



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERDE  
SOMATOSTATİN RESEPTÖR 2 VE SOMATOSTATİN RESEPTÖR 5  
EKSPRESYONLARININ İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK  
BELİRLENMESİ VE KLİNİKOPATOLOJİK DEĞİŞKENLERLE  
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. İbrahim ŞEHİTOĞLU

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2011



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERDE  
SOMATOSTATİN RESEPTÖR 2 VE SOMATOSTATİN RESEPTÖR 5  
EKSPRESYONLARININ İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK  
BELİRLENMESİ VE KLİNİKOPATOLOJİK DEĞİŞKENLERLE  
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. İbrahim ŞEHİTOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ömer YERCİ

BURSA – 2011

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Tarihçe.....	2
Sınıflandırma.....	2
Epidemiyoloji.....	4
Genetik.....	5
Midenin Nöroendokrin Tümörleri.....	5
Duodenum ve Proksimal Jejunum'un Nöroendokrin Tümörleri... 7	7
Distal Jejunum ve İleum'un Nöroendokrin Tümörleri.....	8
Apendiks'in Nöroendokrin Tümörleri.....	9
Kolon ve Rektum'un Nöroendokrin Tümörleri.....	10
Pankreas'ın Nöroendokrin Tümörleri.....	11
Nöroendokrin Tümörlerde Kullanılan Tümör Belirteçleri.....	13
Radyolojik Görüntüleme ve Nükleer Tıp Yöntemleri ile Tanı.....	14
Tedavi.....	15
Gereç ve Yöntem.....	18
Bulgular.....	21
Tartışma ve Sonuç.....	42
Kaynaklar.....	47
Teşekkür.....	52
Özgeçmiş.....	53

## ÖZET

Bu çalışmada gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör tanısı almış olguların biyopsi ve rezeksiyon materyallerindeki tümör hücrelerinde somatostatin reseptör 2 (SSTR 2) ve somatostatin reseptör 5 (SSTR 5) ekspresyonlarının immünohistokimyasal olarak araştırılması ve klinikopatolojik değişkenlerle SSTR 2 ve SSTR 5 boyanmaları arasında istatistiksel anlamlılık bulunup bulunmadığının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışma için 1999-2010 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda histopatolojik olarak gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör tanısı almış 49 olgu belirlendi. Tüm olguların materyallerine ait Hematoksilen-Eozin (H.E.) boyalı kesitler ile immünohistokimyasal boyama yapılmış kesitler arşivden çıkarıldıktan sonra tanı, histolojik grade ve tümör tipi açısından yeniden değerlendirildi. Hastalara ait cinsiyet, yaş, tümör lokalizasyonu, tümör çapı gibi bilgilere anabilim dalımıza ait arşivdeki patoloji raporlarından ulaşıldı. H.E ile boyalı kesitlerin incelenmesinden sonra parafin bloktan yapılan kesitlere somatostatin reseptör 2 ve 5 immünohistokimyasal boyamaları uygulandı. SSTR 2 ve 5 boyamalarından sonra kesitler ışık mikroskopu altında incelendi. SSTR 2 ve SSTR 5 boyanmaları ile yaş, cinsiyet, tümör çapı, vasküler veya perinöral invazyon varlığı, Ki 67 yüzdesi gibi değişkenler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Elde edilen veriler için yapılan istatistiksel karşılaştırmada Fisher'in Kesin ki-kare testi ve Pearson ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

Araştırmamıza aldığımız 49 olgunun 42'si (%85,71) SSTR 2 ile pozitif, 7'si (%14,29) negatif boyanırken, SSTR 5 ile 49 olgunun 30'u (%61,22) pozitif, 19'u (%38,78) negatif boyanmıştır. SSTR 2 ve SSTR 5 boyanmaları ile yaş, cinsiyet ya da histopatolojik parametreler (tümör çapı, vasküler veya perinöral invazyon varlığı gibi) arasında istatistiksel anlamlılık saptanmazken Ki 67 yüzdesi düşük olgularda SSTR 5 boyanma pozitifliği daha yüksek bulunmuştur ( $p=0.01$ ).

Bu çalışmada gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör tanılı olguların doku örneklerinde, kaynaklardaki bilgilerle uyumlu şekilde, tümör hücrelerinin yüksek oranlarda SSTR2 ve SSTR 5 ekspresyonunun olduğu gösterildi. Böylece kriterleri iyi belirlenmiş ve seçilmiş gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör tanılı olguların somatostatin analoglarından klinik yarar görebileceği düşünülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör, SSTR 2, SSTR 5, immünohistokimya.

## **SUMMARY**

### **Determination of the Expression of Somatostatin Receptor 2 and Somatostatin Receptor 5 in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors by Using Immunohistochemistry and Comparison with Clinicopathological Data**

The aim of this study is to find the expression of somatostatin receptor 2 (SSTR 2) and somatostatin receptor 5 (SSTR 5) in biopsy and resection materials of patients' tumor cells who were diagnosed gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor, by immunohistochemistry and to assess if there is statistically significance difference between clinicopathological variables and SSTR 2 and SSTR 5 staining.

In this study 49 cases were determined who were diagnosed with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor by histopathological examination in University of Uludag Faculty of Medicine Pathology Department between 1999-2010 years. Diagnose, histological grade and tumor type were reevaluated after hematoxylin and eosin and immunohistochemically stained sections were obtained. Gender, age, tumor localization and tumor size of patients were obtained from our department archive. Subsequently, hematoxylin and eosin stained sections were examined and the sections from paraffin embedded blocks were processed for SSTR 2 and SSTR 5 staining. After SSTR 2 and SSTR 5 staining, sections were examined by light microscopy. SSTR 2 and SSTR 5 staining were statistically compared with the variables such as age, gender, tumor size, vascular or perineural invasion, Ki 67 percentage. Fisher's exact chi-square tests and Pearson's chi-square tests were used for findings to compare them statistically. A p-value 0.05 was considered as statistically significant.

Forty two of the cases exhibited expression of SSTR 2 (85,71%) and 30 of the cases exhibited expression of SSTR 5 (61,22%) which include 49

cases in the investigation. 7 of tumors did not express SSTR 2 (14,29%) and 19 of tumors did not express SSTR 5 (38,78%). Otherwise no significant correlation was found between SSTR 2 and SSTR 5 staining and age, gender or histopathological parameters (like tumor size, vascular or perineural invasion). SSTR 5 positivity were higher in cases with lower Ki 67 percentage.

In this study, in tissue samples of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor diagnosed cases, it was demonstrated that tumor cells have higher SSTR 2 and SSTR 5 expression rates which are consistent with the literature. Thus, it is thought that selected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor patients with well determined criteria can be treated by somatostatin analogues.

**Key words:** Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor, SSTR 2, SSTR 5, immunohistochemistry.

## GİRİŞ

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör (GEP NET)'ler insidansı yüksek olmayan, yavaş büyüyen, iyi sınırlı, çoğunlukla hiçbir bulgu vermeyen, saptanması zor olan, hekimlerce uzun yıllardır bilinen tümörlerdir. GEP NET'ler klinik farklılıklar, yaşanan tanı zorlukları nedeniyle gastroenteroloji, medikal onkoloji, endokrinoloji, cerrahi, nükleer tıp ve patolojinin birlikte çalışmasını zorunlu kılan, multidisipliner yaklaşım gerektiren, tedavileri oldukça güç olan tümör grubudur. Vücudun birçok bölgesinde görülürler, en sık olarak gastrointestinal sistem (GİS) yerleşimlidirler. Burada fenotipik benzerlikleri bulunan diffüz nöroendokrin sistem (DNES) hücrelerinden köken alırlar. Pankreas adacıklarındaki ve GİS mukozasındaki nöronal ve endokrin özellikler içeren hücreler, insan vücudundaki en geniş endokrin sistem olan DNES'i oluştururlar. DNES ise GİS'deki immünite, motilite ve sindirimin düzenlenmesini 14 farklı hücrenin ürettiği 20'den fazla sayıdaki hormonlar sayesinde yerine getirir (1-3).

Bu tümörler; tümörleri oluşturan hücrelerin salgı fonksiyonlarının bulunması ve nöral kökenli hücrelere benzer özellikler sergilemeleri nedeniyle nöroendokrin tümör (NET)'ler olarak adlandırılmışlardır. Sekrete ettikleri biyolojik aktif peptidler, aminler ve hormonlar sayesinde hastalarda klinik semptomların (diyare, terleme, flushing gibi) ortaya çıkmasına neden olabilecekleri gibi fonksiyonel olarak inaktif de olabilirler. Tümörlerin çoğu aminler ve peptid hormonlar üreterek salgı fonksiyonu göstermektedirler. Tümör hücreleri sıklıkla Kromogranin A, Sinaptofizin, Nöron spesifik enolaz gibi proteinleri eksprese ettiklerinden klinik ve histopatolojik tanılarında bu markerlar yaygın olarak kullanılmaktadır (4-6).

GEP NET'ler yaklaşık olarak GİS tümörlerinin %2'sini oluşturan, nadir görülen tümörler olmakla birlikte son yıllarda prevalansları artmıştır (7). Fakat yine de bu tümörlerin birçoğunun kitle etkisi yapana kadar klinik bulgu vermemeleri, yavaş büyümeleri ve az görülmeleri nedeni ile haklarında yeteri kadar klinik çalışmanın yapılamamasını beraberinde getirmiştir. Buna bağlı



olarak ülkemizde de bu tümörlerle ilgili olarak geniş olgu serilerini içeren büyük ölçekte çalışmalar bulunmamaktadır.

GEP NET'ler peptid yapılı bir hormonun aşırı salgılanmasına bağlı nöroendokrin sendromlara neden oldukları zaman "Fonksiyonel GEP NET", herhangi bir klinik tabloya yol açmadıkları zaman ise "Non-fonksiyonel GEP NET" olarak adlandırılırlar (8).

### **Tarihçe**

İlk olarak Alman patolog Otto Lubarsch tarafından 1888 yılında otopsi sırasında iki hastanın distal ileumlarında multipl tümörler bulunması sonrasında karsinoid tümörler tanımlanmış ve ilk kez Alman patolog Siegfried Oberndorfer tarafından 1907 yılında "karsinoid" (karzinoide) ifadesi monoton morfolojideki bu tümörlerin sindirim sisteminin adenokarsinomlarına göre daha benign karakterde olduklarını belirtmek için kullanılmıştır. Andre Gosset ve Pierre Masson 1914 yılında karsinoid tümörlerin nöroendokrin natürünü tanımlarken, Masson 1928'de karsinoidlerin endokrin tümörler olarak kabul edilmesi gerektiğini belirtmiştir. Lembech 1953'de karsinoid tümörlerde serotonin varlığını göstermiş, 1954'te Thorson ve arkadaşları karaciğere metastaz yapmış serotonin içeren ince barsak karsinoid tümörü olan hastalarda ishal, flushing, astım ve sağ kalp yetmezliğinden oluşan karsinoid sendromu tanımlamışlar, 1955'de Page ve arkadaşları karsinoid sendromlu hastalarda 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) varlığının idrarda artmış olduğunu saptamışlardır (7, 9-13).

### **Sınıflandırma**

1963 yılında Williams ve Sandler tarafından nöroendokrin tümörler embriyolojik orijinlerine göre foregut (akciğer, mide, duodenum, proksimal jejunum ve pankreas), midgut (distal jejunum, ileum, appendiks, çekum) ve hindgut (kolon, rektum) karsinoidleri olarak sınıflandırılmış, ilk kez bu klasifikasyonda GEP NET'leri oluşturan tümör grupları arasındaki

klınkopatolojik farklılıklar dıle getirılmıştır. 1995 yılında Capella ve arkadaşlarınca yapılan sınıflamada NET'ler; fonksiyonel olarak aktif olup olmadıklarına, yerleşim yerlerine ve histopatolojik özelliklerine göre sınıflandırılmıştır.

Endokrin tümörler için ilk World Health Organization (WHO) sınıflaması 1980 yılında yayınlanmış ve birçok nöroendokrin tümör için karsinoid tümör terimi kullanılmış ancak bu da kavram karmaşasına ve patoloğlarla klinisyenler arasında yanlış anlaşılmalar neticesinde bazı sıkıntıların doğmasına yol açmıştır. Kavram kargaşasının başlıca sebebi patoloğların nöroendokrin özellikler içeren tümörlerin tamamını karsinoid tümör olarak adlandırması, buna karşın klinisyenlerin serotonin üreterek karsinoid sendroma yol açan tümörleri karsinoid tümör olarak algılamalarıdır. Bu yüzden 2000 yılında WHO tarafından GEP NET'ler için yeni bir sınıflama önerilmıştir. Bu sınıflamada benzer orijinli karsinoidler farklı patern gösterdiklerinden, tümörlerin biyolojik davranışını tanımlayan karsinoid tümör terimi yerine nöroendokrin tümör veya nöroendokrin karsinoma terimlerinin kullanılması tavsiye edilmiş, tümörün yalnızca kaynaklandığı yer değil aynı zamanda histopatolojik özellikleri de göz önüne alınmıştır. Bu sınıflamada GEP NET'ler öncelikle biyolojik davranışlarına göre 3 gruba ayrılmıştır. Buna göre;

- 1) Benign davranış gösterenler ya da davranışı (malignite potansiyeli) belirsiz olanlar, iyi diferansiye nöroendokrin tümör (İD NET)
- 2) Düşük derecede malignite potansiyeline sahip olanlar, iyi diferansiye nöroendokrin karsinoma (İD NEK)
- 3) Yüksek derecede malignite potansiyeline sahip olanlar, az diferansiye nöroendokrin karsinoma (AD NEK) olarak adlandırılmışlardır.

İyi diferansiye nöroendokrin tümörler de kendi arasında iyi diferansiye benign davranışlı nöroendokrin tümör (İDBD NET) ve iyi diferansiye belirsiz davranışlı nöroendokrin tümör (İDBLD NET) olarak iki gruba ayrılmıştır. Bu klasifikasyonda yanlış anlaşılmalardan kaçınabilmek adına karsinoid teriminden henüz tamamen vazgeçilmemiş; **iyi diferansiye**

**nöroendokrin tümör ile karsinoid, iyi diferansiye nöroendokrin karsinoma ile malign karsinoid** terimleri eş anlamlı olarak kullanılmıştır.

GEP NET'lerin sınıflandırılmasında ikinci parametre; eğer var ise klinik sendromlar ve hastalıklarla ilişkili tümörün hormonal aktivitesidir. Ayrıca prognostik parametreler açısından daha ayrıntılı olarak anlaşılabilmesi ve detaylandırılabilmesi amacıyla yerleşim yerlerine göre mide, duodenum (ve proksimal jejunum), ileum (distal jejunum dahil), appendiks, kolon, rektum ve pankreasın nöroendokrin tümörleri olarak alt gruplara ayrılmışlardır.

### **Epidemiyoloji**

GEP NET'ler nadir görülmelerine rağmen özellikle son yıllarda nükleer tıp, endoskopi, radyoloji ve patolojideki gelişmelere paralel olarak insidanslarında bir artış söz konusudur. Klinik insidansın 100.000'de 2,5-5 olduğu, otopsi serilerinde bu oranın 2-5 kat daha fazla bulunduğu, kadınlarda erkeklere göre çok hafif bir yüksekliğin söz konusu olduğu, bronkopulmoner ve GİS kaynaklı nöroendokrin tümörlerin tüm malignitelerin %0,46'sını oluşturdukları, İsveç'te yapılan bir çalışmada nöroendokrin tümör insidansının erkeklerde 100.000'de 2, kadınlarda 100.000'de 2,4 olduğu bildirilmiştir (7, 12, 14).

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) program verilerine göre 1973 yılında yıllık 100000'de 1,1 olan nöroendokrin tümör insidansı, 2004 yılında yıllık 100000'de 5,3'e yükselmiştir. Ayrıca tanı anında nöroendokrin tümörlerin %25'inin uzak metastaz yaptığı, %25'inin ise bölgesel yayılım gösterdiği bildirilmiştir. Yine aynı verilere göre beyazlarda prevalans %274 artarken, siyahlarda %500, erkeklerde %213, kadınlarda %286 artış göstermiştir (7, 15).

## **Genetik**

GEP NET'lerle ilgili yapılan genetik çalışmalar son yıllarda giderek artış göstermiş ve nokta mutasyonları, delesyonlar, metilasyonlar, kromozom kayıpları gibi genetik anomaliler ile GEP NET'lerin ilişkili olabileceği belirtilmiştir (16). GEP NETler sıklıkla sporadik olgular şeklinde görülmekle birlikte bazen (zellikle pankreatik nöroendokrin tümörler) Multipl Endokrin Neoplazi tip 1 (MEN-1), Tuberoskleroz, Nörofibromatozis (NF) tip 1 ve von Hippel Lindau (VHL) gibi bazı genetik geçişli hastalıkların komponenti olarak ortaya çıkabilirler (12, 17, 18). Özellikle kromozom 18q kaybı gastroenterik nöroendokrin tümörlerde ne çıkarken pankreatik nöroendokrin tümörlerde MEN-1'deki mutasyonların belirgin olduğu, gastroenterik nöroendokrin tümörlerde en sık beta katenin geninin mutasyona uğradığı, c-Myc ve Siklin D1'in salınımında artış olduğu ve ince barsak nöroendokrin tümörlerinin malign davranışı ile NAP1L1, MAGE-2D ve MTA1 genleri arasında bir korelasyon bulunduğu rapor edilmiştir (19). Berkovic ve arkadaşlarının çalışmasında IL-2 gen polimorfizmi ile GEP NET gelişimi arasında anlamlı bir ilişkinin bulunduğu, Burnik'in çalışmasında ise GEP NET tanısı alan hastalarla kontrol grubu arasında NFkB1 gen polimorfizmi açısından istatistiksel anlamlılık saptanmadığı bildirilmiştir (10, 20).

## **Midenin Nöroendokrin Tümörleri**

En sık olarak korpus veya fundustaki enterokromafin benzeri hücrelerden (ECL) köken alan midenin nöroendokrin tümörleri genellikle iyi diferansiye, nonfonksiyone tümörlerdir. Mide yerleşimli NET'lerin GEP NET'ler içindeki sıklığının giderek artmakta olduğu ve tüm GEP NET'lerin %11-41'ini oluşturduğu bildirilmiştir (21). Bunun gastroenterolojideki teknik gelişmelere paralel olarak endoskopi kullanımının yaygınlaşmasına ya da gerçek bir artışa mı bağlı olduğu tam olarak anlaşılamamıştır.

Histopatolojik olarak bu tümörler solid hücre agregatları ve trabeküler patern gösteren geniş veziküler nukleuslu, belirgin eozinofilik nukleolleri

bulunan poligonal ya da spindle şekilli atipik tümör hücrelerinden meydana gelmiştir. Tümörde bazen atipik mitoz ve çok nadir olarak nekroz görülebilir. Mide NET'lerinde 4 tip tanımlanmıştır.

Olguların yaklaşık olarak %70-80'ini kadınlarda daha sık görülen tip 1 meydana getirir. Tip 1 ve 2 hipergastrinemi zemininde ortaya çıkarken tip 3 ve 4'lü hastalarda serum gastrin düzeyleri normaldir (1, 22).

1) Tip 1 gastrik NET: Otoimmün kronik atrofik gastrit ile ilişkili tiptir. Fundus ve korpus yerleşimli paryetal hücrelere karşı gelişen otoantikörler, kronik atrofik gastrite sebep olarak midede hipoasidite oluşumuna ve bunun sonucunda antrumdaki G hücrelerinden gastrin salınımına neden olurlar. Persistan hipergastrineminin fundus ve korpustaki ECL hücreleri üzerindeki trofik etkisine bağlı olarak ECL hücre hiperplazisiyle başlayıp neoplazi ile sonuçlanan bir dizi olay meydana gelir. ECL hücreleri veziküler monoamin transporter 2 (VMAT2) ile özgül olarak tanımlanabilirler. Bu tümörler genellikle küçük, yuvarlak, multifokal, nodüler ya da polipoid, çapları 0,5-1 cm civarında, sıklıkla korpus yerleşimli, mukozal veya submukozal, iyi diferansiye tümörlerdir. Klinik olarak genellikle bir semptom vermezler veya genel mide şikayetlerine neden olurlar. Hastaların çoğu kadındır ve tanı konulma anındaki ortalama yaş 63 civarındadır. Metastaz çok nadirdir. Küçük tümörler olduklarından sıklıkla endoskopik olarak çıkarılabilirlerken tümör çapı büyük veya multifokal ise gastrektomi uygulanabilir. Prognozları genellikle iyidir.

2) Tip 2 gastrik NET: Multiple Endokrin Neoplazi (MEN) tip 1 ve Zollinger-Ellison sendromu ile ilişkili tiptir. Erkek ve kadınlarda eşit oranda görülürler. Tanı anındaki ortalama yaş 50'dir. Hipertrofik hipersekretuar gastropati ve serum gastrin seviyesi yüksekliği kritik tanısal bulgulardır. Tipik olarak korpus yerleşimli olup genellikle multifokaldirler. Tip 1'e benzer şekilde ECL hücre hiperplazisi veya displazisi mevcuttur. Mide duvarında kalınlaşma görülebilir. Genellikle mukozal veya submukozal lokalizasyonlu, tip 1'e göre çapları daha büyük ama 1,5 cm'yi aşmayan nodüler kitleler şeklinde olduklarından sıklıkla endoskopik olarak çıkarılabilirler. Olguların yaklaşık

%20-30'unda ise tümör çapının iki cm'yi aşması ve tanı anında metastaz varlığının saptanması söz konusudur. Prognozları tip 1 ile benzerdir.

3) Tip 3 gastrik NET: Sporadik tiptir. MEN-1 ya da Zollinger-Ellison sendromuyla ilişkisi yoktur. Tip 1 ve 2'ye göre çapları daha büyük, soliter, genellikle iyi diferansiye tümörlerdir. Erkeklerde daha siktir. Hastalarda mide kanaması, tıkanma, kitle etkisi şeklinde semptomlar görülebileceği gibi histamin aracılı olduğu düşünülen atipik karsinoid sendroma (hastada diyare olmaksızın yalnızca flushing mevcudiyeti) bağlı şikayetler de ortaya çıkabilir. Olguların 1/3'ünde tümör çapı iki cm'nin üzerinde bulunmuştur. Olguların yaklaşık 2/3'ünde muskularis propria invazyonu varken yaklaşık yarısında serozal yayılım mevcuttur. Tedavi genellikle gastrektomidir. Tanı anında metastaz varlığı görülebilir. Prognoz kötüdür.

4) Tip 4 gastrik NET: Orta ya da küçük büyüklükte hücrelerden oluşan az diferansiye, solid karsinomalardır. Tip 3'e benzer şekilde MEN-1 veya otoimmün kronik atrofik gastrit ile ilişkisi söz konusu değildir. Erkeklerde daha sık görülürler. Genellikle ileri evrede tanı alırlar. Çoğunlukla çapları 4 cm'den büyüktür ve tanı anında metastaz siktir. Prognozları kötüdür, midenin adenokarsinomaları gibi tedavi edilirler. Hastaların bir kısmı uzak metastazlara bağlı olarak 1 yıl içinde kaybedilir (1, 23, 24).

### **Duodenum ve Proksimal Jejunum'un Nöroendokrin Tümörleri**

Önceleri tüm GEP NET'ler içinde görülme sıklığı %2'ler civarında iken son çalışmalarda %22 olduğu bildirilmiştir. Duodenum ve proksimal jejunum yerleşimli NET'ler genellikle 5-6. dekatlarda ve kadınlara göre erkeklerde daha sık görülür (1, 24). Sıklıkla çapları iki cm'yi geçmeyen, bazen yüzeyleri ülser olabilen, polipoid lezyonlardır. Daha sık olarak duodenumun 1. ve 2. kütasında yerleşim gösterirler. WHO 2000 klasifikasyonuna göre 5 gruba ayrılmıştır.

1) Gastrin salgılayan tümörler: Duodenal NET'lerin 2/3'ünü oluşturan, çapları genellikle 1 cm'den küçük, mukoza veya submukozada sınırlı olduğu halde sıklıkla tanı anında bölgesel lenf nodüllerine metastaz

yapabilen, sporadik ya da MEN-1 sendromu ile ilişkili olabilen tümörlerdir. Histopatolojik olarak bu tümörler dar sitoplazmalı üniform hücrelerin giriform ve trabeküler paterni ile damarlar çevresinde psödorozet yapıları ile karakterizedir.

2) Somatostatin salgılayan tümörler: Sıklıkla papilla vater ve periampuller bölge yerleşimli tümörler olup duodenal NET'lerin yaklaşık %15'ini oluştururlar. Psammom cisimcikleri karakteristiktir. Muskularis propriaya yayılım yapmışlarsa paraduodenal lenf nodüllerine metastazları sıktır. Histopatolojik olarak belirgin olmayan nukleusa sahip üniform hücrelerin insüler, trabeküler ve tübüloglandüler yapılanmasıyla oluşmuşlardır.

3) Serotonin/Kalsitonin salgılayan tümörler: Submukozayı geçmedikçe metastaz yapma olasılığı düşük, gastrinoma ve somatostatinomalardan daha iyi prognoza sahip, karaciğer metastazı yaptığında karsinoid sendroma neden olabilen tümörlerdir. Histopatolojik olarak parlak eozinofilik granüllere sahip hücrelerin solid adalar oluşturmasıyla karakterizedirler.

4) Az diferansiye nöroendokrin karsinomalar: Sıklıkla tanı anında uzak metastaz yapmış, kötü prognozlu, hormonal olarak inaktif, periampuller bölge yerleşimli tümörlerdir.

5) Gangliositik paragangliomalar: Genellikle benign karakterli, diğer duodenal NET'lere göre daha erken yaşta görülme eğiliminde olan, çoğunlukla çapları iki cm'den büyük, papilla vater çevresi ve periampuller bölge yerleşimli tümörlerdir. Histopatolojik olarak spindle hücreler, abondan sitoplazmalı, yoğun sekretuar granüllere sahip epitelyal hücreler ve büyük, az sayıda nöroendokrin granüller içeren ganglion hücrelerinden meydana gelirler.

### **Distal Jejunum ve İleum'un Nöroendokrin Tümörleri**

Tüm gastrointestinal NET'lerin %23-28'ini meydana getirirler. Altıncı ve 7. dekatlarda pik yapmakla birlikte 3. ve 10. dekatlarda da görüldüğü

bildirilmiştir. İleum lokalizasyonu jejunumdan daha sık olup çoğunlukla ileoçekal valf yakınlarında distal ileum yerleşimlidirler. Yaklaşık olarak olguların %40'ının multifokal olabildikleri, tanı anında sıklıkla çaplarının 2 cm'den büyük olup muskularis propriayı invaze ettikleri, bölgesel lenf nodüllerine ve karaciğere metastaz yaptıkları rapor edilmiştir. Histopatolojik olarak insüler patern karakteristik olup tümörün periferinde tübüler ve asiner yapılar bu paterne eşlik edebilir. Metastatik olgularda prognoz kötüdür (1, 23, 24).

Karaciğer metastazı olan olgularda flushing, diare, karın ağrısı, sağ kalp yetmezliği ve deri bulgularıyla karakterize karsinoid sendrom gelişebilir. Bu sendromun tanısında en önemli test 24 saatlik idrarda serotonin metaboliti olan 5-HİAA seviyesi ölçümüdür.

### **Apendiks'in Nöroendokrin Tümörleri**

Nöroendokrin tümörler apendikte sık görülen tümörlerdir. Apendiks tümörlerinin %50-77'sini, tüm GEP NET'lerin yaklaşık %20'sini oluştururlar. Hastalar genellikle asemptomatiktir ve sıklıkla insidental olarak apendektomi materyallerinde saptanırlar. Diğer NET'lerden daha erken yaşlarda, kadınlarda daha sık olarak görülürler. Çoğunlukla 3. ve 5. dekatta tanı alırlar. Prognozları ileum lokalizasyonlu NET'lerden daha iyi olup çoğunlukla apendiks distal uçta yerleşirler. Klinik olarak nonfonksiyone, çapı iki cm'den küçük, damar invazyonu göstermeyen ve apendiks duvarında sınırlı olan NET'ler lokal eksizyonla tedavi edilebilirlerken; mezoapendiks invazyonu bulunan, çapı iki cm'den büyük ya da metastaz yapmış tümörler agresif seyirli olup daha radikal cerrahi tedavi gerektirirler. Histopatolojik olarak bu tümörler nöroendokrin hücrelerin solid adalar yapması ve bazen bunlara eşlik eden glandüler yapılarla karakterizedirler (1, 23, 24).



## Kolon ve Rektum'un Nöroendokrin Tümörleri

Rektum yerleşimli NET'ler tüm GİS'teki NET'lerin yaklaşık %20'sini oluştururken kolon yerleşimli NET'ler nadirdirler ve genellikle 5. ve 6. dekatta tanı alırlar. Kadın ve erkekler arasında eşit oranda görülürler. Kolon NET'leri genellikle az diferansiye nöroendokrin karsinomalar şeklinde olup kötü prognozludurlar ve tanı anında uzak metastaz yapmışlardır. İyi diferansiye kolon NET'lerinde insüler patern sıklıktır. Rektum yerleşimli NET'ler ise daha iyi prognozlu ve daha sık oranda görülürler. Endoskopik olarak sıklıkla çapları 1 cm'den küçük, hareketli, submukozal kitleler şeklindedirler. Histopatolojik olarak rektal NET'lerde trabeküler patern baskındır. Tümör çapı 2 cm'den büyük ve muskularis propria invazyonu olan tümörlerde uzak metastazlar sıklıktır. Kolon ve rektum yerleşimli olabilen az diferansiye nöroendokrin karsinomaların prognozları da oldukça kötüdür (1, 23-25).

Gastroenterik yerleşimli nöroendokrin tümörlerin prognozunu belirlemede kullanılabilecek kriterler Tablo-1'de gösterilmiştir (15).

**Tablo-1:** Gastroenterik yerleşimli nöroendokrin tümörlerin prognozunu belirlemede kullanılabilecek kriterler.

Biyolojik davranış	Metastaz	M.propria invazyonu	Histolojik diferansiyasyon	Tümör çapı	Damar invazyonu	Ki 67 indeksi	Hormonal sendrom
Benign	Negatif	Negatif	İyi diferansiye	≤ 1 cm(*)	Negatif	< %2	Negatif (*)
Benign ya da davranışı belirsiz	Negatif	Negatif	İyi diferansiye	≤ 2 cm	Negatif ya da pozitif	< %2	Negatif
Düşük derecede malign	Pozitif	Pozitif(**)	İyi diferansiye	> 2cm	Pozitif	> %2	Pozitif
Yüksek derecede malign	Pozitif	Pozitif	Az diferansiye	Herhangi bir çapta	Pozitif	> %30	Negatif

\* çapları genellikle 1 cm'den küçük olan ve submukozayı aşmamış malign duodenal gastrinomalar hariç

\*\*apendiksın benign nöroendokrin tümörleri genellikle muskularis propriayı invaze ederler.

## Pankreas'ın Nöroendokrin Tümörleri

Pankreatik NET'ler aşırı üretilen bir hormona bağlı spesifik bir klinik sendrom ile ilişkili olarak fonksiyonel olabileceği gibi (yaklaşık pankreatik NET'lerin %50-60'ı) nonfonksiyone de olabilirler. Bu tümörler tüm pankreatik neoplazilerin %1-2'sini oluşturan, nadir görülen neoplazilerdir. Fonksiyonel NET'ler insülin, gastrin, vazoaktif intestinal polipeptid (VIP) veya daha az sıklıkla büyüme hormonu, adreno kortiko tropik hormon (ACTH) gibi hormonların kontrol edilemeyen sekresyonlarına bağlı olarak karakteristik sendromlara (Hipoglisemi sendromu, Zollinger Ellison sendromu, Verner Morrison sendromu, Cushing sendromu gibi) neden olabilirler. Salgılanan hormonlara göre bu tümörler; insülinoma, gastrinoma, glukagonoma, VIPoma gibi isimler alırlar.

Histopatolojik olarak; psödorozet yapılarının görülebildiği, santral yerleşimli yuvarlak ya da oval nukleusa sahip, nukleoları belirgin, granüler eozinofilik sitoplazmalı, üniform nöroendokrin hücrelerin meydana getirdiği giriform, trabeküler, solid, glandüler veya tübüloasiner patern ile karakterize tümörlerdir.

Pankreasın her yerinde yerleşebilmekle birlikte NET'ler için pankreas yerleşimi (insülinoma dışında) kötü prognozla birlikte olabilir. Her yaşta görülebilmekle beraber çocuklukta çok nadir olup sıklıkla 40-60 yaşlar civarında tanı alırlar. Kadın ve erkeklerde görülme oranları birbirine eşittir. İnsülinomalar; fonksiyonel NET'ler içinde en sık olarak görülürler ve bu grupta en küçük çapa sahip olan tümörlerdir. Bunların %95'i benign karakterde olup çapları genellikle bir-iki cm'yi aşmaz ve kadınlarda daha sıktır. MEN-1 ile ilişkili insülinomalar ve multipl insülinomalar ise olguların %10'unu oluşturur. Olguların yaklaşık olarak %5'inde amiloid madde birikimi saptanabilir. Pankreatik gastrinomaların çapları genellikle iki cm'nin üzerindedir ve yarıdan fazla olguda tanı anında metastaz varlığı saptanmıştır.

Nonfonksiyone tümörlerin çapları ise genellikle iki cm'den fazladır. Makroskopik olarak iyi sınırlı, soliter, çok nadiren kistik olabilen, yuvarlak kitleler şeklindedirler. Çoğunlukla sporadik olmakla birlikte bazen de MEN-1,

VHL, NF tip 1 ve tüberoskleroz gibi genetik geçişli hastalıkların bir komponenti olarak da bulunabilirler. Bu tümörler çapları çok büyüyünce ya da metastaz yapınca klinik bulgu verirler. Tümör çapı üç cm'den fazla olanlar genellikle malign tümörlerdir. Pankreas yerleşimli NET'ler genellikle iyi diferansiye tümörler olmakla birlikte insülinomalar dışında malign karakterli olmaya eğilimlidirler. Bununla beraber tümör progresyonu genellikle hızlı değildir. Malign karakter özellikle nonfonksiyone tümörler, glukagonoma, gastrinoma, VIPomalar için geçerlidir (22, 26-32).

Pankreas yerleşimli nöroendokrin tümörlerin prognozunun belirlenmesinde kullanılacak kriterler Tablo-2'de gösterilmiştir (11).

**Tablo-2:** Pankreas yerleşimli nöroendokrin tümörlerin prognozunu belirlemede kullanılacak kriterler.

Biyolojik davranış	Metastaz	İnvazyon (*)	Histolojik diferansiyasyon	Tümör çapı	Damar invazyonu	Ki 67 indeksi	Hormonal sendrom
Benign	Negatif	Negatif	İyi diferansiye	≤ 1 cm	Negatif	< %2	Negatif ya da pozitif(**)
Benign ya da davranışı belirsiz	Negatif	Negatif	İyi diferansiye	> 2 cm	Negatif ya da pozitif	< %2	Negatif ya da pozitif(***)
Düşük derecede malign	Pozitif	Pozitif	İyi diferansiye	> 3cm	Pozitif	> %2	Pozitif(***)
Yüksek derecede malign	Pozitif	Pozitif	Az diferansiye	Herhangi bir çapta	Pozitif	> %30	Negatif

\* çevre organlara invazyon (örn.: duodenum, mide)

\*\*insülinomalar

\*\*\*insülinomalar ve diğer fonksiyonel tümörler (glukagonomalar gibi)

## Nöroendokrin Tümörlerde Kullanılan Tümör Belirteçleri

Çeşitli tipteki nöroendokrin tümör hücrelerince salgılanan peptidler, reseptörler, biyojenik aminler gibi özgül ürünler nöroendokrin tümörlerin tanı, tedavi yanıtı, takip ve prognozunda yol gösterici olabilirler.

**Kromograninler;** nöroendokrin hücrelerin geniş sekretuar granülleri içinde lokalize olan, A,B,C tipleri bulunan, asidik monomerik proteinlerdir. Kromogranin A en çok çalışılan ve en sık kullanılan tiptir. Serum ya da plazmada kromogranin A ölçümünün iyi bir biyokimyasal marker olduğu ve nöroendokrin tümörlerin histopatolojik tanısında immünohistokimyasal olarak kromogranin A pozitifliğinin saptanmasının önemli belirteçlerden biri olduğu bilinmektedir. İyi diferansiye NET'lerde kromogranin A ile diffüz boyanma görülürken, nöroendokrin karsinomalarda fokal veya zayıf pozitif boyanma görülebilir.

**Sinaptofizin;** nöroendokrin hücrelerin küçük presinaptik veziküllerinde bulunan bir integral membran glikoproteinidir. Nöroendokrin hücrelerin sitoplazmasında diffüz olarak dağılım gösterir ve nöroendokrin tümörlerin histopatolojik tanısında immünohistokimyasal olarak sinaptofizin pozitifliğinin saptanması diğer bir önemli belirteçtir. Sıklıkla nöroendokrin tümörlerin sitoplazmasında diffüz ve kuvvetli pozitif boyanma gösterir. Sinaptofizin ile ilişkili diğer markerlar sinaptobrevin ve sinaptik vezikül glikoprotein 2 (SV2) dir.

**Nöron spesifik enolaz (NSE);** nöroendokrin tümörler için spesifitesi düşük olan ancak bu tümörlerin birçoğunda pozitif boyanan, sitozolik bir immünohistokimyasal belirteçtir.

**CD56;** nöroendokrin hücrelerin yüzeylerinde bulunan, adezyon molekülü özelliğine sahip bir glikoproteindir.

**Protein gen product (PGP) 9.5;** nöroendokrin tümörlerde sitoplazmik pozitiflik gösteren immünohistokimyasal bir belirteçtir (23, 33-39).

Bunların dışında tümöre özgü olan belirteçlerin varlığı da söz konusudur. Örneğin serotonin metaboliti olan 5-HİAA'nın 24 saatlik idrarda

ölçülmesi serotonin salgılayan tümörlerin tanısını doğrulamada ve takipte yararlıdır.

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

Nöroendokrin tümörlerin batin içindeki lenf nodülü metastazlarını saptamada, tümörlerin yerlerini belirlemede bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme kullanılır. Karaciğer metastazlarının tespiti ve solid organlardaki tümörlerin lokalizasyonu için öncelikle kullanılan ultrasonografik inceleme basit, ucuz, kolay ve hasta başında uygulanabilen duyarlı bir metoddur. Ayrıca mide, ince barsak veya kolorektal yerleşimli NET'ler gastroskopi ya da rektoskopi ile saptanıp örneklenebilirler (8, 10, 40).

GEP NET'lerin somatostatin reseptörlerini eksprese ettiğinin 1987 yılında Reubi tarafından gösterilmesinin ardından bu tümörler somatostatin reseptör sintigrafisi (SRS) ile de görüntülenmeye başlanmıştır (41). Somatostatin analogu oktreatid somatostatin reseptörü tip 2 ve 5'e yüksek afinite ile bağlanır. İşaretleme amacıyla en sık kullanılan radyonüklid İndium-111'dir. İndium-111 ile farklı sentetik somatostatin analogları ve çeşitli şelatör ajanlar (DTPA, DOTA) birleştirilerek değişik radyofarmasötikler oluşturulmuştur. Günümüzde en sık <sup>111</sup>In-DTPA-oktreatid kullanılmaktadır. Bu tetkik tümördeki somatostatin reseptör içeriği hakkında bilgi verir (8).

İyot-131 veya İyot-123 ile işaretlenmiş meta iyodo benzil guanidin (MIBG) brenilyumun benzil grubu ile guanidin kombinasyonundan oluşur ve bir katekolamin olan noradrenalinin özelliklerini taşır. Buna bağlı olarak nöroendokrin tümörlerin sintigrafik görüntülenmesinde kullanılır. Ancak özellikle pankreas yerleşimli NET'lerde duyarlılığı SRS'ye göre daha düşüktür (8, 10, 42).

Pozitron emisyon tomografisi (PET) tümörlü dokunun canlılık, proliferatif aktivite gibi özelliklerine bağlı olarak metabolik görüntülemeyi gerçekleştirir. Flor-18-florodeoksiglukoz (F-18-FDG) dünyada ve ülkemizde onkolojik görüntülemede en çok kullanılan PET radyofarmasötikidir. Bu radyofarmasötik artmış glikolizi göstererek tümör canlılığını yansıttığından

proliferatif aktivitesi düşük, iyi diferansiye NET'lerin görüntülenmesinde yetersiz kalabilir, ancak proliferatif aktivitesi yüksek, kromogranin A ile pozitif boyanmayan, az diferansiye GEP NET'lerin primer tümör ve metastazlarının belirlenmesinde yüksek başarı göstermektedir (8, 10, 43).

## **Tedavi**

Cerrahi tedavi, lokalize GEP NET'li hastalarda ana tedavi olmakla birlikte metastatik hastalığı olan olgularda da önemli yer tutmaktadır. Çünkü cerrahi tedavi ile mevcut tümöre bağlı gerek lokal gerekse tümörün meydana getirdiği sistemik etkiler ortadan kaldırabilir. Cerrahi tedavi endikasyonları mevcut tümörün büyüklüğüne, malignite özelliğine, hastalığın yaygınlığına, hormon üretimine ve bu hormona bağlı olarak görülen semptomlara göre belirlenmektedir. Uygulanacak cerrahi metod ise tümörün çapına, yerleşim yerine ve metastaz yapıp yapmadığına bağlı olarak değişiklikler gösterir. Örneğin pankreas tümörlerinde tümörün lokalizasyonuna göre büyük bir rezeksiyon olan Whipple operasyonu yapılabileceği gibi tümör enükleasyonu veya enükleasyon ile kombine rezeksiyon da yapılabilir. Karaciğer dominant hastalığı bulunan olgularda hepatik metastazların rezeksiyonunun veya hepatik arter embolizasyonunun yararlı olabileceği bildirilmiştir. Yüksek enerji ile radyofrekans yöntemi de karaciğer metastazlarının tedavisinde kullanılan yeni bir metoddur (7, 8, 10, 37, 44).

Cerrahi tedavi dışında, seçilmiş GEP NET'li olgularda sitotoksik tedavi ve somatostatin analogları da uygulanan etkili tedavi yöntemleridir. Sitotoksik tedavi özellikle proliferasyon kapasitesi yüksek (Ki 67 proliferatif aktivite indeksi %15'den fazla) ve tümör yükü çok olan yüksek dereceli NET'lerde daha fazla etkili iken proliferatif aktivitesi düşük olan NET'lerde aynı oranda yararlı olmayabilir. Yüksek proliferasyon kapasitesine sahip anaplastik endokrin tümörlerde cisplatin+etoposid kombinasyonunun başarılı bir tedavi oranına sahip olduğu ve nispeten uzun sağkalım elde edilmesinin mümkün olabileceği bildirilmiştir (8, 45). Streptozosin, dakarbazin,

temozolamid, oksaliplatin içeren rejimler pankreatik NET'lerde ve karsinoid sendromda sıklıkla kullanılan ajanlardır.

NET'lerde yoğun somatostatin salınımı olmakta ve somatostatin analogları GEP NET tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Somatostatin; pankreasta, GİS'te, santral sinir sisteminde yaygın olarak eksprese edilmekte olup periferik etkilerini beş alt grubu bulunan somatostatin reseptörleri aracılığıyla göstermektedir. Somatostatinin yarı ömrü çok kısa olduğundan tedavi için daha uzun ömürlü ve daha stabil olan somatostatin analogları geliştirilmiştir. Octreotid ve lantreotid olmak üzere iki tip somatostatin analogu sıklıkla tedavide kullanılmaktadır. Octreotid VIPoma, karsinoid sendrom ve glukagonomaların semptomlarını önlemede oldukça etkili iken, insülinomaların tedavisinde etkinliği daha azdır. Octreotidin kısa etkili ve depo formları mevcuttur. Lantreotid uzun etkili bir somatostatin analogu olup sıklıkla karsinoid sendromun ve akromegali hastalığının tedavisinde kullanılır. Her iki somatostatin analogu da tedavide iyi tolere edilir ve yan etki profilleri iyidir. Özellikle dirençli NET vakalarının tedavisinde son yıllarda hedefe yönelik tedaviler olumlu sonuçlar vermiştir. Sunitinib, sifafenib ve pazopanib gibi tirozin kinaz inhibitörleri, temsirolimus ve everolimus gibi m TOR inhibitörleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Somatostatin analoglarının antiproliferatif, antimitotik ve immünmodülatör etkileri de mevcuttur. Hormon ve büyüme faktörlerinin salınımını engeller, anjiyogenezi inhibe ederler. Somatostatin analoglarının klinik faydası tümör hücrelerinde somatostatin reseptörlerinin bulunmasına bağlıdır. GEP NET'lerde farklı oranlarda somatostatin reseptörlerinin eksprese edildiğine dair literatürde çalışmalar mevcuttur (6, 46-55). Ekspresyon derecesi ve eksprese edilen reseptör alt tipi, somatostatin analogları ile yapılacak tedavide tümör kitlesi ve semptomlar üzerine oluşacak etkilerin belirlenmesi açısından önemlidir, ancak ülkemizde GEP NET'lerde demografik özellikler ile somatostatin reseptörlerinin varlığı ve alt tiplerinin dağılımı ile ilgili yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1999-2010 yılları arasında GEP NET tanısı almış 49 olgu alınmıştır.

Bu olgularımızda demografik özellikler (yaş, cinsiyet) ve histopatolojik değişkenlerin (tümör çapı, tümör tipi, tümör lokalizasyonu, vasküler veya perinöral invazyon, Ki 67 yüzdesi gibi) özellikleri belirlenmiş, somatostatin reseptör 2 ve somatostatin reseptör 5 (SSTR 2 ve SSTR 5) ekspresyonlarının varlığı immünohistokimyasal yöntemle (antikor kitleri yardımıyla) araştırılmıştır. Ayrıca demografik ve histopatolojik değişkenlerle SSTR 2 ve SSTR 5 boyanmaları arasında istatistiksel anlamlılık bulunup bulunmadığı tespit edilmeye çalışılmıştır.



## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarına 1999-2010 yılları arasında histopatolojik inceleme için gönderilmiş ve GEP NET tanısı almış 49 olgu belirlendi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.05.2009 tarih ve 2009-8/54 no'lu kararı ile onay alındı. Tüm olguların materyallerine ait Hematoksilen-Eozin (H.E.) boyalı kesitleri ile immünohistokimyasal boyama yapılmış kesitleri Patoloji Anabilim Dalı'na ait arşivden çıkarıldıktan sonra tanı, histolojik grade ve tümör tipi açısından yeniden değerlendirildi. Hastalara ait cinsiyet, yaş, tümör lokalizasyonu, tümör çapı gibi bilgilere Anabilim Dalımıza ait arşivdeki patoloji raporlarından ulaşıldı. H.E ile boyalı kesitlerin incelenmesinde, tümörü en iyi temsil eden preparat seçildi ve bu preparatın parafin bloğundan yapılan kesitlere, Streptoavidin-Biotin yöntemi ile somatostatin reseptör 2 ve 5 (konsantre 0.5 ml.'lik Novus) immünohistokimyasal boyamaları uygulandı. SSTR 2 ve 5 boyamalarından sonra kesitler ışık mikroskopu altında incelendi.

### İmmünohistokimyasal (İHK) Boyama

İHK boyama yöntemi olarak Streptoavidin-Biotin boyama tekniği kullanıldı. %10'luk tamponlu formalin ile tespit edilmiş dokuların, her tümör için seçilen bir parafin bloğundan, 2 adet poli-L-lizinli lamlara 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler etüv içinde 50-55 °C sıcaklıkta bir gece bekletildi. Etüvden çıkarıldıktan sonra 20 dakika ksilende deparafinize edildi. Ksilenden çıkan preparatlar absöü alkolde 10 dakika, %96'lık alkolde 5 dakika bekletildi. Ardından 5 dakika suda yıkandı ve 10 dakika distile suda bekletildi. %10 'luk sitrat buffer içine alınan dokular, mikrodalga fırında 800 W'da 5 dakika, 400 W'da 15 dakika kaynatıldı. Mikrodalga fırından çıkarılan dokular, 20 dakika oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Soğutma işleminden sonra dokuların etrafı pap-pen kalem ile çizildi ve %3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> içerisinde 15

dakika bekletildi. Distile su ile yıkanan dokular, Fosfat Buffer Salin ( PBS) içine alındı. Bufferin içerisinde her biri 10 dakika bekletildi. Preparatlar mapeye dizildi, kesitler kurumadan üzerlerine protein blokaj damlatıldı ve 5-10 dakika bekletildi. Lamlar silkelenip üzerlerindeki dokulara her lama ait primer antikolar (somatostatin reseptör 2 ve 5) damlatıldı ve inkübasyon süresi bitinceye kadar (60 dakika) beklenildi. Lamlar bu süre bitiminde önce distile su ile daha sonra akarsu ile yıkandı ve PBS buffer içinde 10 dakika bekletildi. Preparatlar tekrar mape üzerine alınıp, kesitler üzerine biotin damlatıldı. 15 dakika beklenildi. Lamlar şalelere alınıp akarsuda yıkandı ve distile suda çalkalandı. PBS içinde 10 dakika bekletildi. Tekrar mape üzerine dizilen lamların üzerine streptoavidin damlatılıp 15 dakika beklenildi. Daha sonra lamlar tekrar şaleye alınıp, önce akarsuda daha sonra distile suda yıkandı ve PBS'de 10 dakika bekletildi. Son aşama olarak kromojen safhasına geçildi. Dokular üzerine 1-2 damla Diaminobenzidin (DAB) kromojen damlatıldı ve çıplak gözle, kahverengi renk değişimi tespit edilinceye kadar 5-10 dakika beklenildi. Lamlar çeşme suyunda yıkandı ve Hematoksilen boyamaya geçildi. Harris Hematoksilende 1 dakika bekletildikten sonra tekrar çeşme suyu ile yıkandı. Amonyaklı suda 10 saniye bekletildikten sonra yeniden çeşme suyu ile yıkandı. Sırasıyla % 96' lık ve absolü alkol aşamalarından geçirilerek preparatlar kurumaya bırakıldı. Kuruyan preparatlar ksilen dolu şalelere daldırılıp çıkarıldıktan sonra Kanada balsamı ile kapatıldı.

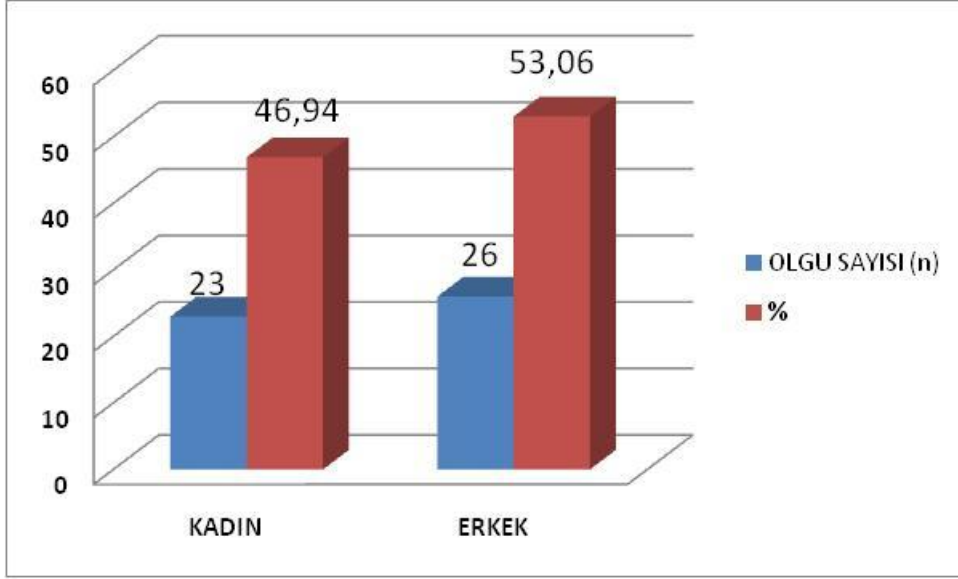
İmmünohistokimyasal boyanmanın yoğunluğu ve yaygınlığı semikantitatif bir skorum sistemi ile değerlendirildi. Boyanan tümör hücrelerinin %25'inden fazlasında orta veya şiddetli yoğunlukta boyanma varsa pozitif; boyanan tümör hücrelerinin %25'inden azında homojen olmayan dağılım gösteren boyanma varsa fokal pozitif; hiç boyanma yoksa (reseptör ekspresyonu yoksa) negatif boyanma kabul edildi (6). İnternal kontrol olarak dokuların lezyon çevresi tümörsüz kısımları değerlendirildi.

## **İstatistiksel Analiz**

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi Uludağ Üniversitesi Bioistatistik Anabilim Dalı tarafından SPSS for Windows Ver. 13.0 (Chicago,IL.) istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kategorik veriler, sıklık ve yüzde olarak (n, %) sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiş olup test sonucuna göre gruplar arası karşılaştırmalarda grup sayısının ikiden büyük olduğu durumlarda Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Alt grup analizlerde grupların ikili karşılaştırması Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Çalışmada sürekli değişkenler median, minimum ve maksimum değerleri ile birlikte, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde değerleri ile birlikte verilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırmada Fisher'in Kesin ki-kare testi ve Pearson ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya 49 olgu alındı. Bu olguların 23'ü (% 46,94) kadın, 26'sı (%53,06) erkekti (Şekil-1).



**Şekil-1:** Olguların cinsiyete göre dağılımı.

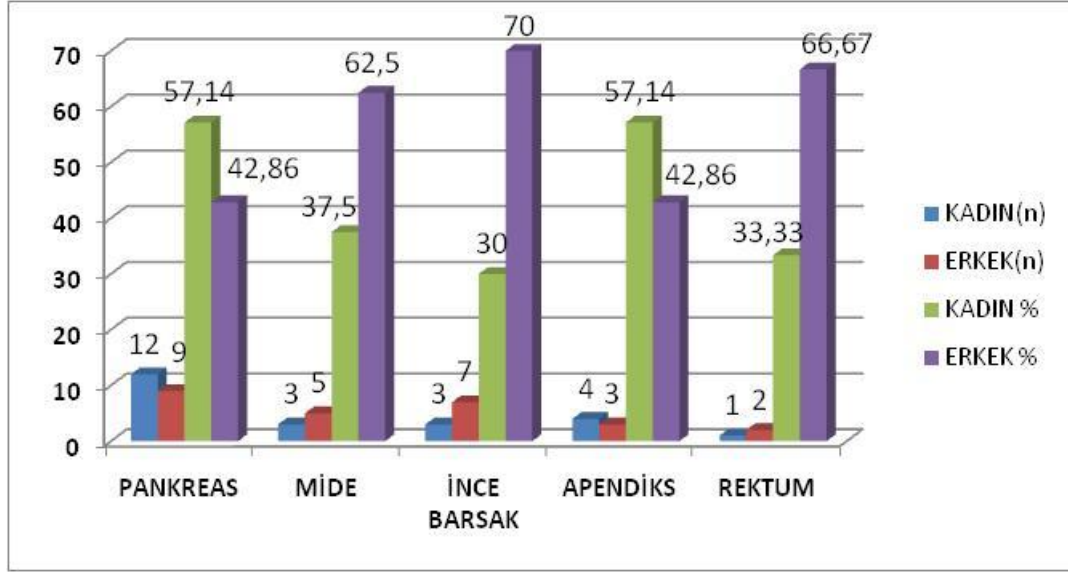
Olguların tümünün yaş ortalaması  $50,75 \pm 18,16$  iken (en genç yaş 7, en ileri yaş 79), erkeklerin yaş ortalaması  $51,69 \pm 16,35$  (en genç yaş 7, en ileri yaş 74), kadınların yaş ortalaması  $49,7 \pm 20,33$  (en genç yaş 11, en ileri yaş 79) bulunmuştur.

Pankreas yerleşimli olguların genel yaş ortalaması 48,52 iken aynı lokalizasyonda yaş ortalaması erkeklerde 49,75, kadınlarda 46,89 bulundu. En yüksek yaş ortalaması mide lokalizasyonlu tümörlerde saptandı (61,75). Yaş ortalamasının en yüksek olduğu lokalizasyon kadınlarda ince barsak (53,83), erkeklerde mide idi (66,33). Her iki cinsiyette de en genç yaş ortalaması apendiks lokalizasyonundaydı (33,86). Apendiks yerleşimli kadın olgularda ortalama yaş 29 iken apendiks yerleşimli erkek olgularda ortalama yaş daha küçük (27,25) bulundu. Lokalizasyon grupları arasında yaş dağılımına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $p=0.033$ ) (Tablo-3).

**Tablo-3:** Olguların cinsiyet ve yerleşim yerlerine göre yaş ortalamaları.

Yerleşim Yeri	Erkek Yaş Ortalaması	Kadın Yaş Ortalaması	Genel Yaş Ortalaması
Pankreas	49,75	46,89	48,52±16,40
Mide	<b>66,33</b>	45,2	<b>61,75±13,33</b>
İnce barsak	63,67	<b>53,83</b>	58,80±14,68
Apendiks	27,25	29	<b>33,86±24,26</b>
Rektum	47	51	49,66±2,51

Pankreas yerleşimli olgularda ortalama yaş 48,52 iken pankreas dışı yerleşimli olgularda ortalama yaş 52,42 olarak saptandı. Olgularımızın 21'i (%42,86) pankreasta, 8'i (%16,33) midede, 10'u (%20,41) ince barsakta, 7'si (%14,28) apendikte, 3'ü (%6,12) rektumda lokalizeydi. Pankreas lokalizasyonlu NET'lerin %57,14'ü kadınlardan oluşurken erkekler %42,86 oranındaydı. Mide, ince barsak ve rektum yerleşimli NET'ler erkeklerde daha sık görülürken, apendiks yerleşimli NET'ler kadınlarda daha yüksek oranda tespit edildi. Olguların cinsiyetlerine göre yerleşim yerleri incelendiğinde mide, ince barsak ve rektumda erkek olgu sayısının kadınlara göre daha fazla olduğu, pankreas ve apendikte ise kadın olguların erkeklerden daha yüksek olduğu tespit edildi, ancak yerleşim yerlerine göre cinsiyetler açısından istatistiksel anlamlılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Şekil-2).



**Şekil-2:** Yerleşim yerlerine göre olguların cinsiyet dağılımı.

Olguların yerleşim yerlerine göre yapılan ikili karşılaştırmalarda ince barsak–apendiks lokalizasyonunun p değeri anlamlı iken ( $p=0.025$ ) diğer lokalizasyonlarda anlamlılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Veri sayısı kısıtlılığı nedeniyle rektum lokalizasyonu karşılaştırma dışı tutuldu (Tablo-4).

**Tablo-4:** Yerleşim yerlerine göre olguların ikili karşılaştırmaları.

Yerleşim yeri	P değeri
Pankreas – mide	0.059
Pankreas - ince barsak	0.087
Pankreas-apendiks	0.14
Mide-ince barsak	0.633
Mide-apendiks	0.054
İnce barsak- apendiks	<b>0.025</b>

Olguların tümüne bakıldığında 21 olgunun (%42,86) pankreas yerleşimli, 28 olgunun ise (% 57,14) pankreas dışı yerleşimli olduğu tespit edildi. Kadın olguların 12'sinde tümör (%52,18) pankreas yerleşimli iken, 11'inde (%47,82) pankreas dışı yerleşimliydi. Erkek olguların ise 9'unda tümör (%34,61) pankreasta yerleşmiş iken 17'sinde (%65,39) pankreas dışı yerleşim göstermekteydi. Pankreas ve pankreas dışı yerleşimli olguların

cinsiyet gruplarına göre karşılaştırılmasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı (p=0.215). Pankreas dışı yerleşimli olguların kendi aralarındaki dağılımında NET'lerin en fazla ince barsakta izlendiği (%35,71), bunu sırası ile mide (%28,57) ve apendiksin (%25,0) takip ettiği ve en az tutulumun rektal bölgede (%10,71) olduğu görüldü. Pankreas dışı yerleşimli NET'lerin oranı erkeklerde daha yüksekti. (Kolon yerleşimli olgumuz mevcut değildi) (Tablo-5).

**Tablo-5:** Pankreas dışı olguların cinsiyete göre dağılımı.

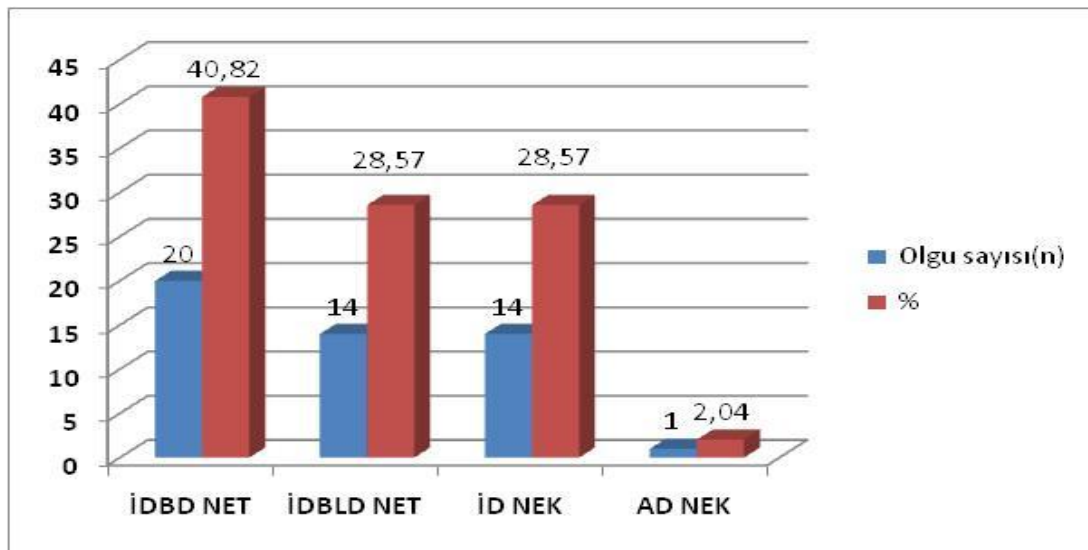
Yerleşim yeri	Kadın (n)	%	Erkek (n)	%	Toplam (n)	%
Mide	3	27,27	5	29,41	8	28,58
İnce barsak	3	27,27	7	41,18	<b>10</b>	35,71
Apendiks	4	36,36	3	17,65	7	25,00
Rektum	1	9,10	2	11,76	<b>3</b>	10,71
Pankreas dışı toplam	<b>11</b>	<b>100,00</b>	<b>17</b>	<b>100,00</b>	<b>28</b>	<b>100,00</b>

Pankreas dışı yerleşimli olgularda tümör çapı az da olsa pankreas yerleşimlilere göre daha büyüktü. Pankreas yerleşimli olgularda ortalama tümör çapı 2,02 cm, pankreas dışı yerleşimli olgularda ise ortalama tümör çapı 2,21 cm olarak tespit edildi Olgulara ait materyallerin 42'si rezeksiyon, 7'si mukozal biyopsi idi. Rezeksiyon yapılan olgularımızda en büyük ortalama tümör çapı mide yerleşimli tümörlerde (5,9 cm), en küçük ortalama tümör çapı ise apendiks yerleşimli tümörlerde (0,9 cm) saptandı. (Tablo-6).

**Tablo-6:** Rezeksiyon yapılan olguların yerleşim yerlerine göre tümör çapları.

Tümör yerleşim yeri	En küçük tümör çapı (cm)	En büyük tümör çapı (cm)	Ortalama çap (cm)
Pankreas	0,50	7,0	2,02
Mide	1,10	9,0	5,90
İnce barsak	1,40	5,0	2,40
Apendiks	0,70	1,50	0,90
Rektum	1,50	1,50	1,50

49 olgunun 20'si (%40,82) İDBD NET,14'ü (%28,57) İDBLD NET, 14'ü (%28,57) İDNEK, 1'i (%2,04) AD NEK tanısı almış idi (Şekil-3).



**Şekil-3:** Tümör tipleri (WHO 2000 NET klasifikasyonuna göre).

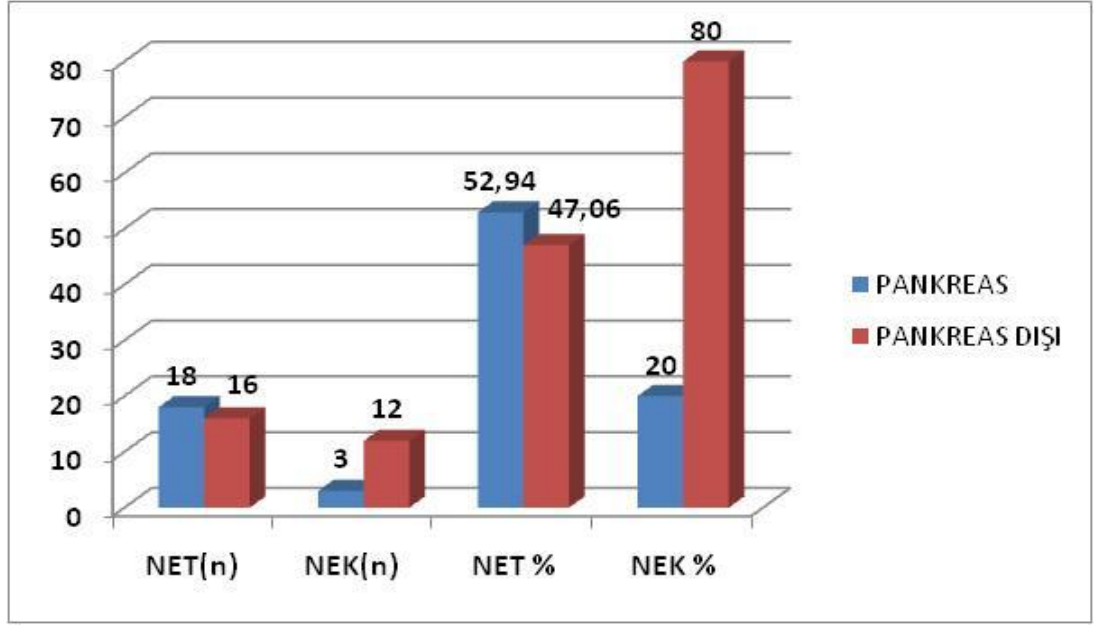


İDBD NET (%45,00) ve İDBLD NET'ler (%64,29) en sık pankreas yerleşimli iken, İDBD NET'ler en az ince barsak (%5,00) yerleşimli idi. İD NEK'ler ise en sık (%64,29) ince barsak yerleşimli idi. Apendiks yerleşimli tümörlerde NEK tanılı olgu saptanmadı. AD NEK tanısı almış yalnızca 1 olgu mevcut olup bu olguda tümörün mide yerleşimli olduğu tespit edildi. Pankreasta yerleşmiş tümörlerin 9'u (%42,86) İDBD NET, 9'u (%42,86) İDBLD NET, 3'ü (14,29) İD NEK; midede yerleşmiş tümörlerin 4'ü (%50,00) İDBD NET, 2'si (%25,00) İDBLD NET, 1'i (%12,50) İD NEK, 1'i (%12,50) AD NEK; ince barsakta yerleşmiş tümörlerin 9'u (%90,00) İD NEK, 1'i (%10,00) İDBD NET; apendikte yerleşmiş tümörlerin 4'ü (%57,14) İDBD NET, 3'ü (%42,86) İDBLD NET; rektumda yerleşmiş tümörlerin 2'si (%66,67) İDBD NET, 1'i (%33,33) İD NEK olarak saptandı (Tablo-7).

**Tablo-7:** Tümör tiplerine göre yerleşim yerleri (WHO 2000 NET klasifikasyonuna göre).

Yerleşim Yeri	İDBD NET (n)	%	İDBLD NET (n)	%	İD NEK (n)	%	AD NEK (n)	%	Toplam
Pankreas	9	45,00	9	64,29	3	21,43	0	0,00	21
Mide	4	20,00	2	14,29	1	7,14	1	100,00	8
İnce barsak	1	5,00	0	0,00	9	64,29	0	0,00	10
Apendiks	4	20,00	3	21,42	0	0,00	0	0,00	7
Rektum	2	10,00	0	0,00	1	7,14	0	0,00	3
Toplam	20	100,00	14	100,00	14	100,00	1	100,00	49

NEK tanılı olguların %80'i pankreas dışında yerleşirken %20 'si pankreasta yerleşmiştir, bu açıdan istatistiksel anlamlılık mevcuttur (p=0.032) (Şekil-4).



**Şekil-4:** NET ve NEK tanılı olguların panreas ve pankreas dışı yerleşimlerine göre daŐılımı.

Olguların 36'sında (%73,47) vasküler invazyon saptanmazken 13 (%26,53) olguda vasküler invazyon mevcuttu. En yüksek vasküler invazyon oranı pankreas (%53,85) yerleşimli tümörlerde tespit edilirken rektum yerleşimli tümörlerde vasküler invazyon saptanmadı. Vasküler invazyon saptanan olguların 7'si (%53,85) pankreas yerleşimli iken, 6'sı (%46,15) pankreas dışı (2 mide, 2 ince barsak, 2 apendiks) yerleşimliydi. İstatistiksel açıdan anlamlılık saptanmadı ( $p=0.35$ ).

Olguların 40'ında (%81,64) perinöral invazyon saptanmazken 9 (%18,36) olguda perinöral invazyon mevcuttu. En fazla perinöral invazyon varlıŐı pankreas (%30,77) yerleşimli tümörlerde saptanırken, rektum ve apendiks yerleşimli tümörlerde perinöral invazyon tespit edilmedi. Perinöral invazyon mevcut olan olguların 4' (%44,44) pankreas yerleşimli iken, 5'i (%55,56) pankreas dışı (3 ince barsak, 2 mide) yerleşimliydi. İstatiksel açıdan anlamlılık saptanmadı ( $p=1$ ).

Olguların 43'ünde (%86,94) nekroz gözlenmezken, 6'sında (%13,04) nekroz gözlendi. Apendiks ve rektum yerleşimli olgularda nekroz saptanmazken, pankreas, mide ve ince barsak yerleşimli olgularda eşit oranda (ikiŐer olgu) nekroz tespit edilmiştir. Nekroz izlenen olguların 2'si

(%33,33) pankreas yerleşimli iken, 4'ü (%66,67) pankreas dışı yerleşimlidir ve bu açıdan istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p=0.68).

Lenf nodu diseksiyonu yapılan 20 olgunun 12'sinde (%60) lenf nodu metastazı saptanırken 8 (%40) olguda lenf nodu metastazı mevcut değildi. Lenf nodu metastazı olan olgular en sık ince barsak yerleşimliydi. Lenf nodu metastazı mevcut olan olguların 1'i (%8,33) pankreas yerleşimli iken, 11'i (%91,67) pankreas dışı yerleşimliydi (Tablo-8).

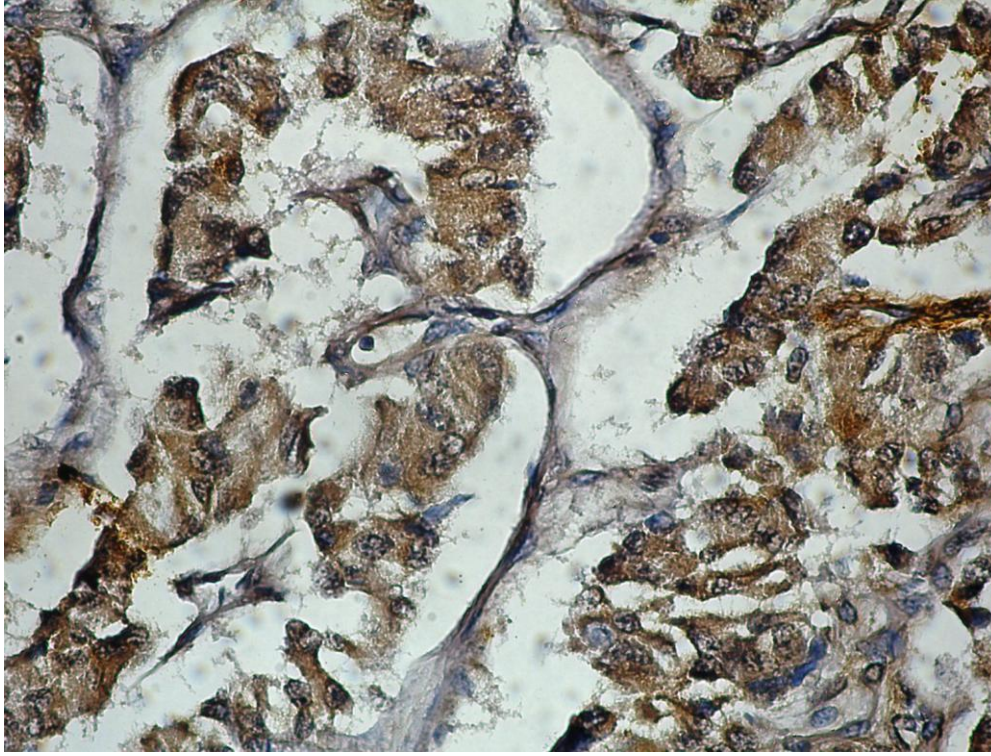
**Tablo-8:**Yerleşim yerlerine göre lenf nodu metastazı olan olgular.

Yerleşim Yerleri	Lenf Nodu Metastazı Olan Olgular (n)
Pankreas	1
Mide	2
İnce barsak	9
Toplam	12

SSTR 2 ile olguların 42'sinde (%85,71) pozitif boyanma izlenirken, 7 olguda (%14,29) boyanma izlenmedi. Rektum ve mide yerleşimli olguların tamamında (%100,00) SSTR 2 ile pozitif boyanma gözlenirken, en yüksek SSTR 2 negatifliği oranı ince barsak yerleşimli olgularda (%30,00) izlendi (Tablo-9). SSTR 2 pozitif boyanma örneği Şekil-5'de gösterilmiştir.

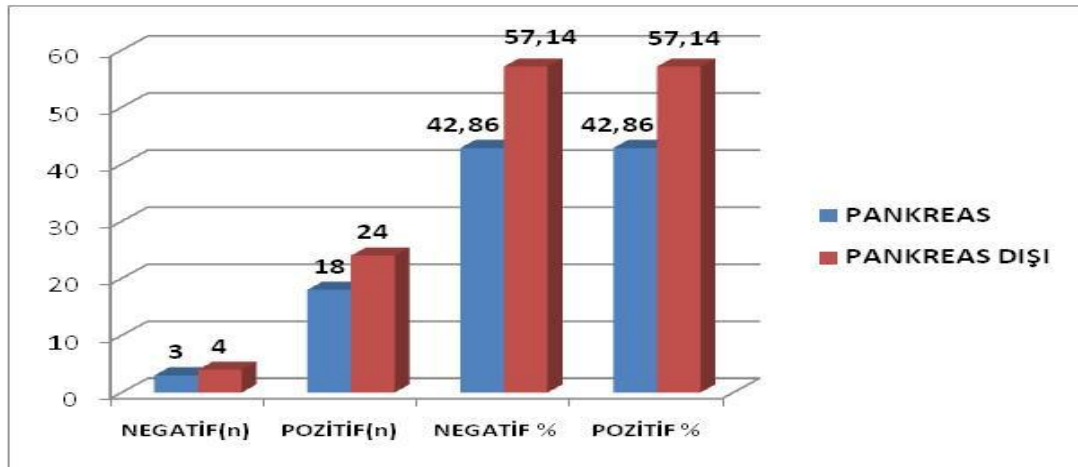
**Tablo-9:** SSTR 2 boyanmasının yerleşim yerlerine göre dağılımı.

SSTR 2 Boyanması	Negatif (n)	%	Fokal Pozitif (n)	%	Pozitif (n)	%	Toplam (n)
Pankreas	3	14,29	11	52,38	7	33,33	21
Mide	0	0,00	5	62,50	3	37,50	8
İnce barsak	3	30,00	2	20,00	5	50,00	10
Apendiks	1	14,29	2	28,57	4	57,14	7
Rektum	0	0,00	0	0,00	3	100,00	3



**Şekil-5:** SSTR 2 pozitifliği (x400).

SSTR 2 ile negatif olguların 3'ü (%42,86) pankreas yerleşimli iken, 4'ü (%57,14) pankreas dışı yerleşimliydi. SSTR 2 ile pozitif olguların 18'i (%42,86) pankreas yerleşimli iken, 24'ü (%57,14) pankreas dışı yerleşimliydi. İstatistiksel anlamlılık saptanmadı ( $p=0.93$ ) (Şekil-6).



**Şekil-6:** Pankreas ve pankreas dışı yerleşimlerine göre olguların SSTR 2 boyanma durumu.

23 kadın olgunun 20'si (%86,94) SSTR 2 ile pozitif boyanırken, 3'ü (%13,04) negatif boyanmıştır. 26 erkek olgunun 22'si (%84,62) SSTR 2 ile pozitif boyanmış, 4 (%15,38) olgudan negatif sonuç alınmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (p=1) (Tablo-10).

**Tablo-10:** SSTR 2 boyanması ve cinsiyet.

SSTR 2	Negatif		Fokal Pozitif		Pozitif		Toplam (n)
	(n)	%	(n)	%	(n)	%	
Kadın	3	13,04	9	39,13	11	47,83	23
Erkek	4	15,38	11	42,31	11	42,31	26

25 yaş altındaki 6 (%100,00) olgunun tamamı SSTR 2 ile pozitif boyanmıştır. 25-40 yaş arasındaki 6 olgunun 2'si (%33,33) SSTR 2 ile negatif, 4'ü (%66,67) pozitiftir. 41 -60 yaş arasındaki 19 olgunun 3'ü (%15,78) SSTR 2 ile negatif boyanırken 16'sı (%84,22) pozitif boyanma göstermiştir. 61 yaş ve üzeri 18 olgudan 2'sinde (%11,11) SSTR 2 negatifliği mevcut iken, 16 (%88,88) olguda SSTR 2 pozitifliği saptanmıştır (Tablo-11).

**Tablo-11:** SSTR 2 boyanmasının ayrıntılı yaş dağılımı.

YAŞ	SSTR2						TOPLAM (n)
	NEGATİF (n)	%	FOKAL POZİTİF (n)	%	POZİTİF (n)	%	
<25	0	0,00	2	33,33	4	66,67	6
≥25, <40	2	33,33	2	33,33	2	33,33	6
≥41, <60	3	15,78	8	42,11	8	42,11	19
≥61	2	11,11	8	44,44	8	44,44	18

İyi diferansiyeli NET tanılı 34 olgunun 5'i (%14,70) SSTR 2 ile negatif boyanırken 29'u (%85,30) pozitif boyanmıştır. NEK tanılı 15 olgunun 2'sinde (%13,33) SSTR 2 negatifliği tespit edilirken 13 (%86,67) olguda SSTR 2 ile pozitif boyanma elde edilmiştir (Tablo-12).

**Tablo-12:** SSTR 2 boyanması ve tümör tipi.

SSTR2	Negatif (n)	%	Fokal Pozitif (n)	%	Pozitif (n)	%	Toplam (n)
İDBD NET	3	15,00	8	40,00	9	45,00	20
İDBLD NET	2	14,29	7	50,00	5	35,71	14
İD NEK	2	14,29	4	28,57	8	57,14	14
AD NEK	0	0,00	1	100,00	0	0,00	1

NET tanılı olguların 29'u (%85,29 ) SSTR 2 ile pozitif boyanırken, NEK tanılı olguların 13'ü (%86,67) pozitif boyanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (p=1) (Tablo-13).

**Tablo-13:** NET ve NEK tanılı olguların SSTR 2 boyanma durumları.

Tümör Tipi	SSTR 2 Boyanması			
	Negatif (n)	%	Pozitif (n)	%
NET	5	14,71	29	85,29
NEK	2	13,33	13	86,67

Tümör çapı 1 cm'den küçük veya eşit olan 17 olgunun 3'ü (%17,65) SSTR 2 ile negatif boyanırken, 14'ü (%82,35) pozitif boyanmıştır. Tümör çapı 1,1- 2 cm olan 17 olgunun 1'inde (%5,88) SSTR 2 boyanması negatifken, 16'sında (%94,12) pozitifdir. Tümör çapı 2,1 cm ve daha büyük olan 15

olgunun 3'ünde (%20,00) SSTR 2 ile negatif, 12'sinde (%80,00) pozitif boyanma tespit edilmiştir (Tablo-14).

**Tablo-14:** SSTR 2 boyanması ve tümör çapı.

Tümör Çapı (cm)	SSTR2						Toplam (n)
	Negatif (n)	%	Fokal Pozitif (n)	%	Pozitif (n)	%	
≤1	3	17,65	4	23,53	10	58,82	17
≥1.1, <2	1	5,88	8	47,06	8	47,06	17
≥2.1	3	20,00	8	53,33	4	26,67	15

Vasküler invazyon varlığı olan olguların tamamında (%100,00) SSTR 2 boyanması mevcut iken; vasküler invazyon saptanmayan olguların SSTR 2 ile 7'si (%19,44) negatif, 29'u (%80,56) pozitif boyanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0.16) (Tablo-15).

**Tablo-15:** SSTR 2 boyanması ve vasküler invazyon durumu.

SSTR 2	Negatif (n)	%	Fokal Pozitif (n)	%	Pozitif (n)	%	Toplam (n)
Vasküler İnvazyon Yok	7	19,44	14	38,89	15	41,67	36
Vasküler İnvazyon Var	0	0,00	6	46,15	7	53,85	13

Perinöral invazyon varlığı olan olguların 1'inde (%11,11) SSTR 2 boyanması görülmezken kalan 8 olgunun 5'i (%55,56) fokal pozitif, 3'ü (%33,33) pozitifdir. Perinöral invazyon görülmeyen olguların 6'sı (%15,00) SSTR 2 ile boyanmazken, 15'inin (%37,50) fokal pozitif, 19'unun (%47,50)

pozitif olduğu bulunmuştur. Perinöral invazyon varlığı ya da yokluğu ile SSTR 2 pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=1) (Tablo-16) .

**Tablo-16:** SSTR 2 boyanması ve perinöral invazyon durumu.

<b>SSTR2</b>	<b>Negatif (n)</b>	<b>%</b>	<b>Fokal Pozitif (n)</b>	<b>%</b>	<b>Pozitif (n)</b>	<b>%</b>	<b>Toplam (n)</b>
Perinöral İnvazyon Yok	6	15,00	15	37,50	19	47,50	40
Perinöral İnvazyon Var	1	11,11	5	55,56	3	33,33	9

Lenf nodu metastazı bulunan olguların 10'unda (%83,33) SSTR 2 pozitif boyanırken, 2'sinde (%16,67) negatif boyanmıştır. Lenf nodu metastazı olmayan olguların tamamında (%100,00) SSTR 2 pozitifliği tespit edilmiştir (Tablo-17).

**Tablo-17:** SSTR 2 boyanması ve lenf nodu metastazı.

<b>SSTR2</b>	<b>Negatif (n)</b>	<b>%</b>	<b>Fokal Pozitif (n)</b>	<b>%</b>	<b>Pozitif (n)</b>	<b>%</b>	<b>Toplam (n)</b>
Lenf Nodu Metastazı Yok	0	0,00	4	50,00	4	50,00	8
Lenf Nodu Metastazı Var	2	16,67	4	33,33	6	50,00	12

Nekrozu bulunan 6 olgunun tamamında (%100,00) SSTR 2 pozitif boyanırken, nekrozu bulunmayan 43 olgunun 7'sinde (%16,28) SSTR 2 negatif, 36'sında (%83,72) pozitif bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (p=0.574) (Tablo-18).



**Tablo-18:** SSTR 2 boyanması ve nekroz.

Nekroz	SSTR2						Toplam (n)
	Negatif (n)	%	Fokal Pozitif (n)	%	Pozitif (n)	%	
Nekrozu Olmayanlar	7	16,28	17	39,53	19	44,19	43
Nekrozu Olanlar	0	0,00	3	50,00	3	50,00	6

Ki 67 proliferatif aktivite indeksi %2'ye eşit veya küçük olan 25 olgunun 4'ünde (%16,00) SSTR 2 boyanması negatif, 21'inde (%84,00) pozitifdir. Ki 67 proliferatif aktivite indeksi %2'den büyük 10'dan küçük olan 11 olgunun 3'ünde (%27,28) SSTR 2 negatifken 8'inde (%72,72) pozitif boyanma mevcuttur. Ki 67 proliferatif aktivite indeksi %10'dan büyük olan 6 olgunun tamamında SSTR 2 ile pozitif boyanma elde edilmiştir. 7 olgunun Ki 67 boyanması bulunmadığından çalışmaya dahil edilmemiştir. SSTR 2 boyanması ile Ki 67 yüzdesi arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ( $p=0.895$ ) (Tablo-19).

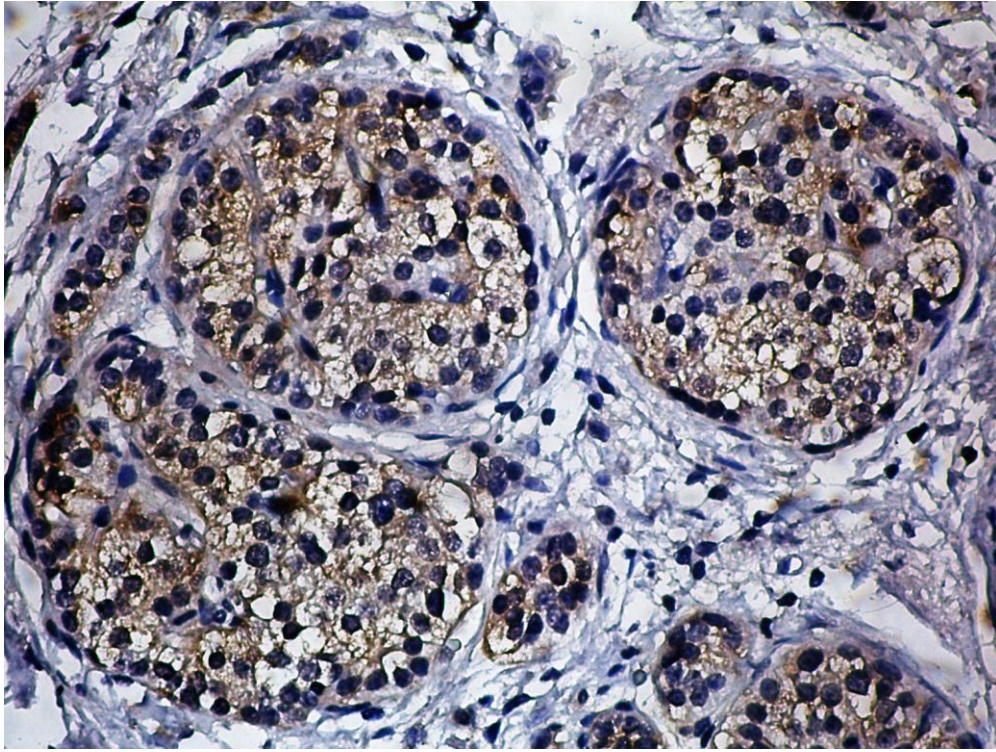
**Tablo-19:** SSTR 2 boyanması ve Ki 67 yüzdesi.

Ki 67 (%)	SSTR2						Toplam (n)
	Negatif (n)	%	Fokal Pozitif (n)	%	Pozitif (n)	%	
≤2	4	16,00	8	32,00	13	52,00	25
>2, <10	3	27,28	4	36,36	4	36,36	11
≥10	0	0,00	4	66,67	2	33,33	6

Olguların 19'u (%38,78) SSTR 5 ile negatif boyanırken, 30'u (%61,22) pozitif boyanmıştır. Apendiks yerleşimli olgularda SSTR 5 ile en yüksek oranda (%71,43) pozitif boyanma gözlenirken, mide yerleşimli olgularda SSTR 5 negatifliği en yüksek oranda (%62,50) bulunmuştur (Tablo-20). SSTR 5 pozitif boyanma örneği Şekil-7'de gösterilmiştir.

**Tablo-20:** SSTR 5 boyanmasının yerleşim yerlerine göre dağılımı.

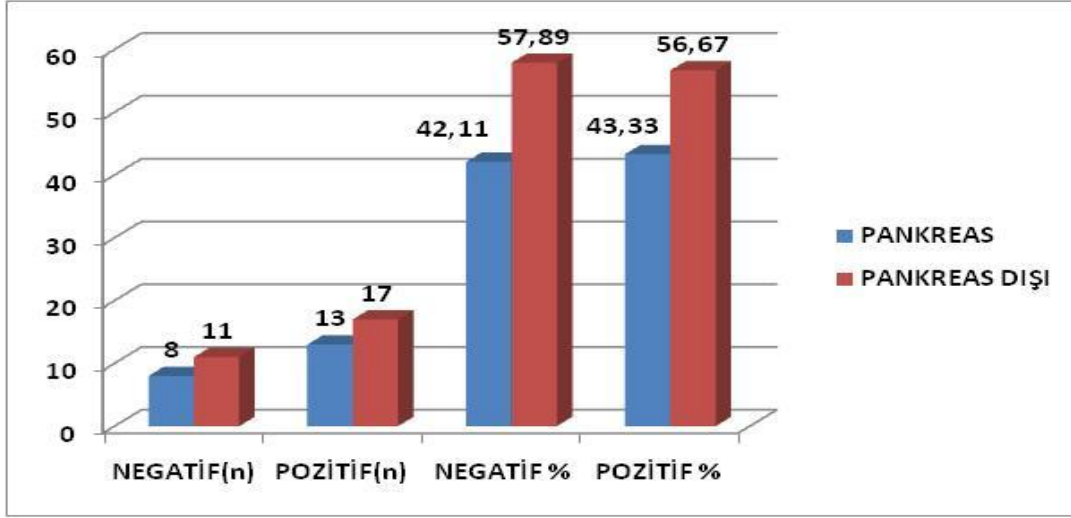
Lokalizasyon	SSTR 5						Toplam (n)
	Negatif (n)	%	Fokal Pozitif (n)	%	Pozitif (n)	%	
Pankreas	8	38,10	8	38,10	5	23,81	21
Mide	5	<b>62,50</b>	2	25,00	1	12,50	8
İnce Barsak	3	30,00	4	40,00	3	30,00	10
Apendiks	2	<b>28,57</b>	3	42,86	2	28,57	7
Rektum	1	33,33	0	0,00	2	66,67	3



**Şekil-7:** SSTR 5 pozitifliği (x400).

SSTR 5 boyanması negatif olguların 8'i (%42,11) pankreas yerleşimli iken, 11'i (%57,89 ) pankreas dışı yerleşimliydi. SSTR 5 boyanması pozitif

olguların 13'ü (%43,33) pankreas yerleşimli iken, 17'si (%56,67) pankreas dışı yerleşimliydi. İstatistiksel anlamlılık saptanmadı ( $p=0.93$ ) (Şekil-8).



**Şekil-8:** Pankreas ve pankreas dışı yerleşimlerine göre olguların SSTR 5 boyanma durumu.

Kadın olguların 15'i (%65,22) SSTR 5 ile pozitif boyanırken, 8'i (%34,78) negatif boyanmıştır. Erkek olguların 15'i (%57,69) SSTR 5 ile pozitif boyanmış, 11 (%42,31) olgudan negatif sonuç alınmıştır. İstatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ( $p=0.59$ ) (Tablo-21).

**Tablo-21:** SSTR 5 boyanması ve cinsiyet.

Cinsiyet	SSTR 5						Toplam (n)
	Negatif (n)	%	Fokal Pozitif (n)	%	Pozitif (n)	%	
Kadın	8	34,78	10	43,48	5	21,74	23
Erkek	11	42,31	7	26,92	8	30,77	26

25 yaş altındaki 6 olgunun 2'si (%33,33) SSTR 5 ile negatif boyanırken 4'ü (%66,66) pozitif boyanmıştır. 25-40 yaş arasındaki 6 olgunun tamamı (%100,00) SSTR 5 ile pozitifdir. 41-60 yaş arasındaki 19 olgunun 11'i (%57,89) SSTR 5 ile negatif boyanırken 8'i (%42,11) pozitif boyanma

göstermiştir. 61 yaş ve üzeri 18 olgudan 6'sında (%33,33) SSTR 5 negatifliği mevcutken, 12 (%66,66) olguda SSTR 5 pozitifliği saptanmıştır (Tablo-22).

**Tablo-22:** SSTR 5 boyanmasının ayrıntılı yaş dağılımı.

Yaş	SSTR 5						Toplam (n)
	Negatif (n)	%	Fokal Pozitif (n)	%	Pozitif (n)	%	
<25	2	33,33	2	33,33	2	33,33	6
≥25, <40	0	0,00	4	66,67	2	33,33	6
≥41, <60	11	57,89	3	15,79	5	26,32	19
≥61	6	33,33	8	44,44	4	22,22	18

İyi diferansiye NET tanılı 34 olgunun 13'ü (%38,23) SSTR 5 ile negatif boyanırken 21'i (%61,77) pozitif boyanmıştır. NEK tanılı 15 olgunun 6'sında (%40,00) SSTR 5 negatifliği tespit edilirken 9 (%60,00) olguda SSTR 5 ile pozitif sonuç elde edilmiştir (Tablo-23).

**Tablo-23:** SSTR 5 boyanması ve tümör tipi.

Tümör Tipi	SSTR 5						Toplam (n)
	Negatif (n)	%	Fokal Pozitif (n)	%	Pozitif (n)	%	
İDBD NET	5	25,00	8	40,00	7	35,00	20
İDBLD NET	8	57,14	3	21,43	3	21,43	14
İD NEK	5	35,71	6	42,86	3	21,43	14
AD NEK	1	100,00	0	0,00	0	0,00	1

NET tanılı olguların 21'i (%61,76 ) SSTR 5 ile pozitif boyanırken, NEK tanılı olguların 9'u (%60,00) SSTR 5 pozitifdir. İstatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (p=0.9) (Tablo-24).

**Tablo-24:** NET VE NEK tanılı olguların SSTR 5 boyanma durumları.

Tümör Tipi	SSTR 5 Boyanması			
	Negatif	%	Pozitif	%
NET	13	38,24	21	61,76
NEK	6	40,00	9	60,00

Tümör çapı 1 cm'den küçük veya eşit olan 17 olgunun 4'ü (%23,53) SSTR 5 ile negatif boyanırken, 13'ü (%76,47) pozitif boyanmıştır. Tümör çapı 1,1 cm ile 2 cm arasında olan 17 olgunun 8'i (%47,06) SSTR 5 negatifken, 9'u (%52,94) pozitiftir. Tümör çapı 2,1 cm ve daha büyük olan 15 olgunun 7'sinde (%46,66) SSTR 5 ile negatif, 8'inde (%53,34) pozitif boyanma tespit edilmiştir (Tablo-25).

**Tablo-25:** SSTR 5 boyanması ve tümör çapı.

Tümör Çapı	SSTR 5						Toplam (n)
	Negatif (n)	%	Fokal Pozitif (n)	%	Pozitif (n)	%	
≤1	4	23,53	5	29,41	8	47,06	17
≥1.1, <2	8	47,06	8	47,06	1	5,88	17
≥2.1	7	46,66	4	26,67	4	26,67	15

Vasküler invazyon varlığı olan 13 olgunun 7'sinde (%53,84) SSTR 5 boyanması negatif iken 6'sında (%46,16) pozitif olarak bulundu. Vasküler invazyon saptanmayan olguların SSTR 5 ile 12'si (%33,33) negatif, 24'ü (%66,67) pozitif boyandı. İstatistiksel anlamlılık saptanmadı (p=0.19) (Tablo 26).

**Tablo-26:** SSTR 5 boyanması ve vasküler invazyon durumu.

	SSTR 5						Toplam (n)
	Negatif (n)	%	Fokal Pozitif (n)	%	Pozitif (n)	%	
Vasküler İnvazyon Yok	12	33,33	14	38,89	10	27,78	36
Vasküler İnvazyon Var	7	53,84	3	23,08	3	23,08	13

Perinöral invazyon varlığı olan olguların 2'sinde (%22,22) SSTR 5 boyanması görülmezken kalan 7 olgunun 5'i (%55,56) fokal pozitif, 2'si (%22,22) pozitif boyandı. Perinöral invazyon görülmeyen olguların 17'si (%42,50) SSTR 5 ile boyanmazken, 12'sinin (%30,00) fokal pozitif, 11'inin (%27,50) pozitif boyandığı tespit edildi. İstatistiksel anlamlılık saptanmadı (p=0.45) (Tablo-27).

**Tablo-27:** SSTR 5 boyanması ve perinöral invazyon durumu.

	SSTR 5						Toplam (n)
	Negatif (n)	%	Fokal Pozitif (n)	%	Pozitif (n)	%	
Perinöral İnvazyon Yok	17	42,50	12	30,00	11	27,50	40
Perinöral İnvazyon Var	2	22,22	5	55,56	2	22,22	9

Lenf nodu metastazı bulunan olguların 8'inde (%66,67) SSTR 5 pozitif boyanırken, 4'ünde (%33,33) negatif boyanmıştır. Lenf nodu metastazı olmayan olguların 3'ünde (%37,50) SSTR 5 negatif iken, 5'inde (%62,50)

pozitif boyanma mevcuttur. İstatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p=1) (Tablo-28).

**Tablo-28:** SSTR 5 boyanması ve lenf nodu metastazı.

Lenf Nodu Metastazı	SSTR 5						Toplam (n)
	Negatif (n)	%	Fokal Pozitif (n)	%	Pozitif (n)	%	
Lenf nodu Metastazı Yok	3	37,50	3	37,50	2	25,00	8
Lenf nodu Metastazı Var	4	33,33	5	41,67	3	25,00	12

Nekrozu bulunan 6 olgunun 3'ü (%50,00) SSTR 5 negatif, 3'ü (%50,00) pozitif boyanırken, nekrozu bulunmayan 43 olgunun 16'sında (%37,21) SSTR 5 negatif, 27'sinde (%62,79) pozitif bulunmuştur. İstatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p=0.66) (Tablo-29).

**Tablo-29:** SSTR 5 boyanması ve nekroz.

Nekroz	SSTR 5						Toplam (n)
	Negatif (n)	%	Fokal Pozitif (n)	%	Pozitif (n)	%	
Nekrozu Olmayanlar	16	37,21	15	34,88	12	27,91	43
Nekrozu Olanlar	3	50,00	2	33,33	1	16,67	6

Ki 67 proliferatif aktivite indeksi %2'ye eşit veya küçük olan 25 olgunun 6'sında (%24,00) SSTR 5 boyanması negatif, 19'unda (%76,00) pozitif bulunmuştur. Ki 67 proliferatif aktivite indeksi %2'den büyük 10'dan küçük olan 11 olgunun 6'sı (%54,55) SSTR 5 negatifken 5'i (%45,45) pozitif boyanmıştır. Ki 67 proliferatif aktivite indeksi %10'dan büyük olan 6 olgunun

5'inde (%83,33) SSTR 5 ile negatif boyanma izlenirken yalnızca 1 (%16,67) olguda pozitif boyanma elde edilmiştir. 7 olgunun Ki 67 boyanması bulunmadığından çalışmaya alınmamıştır. Ki 67 proliferatif aktivite indeksi düşük olan olgularda SSTR 5 pozitifliği daha yüksek bulunmuştur (p=0.01) (Tablo-30).

**Tablo-30:** SSTR 5 boyanması ve Ki 67 yüzdesi.

Ki 67 (%)	SSTR 5						Toplam (n)
	Negatif (n)	%	Fokal Pozitif (n)	%	Pozitif (n)	%	
≤2	6	24,00	9	36,00	10	40,00	25
>2, <10	6	54,55	5	45,45	0	0,00	11
≥10	<b>5</b>	<b>83,33</b>	0	0,00	<b>1</b>	<b>16,67</b>	6



## TARTIŞMA VE SONUÇ

GEP NET'ler oldukça nadir görülen, birçok klinik bulgularla karakterize olabildiği gibi kitle etkisi yapana kadar hiçbir bulgu vermeyebilen, yavaş seyirli, heterojen, son dönemde laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin gelişmesine de bağlı olarak daha sık tanı konulan tümörlerdir. Salgıladıkları nöroaminler ve peptidler sayesinde klinik sendromlara (karsinoid sendrom gibi) yol açabilirler. Epitelyal tümörlerin birçoğu ile karşılaştırıldıklarında daha düşük malignite potansiyeline sahiptirler.

Zamora ve ark.'nın (6) yaptığı çalışmada 100 GEP NET tanılı olguda kadın sayısının daha yüksek (E/K oranı 0,88) olduğu, Yıldız ve ark.'nın (56) yaptığı çalışmada E/K oranının 0,87 bulunduğu, Pape ve ark.'nın (57) yaptığı çalışmada 399 GEP NET tanılı olguda kadın hasta sayısının erkeklere oranla fazla olduğu, Caldarella ve ark.'nın (27) Tuscan kanser kayıt merkezinin 1985-2005 yılları arasındaki kayıtlarını inceleyerek yaptıkları çalışmada erkek olgu sayısının kadınlara göre daha çok olup E/K oranının 1,11 olduğu, O'toole ve ark.'nın (58) 35 olgu içeren seride yaptığı çalışmada GEP NET tanılı olgularda erkek sayısının daha fazla olup E/K oranının 1,18 olduğu bildirilmiştir. Literatürde de görüldüğü üzere GEP NET tanılı olgularda erkek ve kadınların sayısı birbirine yakındır. Bizim çalışmamızda olguların 23'ü (%46,94) kadın, 26'sı (%53,06) erkek olup E/K oranı 1,13'tür ve bu sonuç da literatür ile uyumludur.

Maggard ve ark.'nın (59) 1973-1997 yılları arasındaki Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü SEER program verilerine dayanarak yaptıkları çalışmada GEP NET tanılı olgularda ortalama yaş 60,9, Pape ve ark.'nın (57) yaptığı çalışmada ortalama yaş 54, Papotti ve ark.'nın (48) yaptığı çalışmada gastroenterik NET'lerde median yaş 60, pankreatik NET'lerde median yaş 56, Zamora ve ark.'nın (6) yaptığı çalışmada median yaş 54, Yıldız ve ark.'nın (56) yaptıkları çalışmada ortalama yaş  $52 \pm 14$ , Burnik'in çalışmasında (10) pankreatik NET'ler için ortalama yaş  $51,1 \pm 13$ , Oda ve ark.'nın (47) yaptığı çalışmada pankreas yerleşimli NET olgularında ortalama yaş  $56,3 \pm 14,2$ , İnce

ve ark.'nın (60) yaptığı çalışmada GEP NET'lerde ortalama yaş  $52\pm 17$  olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda olguların tümünün yaş ortalaması  $50,75\pm 18,16$  iken, erkeklerin yaş ortalaması  $51,69\pm 16,35$ , kadınların yaş ortalaması  $49,7\pm 20,33$  bulunmuştur.

Maggard ve ark.'nın (59) yaptıkları çalışmada en yüksek ortalama yaş  $65,1$  ile ince barsak yerleşimli tümörlerde, en düşük ortalama yaş  $54,4$  ile apendiks yerleşimli tümörlerde olduğu, Pape ve ark.'nın (57) yaptığı çalışmada pankreatik NET'lerde ortalama yaş  $54$  iken ileal NET'lerde ortalama yaş  $57$  olarak pankreatik NET'lere oranla daha yüksek olduğu, Burnik'in çalışmasında (10) en yüksek ortalama yaş ileum lokalizasyonunda  $61,3\pm 12,5$ , en düşük ortalama yaş apendiks lokalizasyonunda  $23,4\pm 9,2$  görüldüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda kadınlarda en yüksek yaş ortalaması ince barsak lokalizasyonunda ( $53,83$ ) olup Maggard ve Burnik'in çalışmalarıyla uyumlu iken, erkeklerde en yüksek yaş ortalaması mide lokalizasyonundadır ( $66,33$ ). GEP NET tanılı olgularımızda en yüksek yaş ortalamasının mide yerleşimli tümörlerde ( $61,75$ ), en genç yaş ortalamasının Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü SEER kayıtları ile uyumlu olarak apendiks lokalizasyonunda ( $33,86$ ) olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca olguların yerleşim yerlerine göre yapılan ikili karşılaştırmalarında ince barsak–apendiks lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p=0.025$ ).

Papotti ve ark.'nın (48) çalışmasında pankreas yerleşimli NET'ler  $\%69,82$ , NEK'ler  $\%30,18$  oranında, Nakayama ve ark.'nın (55) yaptığı çalışmada pankreastaki olguların  $\%66,67$ 'si NET tanılı iken  $\%33,33$ 'ü NEK tanılıdır. Bizim çalışmamızda da benzer olarak pankreasta NET tanılı olgularımız yüksek oranda ( $\%85,71$ ), NEK tanılı olgularımız ise daha düşük ( $\%14,29$ ) orandadır. Olgularımızın tümü dikkate alındığında 34 olgu NET, 15 olgu NEK tanılıdır. NEK tanısı konulan olguların  $\%80$ 'i pankreas dışında yerleşirken  $\%20$ 'si pankreasta yerleşmiştir ve bu açıdan istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttur ( $p=0.032$ ).

Olgularımızın  $\%26,53$ 'ünde ( $13/49$ ) vasküler invazyon,  $\%18,36$ 'sında ( $9/49$ ) perinöral invazyon mevcuttur. En yüksek vasküler ve perinöral

invazyon mevcudiyeti pankreas (%53.85, %30,77) yerleşimli tümörlerde saptanırken rektumda lokalize tümörlerde vasküler ve perinöral invazyon varlığı tespit edilmemiştir.

Rezeksiyon yapılan olgularımızda en büyük ortalama tümör çapı midede (5,9 cm), en küçük ortalama tümör çapı apendikstedir (0,9 cm). Pankreas yerleşimli olguların ortalama tümör çapı 2,02 cm iken, pankreas dışı yerleşimli olguların ortalama tümör çapı daha yüksek 2,21 cm bulunmuştur. Çalışmamızda saptadığımız bu klinikopatolojik parametreler açısından (tümör çapı ile tümör lokalizasyonu arasında) istatistiksel anlamlı farklılık söz konusu değildir ( $p>0.05$ ).

Somatostatin; insan vücudunda geniş bir dağılım gösteren, birçok hücrede farklı fonksiyonları inhibe edici özelliğe sahip peptid hormondur. Büyüme hormonu gibi birçok hormonun yanı sıra GİS'den salgılanan gastrin, sekretin, motilin gibi polipeptidlerin ve pankreastan salgılanan insülin ile glukagonun salınımını inhibe eder. Antianjiogenik ve antiproliferatif etkinliğiyle tümör gelişimini engeller. Somatostatin bu etkilerini beş farklı alt grubu bulunan reseptörlerine (SSTR 1, 2, 3, 4 ve 5) bağlanarak gösterir (Somatostatin reseptörle birleşir ve reseptör aracılı endositozla hücre içine internalize olur). Her beş tip reseptör de fonksiyonel olarak guanin nükleotit bağlayıcı (G) proteinle eşleşen Adenilat siklaz, Fosfolipaz C, tirozin fosfataz, Fosfolipaz A2, mitojenlerle aktive olan protein kinaz aracılığı ile her biri farklı bir sinyal sistemini kullanarak etkilerini göstermektedir. Doğal somatostatinin yarı ömrü çok kısa (3 dakikadan az) olduğundan, somatostatin yerine yarı ömrü daha uzun ve enzimatik parçalanmaya daha dayanıklı olan somatostatin analogları tedavide kullanılmaktadır. Somatostatin analogları da antineoplastik etkileri de dahil olmak üzere etkinliklerini somatostatin reseptörleri üzerinden gösterirler. Kriterleri iyi belirlenmiş ve seçilmiş olguların somatostatin analoglarından yarar görebilmeleri için immünohistokimyasal ya da nükleer tıp yöntemleriyle SSTR tiplerinin varlığının belirlenmesi gerekmektedir (61-65).

Somatostatin reseptör tiplerinin farklı tümörlerde değişik oranlarda eksprese edildiğine dair literatürde çalışmalar mevcuttur. Koç'un yaptığı çalışmada (66) hepatosellüler karsinomalı 41 olguda SSTR 1 pozitifliğinin %75,6, SSTR 5 pozitifliğinin %51,2 olduğu, Schulz ve ark.'nın (67) menenjiomalı olgularda yaptığı çalışmada predominant somatostatin reseptör tipinin SSTR 2A olduğu, Morichetti ve ark.'nın (68) prostat karsinomalı olgularda yaptığı çalışmada normal prostat dokusunda ve karsinoma alanlarında somatostatin reseptörlerinin tamamının eksprese edildiği, Zatelli ve ark.'nın (69) tiroid medüller karsinomalı olgularda yaptığı çalışmada SSTR 2A mRNA düzeylerinin SSTR 1 ve SSTR 5'e göre daha yüksek oranda bulunduğu, Kumar ve ark.'nın (70) primer meme karsinomu olan olgularda yaptığı çalışmada SSTR 2 ekspresyonunun diğer SSTR alt tiplerine göre en yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir.

Somatostatin analogları ile tedavi edilecek GEP NET tanılı olguların somatostatin analoglarından yarar görebilmeleri için tümöral dokuda SSTR alt tiplerinin varlığının belirlenmesi gerekmektedir. Biz de çalışmamızda nadir görülen ve heterojen tümör antitelerinden oluşan gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerde SSTR 2 ve SSTR 5 ekspresyonu varlığını immünohistokimyasal olarak araştırdığımızda; olgularımızın 42/49'unda (%85,71) SSTR 2 proteini ekspresyonu, 30/49'unda (%61,22) SSTR 5 proteini ekspresyonu saptadık. Bu sonuç GEP NET tanılı olgularda gerçekten de yüksek oranlarda SSTR2 ve SSTR 5 ekspresyonunun olduğunu, kriterleri iyi belirlenerek seçilen ve somatostatin reseptörleri pozitif olarak saptanan GEP NET tanılı olgularda somatostatin analogları ile tedavinin başarı ile uygulanabileceğini destekler niteliktedir.

Volante ve ark.'nın (50) NET'lerde yaptığı çalışmada SSTR 2A ekspresyonu İD NET ve İD NEK tanılı olgularda %79 oranındayken, AD NEK tanılı olgularda %44 oranında, SSTR 5 ekspresyonu ise İD NET ve İD NEK tanılı olgularda %71 oranındayken, AD NEK tanılı olgularda %28 oranında, Bertherat ve ark.'nın (51) insülinomalı olgularda RT-PCR ile yaptığı çalışmada SSTR 2 ve 5 ekspresyonlarının %70 oranında, lida ve ark.'nın (52) yaptığı çalışmada SSTR 2A'nın %90,6, SSTR 5'in %78,1 oranında,

Pisarek ve ark.'nın (53) yaptığı çalışmada SSTR 2A'nın %38,9, SSTR 5'in %58,8 oranında, Nakayama ve ark.'nın (55) yaptığı çalışmada pankreatik NET'lerde SSTR 2 ekspresyonunun %81, Zamora ve ark.'nın (6) çalışmasında SSTR 2A ekspresyonunun %86, SSTR 5 ekspresyonunun %62 oranında olduğu bildirilmiştir. Görüldüğü üzere GEP NET tanılı olgularımızdaki SSTR 2 ve 5 ekspresyon oranlarımız literatürle benzer özellikler göstermektedir. Çalışmalar arasındaki küçük fark, hasta popülasyonuna veya çevresel ya da genetik faktörlere bağlı olabilir.

Klinikopatolojik değişkenlerden yaş, cinsiyet, tümör tipi ve çapı, lenf nodu metastazı, vasküler veya perinöral invazyon varlığı, nekroz mevcudiyeti ve tümör yerleşimi ile SSTR 2 ve SSTR 5 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmazken SSTR 5 ekspresyonu ile düşük Ki 67 yüzdesi arasında anlamlı ilişki mevcuttur ( $p=0.01$ ). Nakayama ve ark. (55) pankreatik NET'lerde RT-PCR ile yaptıkları çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde Ki 67 proliferatif aktivite indeksi yüksek olan olgularda SSTR 5 ekspresyonunun düşük oranda bulunduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca Yüce ve ark.'nın (71) hepatosellüler karsinomlu olgularda yaptıkları çalışmada Ki 67 yüzdesi ile SSTR 1 ekspresyonu arasında negatif korelasyon saptandığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar somatostatin analoglarının antiproliferatif etkisinin bulunduğunu destekler niteliktedir.

Çalışmamızda GEP NET'lerin klinikopatolojik özelliklerini, bu tümörlerdeki SSTR 2, SSTR 5 ekspresyonlarını ve bunlar arasındaki korelasyonu araştırdık, ancak tüm lokalizasyonlara ait olgumuzun bulunmayışı (kolon lokalizasyonunda olgumuz yoktu) ve bazı olguların sınırlı sayıda (yalnızca bir adet AD NEK tanılı olgu mevcuttu) bulunması çalışmamızın kısıtlanmasına neden olmuştur.

Sonuç olarak büyük ve referans merkezi olan kurumlarda dahi, GEP NET'lerin tüm yerleşim yerlerini ve tüm tiplerini içeren olgu serileri bulunmayabilir. Bu olumsuz durumu; koordine ve çok merkezli olarak yapılacak, geniş serilerden oluşan, tümör gruplarını daha spesifik olarak inceleyen ve rölatif olarak üniform analiz sağlayan, prospektif çalışmaların planlanması ile aşmanın mümkün olabileceği kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. Hamilton S, Aaltonen LA (eds). Pathology and genetics of tumours of the digestive system. WHO classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2000.
2. Turaga KK, Kvols LK. Recent progress in the understanding, diagnosis, and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. CA Cancer J Clin 2011;61:113-32.
3. Öberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumors--a condensed overview of diagnosis and treatment. Ann Oncol 1999;10(Suppl 2):3-8.
4. Ming SC, Goldman H (eds). Disorders of the endocrine system. Philadelphia: W.B.Saunders; 1992.
5. Modlin IM, Moss SF, Oberg K, et al. Gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumours: current diagnosis and management. Med J Aust 2010;193:46-52.
6. Zamora V, Cabanne A, Salanova R, et al. Immunohistochemical expression of somatostatin receptors in digestive endocrine tumours. Dig Liver Dis 2010;42:220-5.
7. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Lancet Oncol 2008; 9:61-72.
8. Çakaloğlu, Y (editör). Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörler. İstanbul: Medikal Yayıncılık; 2006.
9. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. Cancer 2008;113:2655-64.
10. Burnik SF. Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörlerde Klinikopatolojik Özellikler ve NFKB1 Gen Polimorfizminin Araştırılması (Uzmanlık Tezi). Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2008.
11. Tosun S. Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörlerde COX-2 Ekspresyonunun İmmunhistokimyasal Olarak Araştırılması, Klinik ve Histopatolojik Değişkenlerle Karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2005.
12. Massironi S, Sciola V, Peracchi M, et al. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. World J Gastroenterol 2008;14:5377-84.
13. Yıldız Ö. Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörlerde Klinik ve Patolojik Özellikler (Uzmanlık Tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2007.
14. Klöppel G, Anlauf M. Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005;19:507-17.

15. Janson ET, Sørbye H, Welin S, et al. Nordic Guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Acta Oncol* 2010;49:740-56.
16. Leotlela PD, Jauch A, Holtgreve-Grez H, et al. Genetics of neuroendocrine and carcinoid tumours. *Endocr Relat Cancer* 2003;10:437-450.
17. Toumpanakis CG, Caplin ME. Molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Gastroenterol* 2008;103:729-32.
18. Anlauf M, Garbrecht N, Bauersfeld J, et al. Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Virchows Arch* 2007;451(Suppl 1):29-38.
19. Öberg K. Genetics and molecular pathology of neuroendocrine gastrointestinal and pancreatic tumors (gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors). *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009;16:72-8.
20. Berković MC, Jokić M, Marout J, et al. IL-2 -330 T/G SNP and serum values-potential new tumor markers in neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas (GEP-NETs). *J Mol Med* 2010;88:423-9.
21. Klöppel G, Clemens A. The biological relevance of gastric neuroendocrine tumors. *Yale J Biol Med* 1996;69:69-74.
22. Klöppel G, Rindi G, Anlauf M, et al. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 2007;451(Suppl 1):9-27.
23. Klöppel G. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:15-31.
24. Klöppel G, Anlauf M. Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:507-17.
25. Grabowski P, Schönfelder J, Ahnert-Hilger G, et al. Expression of neuroendocrine markers: a signature of human undifferentiated carcinoma of the colon and rectum. *Virchows Arch* 2002;441:256-63.
26. Eriksson B, Öberg K. Neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Surg* 2000;87:129-31.
27. Caldarella A, Crocetti E, Paci E. Distribution, incidence, and prognosis in neuroendocrine tumors: A population based study from a cancer registry. *Pathol Oncol Res* 2011 (Epub ahead of print).
28. Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, et al. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Mod Pathol* 2010;23:824-33.
29. Capelli P, Martignoni G, Pedica F, et al. Endocrine neoplasms of the pancreas: pathologic and genetic features. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:350-64.

30. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. (eds). World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. Lyon: IARC Press; 2004.
31. Heymann MF, Joubert M, Nemeth J, et al. Prognostic and immunohistochemical validation of the capella classification of pancreatic neuroendocrine tumours: an analysis of 82 sporadic cases. *Histopathology* 2000;36:421-32.
32. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, et al. Functioning insulinoma-incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc* 1991;66:711-9.
33. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008;9:61-72.
34. Lamberts SW, Hofland LJ, Nobels FR. Neuroendocrine tumor markers. *Front Neuroendocrinol* 2001;22:309-39.
35. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004;25:458-511.
36. Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000;62 Suppl 1:33-8.
37. Sağlam S, Aykan F. Nöroendokrin tümörlerin tedavisi. *Endokrinolojide Diyalog* 2007;2:142-6.
38. Ardill JE, Eriksson B. The importance of the measurement of circulating markers in patients with neuroendocrine tumours of the pancreas and gut. *Endocr Relat Cancer* 2003;10:459-62.
39. Rindi G, Bordi C, La Rosa S, et al. Gastroenteropancreatic (neuro)endocrine neoplasms: the histology report. *Dig Liver Dis* 2011;43(Suppl 4):356-60.
40. Öberg K. Carcinoid Tumors: Current Concepts in Diagnosis and Treatment. *Oncologist* 1998;3:339-345.
41. Öberg K. Somatostatin – receptor mediated diagnosis and treatment in gastrointestinal neuroendocrine tumours (GEP-NET's). *Rocz Akad Med Białymst* 2005;50:62-8.
42. Kaltsas G, Korbonits M, Heintz E, et al. Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:895-902.
43. Adams S, Baum R, Rink T, et al. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med* 1998;25:79-83.
44. Chan JA, Kulke MH. New treatment options for patients with advanced neuroendocrine tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2011;12:136-48.
45. Öberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2001;12(Suppl 2):111-4.
46. Miederer M, Seidl S, Buck A, et al. Correlation of immunohistopathological expression of somatostatin receptor 2 with standardised uptake values in 68Ga-DOTATOC PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:48-52.



47. Oda Y, Tanaka Y, Naruse T, et al. Expression of somatostatin receptor and effects of somatostatin analog on pancreatic endocrine tumors. *Surg Today* 2002;32:690-4.
48. Papotti M, Bongiovanni M, Volante M, 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;440:461-75.
49. Reubi JC, Waser B, Cescato R, et al. Internalized somatostatin receptor subtype 2 in neuroendocrine tumors of octreotide-treated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2343-50.
50. Volante M, Brizzi MP, Faggiano A, et al. Somatostatin receptor type 2A immunohistochemistry in neuroendocrine tumors: a proposal of scoring system correlated with somatostatin receptor scintigraphy. *Mod Pathol* 2007;20:1172-82.
51. Bertherat J, Tenenbaum F, Perlemoine K, et al. Somatostatin receptors 2 and 5 are the major somatostatin receptors in insulinomas: an in vivo and in vitro study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5353-60.
52. Iida S, Miki Y, Ono K, et al. Novel classification based on immunohistochemistry combined with hierarchical clustering analysis in non-functioning neuroendocrine tumor patients. *Cancer Sci* 2010;101:2278-85.
53. Pisarek H, Pawlikowski M, Kunert-Radek J, et al. SSTR1 and SSTR5 subtypes are the dominant forms of somatostatin receptor in neuroendocrine tumors. *Folia Histochem Cytobiol* 2010;48:142-7.
54. Srirajaskanthan R, Watkins J, Marelli L, et al. Expression of somatostatin and dopamine 2 receptors in neuroendocrine tumours and the potential role for new biotherapies. *Neuroendocrinology* 2009;89:308-14.
55. Nakayama Y, Wada R, Yajima N, et al. Profiling of somatostatin receptor subtype expression by quantitative PCR and correlation with clinicopathological features in pancreatic endocrine tumors. *Pancreas* 2010;39:1147-54.
56. Yıldız O, Özgüroğlu M, Yanmaz T, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: 10-year experience in a single center. *Med Oncol* 2010;27:1050-6.
57. Pape UF, Berndt U, Müller-Nordhorn J, et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:1083-97.
58. O'Toole D, Saveanu A, Couvelard A, et al. The analysis of quantitative expression of somatostatin and dopamine receptors in gastro-entero-pancreatic tumours opens new therapeutic strategies. *Eur J Endocrinol* 2006;155:849-57.
59. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg* 2004;240:117-22.

60. İnce AT, Övünç O, Çelikel CA, et al. Cyclooxygenase-2 expression in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Hepatogastroenterology* 2007;54:1125-9.
61. Raggi CC, Cianchi F, Valanzano R, et al. Prognostic value of somatostatin receptor subtype 2 expression in colorectal cancer. *Regul Pept* 2005;132:23-6.
62. Bilen H, Akçay G, Akçay MN. Somatostatin reseptörleri ve fizyolojisi. *Endokrinolojide Diyalog* 2006;1:52-5.
63. Lamberts SW, van der Lely AJ, Hofland LJ. New somatostatin analogs: will they fulfil old promises? *Eur J Endocrinol* 2002;146:701-5.
64. Susini C, Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. *Ann Oncol* 2006;17:1733-42.
65. Jenkins SA, Kynaston HG, Davies ND, et al. Somatostatin analogs in oncology: a look to the future. *Chemotherapy* 2001;47(Suppl 2):162-96.
66. Koç AEU. Hepatosellüler Karsinomalı Hastalarda Somatostatin Reseptör 1 ve Somatostatin Reseptör 5 Ekspresyonunun İmmünohistokimyasal Yöntemlerle Saptanması (Uzmanlık tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2007.
67. Schulz S, Pauli SU, Schulz S, et al. *Clin Cancer Res* 2000;6:1865-74.
68. Morichetti D, Mazzucchelli R, Stramazzotti D, et al. Immunohistochemical expression of somatostatin receptor subtypes in prostate tissue from cystoprostatectomies with incidental prostate cancer. *BJU Int* 2010;106:1072-80.
69. Zatelli MC, Piccin D, Tagliati F, et al. Selective activation of somatostatin receptor subtypes differentially modulates secretion and viability in human medullary thyroid carcinoma primary cultures: potential clinical perspectives. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2218-24.
70. Kumar U, Grigorakis SI, Watt HL, et al. Somatostatin receptors in primary human breast cancer: quantitative analysis of mRNA for subtypes 1--5 and correlation with receptor protein expression and tumor pathology. *Breast Cancer Res Treat* 2005;92:175-86.
71. Yüce G, Nart D, Yüzer Y, et al. Hepatosellüler karsinomlarda somatostatin reseptör 1 ekspresyonu. *Ege Tıp Dergisi* 2006;45:115–120.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tezimin hazırlanması süresince yakın ilgi ve desteklerini esirgemeyen, mesleki tecrübe ve bilgilerinden her zaman yararlanma olanağı bulduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ömer YERCİ başta olmak üzere, Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Şahsine TOLUNAY, Prof. Dr. Sema ÖZUYSAL, Prof. Dr. Gülaydan FİLİZ, Doç. Dr. Ülviye YALÇINKAYA, Doç. Dr. Şaduman BALABAN ADIM, Doç. Dr. Elif Ülker AKYILDIZ, Yrd. Doç. Dr. Hülya ÖZTÜRK NAZLIOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Özlem SARAYDAROĞLU ve Uz. Dr. Berna AYTAÇ'a, tüm asistan arkadaşlarıma, beni daima destekleyen eşim, kızlarım, aileme ve Patoloji Anabilim Dalı'nda çalışan herkese teşekkür ederim.

Dr. İbrahim ŞEHİTOĞLU

## ÖZGEÇMİŞ

1972 yılında Balıkesir Susurluk'ta doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Susurluk'ta tamamladım. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 1999 yılında mezun oldum. 1999-2002 yılları arasında Bursa ili Keles ilçesi merkez Sağlık Ocağında pratisyen hekim olarak çalıştım. 2002-2007 yılları arasında Bursa İl Sağlık Müdürlüğünde görev yaptım. Nisan 2007'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nı kazanarak 30.07.2007 tarihinde uzmanlık eğitimime başladım. Halen bu bölümde eğitimime devam etmekteyim.