendokrin Tümör Sınıflandırması

Derece	Diferansiyasyon	Mitotik sayı	Ki-67 indeksi(%)
G1	İyi	<2/10 BBA	<%3
G2	İyi	2-20/10 BBA	%3-20
G3 NET	İyi	>20/10 BBA	>%20
G3 NEK	Kötü	>20/10 BBA	>%20
MİNEN	İyi veya Kötü	Değişken	Değişken

MİNEN: Mikst Nöroendokrin/Non-Nöroendokrin Neoplazm BBA: Büyük büyütme alanı NEK: Nöroendokrin karsinom.

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerde hastalık evresi prognozun önemli belirleyicilerinden biridir. Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerde güncel olarak ENETS tarafından önerilen Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) nin sekizinci baskısında benimsediği primer tümör durumu (T), lenf nodu tutulumu (N) ve uzak metastaz (M) değerlendirilidiği TNM evrelendirme sistemi kullanılır (24,95).

2.5 Tedavi

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerde tedavi genel cerrahi, gastroenteroloji, onkoloji, radyoloji, patoloji ve nükleer tıp bölümlerinin ortak çalıştığı multidisipliner bir yönetim gerektirir. Tedavi seçimini hastalığın primer yeri, derecesi, evresi, lokal veya ileri hastalık olması, fonksiyonel durumu gibi faktörler belirler. Tedavi modaliteleri cerrahi tedavi, endoskopik tedavi, sistemik ve hedefe yönelik tedaviler, PRRT ve karaciğer metastazına yönelik tedavileri içerir (1,24).

2.5.1 Cerrahi ve Endoskopik Tedavi

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerin kesin ve tek küratif tedavisi cerrahi tedavidir. Bununla birlikte küratif cerrahi tedavi tüm NET hastalarının %30'undan azında mümkün olmaktadır. Cerrahi tedavi küratif, palyatif ve sitoredükif amaçlı yapılabilir (80,96,97).

Semptomatik, 2 cm'den büyük lokalize veya rezektabl metastatik (sınırlı karaciğer metastazı, düşük tümör derecesine sahip) PNET'lerde küratif cerrahi rezeksiyon yapılmalıdır. Standart onkolojik prosedür bölgesel lenfadenektomi ile beraber pankreatektomiyi (distal pankreatektomi/splenektomi veya pankreatikoduodenektomi) içerir. Pankreas NET'lerde 2 cm altında nonfonksiyonel tümörler görüntüleme yöntemleri ile takip edilebilir. Genç hastalar ve lokal invazyon belirtileri (ana pankreatik kanal genişlemesi, sarılık varlığı vs.) mevcut ise cerrahi düşünülmelidir. Unrezektabl metastatik hastalıkta tümör ilişkili klinik bulguları azaltmak amaçlı cerrahi yapılabilir (24,97).

Tip 1 ve 2 gastrik NET'lerde 1 cm altı tümörler genellikle iyi huylu oldukları için gözetim altında tutulabilir. 1 cm üstü tümörler; lezyon sayısı ve müskularis propria invazyonuna göre endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) veya endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) ile tedavi edilebilirler. Tip 3 gastrik NET'lere agresif seyir göstermesi sebebi ile lenfadenektomi ve cerrahi rezeksiyon (parsiyel veya total gastrektomi) yapılmalıdır (80,98).

İnce bağırsak NET'lerinde R0/R1 rezeksiyon elde edilebiliyorsa tüm hastalara cerrahi rezeksiyon yapılmalıdır. Cerrahi mezenterik lenfadenektomi (en az 8 düğüm) ve bağırsağın

diğer bölgelerinin de senkron tümör açısından palpe edilmesini içermelidir. İlerlemiş hastalıkta ise cerrahi, bağırsak iskemisi ve tıkanıklığı gibi komplikasyonları azaltmak için yapılır (24,80,99).

Rektal NET'lerde 2 cm altı tümörlerde (mukoza ve submukoza ile sınırlı) endoskopik (EMR, ESD) veya transanal rezeksizyon yapılabilir. 0,5 cm üstündeki tüm tömürlerde invazyon derinliği tespiti için EUS yapılmalıdır. 2 cm üstü veya lenf nodu olan tümörlerde cerrahi rezeksiyon (abdominoperineal rezeksiyon veya düşük anterior rezeksiyon) yapılmalıdır. Kolonun metastatik olmayan NET'leri için çoğu tümörün boyutunun 2 cm üzerinde olduğu veya muskularis propria invazyonu göz önüne alındığında, parsiyel kolektomi ve bölgesel lenfadenektomi ile yönetilmelidir (97,100).

2.5.2 Sistemik Antiproliferatif Tedavi

Sistemik tedaviler tanı anında unrezektabl metastatik olan veya rekürren hastalarda endokrin semptomları azaltmak, tümörün büyümesini kontrol altına almak ve sağkalımı uzatmak için kullanılır. Sistemik tedaviler hiçbir zaman küratif tedavi olanağı sağlamazlar. Sistemik tedaviler somatostatin analogları (SSA), kemoterapi, interferon alfa ve hedefe yönelik tedavileri içerir (24,97).

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerin %90'dan fazlası SSTR ifade eder ve bu somatostatin analoglarını endokrin semptomların kontrolü ve tümör proliferasyonunu kontrol altına almak için aday bir ilaç haline getirir. Somatostatin vücutta merkezi sinir sistemi, pankreas ve gastrointestinal kanaldan salgılanabilir. Somatostatin hormonu gastrik asit salgısının düzenlenmesi ve insülin, glukagon, sekretin, kolesistokinin gibi gastrointestinal sistem hormonlarının inhibisyonunda görev alır. Ayrıca tümör hücre proliferasyonu üzerinde inhibitör etkileri mevcuttur. Somatostatin 3 dakika gibi kısa bir yarı ömrü sahiptir. Bundan dolayı tedavi için okreotid ve lanreotid gibi uzun etkili sentetik SSA'lar geliştirilmiştir (101).

Somatostatin analogları ilerlemiş GEP-NET'lerde fonksiyonel olsun veya olmasın ilk sıra tedavi basamağını oluşturur. Ancak somatostatin reseptör görüntülemesi pozitif hastalarda kullanılmalıdır. Octreotid, kısa etkili subkutan formülasyonu ve uzun etkili intramüsküler enjeksiyon (Octreotide LAR 10, 20 ve 30 mg) olarak, Lanreotid (30, 60, 90 ve 120 mg) ise yalnızca uzun etkili olarak mevcuttur ve subkutan enjeksiyon ile uygulanır (97,102). PROMID çalışması tedavi almamış metastatik midgut NET'leri olan 85 hastayı kapsayan plasebo kontrollü, çift kör prospektif bir çalışmadır. Ocreotid LAR (30 mg/ay) tedavisi alanlarda tümör progresyonuna kadar geçen zaman plaseboya göre önemli ölçüde uzamıştır (Ocretoid alan grup

ortalama 14.3 ay plasebo 6 ay) (103). CLARİNET çalışmasında ise nonfonksiyonel metastatik enteropankreatik NET'leri olan hastalarda lanreotidin (120 mg/ay) plaseboya göre progresyonsuz sağkalımı önemli ölçüde uzattığı saptanmıştır (Lanreotid grubunda ortanca PSK 32.8 ay, plasebo grubunda ortanca PSK 18 ay) (104).

Somatostatin analogları genellikle iyi tolere edilirler. Ancak hastaların az kısımında yan etkiler ile karşılaşılabilir. En sık görülen yan etkiler, karın ağrısı, bulantı, gaz ve ishal gibi gastrointestinal etkileridir. Genellikle tedavinin 2. haftasından itibaren bu yan etkiler düzelir. Uzun süreli kullanımda pankreas enzim yetersizliğine bağlı stetatore, kolelitiazis, yağda eriyen vitaminlerde eksiklik, hiperglisemi gibi yan etkiler gözlenebilir. Nadiren de olsa bradikardi ve alopesi görülebilir (102).

İnterferon alfa (IFN-α) antiproliferatif etkisini hücre döngüsünü G1-S fazında inhibe ederek gösterir. Bunun dışında antianjiogenik etki, NK hücre fonksiyonun uyarılması ve tümör hücresi üzerinde class1 antijen ekspresyonunu artrırarak immunmodülatör etki gösterir. Otoimmüniteyi tetikleyebilir (105). Yapılan çalışmalarda IFN-α nın somatostatin analogları ile kombinasyon halinde kullanımı ile SSA monoterapisi karşılaştırılmış olup progresyonsuz ve uzun süreli sağkalım açısından anlamlı fark görülmemiştir (106,107). IFN-α özellikle midgut NET'lerde diğer tedavi seçenekleri kullanılamıyor veya SSR görüntülemesi negatif ise tedavide düşünülebilir (24). Ancak yan etki profili kullanımı sınırlamaktadır (1).

Everolimus; hücre büyümesi, proliferasyonu ve anjiyogenez dahil olmak üzere tümörigenezin kilit bileşenlerinden biri olan fosfatidilinositol 3-kinaz/AKT yolağının bir hücre içi protein kinazı olan mTOR'un bir inhibitörüdür (102). Everolimus özellikle ilerlemiş G1/G2 PNET ve GİS NET'lerde önerilmektedir (24,102). İlerlemiş G1/G2 PNET tanılı 410 hastayı içeren RADIANT 3 çalışması everolimusun plaseboya göre anlamlı olarak daha uzun ortanca progresyonsuz sağkalım (PSK) gösterdiğini saptamıştır (11.4'e karşılık 5.4 ay) (108). RADİANT 4 çalışması ise ilerlemiş nonfonkisyone GIS ve akciğer NET hastalarında everolimusu plaseboya göre kıyaslamış ve everolimus kolunda ortanca progresyonsuz sağkalım 11 ay olup plasebo kolunda 3,9 ay saptanmıştır (109). Evorolimusun önerilen dozu oral 10 mg/gün dür. Hastaların %17-25'inde yan etkiler tedavinin kesilmesine neden olmaktadır. En sık görülen yan etkiler stomatit, ishal ve makülopapüler döküntüdür. Bunlar dışında hiperglisemi, sitopeni, enfeksiyona yatkınlık ve enfeksiyoz olmayan pnomonit meydana gelebilir (102).

Sunitinib; PDGF reseptörleri ve VEGF reseptörlerinin 1,2,3 alt tiplerini hedefleyen oral tirozin kinaz inhibitörüdür (1). Sunitinib ilerlemiş iyi diferansiye pankreas NET'lerinde onaylanmıştır. Gastrointestinal NET'lerde sunitinib kullanımını destekleyecek yeterli veri bulunmamaktadır (24,102). En sık görülen yan etkileri ishal, bulantı, kusma, yorgunluk ve astenidir. Diğer yan etkileri arasında ise hipertansiyon, nötropeni, tiroid disfonskiyonu, saç rengi değişklikleri gözlenmektedir (102).

Bevacizumab; VEGF'ye karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur (1). Ancak 427 hastada yapılan bir çalışmada okreotid ile IFN alfa ve bevacizumab kombinasyonları karşılaştırılmış ancak iki kol arasında PSK'da anlamlı fark gözlenmemiştir (110).

Triptofan hidroksilaz, triptofanın serotonine dönüştürülmesi için hız kısıtlayıcı enzimdir. Triptofan hidroksilaz inhibitörü telotristat, serotonin üretimini azaltır ve karsinoid sendromdan kaynaklanan dirençli diyare hastalarını tedavi etmek için kullanılır (82).

Son yıllarda programlanmış ölüm proteini-1'e (PD-1), programlanmış hücre ölüm proteini ligand-1'i (PD-L1), sitotoksik T-lenfosit-ilişkili protein 4'ü (CTLA-4) hedefleyen bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri ile çalışmalar yapılmaktadır. Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerde pembrolizumab, spartalizumab, nivolumab, ipilimumab, gibi ilaçlarla ilgili umut verici ön sonuçlar gözlenmekle birlikte nihai sonuçlar beklenmektedir (111).

Sistemik kemoterapi ilerlemiş pankreas NET'leri ve G3 GEP-NET ve GEP-NEK tedavisinde kullanılır (24,80). Tedavide sisplatin, etoposid, kapesitabin, temazolamid, 5-fluorourasil, irinotekan, doksorubisin, streptozosin ve dakarbazin kullanılmaktadır. Streptozosin/5-fluorourasil veya temozolomid bazlı (kapesitabinle kombinasyon halinde veya tek) genellikle ilerlemiş PNET için birinci basamak tedavi olarak kullanılır. Platin (cispaltin veya karboplatin) artı etoposid, NEK için adjuvan tedavi olarak kullanılır ve metastatik hastalıkta tercih edilen birinci basamak rejimdir. İkinci basamak seçenekler arasında Temozolomid/Kapesitabin, FOLFOX ve FOLFIRI (folinik asit, 5-florourasil ve irinotekan) yer alır (24,80,112).

2.5.3 Peptid Reseptör Radyonüklid Tedavi

Peptid Reseptör Radyonüklid tedavi (PRRT), yüksek frekansta SSTR ifade eden tümör hücrelerine etki eden sistemik ve hedefe yönelik bir radyoterapi şeklidir. Yapısal olarak, radyoaktif işaretli SSA'lar, bir radyonüklid izotopu (In-111, Lu-177, Y-90), bir taşıyıcı molekül (genellikle oktreotid veya oktreotat) ve bunları bağlayan, kompleksi stabilize eden bir şelatörden (genellikle DOTA veya DTPA) oluşur (113). En sık kullanılan iki peptit DOTATE

ve DOTATOC'dur. Lu-177 daha az böbrek toksisitesi göstermesi, sintigrafive dolayısı ile dozimetre uygulama olanağı sağladığı için Y-90'a göre daha fazla tecih edilir (24).

Peptid Reseptör Radyonüklid tedavi için uygun hastaları değerlendirirken böbrek fonksiyonu (glomerular filtrsayon hızı > 50 ml/dk), SSTR pozitif hastalık (Krenning skoruna göre en az derece 2, normal karaciğer parankimine eşit veya daha fazla alımolduğunu gösterir) ve yeterli kemik iliği fonksiyonu olup olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır (113). Şiddetli karaciğer, böbrek (GFR<50 ml/dk) ve kalp (NHYA Evre 3 veya 4) yetmezliği, gebelik ve laktasyon, bozulmuş hematolojik fonksiyon önemli kontrendikasyonları oluşturur (114). Peptid Reseptör Radyonüklid tedavisi öncelikle inoperabl veya metastatik ilerlemiş iyi diferansiye G1/2 NET'lerde önerilmekle beraber G3 NET'lerde de alternatif tedavi seçeneği olarak değerlendirilmelidir (24,80). NETTER-1 çalışması iyi diferansiye metastatik midgut NET'leri olan 229 hastada 4 doz Lu-177 DOTATE ve ayda bir 30 mg okretoid kombinasyonu ile ayda bir 60 mg okreotid tedavisini karşılaştırmıştır. Lu-177 DOTATE grubunun yüksek doz okretotid grubuna göre daha uzun progresyonsuz sağkalım ve daha yüksek yanıt oranı ile sonuçlandığını saptamıştır. Lu-177 DOTATE grubunda ortanca PSK 28,4 ay iken yüksek doz okreotid grubunda ortanca PSK 8,5 aydır (110). Standart tedaviyi 8 haftada bir uygulanan 4 doz Lu-177 DOTATE oluşturur. Tedavi uygulanmadan 4-6 hafta önce somatostatin analogları, moleküler hedefli tedavilere ara verilmelidir. Yan etkiler bulantı, kusma geri dönüşümlü kemik iliği baskılanması ve böbrek fonskiyon bozukluğunu içerir. Bunların yanında yaklaşık %3-4 hastada lösemi veya kemik iliği displazisi görülebilir (24,80).

2.5.4 Karaciğer Metastazlarına Yönelik Tedavi

Karaciğer baskın progresif hastalığı olanlarda tümör yükünü azaltmak, endokrin semptomları kontrol altına almak için karaciğere yönelik tedavi önerilir. Lokorejyonel tedaviler eğer karaciğer metastazı rezektabl (en az %90 rezeke edilebiliyorsa) ise sitoredüktif cerrahiyi; unrezaktabl ise hepatik arter embolizasyonu ve termal ablatif tedavi yöntemlerini içerir. Hepatik arter embolizasyonu transarteryel kemoembolizasyon (TAKE), transarteryel radyoembolizasyon (TARE) ve transarteryel embolizasyon (TAE) olmak üzere farklı modaliteler şeklinde uygulanabilir. Ablatif termal tedaviler ise radyofrekans ablasyon (RFA), kriyoablasyon ve son zamanlarda kullanıma giren mikrodalga ablasyonu kapsar (1,24,97).

Karaciğer metastazlarının hepatik arterden, buna karşılık normal karaciğer parankiminin ise portal venden beslenmesi embolizasyon için temel gerekçeyi oluşturur. Embolizasyon yöntemi ile endokrin semptomlarda %85 oranında iyileşme, ortalama %60

oranında da radyolojik yanıt alınır. Hepatik arter embolizasyonunun rölatif kontrendikasyonları bazal karaciğer fonksiyon bozukluğu (asit, sarılık, ensefalopati) ve tümör yükünün karaciğerin %70 den fazlasını oluşturmasıdır. Bunun dışında yapılmış olan Whipple operasyonu, sfinkterotomi veya safra yollarında stent bulunması bakteri kolonizasyonu nedeni ile karaciğer absesi riskini artırmaktadır. TAE/TAKE yapılacak hastalarda bu oran %20'ye çıkarken TARE yapılacak hastalarda %8 civarında gözlenir. Transarteriyel embolizasyon tedavisini takiben görülen post-embolizasyon sendromu, yorgunluk, ateş, karın ağrısı gibi yan etkiler ve bozulmuş karaciğer fonksiyon testlerini içerir (24,97).

TAKE, sisplatin ve doksorubisin gibi ilaçların lipiodol ile infüze edilmesiyle gerçekleşir. TAE ve TAKE bilobar metastazı olanlarda genellikle en az bir ay arayla iki prosedür olarak uygulanır. Tümör yükü fazla olan hastalarda ise 3 veya 4 seans tedavi uygulanabilir. TARE radyoaktif Y-90 kaplı mikrokürelerin intraarteryel infüzyonu ile uygulanan tedavi yöntemidir. Lobar veya segmental hastalığı olanlar veya karaciğer enfeksiyon riski yüksek olan hastalarda TARE kullanımı daha uygun olabilir (1,24,97).

Radyo frekans ablasyon intraoperatif ve perkütan olarak uygulanabilir. Radyo frekans ablasyon 5 cm altındaki lezyonlar için kullanılabilse de en iyi sonuçlar 3 cm altı lezyonlar için elde edilmiştir. Metastaz sayısı 4 üzerine çıktığında başarı şansı azalır. RFA sonrası klinik yanıt %70 ile %92 arasında, biyokimyasal yanıt ise %75'lere kadar gözlenmektedir (24,115). Ayrıca genç, ekstrahepatik hastalığı olmayan, Ki-67 indeski %10'un altında olan nadir hastalara karaciğer trasnplantasyonu düşünülebilir (80).

2.6 Kanser, Enflamasyon ve İmmun-inflamatuvar Belirteçler

Enflamasyon; vücudun fiziksel hasar, iskemik durumlar, enfeksiyon, toksinlere maruz kalma veya diğer travma türlerinin neden olduğu doku hasarına verdiği yanıttır. Bu enflamatuar yanıt, hasarlı dokunun onarımı ve doku bölgesinde hücresel proliferasyon ile sonuçlanan hücresel değişikliklere ve bağışıklık yanıtlarına neden olur. Enflamasyonun altta yatan nedeninin veya enflamasyonun sonlandırılmasından sorumlu kontrol mekanizmaları başarısız olursa, enflamasyon kronikleşebilir. Kronik enflamasyon ise, hücre mutasyonu ve proliferasyonu ile sonuçlanabilir ve genellikle kanser gelişimine elverişli bir ortam yaratır. Kanserlerin yaklaşık %20 kadarı kronik enflamasyonla ilişkilidir. Enflamasyon ve kanser arasındaki bağlantı, 19. yüzyılda neoplastik dokuya sızan lenfositleri keşfeden Virchow tarafından tanımlanmıştır (116,117). Kronik enflamasyon kansere ilerleyebildiği gibi kanserin kendisi de enflamasyonu tetikler. Tümörün yarattığı enflamatuvar mikroçevre tümör hücresinin

proliferasyonu, anjiogenezi, invazyonu ve metastaz gibi aşamalarını etkiler. Tedaviye yanıtta önemli bir rol oynar. Tümör mikro ortamını tümör hücreleri, kan ve lenfatik damarlar, hücre dışı matriks, fibroblastlar, immun-inflamatuvar hücreler ve proinflamatuar moleküller oluşturur. Enflamatuvar hücrelerinin en önemlisi makrofajlar olup, lenfosit ve dendritik hücrelerde rol alırlar. İnflamatuvar uyarıcılar arasında NF-κB ve STAT3 gibi nükleer transkripsiyon faktörleri ve inflamatuvar sitokinler (IL-1β, IL-6, IL-23 and TNF-α), kemokinler rol oynar (5).

Enflamasyon, tümör biyolojisinde sadece lokal tümör mikroçevresinde değil, aynı zamanda sistemik olarak da önemli bir rol alır. Sistemik inflamasyona verilen yanıtlar, hematopoezisi, akut faz proteinleri (albumin, C-reactive protein (CRP), amyloid A vs.), sitokinler, büyüme faktörleri ve hormonların salgılanmasındaki değişiklikleri içerir. Bu aracılar sıklıkla kanserin varlığını ve ilerlemesini gösteren klinik semptomları üretir. Kanserde artmış olan sistemik inflamasyon dolaylı yoldan; çeşitli biyokimyasal veya hematolojik kan testleri ve bu kan testlerinin kombinasyonlarından oluşmuş prognostik indeksler ile değerlendirilebilir. Bu parametreler; nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (PLO), lenfosit-monosit oranı (LMO) ve periferik nötrofil, lenfosit ve trombosit sayıları kullanılarak oluşturulan, sistemik immün-inflamasyon indeks (SII) gibi parametreler olup, kanser ile ilişkili mortalite ve prognozu öngörmede etkilidir (5,6,118)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul Onayı

Tez çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu' nun 11.05.2022 tarihli 7239- GOA dosya numaralı kararı ile etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir.

3.2 Araştırmanın Tipi

Araştırmamız retrospektif kohort tipi bir çalışmadır.

3.3 Hasta Seçimi

Nöroendokrin tümör hastalarının klinik ve tedavi bilgileri, laboratuvar sonuçları, patoloji preparatları ve verilerinin çalışmamızda kullanılmak üzere incelenmesi için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekimliği arşiv ve hastane bilgi yönetim sisteminden yazılı olarak izinleri alınarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada Ocak 2000 ile Ocak 2022 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine Nöroendokrin tümör tanısıyla başvuran 18 yaş üstü 429 hasta tarandı. Bu hastalardan gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör tanısı alan, dışlama kriterlerine sahip olmayan ve verilerine tam olarak ulaşılabilen 86 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir.

Hasta dışlama kriterleri;

- Aktif ikinci bir solid ya da hematolojik malignite varlığı,

- Kronik karaciğer hastalığının olması

- Hastanın tedavi öncesinde, akut veya kronik inflamatuvar hastalığı (bağ dokusu hastalığı, otoimmun hastalık vb.) veya aktif enfeksiyon varlığı olması olarak belirlenmiştir.

3.4 Verilerin Toplanması

Hastaların demografik verileri doğum tarihi ve cinsiyet olarak, tanı tarihleri ise patolojik tanının kesinleştiği tarih olarak belirlendi. Hastaların primer yerleşim bölgeleri, tanı anında evresi AJCC 8. Baskı dikkate alınarak kaydedildi. 2019 öncesi tanı alan hastaların tümör derecesi

güncel DSÖ sınıflaması kullanılarak yeniden revize edildi. Hastaların klinik bilgileri, laboratuvar ve patoloji sonuçları, almış oldukları tedaviler kaydedildi. Hastalıksız sağkalım, operasyon/patolojik tanı tarihinden nüks/metastaz tarihine kadar geçen süre şeklinde belirlendi.

İleri evre hastalarda ise, PSK, tedavi başlangıç tarihi ile progresyona kadar geçen süre şeklinde tanımlandı. Genel sağkalım, küratif cerrahi tedavi edilenlerde operasyon/patolojik tanı tarihinden ölüme/son vizit tarihine kadar geçen süre, metastatik hastalarda ise tedavi başlangıç tarihinden ölüme/son vizit tarihine kadar geçen süre şeklinde tanımlandı.

Çalışmamızda değerlendirilen immün inflamasyon temelli belirteçlerin skorları, literatürdeki tanımlara ve hesaplama yöntemlerine uygun olacak şekilde belirlenmiştir. Çalışmamızda NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, PLO: Platelet Lenfosit Oranı, MLO: Monosit Lenfosit Oranı, LDH/Albumin Oranı, SII: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi, PNI: Prognostik Nutrisyonel İndeks, PIV: Pan İmmün İnflamasyon Değeri kullanılmıştır. Skorlamaların hesaplanma yöntemleri parantez içerisinde verilmiştir. NLO (Nötrofil $10*^3$/uL / Lenfosit $10*^3$/uL), PLO (Platelet $10*^3$/uL / Lenfosit $10*^3$/Ul), MLO (Monosit $10*^3$/uL / Lenfosit $10*^3$/Ul), LDH/Albumin (LDH U/L / Albümin g/dL), SII [Platelet $10*^3$/uL x (Nötrofil $10*^3$/uL / Lenfosit $10*^3$/uL)], PNI: (10 x Albümin g/dL) + (0.005 x Mutlak Nötrofil sayısı $10*^3$/uL), PIV: [(Nötrofil $10*^3$/uL x Platelet $10*^3$/uL x Monosit $10*^3$/uL) x Lenfosit $10*^3$/uL]

3.5. İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS yazılımı v 22.0 (IBM, NY, ABD) ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin yapılmasından sonra, sürekli verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov normallik testleri kullanıldı. Hastalar evrelerine göre, ileri evre hastalar ve küratif cerrahi tedavi edilenler olmak üzere 2 grupta değerlendirildi. Hastalar primer NET lokalizasyonuna göre, pankreas NET ve GİS NET olmak üzere 2 grupta değerlendirildi. Gruplar arasında hastaların demografik ve klinik özellikleri karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, normal dağılan değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Student-T testi kullanıldı. Bu analizlerin sonuçları ortalama ± standart sapma, ortanca ve minimum maximum değerler olarak sunuldu. Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Chi-square, Fisher's exact test ve Exact testi kullanıldı. Sonuçlar sayı ve yüzde (%) olarak verildi.

İnflamasyon parametreleri için mortalite ve nüks öngörüsü için ROC analizi ile AUC değerleri ve Youden index değerleri kullanılarak eşik değer değerler hesaplandı. Eşik değer değer hesaplamayan parametreler için ortalama değerler kullanıldı. Hastalar bu eşik değer değerlere göre yüksek riskli ve düşük riskli olarak gruplandırıldı. Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım değerlendirmeleri Kaplan Meier analiz yöntemi ve Log Rank test kullanılarak yapıldı. Tek değişkenli Cox regresyon analizinde mortalite progresyon/nüks için risk faktörleri değerlendirildi. Bu risk faktörlerinden istatistiksel olarak anlamalı olan parametreler çok değişkenli Cox regresyon modelinde kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralıkları ile birlikte verildi. Tüm istatistik testlerde p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1 Demografik, Klinikopatolojik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 86 hastanın 42' si (%48,8) kadın, 44' ü (%51,2) erkek cinsiyet olup ortalama yaş 59,5 olarak saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4: Hastaların Demografik Özellikleri

Yaş ortalama±sd (min-max)	**59,5±13,3 (27,4-88,3)**
Cinsiyet n (%)	
Kadın	42 (48,8)
Erkek	44 (51,2)

Embriyolojik olarak hastaların 69'u (%77,8) foregut, 10'u (%11,6) midgut, 4'ü (%4,6) ise hindgut kökenliydi. Primer tümör bölgesinin, hastaların %48.8'inde pankreas, %26.7'sinde ise mide olduğu saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5: Primer Tümör Yerleşim Bölgelerine Göre Hastaların Dağılımı

Organ	**n(%)**
Pankreas	42 (48,8)
Mide	23 (26,7)
Duodenum	2 (2,3)
Jejenoileal	8 (9,3)
Appendiks	2 (2,3)
Kolon	2 (2,3)
Rektum	2 (2,3)
Primeri bilinmeyen	5 (5,8)

Çalışmaya iyi diferansiye GEP-NET'leri alınmış olup, WHO 2019 derecelendirme sınıflamasına göre dağılımında 54 hasta (%62,8) G2, 25 hasta (%29,1) G1 ve 7 hastada (%8,1) ise G3 NET olduğu kaydedildi (Tablo 6).

Tablo 6: Hastaların Tümör Derecelerine Göre Dağılımları (DSÖ 2019)

Derece	**n (%)**
G1	25 (29,1)
G2	54 (62,8)
G3	7 (8,1)

Hastaların AJCC 8. Baskıya göre yapılan evrelendirmesinde 47'si (%54,6) evre 4, 14'i (%16,2) evre 3,10'u (%11,6) evre 2,15'i (%17,4) evre 1 olarak saptanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların Evrelere Göre Dağılımları (AJCC 8. Baskı)

Tümör Evresi	**n (%)**
Evre 1	15 (17,4)
Evre 2	10 (11,6)
Evre 3	14 (16,2)
Evre 4	47 (54,6)

Hastaların tanı anında 47'sinde (%54,6) metastaz saptanmış olup 39'unda (%46,4) ise metastaz yoktu. Tanı anında en sık saptanan metastaz bölgesi karaciğerdi. Metastatik hastaların 40'ında (%85,1) tanı anında karaciğere metastaz vardı. Karaciğer dışında 4'ü izole 4'ü karaciğer ile beraber olmak üzere 8 (%17) hastada lenf nodu metastazı,5 (%10,6) hastada karaciğer ile eş zamanlı kemik metastazı,1'i izole 2'si karaciğer ile beraber toplam 3 (%6,3) hastada ise periton metastazı saptandı (Tablo 8).

Tablo 8: Hastaların Tanı Anında Metastaz Durumuna Göre ve Metastaz Bölgelerine Göre Dağılımları

Tanı anında metastaz durumu	**n(%)**
M1	**47(54,6)**
M0	**39(46,4)**
Metastaz bölgeleri	**n(%)**
Karaciğer	40 (85,1)
Lenf Nodu	8 (17)
Kemik	5 (10,6)
Periton	3 (6,3)
Diğerleri	2 (2,4)

M1: Metastaz var M0: Metastaz yok

Metastatik hastaların tanı yaşı ortalama 61,1 olup metastazı olmayan hastaların ise 57,5 olarak kaydedildi. Hastaların cinsiyet dağılımına baktığımızda metastatik hastaların 28'ini (%59,6) erkek, metastaz olmayan hastaların ise 23'ünü (%59,0) kadın hasta oluşturdu. Ancak aralarında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Tanı anında metastatik hastaların 24'ünü (%51,1) pankreas NET'leri, 8'ini (%17) ise mide NET'leri oluşturdu. Metastaz olmayan hastaların ise 18'ini (%46,2) pankreas, 15'ini (%38,5) mide NET'leri oluşturdu. Metastatik hastaların 33'ü (%70,2) , metastazı olmayan hastaların ise 21'i (%53,8) G2 NET idi (Tablo 8).

Tablo 8: Metastazı Olan (M1) ve Metastazı Olmayan (M0) Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	M1 **N=47**	**M0** **N=39**	**P değeri**
Yaş ortalama±sd	61,1±12,2	57,5±14,4	0,222
Cinsiyet			0,087
Kadın	19 (40,4)	23 (59,0)	
Erkek	28 (59,6)	16 (41,0)	
Organ n (%)			0,085
Pankreas	24 (51,1)	18 (46,1)	
Mide	8 (17,0)	15 (38,4)	
Duodenum	1 (2,1)	1 (2,5)	
Kolon	1 (2,1)	1 (2,5)	
Rektum	2 (4,3)	0 (0,0)	
Appendiks	0 (0,0)	2 (5,1)	
Jejenoileal	6 (12,7)	2 (5,1)	
Bilinmeyen	5 (10,6)	0 (0,0)	
Derece n (%)			0,074
G1	9 (19,1)	16 (41,0)	
G2	33 (70,2)	21 (53,8)	
G3	5 (10,6)	2 (5,1)	

Hastaların tedavisinde cerrahi ve endoskopik rezeksiyon, sistemik tedaviler ve PRRT kullanıldı. 41 (%47,7) hasta lokorejyonel evre veya rezektabl (küratif) metastatik hastalık ve 45 (%52,3) hasta ise ileri hastalık ile başvurdu. Hastaların 41'i (%47,7) küratif tedavi edildi. Bu hastaların 40'ına küratif cerrahi 1'ine ise küratif endoskopik rezeksiyon yapıldı. Metastatik hastalardan yalnızca 2'sine küratif cerrahi yapıldı. Küratif tedavi edilen hastalar tedavisiz izleme alındı. Küratif tedavi mümkün olmayan ilerlemiş metastatik 45 hastada ise birinci basamak tedavide en sık SSA kullanıldı. Birinci basamak tedavide 29 (%64,4) hasta SSA

monoterapisi,9 (%20) hasta SSA+PRRT(Lu-177 DOTATE) kombine tedavisi,7 (%15,6) hasta sistemik kemoterapi aldı (Tablo 9).

Tablo 9: Tedavi Gruplarına Göre Hastaların Dağılımı

Tedavi	**n(%)**
Küratif cerrahi tedavi	41 (47,7)
İleri hastalık tedavisi	45 (52,3)
Cerrahi Tedavi	**n(%)**
Küratif cerrahi rezeksiyon	40 (46,5)
Palyatif cerrahi rezeksiyon	19 (23,2)
Küratif endoskopik rezeksiyon	1 (1,1)
Birinci basamak sistemik tedavi(45 hasta)	**n(%)**
SSA monoterapisi	29 (64,4)
Ocretotid LAR	26 (57,7)
Lanreotid LAR	3 (6,7)
PRRT+SSA kombine tedavi	9 (20)
Sistemik kemoterapi	7 (15,6)
Platin temelli KT	5 (11,1)
Kapesitabin+Temozolamid	2 (4,5)

Çalışmaya dahil edilen 86 hastanın hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin ortalama ve standart sapmaları aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10: Hastaların Tanı Anındaki Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreleri

Parametre	**Ortalama±sd (min-max)**
WBC (10*^{3}/Ul)	**7.5±1.9 (4.1-12.0)**
Neutrofil (10*^{3}/Ul)	**4.6±1.5 (2.0-8.2)**
Lenfosit (10*^{3}/Ul)	**2.1±0.6 (0.9-3.5)**
Monosit (10*^{3}/Ul)	**0.6±0.3 (0.2-1.8)**
PLT (10*^{3}/Ul)	**277.2±113.4 (13.0-599.0)**
LDH (U/L)	**205.6±80.4 (130.0-733.0)**
Albumin (g/dL)	**4.1±0.4 (3.1-4.9)**

LDH: Laktat Dehidrogenaz

İmmün-inflamasyon temelli belirteçlerin ortalama değerleri tabloda verilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11: İmmün-İnflamasyon Temelli Belirteçlerin Ortalama Değerleri

Parametre	**Ortalama±sd (min-max)**
NLO	**2.4±1.0 (0.7-5.6)**
MLO	**0.31±0.17 (0.11-1.38)**
PLO	**149.7±90.4 (5.36-599.0)**

LDH/Alb	**51.4±20.5 (32.2-170.5)**
PNI	**40.5±3.8 (31.0-49.0)**
SII	**725.2±550.0 (27.9-3354.4)**
PIV	**456.6±402.6 (13.9-1677.2)**

NLO, Nötrofil Lenfosit Oranı; MLO, Monosit Lenfosit Oranı; PIV, Pan-immüninflamasyon değeri; PNI, Prognostik Nutrisyonel İndeks; SII, Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi; TLO: Trombosit Lenfosit Oranı

Metastatik ve metastazı olmayan hastaların immün-inflamasyon temelli belirteçlerin ortanca değerleri karşılaştırıldığında SII ve PIV değerleri metastatik hastalarda daha yüksek bulunmakla birlikte hiçbir belirteçte istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 12).

Tablo 12: Metastaz Olan (M1) ve Metastaz Olmayan (M0) Hastalarda İmmün İnflamasyon Temelli Belirteçlerin Ortanca Değerleri

	M1 **n:47**	**M0** **n:39**	**P değeri**
NLO ortanca(min-max)	2.3 (0.7-4.8)	2.2 (1.0-5.6)	0.417
MLO ortanca(min-max)	0.27 (0.11-0.60)	0.25 (0.14-1.38)	0.521
PLO ortanca (min-max)	128.8 (52.2-358.3)	130.0 (5.4-599.0)	0.931
SII ortanca (min-max)	677.1 (104.4-2064.5)	448.5 (27.8-3354.4)	0.135
PIV ortanca (min-max)	402.2 (73.1-1464.0)	254.6 (13.9-1677.2)	0.177

PNI ortalama±sd	40.7±3.8	40.3±3.8	0.679
LDH/Alb ortanca (min-max)	46.0 (32.8-170.5)	44.6 (32.2-72.3)	0.213

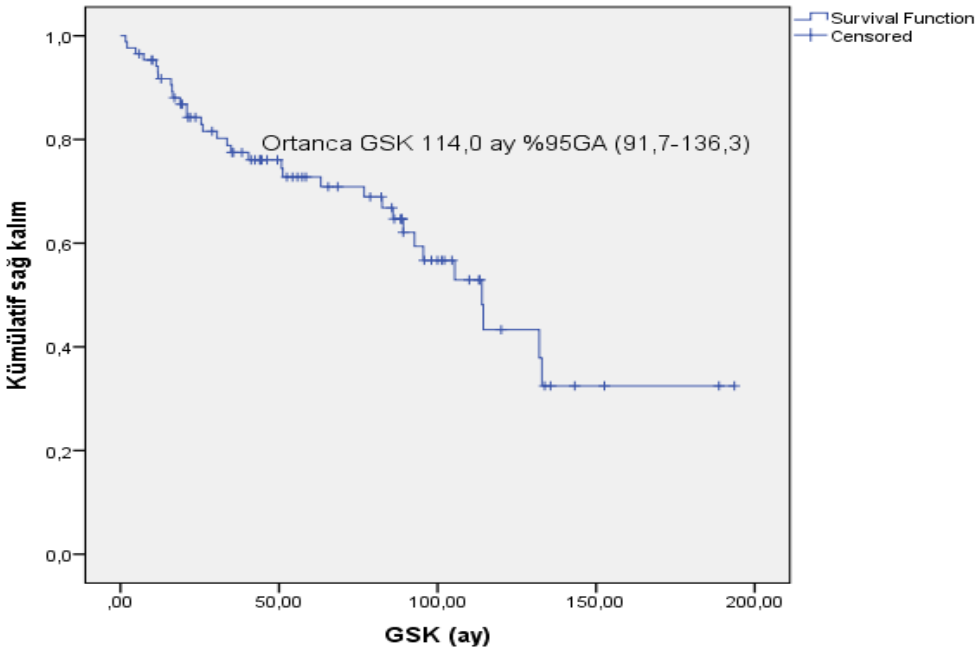
NLO, Nötrofil Lenfosit Oranı; MLO, Monosit Lenfosit Oranı; PIV, Pan-immüninflamasyon değeri; PNI, Prognostik Nutrisyonel İndeks; SII, Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi; TLO: Trombosit Lenfosit Oranı

4.2 Genel Sağkalım ile İlişkili Bulgular

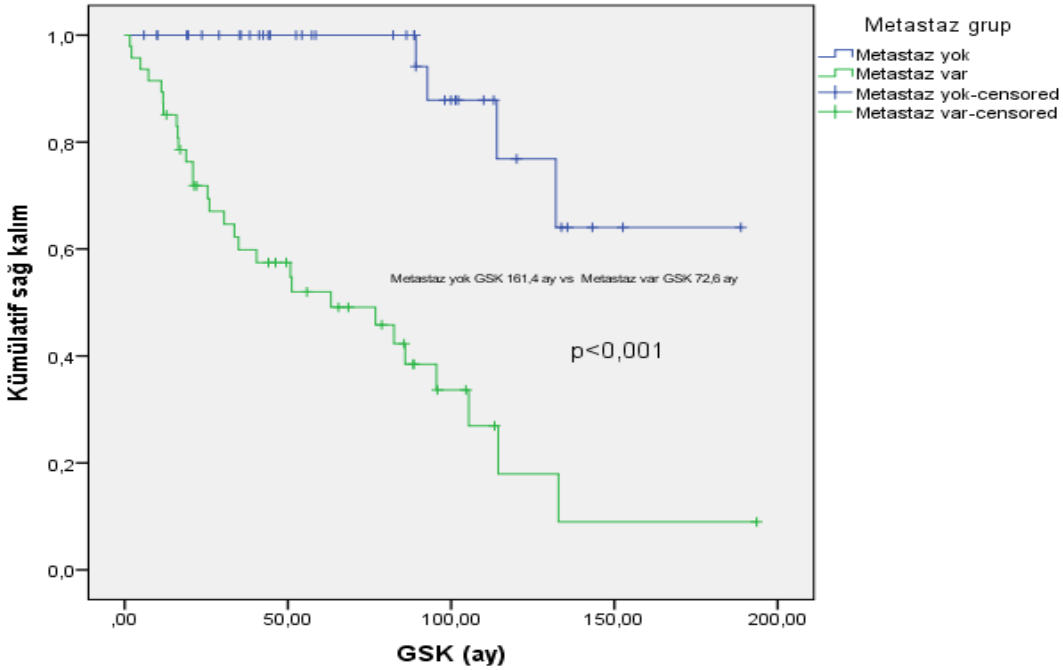
Tüm hastaların ortanca genel sağkalımı 114 aydır (Şekil 1). Hastaların takip sonunda 33'ü (%38,4) ex olmuş, 42'si (%48,8) ise nüks veya progrese olmuştur (Tablo 12). Tanı anında metastaz NET' lerde prognozun önemli belirleyicilerinden biridir. Çalışmamızda tanı anında metastatik hastalarda genel sağkalım metastaz olmayan hastalara göre istatiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (M0 GSK 161,4 ay/ M1 GSK 72,4 ay) (Şekil 2). Pankreas NET hastalarında GİS NET hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı daha kısa ortanca genel sağkalım saptanmıştır (PNET GSK 92,7 ay / GİS NET GSK 132,9 ay) (Tablo 14).

Tablo 13: Metastaz Durumuna Göre Mortalite ve Nüks Oranları

	M1 n:47	**M0 n:39**	**P değeri**
Mortalite oranı n (%)	29 (61,7)	4 (10,3)	**<0,001**
Nüks/progresyon oranı n (%)	33 (70,2)	9 (23,1)	**<0,001**



Şekil 1: Tüm Hastaların Genel Sağkalımı (Kaplan-Meier)



Şekil 2: Metastazı Olan ve Metastazı Olmayan Hastaların Genel Sağkalımı (Kaplan-Meier)

Tablo 14: Pankreas ve GIS NET Tanılı Hastaların Genel Sağkalımı

	Kaplan Meier Analiz			Cox Regeresyon	
	Ortanca GSK	%95GA	P değeri	HR	P değeri
NET			0.024	2.2 (1.1-4.5)	0.028
Pankreas	92.7	67.6-117.8			
GIS	132.9	108.1-159.6			

GSK: Genel Sağkalım

Eşik değer değer belirlenmesi için yapılan ROC analizinde inflamasyon parametrelerinin hiçbiri mortalite ve genel sağkalımı öngörmek için istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 15).

Tablo 15: Tüm Hastalarda İmmün İnflamasyon Belirteçlerinin Mortalite ile İlişkisi (ROC Analizi)

	AUC	**%95GA**	**P değeri**	**Eşik değer değer**	**Sensitivite %**	**Spesifisite %**
LDH/Alb	0,584	0,451-0,717	0,226	-	-	-
PNI	0,578	0,452-0,703	0,233	-	-	-
SII	0,567	0,433-0,701	0,301	-	-	-
PIV	0,553	0,417-0,689	0,411	-	-	-
NLO	0,565	0,436-0,694	0,311	-	-	-
MLO	0,583	0,459-0,708	0,195	-	-	-
PLO	0,539	0,405-0,673	0,546			

NLO, Nötrofil Lenfosit Oranı; MLO, Monosit Lenfosit Oranı; PIV, Pan-immüninflamasyon değeri; PNI, Prognostik Nutrisyonel İndeks; SII, Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi; TLO: Trombosit Lenfosit Oranı

İnflamasyon parametrelerinin ortalama değerleri alınarak yapılan analizde PIV değerinin genel sağkalım ve mortalite üzerine etkisi bulundu. PIV cut -off değerine göre (456,6) yüksek riskli grupta olan hastaların genel sağkalım süreleri düşük riskli hastalara göre istatiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu (**>456,6 (yüksek risk) ortanca GSK=85,9 ay vs <456,6 (düşük risk) ortanca GSK=132,1 ay, p=0,013).** Yüksek riskli PIV grubundaki hastalarda mortalite riski düşük risk grubundaki hastalara göre 2,3 kat daha fazla saptandı **(HR=2,3 %95 GA (1,2-4,6), p=0,016)**. Diğer inflamasyon parametrelerinin genel sağkalım ve mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişkisi saptanmadı (Tablo 16-17).

Tablo 16: Tüm hastalarda İmmün İnflamasyon Belirteçlerinin Ortalama Değerlerine Göre Ex ve Yaşayan Hasta Oranları

	Ex	**Yaşayan**	**P değeri**
LDH/Alb			0,337
>51,4	11 (37,9)	12 (27,3)	
<51,4	18 (62,1)	32 (72,7)	
PNI			0,251
<40,5	18 (56,3)	23 (43,4)	
>40,5	14 (43,8)	30 (56,6)	
SII			0,207
>725,2	13 (39,4)	14 (26,4)	
<725,2	20 (60,6)	39 (73,6)	
PIV			**0,018**
>456,6	17 (51,5)	14 (26,4)	
<456,6	16 (48,5)	39 (73,6)	
NLO			0,180
>2,4	16 (48,5)	18 (34,0)	
<2,4	17 (51,5)	35 (66,0)	
MLO			0,542
>0,31	14 (42,4)	19 (35,8)	
<0,31	19 (57,6)	34 (64,2)	
PLO			0,240
>149,7	12 (36,4)	13 (24,5)	
<149,7	21 (63,6)	40 (75,5)	

NLO, Nötrofil Lenfosit Oranı; MLO, Monosit Lenfosit Oranı; PIV, Pan-immüninflamasyon değeri; PNI, Prognostik Nutrisyonel İndeks; SII, Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi; TLO: Trombosit Lenfosit Oranı

Tablo 17: Tüm hastalarda İmmün İnflamasyon Belirteçlerinin Ortalama Değerlerine Göre Genel Sağkalım

	Kaplan Meier analiz			**COX regresyon analizi**	
	Ortanca GSK (ay)	**95%GA**	**P değeri**	**HR**	**P değeri**
LDH/Alb			0,660	1,2 (0,6-2,5)	0,660
>51,4	95,5	(32,3-158,8)			
<51,4	105,4	(83,5-127,4)			
PNI			0,465	1,3 (0,6-2,6)	0,466
<40,5	114,0	(79,2-148,9)			
>40,5	114,4	(82,0-146,8)			
SII			0,154	1,7 (0,8-3,3)	0,159
>725,2	85,9	(64,8-107,1)			
<725,2	132,1	(93,5-170,6)			
PIV			**0,013**	2,3 (1,2-4,6)	**0,016**
>456,6	85,9	(37,9-134,0)			
<456,6	132,1	(107,2-157,0)			
NLO			0,131	1,7 (0,8-3,3)	0,136
>2,4	92,7	(78,0-107,4)			
<2,4	132,1	(96,0-168,1)			
MLO			0,684	1,2 (0,6-2,3)	0,684
>0,31	95,5	(70,6-120,5)			
<0,31	114,0	(81,1-147,0)			
PLO			0,171	1,6 (0,8-3,3)	0,176
>149,7	92,7	(31,4-154,0)			
<149,7	114,0	(78,4-149,7)			

NLO, Nötrofil Lenfosit Oranı; MLO, Monosit Lenfosit Oranı; PIV, Pan-immüninflamasyon değeri; PNI, Prognostik Nutrisyonel İndeks; SII, Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi; TLO: Trombosit Lenfosit Oranı

Metastatik hasta alt grubunda inflamasyon parametrelerinden sadece PIV değerinin genel sağkalım ve mortalite üzerine etkisi bulundu. PIV cut -off değerine göre (514,5) yüksek riskli grupta olan hastaların genel sağkalım süreleri düşük riskli hastalara göre istatistksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu (**>514,5 (yüksek risk) ortanca GSK=34,9 ay vs <514,5 (düşük risk) ortanca GSK=82,5 ay, p=0,041).** Yüksek riskli PIV grubundaki hastalarda mortalite riski düşük risk grubundaki hastalara göre 2,1 kat daha fazla saptandı **(HR=2,1 %95 GA (1,0-4,3), p=0,**046**)**. Diğer inflamasyon parametrelerinin genel sağkalım ve mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişkisi saptanmadı (Tablo 18-19).

Tablo 18: Metastatik Hastalarda İmmün İnflamasyon Belirteçlerinin Ortalama Değerlerine Göre Ex ve Yaşayan Hasta Oranları

	Ex n=29	**Yaşayan n=18**	**P değeri**
LDH/Alb			0,813
>55,7 (yüksek risk)	17 (65,4)	8 (61,5)	
<55,7 (düşük risk)	9 (34,9)	5 (38,5)	
PNI			0,331
<40,7 (yüksek risk)	15 (53,6)	7 (38,9)	
>40,7 (düşük risk)	13 (46,4)	11 (61,1)	
SII			0,345
>788,2 (yüksek risk)	12 (41,4)	5 (27,8)	
<788,2 (düşük risk)	17 (58,6)	13 (72,2)	
PIV			0,242
>514,5 (yüksek risk)	13 (44,8)	5 (27,8)	
<514,5 (düşük risk)	16 (55,2)	13 (72,2)	
NLO			0,107
>2,5 (yüksek risk)	15 (51,7)	5 (27,8)	
<2,5 (düşük risk)	14 (48,3)	13 (72,2)	
MLO			0,435
>0,31 (yüksek risk)	13 (44,8)	6 (33,3)	
<0,31 (düşük risk)	16 (55,2)	12 (66,7)	
PLO			0,261
>151,9 (yüksek risk)	11 (37,9)	4 (22,2)	
<151,9 (düşük risk)	18 (62,1)	14 (77,8)	

NLO, Nötrofil Lenfosit Oranı; MLO, Monosit Lenfosit Oranı; PIV, Pan-immüninflamasyon değeri; PNI, Prognostik Nutrisyonel İndeks; SII, Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi; TLO: Trombosit Lenfosit Oranı

Tablo 19: Metastatik Hastalarda İmmün İnflamasyon Belirteçlerinin Ortalama Değerlerine Göre Genel Sağkalım

	Kaplan Meier analiz (log-rank test)			COX regresyon analizi	
	Ortanca GSK (ay)	**95%GA**	**P değeri**	**HR**	**P değeri**
LDH/Alb			0,959	1,0 (0,5-2,3)	0,660
>55,7 (yüksek risk)	34,9	(5,5-64,4)			
<55,7 (düşük risk)	63,2	(5,1-121,2)			
PNI			0,279	1,5 (0,7-3,2)	0,283
<40,7 (yüksek risk)	34,9	(20,9-48,8)			
>40,7 (düşük risk)	82,5	(50,1-114,9)			
SII			0,196	1,6 (0,8-3,5)	0,201
>788,2 (yüksek risk)	34,9	(0,0-77,3)			
<788,2 (düşük risk)	82,5	(32,9-132,1)			
PIV			**0,041**	2,1 (1,0-4,3)	**0,046**
>514,5 (yüksek risk)	34,9	(0,0-69,8)			
<514,5 (düşük risk)	82,5	(30,9-134,1)			
NLO			0,152	1,7 (0,8-3,5)	0,157
>2,5 (yüksek risk)	34,9	(2,4-67,4)			
<2,5 (düşük risk)	82,5	(48,0-117,0)			
MLO			0,324	1,5 (0,7-3,1)	0,327
>0,31 (yüksek risk)	51,2	(1,9-100,5)			
<0,31 (düşük risk)	76,8	(36,8-116,8)			
PLO			0,136	1,8 (0,8-3,8)	0,141
>151,9 (yüksek risk)	25,4	(3,0-47,9)			
<151,9 (düşük risk)	82,5	(46,4-118,6)			

NLO, Nötrofil Lenfosit Oranı; MLO, Monosit Lenfosit Oranı; PIV, Pan-immüninflamasyon değeri; PNI, Prognostik Nutrisyonel İndeks; SII, Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi; TLO: Trombosit Lenfosit Oranı

Çalışmamızda Pankreas NET alt grubunda inflamasyon parametrelerinin genel sağkalım ve mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı (Tablo 20-21).

Tablo 20: Pankreas NET Tanılı Hastalarda İmmün İnflamasyon Belirteçlerinin Ortalama Değerlerine Göre Ex ve Yaşayan Hasta Oranları

	Ex n=20	**Yaşayan n=22**	**P değeri**
LDH/Alb			0,642
>53,2 (yüksek risk)	7 (38,9)	6 (31,6)	
<53,2 (düşük risk)	11 (61,1)	13 (68,4)	
PNI			0,361
<40,3 (yüksek risk)	11 (55,0)	9 (40,9)	
>40,3 (düşük risk)	9 (45,0)	13 (59,1)	
SII			0,382
>788,7 (yüksek risk)	8 (40,0)	6 (27,3)	
<788,7 (düşük risk)	12 (60,0)	16 (72,7)	
PIV			0,065
>486,9 (yüksek risk)	10 (50,0)	5 (22,7)	
<486,9 (düşük risk)	10 (50,0)	17 (77,3)	
NLO			0,380
>2,5 (yüksek risk)	9 (45,0)	7 (31,8)	
<2,5 (düşük risk)	11 (55,0)	15 (68,2)	
MLO			0,380
>0,29 (yüksek risk)	9 (45,0)	7 (31,8)	
<0,29 (düşük risk)	11 (55,0	15 (68,2)	
PLO			0,152
>154,2 (yüksek risk)	7 (35,0)	3 (13,6)	
<154,2 (düşük risk)	13 (65,0)	19 (86,4)	

NLO, Nötrofil Lenfosit Oranı; MLO, Monosit Lenfosit Oranı; PIV, Pan-immüninflamasyon değeri; PNI, Prognostik Nutrisyonel İndeks; SII, Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi; TLO: Trombosit Lenfosit Oranı

Tablo 21: Pankreas NET Tanılı Hastalarda İmmün İnflamasyon Belirteçlerinin Ortalama Değerlerine Göre Genel Sağkalım

	Kaplan Meier analiz (log-rank test)			COX regresyon analizi	
	Ortanca GSK (ay)	**95%GA**	**P değeri**	**HR**	**P değeri**
LDH/Alb			0,824	1,1 (0,4-2,9)	0,825
>53,2 (yüksek risk)	92,7	(13,2-172,2)			
<53,2 (düşük risk)	89,2	(54,7-123,7)			
PNI			0,828	1,1 (0,5-2,7)	0,829
<40,3 (yüksek risk)	92,7	(17,4-168,0)			
>40,3 (düşük risk)	89,2	(62,1-116,3)			
SII			0,440	1,4 (0,6-3,6)	0,443
>788,7 (yüksek risk)	76,8	(41,8-111,8)			
<788,7 (düşük risk)	114,0	(46,8-181,2)			
PIV			0,067	2,3 (0,9-5,7)	0,075
>486,9 (yüksek risk)	76,8	(0,0-160,0)			
<486,9 (düşük risk)	114,0	(49,6-178,5)			
NLO			0,531	1,3 (0,5-3,2)	0,533
>2,5 (yüksek risk)	92,7	(2,4-183,0)			
<2,5 (düşük risk)	89,2	(45,3-133,1)			
MLO			0,489	1,4 (0,6-3,3)	0,492
>0,29 (yüksek risk)	92,7	(0,0-186,0)			
<0,29 (düşük risk)	89,2	(44,5-133,9)			
PLO			0,138	2,0 (0,8-5,1)	0,146
>154,2 (yüksek risk)	51,2	(0,0-122,5)			
<154,2 (düşük risk)	114,0	(63,0-165,0)			

NLO, Nötrofil Lenfosit Oranı; MLO, Monosit Lenfosit Oranı; PIV, Pan-immüninflamasyon değeri; PNI, Prognostik Nutrisyonel İndeks; SII, Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi; TLO: Trombosit Lenfosit Oranı

GIS NET alt grubunda inflamasyon parametrelerinin genel sağkalım ve mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı (Tablo 21-22).

Tablo 21: GIS NET Tanılı Hastalarda İmmün İnflamasyon Belirteçlerinin Ortalama Değerlerine Göre Ex ve Yaşayan Hasta Oranları

	Ex n=13	**Yaşayan n=31**	**P değeri**
LDH/Alb			0,446
>49,5 (yüksek risk)	4 (36,4)	6 (24,0)	
<49,5 (düşük risk)	7 (63,6)	19 (76,0)	
PNI			0,438
<40,8 (yüksek risk)	7 (58,3)	14 (45,2)	
>40,8 (düşük risk)	5 (41,7)	17 (54,8)	
SII			0,258
>664,6 (yüksek risk)	7 (53,8)	11 (35,5)	
<664,6 (düşük risk)	6 (46,2)	20 (64,5)	
PIV			0,274
>427,7 (yüksek risk)	6 (46,2)	9 (29,0)	
<427,7 (düşük risk)	7 (53,8)	22 (71,0)	
NLO			0,355
>2,4 (yüksek risk)	7 (53,8)	12 (38,7)	
<2,4 (düşük risk)	6 (46,2)	19 (61,3)	
MLO			1,000
>0,33 (yüksek risk)	5 (38,5)	11 (35,5)	
<0,33 (düşük risk)	8 (61,5)	20 (64,5)	
PLO			0,724
>145,4 (yüksek risk)	5 (38,5)	9 (29,0)	
<145,4 (düşük risk)	8 (61,5)	22 (71,0)	

NLO, Nötrofil Lenfosit Oranı; MLO, Monosit Lenfosit Oranı; PIV, Pan-immüninflamasyon değeri; PNI, Prognostik Nutrisyonel İndeks; SII, Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi; TLO: Trombosit Lenfosit Oranı

Tablo 22: GIS NET Tanılı Hastalarda İmmün İnflamasyon Belirteçlerinin Ortalama Değerlerine Göre Genel Sağkalım

	Kaplan Meier analiz (log-rank test)			COX regresyon analizi	
	Ortalama GSK (ay)	**95%GA**	**P değeri**	**HR**	**P değeri**
LDH/Alb			0,711	1,3 (0,4-4,3)	0,712
>49,5 (yüksek risk)	131,1	82,5-178,6			
<49,5 (düşük risk)	105,5	88,2-122,8			
PNI			0,408	1,6 (0,5-5,1)	0,413
<40,8 (yüksek risk)	132,6	97,1-168,0			
>40,8 (düşük risk)	121,4	98,4-144,4			
SII			0,332	1,7 (0,6-5,2)	0,337
>664,6 (yüksek risk)	118,5	81,6-155,3			
<664,6 (düşük risk)	143,0	106,7-179,3			
PIV			0,250	1,8 (0,6-5,6)	0,257
>427,7 (yüksek risk)	117,1	75,1-159,1			
<427,7 (düşük risk)	137,9	105,3-170,6			
NLO			0,163	2,1 (0,7-6,4)	0,173
>2,4 (yüksek risk)	100,1	72,9-127,2			
<2,4 (düşük risk)	149,2	118,2-180,1			
MLO			0,687	1,3 (0,4-3,9)	0,687
>0,33 (yüksek risk)	132,6	93,8-171,4			
<0,33 (düşük risk)	135,8	104,6-167,0			
PLO			0,377	1,7 (0,5-5,1)	0,382
>145,4 (yüksek risk)	120,0	73,8-166,3			
<145,4 (düşük risk)	133,7	101,9-165,5			

NLO, Nötrofil Lenfosit Oranı; MLO, Monosit Lenfosit Oranı; PIV, Pan-immüninflamasyon değeri; PNI, Prognostik Nutrisyonel İndeks; SII, Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi; TLO: Trombosit Lenfosit Oranı

4.3 Hastalıksız Sağkalım ve Nüks ile İlişkili Bulgular

Küratif tedavi edilen hastalarda, immün inflamasyon belirteçlerinin ortalama değerlerine göre oluşturulan risk grupları arasında hastalıksız sağkalım ve nüks riskinin benzer olduğu saptandı ($p \geq 0.05$) (Tablo 23-24).

Tablo 23: Küratif Tedavi Edilen Hastalarda İmmün İnflamasyon Belirteçlerinin Ortalama Değerlerine Göre Nüks Riski

	Nüks var n=10	**Nüks yok n=31**	**P değeri**
LDH/Alb			0,752
>46,4	4 (44,4)	10 (38,5)	
<46,4	5 (55,6)	16 (61,5)	
PNI			0,655
<40,3	5 (50,0)	13 (41,9)	
>40,3	5 (50,0)	18 (58,1)	
SII			0,700
>635,4	2 (20,0)	9 (29,0)	
<635,4	8 (80,0)	22 (71,0)	
PIV			1,000
>381,5	2 (20,0)	8 (25,8)	
<381,5	8 (80,0)	23 (74,2)	
NLO			0,619
>2,3	3 (30,0)	12 (38,7)	
<2,3	7 (70,0)	19 (61,3)	
MLO			0,277
>0,31	2 (20,0)	13 (41,9)	
<0,31	8 (80,0)	18 (58,1)	
PLO			0,231
>144,8	1 (10,0)	11 (35,5)	
<144,8	9 (90,0)	20 (64,5)	

NLO, Nötrofil Lenfosit Oranı; MLO, Monosit Lenfosit Oranı; PIV, Pan-immüninflamasyon değeri; PNI, Prognostik Nutrisyonel İndeks; SII, Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi; TLO: Trombosit Lenfosit Oranı

Tablo 24: Küratif Tedavi Edilen Hastalarda İmmün İnflamasyon Belirteçlerinin Ortalama Değerlerine Göre Hastalıksız Sağkalım

	Kaplan Meier analiz (log-rank test)			COX regresyon analizi	
	Ortalama PSK (ay)	**95%GA**	**P değeri**	**HR**	**P değeri**
LDH/Alb			0,852	1,1 (0,3-4,2)	0,852
>46,4	135,7	(93,7-177,8)			
<46,4	104,2	(83,1-125,2)			
PNI			0,641	1,3 (0,4-4,7)	0,642
<40,3	130,8	(91,8-169,8)			
>40,3	119,3	(94,9-143,7)			
SII			0,555	0,6 (0,1-3,0)	0,558
>635,4	150,0	(103,8-196,2)			
<635,4	102,5	(84,4-120,6)			
PIV			0,522	0,6 (0,1-2,9)	0,526
>381,5	152,8	(109,3-196,2)			
<381,5	102,3	(84,2-120,5)			
NLO			0,980	1,0 (0,3-3,8)	0,980
>2,3	114,8	(80,8-148,8)			
<2,3	138,4	(108,3-168,6)			
MLO			0,077	0,3 (0,1-1,3)	0,099
>0,31	165,2	(135,5-195,0)			
<0,31	92,8	(86,5-121,5)			
PLO			0,127	0,2 (0,1-1,8)	0,162
>144,8	171,4	(139,4-203,5)			
<144,8	97,4	(78,7-116,0)			

NLO, Nötrofil Lenfosit Oranı; MLO, Monosit Lenfosit Oranı; PIV, Pan-immüninflamasyon değeri; PNI, Prognostik Nutrisyonel İndeks; SII, Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi; TLO: Trombosit Lenfosit Oranı

4.4 Progresyonsuz Sağkalım ile İlişkili Bulgular

İleri evre hastalarda, immün inflamasyon belirteçlerinin ortalama değerlerine göre oluşturulan risk grupları arasında progresyon riskinin benzer olduğu saptandı ($p \geq 0.05$) (Tablo 25-26).

Tablo 25: İleri Evre Hastalarda İmmün İnflamasyon Belirteçlerinin Ortalama Değerlerine Göre Progresyon Riski

	Progresyon var n=32	**Progresyon yok n=13**	**P değeri**
LDH/Alb			0,783
>56,1	6 (23,1)	5 (41,7)	
<56,1	20 (76,9)	7 (58,3)	
PNI			0,064
<40,7	12 (37,5)	9 (69,2)	
>40,7	19 (62,5)	4 (30,8)	
SII			0,344
>807,0	10 (31,3)	6 (46,2)	
<807,0	22 (68,7)	7 (53,8)	
PIV			0,591
>525,0	12 (37,5)	6 (46,2)	
<525,0	20 (62,5)	7 (53,8)	
NLO			0,277
>2,5	11 (34,4)	7 (53,8)	
<2,5	21 (65,6)	6 (46,2)	
MLO			0,156
>0,31	10 (31,3)	7 (53,8)	
<0,31	22 (68,7)	6 (46,2)	
PLO			0,245
>154,1	9 (28,1)	6 (46,2)	
<154,1	23 (71,9)	7 (53,8)	

NLO, Nötrofil Lenfosit Oranı; MLO, Monosit Lenfosit Oranı; PIV, Pan-immüninflamasyon değeri; PNI, Prognostik Nutrisyonel İndeks; SII, Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi; TLO: Trombosit Lenfosit Oranı

Tablo 26: İleri Evre Hastalarda İmmün İnflamasyon Belirteçlerinin Ortalama Değerlerine Göre Progresyonsuz Sağkalım

	Kaplan Meier analiz (log-rank test)			**COX regresyon analizi**	
Ortalama değerler eşik değer alınarak oluşan risk grupları	**Ortanca PSK (ay)**	**95%GA**	**P değeri**	**HR**	**P değeri**
LDH/Alb			0,203	1,8 (0,7-4,5)	0,210
>56,1	10,5	(3,0-18,1)			
<56,1	44,3	(0,0-104,0)			
PNI			0,493	0,7 (0,4-1,6)	0,495
<40,7	15,9	(0,0-33,9)			
>40,7	10,8	(5,0-16,6)			
SII			0,569	1,2 (0,6-2,7)	0,571
>807,0	7,8	(0,0-21,6)			
<807,0	12,8	(6,1-19,5)			
PIV			0,429	1,3 (0,6-2,8)	0,431
>525,0	10,5	(0,0-25,3)			
<525,0	12,8	(4,6-21,0)			
NLO			0,615	0,8 (0,4-1,7)	0,615
>2,5	44,3	(3,1-85,5)			
<2,5	10,5	(5,4-15,7)			
MLO			0,530	0,8 (0,4-1,6)	0,531
>0,31	35,6	(0,0-75,2)			
<0,31	10,5	(6,9-14,1)			
PLO			0,916	1,0 (0,5-2,3)	0,916
>154,1	15,9	(1,7-30,1)			
<154,1	12,8	(4,3-21,3)			

NLO, Nötrofil Lenfosit Oranı; MLO, Monosit Lenfosit Oranı; PIV, Pan-immüninflamasyon değeri; PNI, Prognostik Nutrisyonel İndeks; PSK, Progresyonsuz Sağkalım; SII, Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi; TLO: Trombosit Lenfosit Oranı

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda yer alan hastaların ortalama yaşları 59,5 olup, kadın (%48,8) ve erkek (%51,2) cinsiyet görülme sıklığı benzerdi. Metastatik hastalarda erkek (%59,6), metastastazı olmayan hastalarda ise kadın (%59,0) cinsiyet daha sık saptanmasına rağmen aralarında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Literatür incelendiğinde demografik verilerin çalışmamızdaki hastalar ile uyumlu olduğu görülmektedir (10,15) .

Hastaların %48,8 'ini PNET, %51,2'sini ise GİS NET'ler oluşturmuştur. GİS NET'ler içinde en sık ise mide NET'leri saptanmıştır. Literatürü incelediğimizde GEP-NET'lerde bölgesel farklılıklar gözlenmekte olup ABD'de SEER 18 verileri baz alındığında rektum (%28,6) ve ince bağırsak (%28,1) en sık bulunan primer organlardır (21). Asya toplumunda görülme sıklığına baktığımızda ise rektumdan sonra pankreas ve mide NET'leri yer almaktadır (3). Çalışmamızın tek merkezli ve sadece Tıbbı Onkoloji Bilim Dalına ait veriler kullanılarak yapılması literatür ile arasındaki farkı açıklayabilir. Türkiye'de GEP-NET epidemiyoloji verileri yetersiz olup, karşılaştırabileceğimiz bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamıza alınan hastaların 47'si (%54,6) tanı anında uzak metastaza sahipti. Literatür incelendiğinde NET'lerin tanı anında yaklaşık %20-30'unda metastaz saptandığı görülmektedir. Bu farklılığın altında yatan nedenin çalışmamıza sadece Tıbbı Onkoloji polikiniğine başvuran hastaların alınması ve onkolojiye başvuran hastaların genellikle ileri evre hastalar olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (10,79).

GEP-NET'lerde tanı anında en sık saptanan metastaz bölgesinin karaciğer olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da metastatik hastaların 40'ında (%85,1) tanı anında karaciğere metastaz saptanmış olup literatür ile benzerdi (119).

Uluslararası tedavi rehberlerinde [European Society For Medical Oncology (ESMO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), ENETS] metastatik nöroendokrin tümörlerin birinci basamak tedavisinde SSA önerilmektedir (24,97,102). Bizim çalışmamıza alınan metastatik NET tanılı hastaların birinci basamak tedavisinde %64.4 oranında somatostatin anologları (SSA), %20 oranında ise SSA+PRRT kombinasyonu uygulanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların ortanca genel sağkalım (mGSK) süresi 114 ay saptandı. Ortanca genel sağkalım metastatik hastalarda 72.4 ay, metastazı olmayan hastalarda ise 161.4

ay saptandı ($p<0.001$). Metastaz varlığı, prognozun en önemli belirleyicilerinden biri olup çalışmamızdaki genel sağkalım verileri literatür ile uyumlu bulundu (120).

İyi diferansiye NET'ler heterojen bir tümör grubudur. Nöroendokrin tümörlerde klinik seyir aynı tümör derecesine sahip hastalarda bile farklı seyredebilmektedir. Farklı klinik davranışların tahmini, prognostik ve prediktif faktörlerin önemini artırmaktadır. Son yıllarda farklı solid tümörlerde yapılan çalışmalar, çeşitli hematolojik ve biyokimyasal parametreler kullanılarak oluşturulan immun-inflamasyon temelli belirteçlerin prognostik önemini vurgulamaktadır (7,8,121,122).

Çalışmamız, literatürde güncel DSÖ (2017 ve 2019) tümör derecelendirmesi kullanılarak tanımlanan iyi diferansiye (G1, G2, G3) GEP-NET'lerde immün-inflamasyon temelli belirteçlerin genel sağkalım (GSK), progresyonsuz sağkalım (PSK), ve hastalıksız sağkalım (HSK) ile ilişkisini değerlendiren ilk çalışma özelliğini taşımaktadır.

Literatürde NET'lerde NLO, PLO, MLO, PNI ve SII değerlerinin prognoz ile ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur ancak LDH/Albümin ve PIV değerlerinin prognoz ile ilişkisi ilk kez bizim çalışmamızda incelenmektedir. Çalışmamızda inflamasyon parametrelerinin tüm hastalarda genel sağkalımı ve mortaliteyi öngörme gücünü değerlendirmek için yapılan ROC analizinde eşik değer belirlenemedi ve ortalama değerler eşik değer olarak kabul edildi.

Ortalama değerler eşik değer alındığında NLO>2,4 üzerindeki hastalarda daha kısa genel sağkalım saptanmasına rağmen istatiksel olarak anlamlı değildi. Zou ve arkadaşları metastatik NET'lerde yüksek NLO'nun daha kısa genel sağkalım ile ilişkili olduğunu saptamıştır (123). Ancak bu farklılığın çalışmada gastroenteropankreatik bölge dışı NET'lerin alınması ve hastaların yaklaşık %70'inin G3 kötü diferansiye NET'lerden oluşmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Zhou ve arkadaşları tarafından 724 hastayı kapsayan GEP-NET'lerden oluşan metaanalizde NLO'nun daha kısa genel sağkalım ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (124). Bu farklılığın hasta sayısının fazla olması, çoğunluğunu PNET'lerin oluşturması ve G3 kötü diferansiye tümörlerin çalışmaya dahil edilmesinden kaynaklandığı düşülmektedir. Açıkgöz ve arkadaşları tarafından iyi diferansiye (G1 ve G2) NET tanılı 132 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, NLO'nun genel sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişkisi olmadığı saptanmıştır (125). Bu çalışmanın çoğunluğunun iyi

diferansiye GEP-NET'lerden oluşması ve 2017 güncel DSÖ Derece sınıflamasının kullanılması çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir.

PLO'nun ortalama değeri eşik değer alındığında PLO>149,7 üzerindeki grupta daha kısa genel sağkalım saptanmış olmasına rağmen istatiksel olarak anlamlı bulunmadı. Literatürde çalışmamızla nispeten hasta popülasyonun benzerliğinin yüksek olduğu Açıkgöz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da PLO'nun genel sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisinin olmadığı saptanmıştır (125). Çalışmamızda PLO'nun genel sağkalım ile ilişkisini değerlendiren alt grup analizlerinde de (PNET/GİSNET ve M1/M0) istatiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir. Pozza ve arkadaşları tarafından küratif rezeksiyon yapılan GİS NET tanılı 48 hastada PLO değeri ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişkili bulunmamıştır (126). Çalışmanın çoğunluğunu lokal ve lokorejyonel hastalığın oluşturması ve az miktarda G3 kötü diferansiye tümör içermesi gibi farklılıklar olsa da sonuçlar çalışmamızla uyumludur.

Çalışmamızda MLO'nun ortalama değerleri eşik değer olarak alındığında yüksek MLO'ya sahip grupta, düşük MLO grubuna kıyasla daha kısa genel sağkalım saptanmasına rağmen, aradaki fark istatiksel olarak anlamlı bulunmadı. Çalışmamızda yapılan alt grup analizlerinde de MLO'nun genel sağkalım ve mortalite riski ile anlamlı ilişkisi olmadığı saptanmıştır. Literatürde MLO'nun prognostik değerini inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. ABD'de Nöroendokrin tümör çalışma grubu verileri kullanılarak yapılan 620 küratif rezeke edilmiş PNET hastalarında yüksek MLO tek değişkenli analizde daha kısa genel sağkalım ile ilişkili bulunmuş ancak çok değişkenli analizde anlamlı değerini kaybetmiştir (127). Yine bir başka küratif rezeke edilmiş 174 PNET hastasının değerlendirildiği bir çalışmada MLO'nun genel sağkalımı ile istatiksel olarak anlamı bir ilişkisinin olmadığı saptanmıştır (128). Bu iki çalışmayı, bizim çalışmamızdan ayıran en büyük farklar; hasta sayılarının fazla olması ve sadece küratif rezektabl hastaların dahil edilmesidir. Açıkgöz ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada MLO'nun genel sağkalımı öngördürücü bir prognostik belirteç olmadığını saptamıştır (125). MLO'nun prognostik öneminin belirlenebilmesi için daha güçlü kanıtlara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda SII ortalama değerleri eşik değer olarak alındığında yüksek SII grubunda, düşük SII grubuna kıyasla daha kısa genel sağkalım saptanmasına rağmen, aradaki fark istatiksel olarak anlamlı bulunmadı. Çalışmamızda SII'nin genel sağkalım ile ilişkisini

değerlendiren alt grup analizlerinde de (PNET/GİSNET ve M1/M0) istatiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir. Literatürde SII'nın çeşitli solid tümörlerde kötü prognostik faktör olduğu saptanmıştır (121,129). NET'lerde SII'nın incelendiği 2 çalışma mevcuttur. Bu çalışmalara küratif rezeke edilen PNET tanılı hastalar dahil edilmiştir (128,130). Bu çalışmalardan Wentao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SII PNET'lerde genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile ilişkili bulunmamış olup, Alvikas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise preoperatif SII değerlerinin hastalıksız sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkisinin olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaların sadece PNET ve küratif cerrahiye uygun hastalarda değerlendirilmesi ve hasta sayıları göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızla benzerlikleri azdır. SII'nın prognostik değerini değerlendirmek için daha fazla sayıda çalışmaya ve daha güçlü kanıtlara ihtiyaç vardır.

Literatürde çeşitli solid tümörlerde LDH/Albumin oranının kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olmasına rağmen (131,132), NET'lerde LDH/Albumin oranının prognoz ile ilişkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda LDH/Albumin oranı tüm hasta grubu ve alt gruplarda genel sağkalım ve mortalite oranı ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmadı.

Çalışmamızda PNI değeri ile genel sağkalım arasında bir ilişki saptanmadı. Literatürde NET'lerde PNI değerinin genel sağkalım ile ilişkisini inceleyen 2 çalışma mevcuttur (123,133). Fan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada bütün olarak NET'ler ve GEP-NET alt grubunda PNI yüksek hastalarda daha uzun ortanca genel sağkalım saptanmıştır. PNI değerinin NLO'dan daha üstün olduğunu belirtmişlerdir (133). Zhou ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise PNI ile genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. İki çalışmada NET'leri bir bütün olarak alması ve içerdikleri G3 kötü diferansiye tümör grubunun çoğunluğu oluşturması sebebi ile çalışmamızdan ayrılmaktadır. NET'lerde PNI değerinin prognostik önemi belirsizliğini korumakta olup daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

PIV değerinin sağkalım ile ilişkisi çeşitli kanserlerde incelenmiş ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (134–136). Çalışmamızda eşik değer olarak ortalama değer alındı. PIV cut -off değerine göre (456,6) yüksek riskli grupta olan hastaların genel sağkalım süreleri düşük riskli hastalara göre istatiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu (**>456,6 (yüksek risk) ortanca GSK=85,9 ay vs <456,6 (düşük risk) ortanca GSK=132,1 ay,**

p=0,013). Yüksek riskli PIV grubundaki hastalarda mortalite riski düşük risk grubundaki hastalara göre 2,3 kat daha fazla saptandı **(HR=2,3 %95 GA (1,2-4,6), p=0,016)**. Literatürde NET tanılı hastalarda PIV değerinin prognostik bir belirteç olarak değerlendirildiği bir çalışma bulunmaması nedeniyle, çalışmamızın literatüre önemli bir katkı sağladığı düşünülmektedir. Ancak PIV eşik değer değeri belirlenirken ROC analizinde genel sağkalımı öngörme gücünün istatiksel olarak anlamlı saptanmaması ve ortalama değerin alınması sonucun istatiksel gücünü düşürmektedir. Çalışma sonuçlarımıza göre, GEP-NET'lerde PIV değerinin genel sağkalımı belirleyen prognostik bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir. GEP-NET'lerde PIV değerinin prognostik önemini değerlendiren daha çok sayıda hastanın alındığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, ileri hastalık alt grubunda, immun-inflamasyon parametreleri ile progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Salman ve arkadaşları ile Zou ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda ise NLO'nun progresyonsuz sağkalım ile anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır (123,137). Bu çalışmalarda istatiksel anlamlılığın hasta sayısının genişliği ve kötü diferansiye G3 NEK'lerin hasta popülasyonun çoğunluğunu oluşturmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Başka bir çalışma ise GEP-NET'lerde NLO ile progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı bir ilişki olmadığını saptamıştır (138). Ancak bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak düşük Derece tümör grubunun (G1 ve G2) alınması ve NLO eşik değerinin üstündeki ile altındaki hasta sayısı (NLO > 4 n:25, NLO ≤ 4 n:176) arasında belirgin farklılık sonuçları etkilemiş olabilir. İyi diferansiye GEP-NET'lerde bu belirteçlerin prognostik öneminin belirlenmesi için daha fazla sayıda hastanın alındığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

NET'lerde özellikle NLO ile hastalıksız sağkalım arasındaki ilişkiyi saptayan çalışmalar mevcuttur. Panni ve arkadaşları küratif rezeke edilen 620 PNET hastasında NLR>3,7 olan hastalarda daha kısa hastalıksız sağkalım saptamışlardır (127). Wentao ve arkadaşları küratif rezeke edilen 174 PNET hastasında MLO ve NLO'nun hastalıksız sağkalımı belirleyen prognostik bir belirteç olduğunu saptamışlardır (128). Bu iki çalışmada hasta sayısının yüksek olması ve az da olsa G3 kötü diferansiye tümör grubu içermesi istatiksel anlamlığı açıklamaktadır. Miura ve arkadaşları tarafından DSÖ 2017 tümör derecelendirme sınıflaması kullanılarak yapılan çalışmada küratif rezeke edilen iyi diferansiye 120 PNET hastasında NLO'nun nüksü belirleyen önemli bir prognostik belirteç olabileceğini saptamıştır (139). Bizim çalışmamızda küratif rezeke edilen hasta grubunda immün-inflamasyon belirteçleri ile

hastalıksız sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmamasının, hasta sayısının az olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda sistemik tedavi alan hasta sayısının yetersizliği ve tedavi gruplarının homojen dağılmaması nedeni ile immün-inflamasyon temelli belirteçlerin tedaviye yanıtı öngörme gücü değerlendirilememiştir. Çalışmamızın retrospektif ve tek merkezli olması, hasta sayısının azlığı kısıtlılığı oluşturan başlıca faktörler olarak belirlenmiştir.

6.SONUÇ

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği' nde iyi diferansiye (G1, G2, G3) GEP-NET tanısı alan 86 hastada immün-inflamasyon belirteçlerinin prognostik önemi değerlendirilmiştir.

Nöroendokrin tümörler ve çeşitli solid tümörlerde özellikle NLO'nun prognostik önemini saptayan fazla sayıda çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamızda bu çalışmaların aksine NLO ile sağkalım verileri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışma sonuçlarımız ve yapılan çalışmalarda yüksek dereceli tümör grubunun (G3) fazla sayıda bulunması dikkate alındığında, NLO'nun düşük orta derece GEP-NET'lerde prognostik bir belirteç olarak kullanımında daha dikkatli olunması gerektiği düşünülmektedir.

Nöroendokrin tümör tanılı hastalarda PIV değerinin prognostik önemi ilk kez bizim çalışmamızda incelenmiştir. Literatürde NET tanılı hastalarda PIV değerinin prognostik bir belirteç olarak değerlendirildiği bir çalışma bulunmaması nedeniyle, çalışmamızın literatüre önemli bir katkı sağladığı düşünülmektedir. Çalışma sonuçlarımıza göre, GEP-NET'lerde PIV değerinin genel sağkalımı belirleyen prognostik bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir. GEP-NET'lerde PIV değerinin prognostik önemini değerlendiren daha çok sayıda hastanın alındığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. Cancer J Clin. 2018;68(6):471–87.
2. Williams ED, Sandler M. The Classıfıcatıon Of Carcınoıd Tumours. Lancet. 1963 Feb 2;281(7275):238–9.
3. Das S, Dasari A. Neuroendocrıne Neoplasms (Ns Reed, Sectıon Edıtor) Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences? 1912;
4. Nagtegaal I, Odze R, Klimstra D, … VP-, 2020 undefined. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. ncbi.nlm.nih.gov
5. Vitale G, Carra S, Ferraù F, Guadagno E, Faggiano A, Colao A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms and inflammation: A complex cross-talk with relevant clinical implications. Crit Rev Oncol Hematol. Elsevier; 2020 Feb 1;146:102840.
6. Marques P, De Vries F, Dekkers OM, Korbonits M, Biermasz NR, Pereira AM. Serum Inflammation-based Scores in Endocrine Tumors. J Clin Endocrinol Metab. The Endocrine Society; 2021 Oct 1;106(10):e3796.
7. Powell AGMT, Parkinson D, Patel N, Chan D, Christian A, Lewis WG. Prognostic Significance of Serum Inflammatory Markers in Gastric Cancer. J Gastrointest Surg. Springer; 2018 Apr 1;22(4):595.
8. Casadei Gardini A, Scarpi E, Valgiusti M, Monti M, Ruscelli S, Matteucci L, et al. Prognostic role of a new index (multi inflammatory index) in patients with metastatic colorectal cancer: results from the randomized ITACa trial. Ther Adv Med Oncol . Ther Adv Med Oncol; 2020;12.
9. Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, Chetty R, Deshpande V, Gönen M, et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: Application of the delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. Am J Surg Pathol. 2010;34(3):300–13.
10. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. JAMA Oncol. 2017;3(10):1335–42.
11. De Herder WW, Rehfeld JF, Kidd M, Modlin IM. A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. Baillière Tindall; 2016 Jan 1;30(1):3–17.
12. Schnirer II, Yao JC, Ajani JA. Carcinoid: A Comprehensive Review. Acta Oncol (Madr). 2003;42(7):672–92.
13. Peracchi M, Ciafardini C, Spampatti MP, Conte D. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. wjg@wjgnet.com World J Gastroenterol. 2008;14(35):5377–84.
14. Warner RRP. Enteroendocrine Tumors Other Than Carcinoid: A Review of Clinically Significant Advances. Gastroenterology. Elsevier; 2005 May 1;128(6):1668–84.
15. Takayanagi D;, Cho H;, Machida E;, Kawamura A;, Takashima A;, Wada S;, et al. Citation: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Biomarkers in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. Cancers (Basel). 2022;2022:1119.

16. Ito T, Igarashi H, Nakamura K, Sasano H, Okusaka T, Takano K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. J Gastroenterol. 2015;50:58–64.
17. Masui T, Ito T, Komoto I, Uemoto S. Recent epidemiology of patients with gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NEN) in Japan: a population-based study.
18. Alwan H, La Rosa S, Andreas Kopp P, Germann S, Maspoli-Conconi M, Sempoux C, et al. Incidence trends of lung and gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in Switzerland. Cancer Med. 2020;9(24):9454–61.
19. Cho M-Y, Mee Kim J, Hee Sohn J, Kim M-J, Kim K-M, Ho Kim W, et al. Current Trends of the Incidence and Pathological Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NETs) in Korea 2000-2009: Multicenter Study. Cancer Res Treat. 2012;44(3):2005–9256.
20. Gudmundsdottir H, Möller PH, Jonasson JG, Björnsson ES. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Iceland: a population-based study. Scand J Gastroenterol . Taylor & Francis; 2019;54(1):69–75.
21. Xu Z, Wang L, Dai S, Chen M, Li F, Sun J, et al. Epidemiologic Trends of and Factors Associated With Overall Survival for Patients With Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors in the United States + Supplemental content. JAMA Netw Open. 2021;4(9):2124750.
22. Hassan MM, Phan A, Li D, Dagohoy CG, Leary C, Yao JC. Risk factors associated with neuroendocrine tumors: A U.S.-based case-control study. Int J Cancer. 2008;123:867–73.
23. Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. Cancer. United States; 2001 Oct;92(8):2204–10.
24. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. Elsevier Ltd; 2020 Jul 1;31(7):844–60.
25. Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Endocr Relat Cancer. Society for Endocrinology; 2011 Oct 1;18(S1):S1–16.
26. Medicine LK-H principles and practices of internal, 1991 undefined. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract and pancreas. ci.nii.ac.jp.
27. Fang JM, Li J, Shi J, Professor A. World Journal of Gastroenterology An update on the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms Specialty type: Oncology Provenance and peer review: Peer-review model: Single blind Peer-review report's scientific quality classification Grade A (Excellent): 0 Grade B (Very good): B Grade C (Good): C Grade D (Fair): 0 Grade E (Poor): 0 P-Reviewer. World J Gastroenterol. 2022;28(10):1009–23.
28. Pandit S, Annamaraju P, Bhusal K. Carcinoid Syndrome. StatPearls. StatPearls Publishing; 2022 Jun 19;
29. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker R V., et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Lancet Oncol. Elsevier; 2008 Jan 1 ;9(1):61–72.
30. Cives M, Pelle E, Quaresmini D, Rizzo FM, Tucci M, Silvestris F. The Tumor Microenvironment in Neuroendocrine Tumors: Biology and Therapeutic Implications. Neuroendocrinology. Karger Publishers; 2019 Aug 1;109(2):83–99.

31. Cives M, Strosberg J. The Expanding Role of Somatostatin Analogs in Gastroenteropancreatic and Lung Neuroendocrine Tumors.
32. Papotti M, Bongiovanni M, Volante M, Allìa E, Landolfi S, Helboe L, et al. Expression of somatostatin receptor types 1-5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors: A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. Virchows Arch. 2002;440(5):461–75.
33. Scarpa A, Chang DK, Nones K, Corbo V, Patch AM, Bailey P, et al. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. Nature. Nature; 2017 Mar 2;543(7643):65–71.
34. Jiao Y, Shi C, Edil BH, De Wilde RF, Klimstra DS, Maitra A, et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. Science. Science; 2011 Mar 4;331(6021):1199–203.
35. Qian ZR, Ter-Minassian M, Chan JA, Imamura Y, Hooshmand SM, Kuchiba A, et al. Prognostic significance of MTOR pathway component expression in neuroendocrine tumors. J Clin Oncol. J Clin Oncol; 2013 Sep 20;31(27):3418–25.
36. Terris B, Scoazec JY, Rubbia L, Bregeaud L, Pepper MS, Ruszniewski P, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in digestive neuroendocrine tumours. Histopathology. Histopathology; 1998;32(2):133–8.
37. Ahmed M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020 Conflict-of-interest statement.
38. Kidd M, Modlin IM, Shapiro MD, Camp RL, Mane SM, Usinger W, et al. CTGF, intestinal stellate cells and carcinoid fibrogenesis. World J Gastroenterol. World J Gastroenterol; 2007 Oct 21;13(39):5208–16.
39. Katz SC, Donkor C, Glasgow K, Pillarisetty VG, Gönen M, Espat NJ, et al. T cell infiltrate and outcome following resection of intermediate-grade primary neuroendocrine tumours and liver metastases. HPB. Blackwell Publishing Ltd; 2010;12(10):674–83.
40. De Reuver PR, Mehta S, Gill P, Andrici J, D'Urso L, Clarkson A, et al. Immunoregulatory Forkhead Box Protein p3-Positive Lymphocytes Are Associated with Overall Survival in Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors. J Am Coll Surg. J Am Coll Surg; 2016 Mar 1;222(3):281–7.
41. Kim ST, Ha SY, Lee S, Ahn S, Lee J, Park SH, et al. The Impact of PD-L1 Expression in Patients with Metastatic GEP-NETs. J Cancer. J Cancer; 2016;7(5):484–9.
42. Cives M, Strosberg J, Al Diffalha S, Coppola D. Analysis of the immune landscape of small bowel neuroendocrine tumors. Endocr Relat Cancer. Endocr Relat Cancer; 2019 Jan 1;26(1):119–30.
43. Roberts JA, Gonzalez RS, Das S, Berlin J, Shi C. Expression of PD-1 and PD-L1 in poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of the digestive system: a potential target for anti-PD-1/PD-L1 therapy. Hum Pathol. Hum Pathol; 2017 Dec 1;70:49–54.
44. Kulke MH, Freed E, Chiang DY, Philips J, Zahrieh D, Glickman JN, et al. High-resolution analysis of genetic alterations in small bowel carcinoid tumors reveals areas of recurrent amplification and loss. Genes, Chromosom Cancer. John Wiley & Sons, Ltd; 2008 Jul 1;47(7):591–603.
45. Hirabayashi K, Zamboni G, Nishi T, Tanaka A, Kajiwara H, Nakamura N. Histopathology of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms. Front Oncol . Frontiers Media SA; 2013;3.
46. Inzani F, Petrone G, Fadda G, Rindi G. Cyto-histology in NET: what is necessary today and what is the future? Rev Endocr Metab Disord . Springer New York LLC;

2017 Dec 1;18(4):381–91.
47. Williams GT. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract-selected topics.
48. Zhang Q, Huang J, He Y, Cao R, Shu J. Insulinoma-associated protein 1(INSM1) is a superior marker for the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendoerine neoplasms: a meta-analysis. Endocrine . 2021 Oct 1;74(1):61–71.
49. Ordóñez NG. Broad-spectrum immunohistochemical epithelial markers: a review. Hum Pathol. W.B. Saunders; 2013 Jul 1;44(7):1195–215.
50. Yang Z, Klimstra DS, Hruban RH, Tang LH. Immunohistochemical Characterization of the Origins of Metastatic Well-differentiated Neuroendocrine Tumors to the Liver. Am J Surg Pathol . Lippincott Williams and Wilkins; 2017;41(7):915–22.
51. Yang Z, Wang W, Lu J, Pan G, Pan Z, Chen Q, et al. Gastric Neuroendocrine Tumors (G-Nets): Incidence, Prognosis and Recent Trend Toward Improved Survival. Cell Physiol Biochem . Karger Publishers; 2018 Feb 1;45(1):389–96.
52. Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. World J Surg . World J Surg; 1996;20(2):168–72.
53. Sato Y, Hashimoto S, Mizuno KI, Takeuchi M, Terai S. Management of gastric and duodenal neuroendocrine tumors. World J Gastroenterol . Baishideng Publishing Group Inc; 2016 Aug 8;22(30):6817.
54. Hirschowitz B, Griffith J, Pellegrin D, Gastroenterology OC-, 1992 undefined. Rapid regression of enterochromaffinlike cell gastric carcinoids in pernicious anemia after antrectomy. Elsevier .
55. Corey B, Clinics HC-S, 2017 undefined. Neuroendocrine tumors of the stomach. surgical.theclinics.com .
56. Vannella L, Sbrozzi-Vanni A, Lahner E, Bordi C, Pilozzi E, Corleto VD, et al. Development of type I gastric carcinoid in patients with chronic atrophic gastritis. Aliment Pharmacol Ther . John Wiley & Sons, Ltd; 2011 Jun 1;33(12):1361–9.
57. Gluckman CR, Metz DC. Gastric Neuroendocrine Tumors (Carcinoids). Curr Gastroenterol Rep . Current Medicine Group LLC 1; 2019 Apr 1;21(4):1–7. 58. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. Carcinoid tumors of the stomach. Surg Oncol. Elsevier; 2003 Aug 1;12(2):153–72.
59. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Endocrinol Metab Clin North Am . Endocrinol Metab Clin North Am; 2011 Mar;40(1):1–18.
60. Modlin IM, Champaneria MC, Chan AKC, Kidd M. A three-decade analysis of 3,911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress. Am J Gastroenterol . Am J Gastroenterol; 2007 Jul;102(7):1464–73.
61. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol . J Clin Oncol; 2008;26(18):3063–72.
62. Bergestuen DS, Aabakken L, Holm K, Vatn M, Thiis-Evensen E. Small intestinal neuroendocrine tumors: Prognostic factors and survival. Taylor & Francis; 2009;44(9):1084–91.
63. Strosberg JR, Weber JM, Feldman M, Coppola D, Meredith K, Kvols LK. Prognostic validity of the American Joint Committee on Cancer staging classification for midgut neuroendocrine tumors. J Clin Oncol; 2013 Feb 1;31(4):420–5.
64. Clinics JH-SO, 2020 undefined. Neuroendocrine tumors of the appendix, colon, and rectum. surgonc.theclinics.com ;

65. Pawa N, Clift AK, Osmani H, Drymousis P, Cichocki A, Flora R, et al. Surgical Management of Patients with Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix: Appendectomy or More. Neuroendocrinology . Neuroendocrinology; 2018 Apr 1;106(3):242–51.
66. Bayhan Z, Yildiz YA, Akdeniz Y, Gonullu E, Altintoprak F, Mantoglu B, et al. Appendix Neuroendocrine Tumor: Retrospective Analysis of 4026 Appendectomy Patients in a Single Center. Emerg Med Int. Hindawi Limited; 2020 Sep 3;2020:1–6.
67. Cai W, Tan Y, Ge W, Ding K, Hu H. Pattern and risk factors for distant metastases in gastrointestinal neuroendocrine neoplasms: a population-based study. Cancer Med . Wiley-Blackwell; 2018 Jun 1;7(6):2699.
68. Hsu C, Rashid A, Xing Y, Chiang YJ, Chagpar RB, Fournier KF, et al. Varying malignant potential of appendiceal neuroendocrine tumors: Importance of histologic subtype. J Surg Oncol . John Wiley & Sons, Ltd; 2013 Feb 1;107(2):136–43.
69. Pape UF, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejuno-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. Neuroendocrinology . Neuroendocrinology; 2012 Feb;95(2):135–56.
70. Kobayashi K, Katsumata T, Yoshizawa S, Sada M, Igarashi M, Saigenji K, et al. Indications of endoscopic polypectomy for rectal carcinoid tumors and clinical usefulness of endoscopic ultrasonography. Dis Colon Rectum . Dis Colon Rectum; 2005 Feb;48(2):285–91.
71. Fahy BN, Tang LH, Klimstra D, Wong WD, Guillem JG, Paty PB, et al. Carcinoid of the rectum risk stratification (CaRRs): A strategy for preoperative outcome assessment. Ann Surg Oncol . Springer; 2007 May 9;14(5):1735–43.
72. Spread C, Berkel H, Jewell L, Jenkins H, Yakimets W. Colon carcinoid tumors. A population-based study. Dis Colon Rectum . Dis Colon Rectum; 1994 May;37(5):482–91.
73. Xu R, Zhou B, Hu P, Xue B, Gu D, Li X, et al. Development and validation of prognostic nomograms for patients with colon neuroendocrine neoplasms. World J Surg Oncol . BioMed Central; 2021 Dec 1;19(1):233.
74. Klimstra DS. Nonductal neoplasms of the pancreas. Mod Pathol 2007 201 . Nature Publishing Group; 2007 Feb 1;20(1):S94–112.
75. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Pancreatic Endocrine Tumors. Gastroenterology . NIH Public Access; 2008;135(5):1469.
76. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. Ann Oncol . Oxford University Press; 2008;19(10):1727.
77. Perri G, Prakash LR, Katz MHG. Pancreatic neuroendocrine tumors. Curr Opin Gastroenterol . Lippincott Williams and Wilkins; 2019 Sep 1;35(5):468–77.
78. Cheema A, Weber J, Strosberg JR. Incidental detection of Pancreatic neuroendocrine tumors: An analysis of incidence and outcomes. Ann Surg Oncol . Springer; 2012 Sep 14;19(9):2932–6.
79. Hallet J, Law CHL, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. Cancer . John Wiley & Sons, Ltd; 2015 Feb 15;121(4):589–97.
80. Janson ET, Knigge U, Dam G, Federspiel B, Grønbaek H, Stålberg P, et al. Nordic guidelines 2021 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine

neoplasms. Taylor & Francis; 2021;60(7):931–41.
81. Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, Gross D, Grossman A, Jensen RT, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers. Neuroendocrinology . Karger Publishers; 2017 Sep 1;105(3):201–11.
82. Dai M, Mullins CS, Lu L, Alsfasser G, Linnebacher M. Recent advances in diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. World J Gastrointest Surg . Baishideng Publishing Group Inc; 2022 May 5;14(5):383.
83. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine and Hybrid Imaging. Neuroendocrinology . Karger Publishers; 2017 Sep 1;105(3):212–44.
84. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A, Boige V, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: A prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. J Clin Oncol. American Society of Clinical Oncology; 2005 Jan 1;23(1):70–8.
85. Malla S, Kumar P, Madhusudhan KS. Radiology of the neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract: a comprehensive review. Abdom Radiol . Springer; 2021 Mar 1;46(3):919–35.
86. Geijer H, Breimer LH. Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours: Update on systematic review and meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging . Springer Verlag; 2013 Oct 1;40(11):1770–80.
87. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. WHO Classif tumours Dig Syst. World Health Organization; 2010;(Ed. 4).
88. Khan MS, Luong T V., Watkins J, Toumpanakis C, Caplin ME, Meyer T. A comparison of Ki-67 and mitotic count as prognostic markers for metastatic pancreatic and midgut neuroendocrine neoplasms. Br J Cancer . Nature Publishing Group; 2013 May 5;108(9):1838.
89. Yang Z, Tang LH, Klimstra DS. Effect of tumor heterogeneity on the assessment of Ki67 labeling index in well-differentiated neuroendocrine tumors metastatic to the liver: Implications for prognostic stratification. Am J Surg Pathol . 2011 Jun;35(6):853–60.
90. Kim JY, Hong SM, Ro JY. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. Ann Diagn Pathol. W.B. Saunders; 2017 Aug 1;29:11–6.
91. Klöppel G, Perren A, … PH the NY academy of, 2004 undefined. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. Wiley Online Libr . New York Academy of Sciences; 2004;1014:13–27.
92. Sorbye H, Welin S, Langer SW, Vestermark LW, Holt N, Osterlund P, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study. Ann Oncol . Oxford University Press; 2013 Jan 1;24(1):152–60.
93. Basturk O, Yang Z, Tang LH, Hruban RH, Adsay V, McCall CM, et al. The Hıgh Grade (Who G3) Pancreatıc Neuroendocrıne Tumor Category Is Morphologıcally And Bıologıcally Heterogeneous And Includes Both Well Dıfferentıated And Poorly Dıfferentıated Neoplasms. Am J Surg Pathol . NIH Public Access; 2015 Apr 28;39(5):683.
94. 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. Am J Surg Pathol . NIH Public Access; 2016 Sep 1;40(9):1192.
95. Gress DM, Edge SB, Greene FL, Washington MK, Asare EA, Brierley JD, et al. Principles of cancer staging. facs.org . 2017
96. Spychalski M, Koptas W, Zelga P, Dziki A. Role of endoscopic submucosal dissection in treatment of rectal gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Przegląd Gastroenterol . Termedia Publishing; 2017;12(1):17.
97. Shah MH, Benson AB, Lurie RH, Bergsland E, Brock P, Chan J, et al. NCCN Guidelines Version 1.2022 Neuroendocrine and Adrenal Tumors. 2022
98. Fave GD, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology . Karger Publishers; 2016 Apr 1;103(2):119–24.
99. Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, Chen J, Knigge U, Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumours: Surgery for Small Intestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumours. Neuroendocrinology . Karger Publishers; 2017 Sep 1;105(3):255–65.
100. Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, Ferolla P, Ferone D, Ito T, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology . Karger Publishers; 2016 Apr 1;103(2):139–43.
101. Stueven AK, Kayser A, Wetz C, Amthauer H, Wree A, Tacke F, et al. Somatostatin Analogues in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Past, Present and Future. Int J Mol Sci . Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2019 Jun 2;20(12).
102. Pavel M, Valle JW, Eriksson B, Rinke A, Caplin M, Chen J, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy - Biotherapy and Novel Targeted Agents. Neuroendocrinology . Karger Publishers; 2017 Sep 1;105(3):266–80.
103. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. 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: a report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol . J Clin Oncol; 2009 Oct 1;27(28):4656–63.
104. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčkova E, et al. Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study. Endocr Relat Cancer . Endocr Relat Cancer; 2016 Mar 1;23(3):191–9.
105. Öberg K. Interferon in the Management of Neuroendocrine GEP-Tumors. Digestion . Karger Publishers; 2000;62(Suppl. 1):92–7.
106. Kölby L, Persson G, Franzén S, Ahrén B. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. Br J Surg . Br J Surg; 2003 Jun 1;90(6):687–93.
107. Arnold R, Rinke A, Klose KJ, Müller HH, Wied M, Zamzow K, et al. Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. Clin Gastroenterol Hepatol . Clin Gastroenterol Hepatol; 2005 Aug;3(8):761–71.
108. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med . N Engl J Med; 2011 Feb 10;364(6):514–23.

109. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet (London, England) . Lancet; 2016 Mar 5;387(10022):968–77.
110. Yao JC, Moran C, Guthrie KA, McDonough S, Strosberg JR, Kulke MH, et al. Phase III Prospective Randomized Comparison Trial of Depot Octreotide Plus Interferon Alfa-2b Versus Depot Octreotide Plus Bevacizumab in Patients With Advanced Carcinoid Tumors: SWOG S0518. J Clin Oncol . J Clin Oncol; 2017 May 20;35(15):1695–703.
111. Albertelli M, Dotto A, Nista F, Veresani A, Patti L, Gay S, et al. "Present and future of immunotherapy in Neuroendocrine Tumors." Rev Endocr Metab Disord . Springer; 2021 Sep 1;22(3):615.
112. Garcia-Carbonero R, Rinke A, Valle JW, Fazio N, Caplin M, Gorbounova V, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy - Chemotherapy. Neuroendocrinology . Karger Publishers; 2017 Sep 1;105(3):281–94.
113. Cives M, Strosberg J. Radionuclide Therapy for Neuroendocrine Tumors. Curr Oncol Rep . Current Medicine Group LLC 1; 2017 Feb 1;19(2):1–9.
114. Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, Bodei L, Grozinsky-Glasberg S, Arnold R, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabelled Somatostatin Analogues. Neuroendocrinology . Karger Publishers; 2017 Sep 1;105(3):295–309.
115. Yalcin S, Bayram F, Erdamar S, Kucuk O, Oruc N, Coker A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: recommendations of Turkish multidisciplinary neuroendocrine tumor study group on diagnosis, treatment and follow-up. Arch Med Sci . Termedia Publishing; 2017 Mar 3;13(2):271.
116. Singh N, Baby D, Rajguru J, Patil P, Thakkannavar S, Pujari V. Inflammation and Cancer. Ann Afr Med . Wolters Kluwer -- Medknow Publications; 2019 Jul 1;18(3):121.
117. Munn LL. Cancer and inflammation. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med . John Wiley & Sons, Ltd; 2017 Mar 1;9(2):e1370.
118. Laird BJ, McMillan DC, Fayers P, Fearon K, Kaasa S, Fallon MT, et al. The Systemic Inflammatory Response and Its Relationship to Pain and Other Symptoms in Advanced Cancer. Oncologist . Oxford University Press; 2013 Sep 1;18(9):1050.
119. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. Int J Cancer . John Wiley & Sons, Ltd; 2016 Dec 15;139(12):2679–86.
120. Huang PY, Tsai KL, Liang CM, Tai WC, Rau KM, Wu KL, et al. Prognostic factors of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Kaohsiung J Med Sci . John Wiley & Sons, Ltd; 2018 Nov 1;34(11):650–6.
121. Li X, Lin H, Ouyang R, Yang Y, Peng J. Prognostic significance of the systemic immune-inflammation index in pancreatic carcinoma patients: a meta-analysis. Biosci Rep . NLM (Medline); 2021 Aug 27;41(8):20204401.
122. Ying H-Q, Deng Q-W, He B-S, Pan Y-Q, Wang F, Sun • Hui-Ling, et al. The prognostic value of preoperative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predicting clinical outcome in surgical colorectal cancer patients.
123. Zou J, Li Q, Kou F, Zhu Y, Lu M, Li J, et al. Prognostic value of inflammation-based markers in advanced or metastatic neuroendocrine tumours. Curr Oncol .

Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2019 Feb 1;26(1):e30.
124. Zhou Y, Li D, Lin Y, Yu M, Lu X, Jian Z, et al. Pretreatment hematologic markers as prognostic predictors of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. Onco Targets Ther . Dove Press; 2018 May 1;11:2489.
125. Acikgoz Y, Bal Ö, Dogan M. Is There a Novel Prognostic Parameter for Well-Differentiated Neuroendocrine Tumours? J Curr Med Res Opin . Innovative Journal; 2019 Jun 21;2(6):184–9.
126. Pozza A, Pauletti B, Scarpa M, Ruffolo C, Bassi N, Massani M. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with midgut neuroendocrine tumors undergoing resective surgery. Int J Colorectal Dis . Springer Verlag; 2019 Nov 1;34(11):1849–56.
127. Panni RZ, Lopez-Aguiar AG, Liu J, Poultsides GA, Rocha FG, Hawkins WG, et al. Association of preoperative monocyte-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratio with recurrence-free and overall survival after resection of pancreatic neuroendocrine tumors (US-NETSG). J Surg Oncol . John Wiley & Sons, Ltd; 2019 Sep 1;120(4):632–8.
128. Zhou W, Kuang T, Han X, Chen W, Xu X, Lou W, et al. Prognostic role of lymphocyte-to-monocyte ratio in pancreatic neuroendocrine neoplasms. Endocr Connect . Bioscientifica Ltd; 2020 Apr 1;9(4):289–98.
129. Zhang Y, Sun Y, Zhang Q. Prognostic value of the systemic immune-inflammation index in patients with breast cancer: A meta-analysis. Cancer Cell Int . BioMed Central Ltd; 2020 Jun 9;20(1):1–12.
130. Alvikas J, Zheng J, Rieser C, Ibarra AJ, Zureikat AH, Paniccia A. Preoperative Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Recurrence after Resection of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. J Am Coll Surg. No longer published by Elsevier; 2021 Nov 1;233(5):S152–3.
131. Feng JF, Wang L, Yang X, Jiang YH. Prognostic value of lactate dehydrogenase to albumin ratio (LAR) in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Manag Res . Dove Press; 2019;11:7243.
132. Gan W, Zhang MX, Wang JX, Fu YP, Huang JL, Yi Y, et al. Prognostic impact of lactic dehydrogenase to albumin ratio in hepatocellular carcinoma patients with Child–Pugh I who underwent curative resection: a prognostic nomogram study. Cancer Manag Res . Dove Press; 2018;10:5383.
133. Fan Y, Ma K, Niu W, Hu Y, Li E, Wu Y. Prognostic value of pretreatment prognostic nutritional index is superior to neutrophil to lymphocyte ratio for survival in patients with neuroendocrine tumors. Int J Clin Exp Pathol . 2017;10(2):1719–28.
134. Guven DC, Sahin TK, Erul E, Kilickap S, Gambichler T, Aksoy S. The Association between the Pan-Immune-Inflammation Value and Cancer Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel) . MDPI; 2022 Jun 1;14(11):2675.
135. Fucà G, Beninato T, Bini M, Mazzeo L, Di Guardo L, Cimminiello C, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value in Patients with Metastatic Melanoma Receiving First-Line Therapy. Target Oncol . 2021;16:529–36.
136. Fucà G, Guarini V, Antoniotti C, Morano F, Moretto R, Corallo S, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. Br J Cancer .
137. Salman T, Kazaz SN, Varol U, Oflazoglu U, Unek IT, Kucukzeybek Y, et al. Prognostic Value of the Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-

Lymphocyte Ratio for Patients with Neuroendocrine Tumors: An Izmir Oncology Group Study. Chemotherapy . Chemotherapy; 2016 Apr 13;61(6):281–6.
138. Grenader T, Pavel ME, Ruszniewski PB, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, et al. Prognostic value of the neutrophil/lymphocyte ratio in enteropancreatic neuroendocrine tumors. Anticancer Drugs . Wolters Kluwer Health; 2020;31(3):216.
139. Miura T, Ohtsuka H, Aoki T, Aoki S, Hata T, Takadate T, et al. Increased neutrophil–lymphocyte ratio predicts recurrence in patients with well-differentiated pancreatic neuroendocrine neoplasm based on the 2017 World Health Organization classification. BMC Surg . BioMed Central Ltd; 2021 Dec 1;21(1):1–10.