

Gastrointestinal Nöroendokrin Neoplazmalar

Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms

Canan Altay, Sefer Teymuroğlu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Nöroendokrin neoplazmalar (NEN), diffüz endokrin sistemden köken alan tümörlerdir ve en sık gastrointestinal sistem (GİS) yerleşimlidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflamasına göre NEN'ler; iyi diferansiye, kötü diferansiye ve karışık nöroendokrin-nöroendokrin olmayan neoplazmalar olmak üzere üç ana gruba ayrılır. GİS NEN'leri çeşitli biyolojik olarak aktif maddeleri sentezleyip salgılayarak özgün klinik sendromlara yol açabilir. Bu tümörler GİS'in herhangi bir segmentinde yerleşebilir; klinik seyir, prognoz ve metastaz riski tümörün lokalizasyonuna göre değişiklik gösterir. Bazı olgular ailesel sendromlarla (Multipl endokrin neoplazi tip 1, Nörofibromatozis tip 1) ilişkili olabilir. Tanı, lokalizasyon ve evrelemede ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografi-BT gibi görüntüleme yöntemleri kullanılır. Tedavi tümörün lokalizasyonu, boyutu, derecesi ve evresine göre şekillendirilir. Bu derlemede GİS NEN'lerinin radyolojik değerlendirilmesi ve bu bağlamda radyoloğun yönetim sürecindeki rolü ele alınmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nöroendokrin neoplazma, karsinoid tümör, gastrointestinal karsinoid, nöroendokrin karsinom, gastrinoma, görüntüleme

ABSTRACT

Neuroendocrine neoplasms (NENs) are tumors originating from the diffuse endocrine system, most commonly located in the gastrointestinal (GI) tract. According to the World Health Organization classification, NENs are categorized into three main groups: well-differentiated, poorly differentiated, and mixed neuroendocrine-non-NEN. GI NENs can synthesize and secrete various biologically active substances, leading to characteristic clinical syndromes. These tumors may arise in any segment of the GI tract, and their clinical course, prognosis, and metastatic potential vary depending on the tumor location. In some cases, they may be associated with hereditary syndromes such as multiple endocrine neoplasia type 1 and neurofibromatosis type 1. Imaging modalities including ultrasonography, computed tomography (CT), magnetic resonance imaging and positron emission tomography-CT are employed for diagnosis, localization, and staging. Treatment strategies are tailored according to the tumor's location, size, *grade*, and stage. This review focuses on the radiologic evaluation of GI NENs and emphasizes the role of the radiologist in their clinical management.

Keywords: Neuroendocrine neoplasm, carcinoid tumor, gastrointestinal carcinoid, neuroendocrine carcinoma, gastrinoma, imaging

ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Nöroendokrin tümörlerin sınıflaması ve radyolojik görüntüleme yöntemlerinde davranışı.
- Nöroendokrin tümörlerin gastrointestinal sistemde dağılım sıklığı.
- Nöroendokrin tümörlerin, tümörün yerleşim yerine göre tercih edilmesi gereken radyolojik görüntüleme yöntemi ve radyolojik bulguları.
- Nöroendokrin tümörlerde tedavi seçenekleri.



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Canan Altay, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: drcananaltay@gmail.com, canan.altay@deu.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-0417-7770

Geliş Tarihi/Received: 15.09.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 13.10.2025 **Epub:** 17.11.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 17.12.2025

Cite this article as: Altay C, Teymuroğlu S. Gastrointestinal neuroendocrine neoplasms. *Trd Sem.* 2025;13(3):397-416



Copyright© 2025 Yazar(lar). Türk Radyoloji Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.

Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

GİRİŞ

Nöroendokrin neoplazmalar (NEN), belirgin nöroendokrin farklılaşma gösteren epitelyal kaynaklı tümörlerdir. Bu tümörler, diffüz endokrin sistem hücrelerinden köken alır. NEN'ler hem nöral krest hem de endokrin hücre farklılaşma özellikleri sergiler ve çeşitli farmakolojik olarak aktif peptid ve aminleri sentezleyip salgılayabilirler [1, 2]. Bu özellikleri sayesinde, salgıladıkları hormonlara bağlı olarak gelişen klinik sendromlar diğer lezyonlardan ayırt edilmelerine yardımcı olur. Ayrıca nöroendokrin belirteçlere karşı gösterdikleri immünreaktivite, immünohistokimya ve fonksiyonel görüntüleme teknikleri tanımlarını kolaylaştırır [2, 3].

NEN'ler, vücudun nöroendokrin sistemi bulunan herhangi bir bölgesinde gelişebilir ancak en sık görüldüğü yer gastrointestinal sistemdir (GIS) (%67). Bu bölgeyi sırasıyla trakeobronşiyal sistem (%25) ve pankreas izler [4]. GIS içinde ise en sık yerleşim yerleri literatürde, sıkkık sırası ile; rektum (%34), ince bağırsak (%26), mide (%12), kolon (%8), duodenum (%8), çekum (%6) ve apendiks (%6) olarak bildirilmiştir [5].

Embriyolojik gelişim temel alınarak GIS NEN'leri şu şekilde sınıflandırılır:

- Ön bağırsak (*foregut*): mide, duodenum, pankreas, trakeobronşiyal ağaç
- Orta bağırsak (*midgut*): jejunum, ileum, çekum, apendiks, çıkan kolon
- Son bağırsak (*hindgut*): transvers kolon, inen kolon, rektum

Bu tümörler topluca gastroenteropankreatik (GEP)-NEN olarak adlandırılır.

GIS NEN'lerin Sınıflandırılması ve Adlandırılması

2019 Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması, GEP-NEN isimlendirmesinde temel olarak histopatolojik özellikleri esas alır. Bu sınıflamada başlıca dikkate alınan kriterler şunlardır: tümörün diferansiyasyon düzeyi, mitotik aktivite ve Ki-67 proliferasyon indeksi [6, 7].

NEN'ler üç ana gruba ayrılır

- İyi diferansiyasyon NEN'ler
- Kötü diferansiyasyon NEN'ler [nöroendokrin karsinom (NEK)]
- Mikst tip nöroendokrin-nöroendokrin olmayan neoplazmalar (MiNEN)

İyi diferansiyasyon NEN'ler, tümör derecesine (evre) göre üç alt gruba ayrılır

- Evre 1 (G1): Mitotik oran $<2/2 \text{ mm}^2$, Ki-67 indeksi $<3\%$
- Evre 2 (G2): Mitotik oran $2-20/2 \text{ mm}^2$, Ki-67 indeksi $3-20\%$
- Evre 3 (G3): Mitotik oran $>20/2 \text{ mm}^2$, Ki-67 indeksi $>20\%$

Mitotik oran, 2 mm^2 'lik alanda sayılan mitoz sayısını ifade ederken; Ki-67 proliferasyon indeksi, en yüksek boyanma gösteren alanda en az 500 hücrenin sayılmasıyla hesaplanır.

Kötü diferansiyasyon NEN'ler, Ki-67 proliferasyon indeksi $\geq 20\%$ 'nin üzerinde ve mitotik aktivite 10 büyük büyütme alanında 20'nin üzerinde olan tümörlerdir. Bu tümörler, NEK olarak da adlandırılır ve küçük hücreli ve büyük hücreli olmak üzere iki alt tipe ayrılır. Tanım gereği, bu tümörlerin nöroendokrin komponenti tümörün en az 30% 'unu oluşturmaktadır [7].

MiNEN, farklı histolojik kökenli hücrelerden oluşur

MiNEN'lerde hem nöroendokrin hem de nöroendokrin olmayan komponentin her biri tümörün en az 30% 'unu oluşturmaktadır [8].

G3 tümörler, prognostik açıdan iyi diferansiyasyon (G1-G2) ve kötü diferansiyasyon tümörler arasında ara bir grup olarak değerlendirilir. Ancak son yıllarda, iyi diferansiyasyon olup yüksek proliferatif aktiviteye sahip G3 NEN'ler de tanımlanmış ve bu alt grup klinik anlamda giderek önem kazanmaya başlamıştır [9, 10].

Klinik sınıflamaya göre NEN'ler ikiye ayrılır

- Fonksiyonel NEN'ler: Hormon üreterek spesifik klinik sendromlara neden olurlar.

- Fonksiyonel olmayan NEN'ler: Hormon salgılamazlar veya salgıladıkları hormonlar klinik belirti oluşturmaz.

Fonksiyonel tümörlerde klinik tabloya neden olan hormonlar arasında serotonin, gastrin, insülin, glukagon, somatostatin ve vazoaaktif intestinal peptid (VIP) sayılabilir.

Fonksiyonel olmayan tümörler sıklıkla geç evrede, metastaz yaptıktan sonra tanı alır ve bu grup özellikle multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN-1) sendromuyla ilişkilidir [11].

KLİNİK BULGULAR

Nöroendokrin neoplazmaların klinik belirtileri, tümörün lokal invazyonuna, uzak metastaz varlığına veya biyolojik olarak aktif hormon üretimine bağlı olarak değişkenlik

gösterir. Klinik tablo büyük ölçüde tümörün yerleşim yeri, büyüklüğü ve fonksiyonel durumuna göre şekillenir.

Karsinoid sendrom: İyi diferansiye GIS NEN'li hastaların yaklaşık %40'ında görülür. Serotonin ve diğer vazodilatör maddelerin aşırı salınımına bağlı gelişen bu sendrom;

- Yüzde ani kızarma (*flushing*)
- Diyare
- Bronkospazm

gibi semptomlarla karakterizedir [4].

İnce bağırsak yerleşimli NEN'lerde, serotonin karaciğerde metabolize edildiğinden sistemik etkiler genellikle görülmez. Ancak karaciğer metastazı mevcutsa, hormonlar sistemik dolaşıma geçerek karsinoid sendroma neden olabilir.

Karsinoid sendromun uzun vadeli komplikasyonları arasında şunlar yer alır

- Kardiyak kapak hastalıkları (özellikle sağ kalp kapaklarında fibrozis)
- Mezenterik fibrozis
- Niasin (vitamin B3) eksikliğine bağlı pellegra (demans, ishal, dermatit)
- Triptofan eksikliği sonucu ortaya çıkan nöropsikiyatrik semptomlar [12, 13]

Karsinoid kriz: Biyolojik aktif aminlerin aniden ve yüksek miktarda salınımı sonucu ortaya çıkan, hızlı gelişen ve yaşamı tehdit eden hemodinamik instabilite durumudur. Cerrahi, endoskopik işlem veya anestezi gibi tetikleyici olaylarla ilişkili olabilir. Oktreotid, bu tür hastalarda hem profilaktik hem de tedavi edici amaçla kullanılabilir [14].

Genetik Sendromlarla İlişkili NEN'ler

Gastrointestinal sistem NEN'lerinin bazı kalıtsal hastalıklarla birlikte görülebileceği bilinmektedir:

- MEN-1: Gastrinomaların yaklaşık %25'i, mide kaynaklı karsinoid tümörlerin %1-10'u bu sendromla ilişkilidir.
- Von Hippel-Lindau Sendromu: Sıklıkla çoklu fonksiyonel olmayan pankreatik NEN'ler ile ilişkilidir.
- Nörofibromatozis Tip 1: Duodenal ve periampuller yerleşimli NEN'lerle birlikte görülebilir [4].

ENDOSKOPI VE LABORATUVAR BİYOMARKERLERİ

Gastrointestinal sistem NEN'lerinin tanısında endoskopik inceleme, özellikle mide, duodenum, kolon ve rektum yerleşimli lezyonlar açısından kritik öneme sahiptir [15]. Ancak ince bağırsak kaynaklı NEN'lerde konvansiyonel endoskopik yöntemlerin erişimi sınırlıdır. Bu durumda çift balon enteroskopi ve kapsül endoskopi gibi ileri teknikler fayda sağlayabilir.

Endoskopik Görüntüleme

Nöroendokrin neoplazma'lar endoskopide tek ya da çok sayıda, submukozal yerleşimli nodüler veya polipoid lezyonlar olarak izlenebilir. Lezyonlar üzerinde ülserasyon, mukozal kanama ve intestinal striktür gözlemlenebilir. Fonksiyonel tümör varlığında (örneğin gastrinoma), mukozada atrofi ya da hipertrofi gibi ikincil değişiklikler de endoskopik olarak değerlendirilebilir [15].

Endoskopik Ultrasonografi

Gastrointestinal sistem NEN'lerinin preoperatif lokal evrelemesi, tümör invazyon derinliğinin belirlenmesi, lenf nodu tutulumunun saptanması ve biyopsi alınması açısından önemli bir görüntüleme yöntemidir [16-19].

Yüksek çözünürlüklü görüntü sağlayan endoskopik ultrasonografi (EUS), özellikle diğer yöntemlerle saptanamayan küçük NEN'lerin lokalizasyonunda oldukça etkilidir. Ancak EUS operatör bağımlı bir yöntemdir ve yalnızca lokal alanı değerlendirebilir.

- Duodenal lezyonlar için EUS duyarlılığı: %45-60
- Pankreatik NEN'ler için EUS duyarlılığı: %95 ve üzeri (oldukça yüksek) [4, 20].

Intraoperatif Ultrasonografi

Cerrahi sırasında, özellikle karaciğerdeki küçük ve çok odaklı metastazların tespitinde etkin bir yöntemdir [19]. Radyolojinin bu konudaki rolü oldukça değerlidir.

Laboratuvar Biyomarkerleri

Nöroendokrin tümörlerin tanısında, hastalığın takibinde ve tedaviye yanıt değerlendirmesinde çeşitli biyomarkerlerden yararlanılır.

5-Hidroksiindolasetik Asit

Serotonin karaciğerdeki metabolitidir. Yirmi dört saatlik idrar örneğinde değerlendirilir.

- Tanısal duyarlılık: %73
- Özgüllük: %100

Karsinoid sendrom düşünülen olgularda tercih edilen ilk biyokimyasal testtir [16].

Kromogranin A

Nöroendokrin hücrelerden salınan glikoprotein yapıdaki bir biyomoleküldür.

- Duyarlılık: %60-100 arasında değişken
- Özgüllük: düşüktür (%10-35)

Proton pompa inhibitörleri (PPI) kullanımı, böbrek yetmezliği, enflamatuvar bağırsak hastalıkları ve bazı maligniteler kromogranin A (CgA) düzeylerini yanlış pozitif şekilde artırabilir. Bu nedenle özellikle kolorektal NEN'lerde sınırlı tanısal değer taşır [17].

Pankreastatin

Kromogranin A'nın parçalanma ürünüdür ve bazı çalışmalarda daha özgül bir tümör belirteci olduğu gösterilmiştir. Ancak halen araştırma aşamasındadır ve rutin klinik kullanımda yerini tam olarak almamıştır [18].

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Nöroendokrin neoplazmaların tanısı, tümörün anatomik lokalizasyonu ve evrelemesi için kullanılan görüntüleme teknikleri, morfolojik ve fonksiyonel olmak üzere iki ana gruba ayrılır.

Morfolojik Görüntüleme

Anatomik yapıyı gösteren ve tümörün yerleşim, boyut, invazyon ve metastaz varlığını değerlendiren kesitsel görüntüleme yöntemleri şunlardır:

- Ultrasonografi (USG)
- Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT)
- Kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme

Bu teknikler, hastalığın tanısı ve tedavisinin planlanmasında temel araçlardır [4].

Fonksiyonel Görüntüleme

Tümörün biyolojik davranışını değerlendirmeye, evrelemede ve morfolojik yöntemlerle saptanamayan odakların tespitine yönelik nükleer tıp temelli görüntüleme yöntemlerini içerir. Başlıcaları:

- Somatostatin reseptör sintigrafisi (SRS)
- Flor-18 florodeoksiglukoz (^{18}F -FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET)
- ^{68}Ga -Galyum (^{68}Ga) DOTA-peptit PET

Bu yöntemler, özellikle tümör reseptör ekspresyonunu hedef alır ve morfolojik görüntülemenin tamamlayıcısıdır [4].

Ultrasonografi

Transabdominal USG, GİS NEN'lerinin tanısında, spesifik olmayan karın şikayetleri nedeniyle sıklıkla kullanılan ilk tarama yöntemidir. Özellikle pankreatik NEN'lerin değerlendirilmesinde yüksek radyolojik doğruluk sağlar [19].

Lezyonlar, GİS duvarından kaynaklanan hipoeoik alanlar şeklinde veya çevresinde hiperekoik halka bulunan nodüller olarak gözlemlenebilir. Karaciğerdeki metastazlar genellikle değişken boyutlarda, hipoeoik halo çevresinde ekojenik özellikler taşır. Ayrıca primer tümörün lokalizasyonuna bağlı olarak mezenterik, periportal ve peripankreatik lenfadenopatiler görülebilir. Bu lezyonlar renkli Doppler USG'de artmış vaskülarite gösterebilir.

Transabdominal USG'nin nöroendokrin tümörleri saptama duyarlılığı, tümörün yerleşim bölgesine göre değişkenlik gösterir; genel olarak %13-27 arasında iken, karaciğer metastazlarının tespitinde duyarlılık %85-90 civarındadır [19].

Endoskopik Ultrasonografi

Endoskopik ultrasonografi, üst GİS ve kolorektal NEN'lerin kesin lokalizasyonu, detaylı morfolojik tanımlanması, doku örneklemesi ve lokal evrelemede kritik bir yöntemdir [19].

Yüksek çözünürlüğü sayesinde, diğer görüntüleme yöntemleriyle saptanamayan küçük tümörlerin belirlenmesinde EUS'nin duyarlılığı oldukça yüksektir. Ancak operatör bağımlılığı ve sınırlı görüntüleme alanı nedeniyle sadece lokal bölgeyi değerlendirebilir.

- Duodenal lezyonların tespitinde EUS duyarlılığı %45-60 arasında değişirken,
- Pankreatik lezyonlarda duyarlılık çok daha yüksektir [4, 20].

Intraoperatif Ultrasonografi

Cerrahi sırasında kullanılan intraoperatif ultrasonografi, küçük ve multifokal karaciğer metastazlarının saptanmasında faydalıdır [19].

Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi, GİS NEN'lerinin tanı ve evrelemede temel görüntüleme yöntemlerinden biridir. **Tümörün saptanma duyarlılığı, büyük ölçüde kullanılan protokolün uygunluğuna bağlıdır [4]. Şüpheli NEN olgularında, IV kontrastlı dinamik çok fazlı BT protokolü uygulandığında tanısız duyarlılık yüksektir.**

NEN'ler, kontrastsız abdomen BT'de genellikle izodens ya da hafif hiperdens görünümündedir ve saptanması zordur. Özellikle NEK'lerde kalsifikasyonlar gözlenebilir [20].

Tümörler, yüksek vaskülarite özellikleri nedeniyle özellikle erken arteriyel fazda belirgin kontrast tutulumu gösterir ve çoğunlukla hipervasküler boyanma paterni sergiler.

Küçük tümörler (<3 cm) homojen kontrastlanırken daha büyük lezyonlarda nekroz ve kistik dejenerasyon nedeniyle heterojen kontrastlanma izlenir [20].

Metastazlar da genellikle hipervasküler olup bazen yalnızca arteriyel fazda saptanabilir. Bu nedenle karaciğer görüntülemesinde özellikle geç arteriyel fazın değerlendirilmesi önerilir. **Portal venöz faz ise, tümörün çevre organ ve damarlarla olan ilişkisini değerlendirmek için önem taşır, lezyonlar bu fazda izodens olarak izlenmektedir. Kesin tanı için çok fazlı BT protokolü uygulanması gereklidir.**

İnce Kesitli Multidetektör Bilgisayarlı Tomografi

İnce kesitli görüntüleme ve uygun negatif oral kontrast ajanları kullanılarak bağırsakların optimum distansiyonu sağlanır. Bu sayede küçük mukozal lezyonların tespit oranı önemli ölçüde artar [21].

Kamaoui ve arkadaşlarının [22] çalışmasında, BT enteroklizisinin ince bağırsak NEN'lerini %100 duyarlılık ve %96 özgüllükte saptadığı gösterilmiştir.

Çift Enerjili Bilgisayarlı Tomografi

Çift enerjili BT, ince bağırsak NEN'lerinin kontrastını artırarak tespit oranını yükseltebilir. 55 keV sanal monokromatik görüntüler ve iyot üst üste bindirme (*overlay*) teknikleri, lezyonların daha belirgin hale gelmesini sağlar [23].

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme, uzun tarama süreleri ve hareket artefaktlarına duyarlılığı nedeniyle GİS NEN'lerinin değerlendirilmesinde BT'ye göre daha az tercih edilmektedir.

Optimal MRG protokolü, geleneksel T1 ve T2 ağırlıklı sekansların yanı sıra, nötr oral kontrast sonrası dinamik kontrastlı görüntülemeyi içerir [24].

Manyetik Rezonans Enterografi

İnce bağırsak NEN'lerinin tanısında BT enterografinin radyasyonsuz alternatifi olarak kullanılabilir. Ancak zaman alıcı, maliyetli olması ve artefaktlara daha yatkın olması nedeniyle sınırlı kullanımı vardır, küçük mukozal lezyonların gözden kaçırılabilmesi unutulmamalıdır [4].

Dinamik kontrastlı MRG, BT'nin dinamik protokolüne benzer kontrastlanma paterni sergiler ve NEN'lerin saptanmasında oldukça doğru sonuçlar verir.

Sinyal Özellikleri

NEN'ler genellikle;

- T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens
- T2 ağırlıklı görüntülerde ise hiperintens olarak izlenir.

Ancak mezenterik desmoplazi varlığında sinyal karakteristikleri değişkenlik gösterebilir. Dinamik MRG'de kontrastlanma paterni dinamik BT'ye benzer özellikler taşır [4].

Manyetik Rezonans Görüntüleme'nin Avantajları

Bilgisayarlı tomografide saptanamayan veya şüpheli lezyonların (hem primer hem metastatik) tespitinde ek avantaj sağlar.

Manyetik rezonans enterografinin, 10 mm'den büyük ince bağırsak NEN'lerinde duyarlılığı %94 olarak bildirilmiştir [25].

Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

Nöroendokrin tümörler yüksek hücresellik nedeniyle diffüzyon kısıtlanması gösterir. Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), özellikle kistik veya hipovasküler atipik NEN'lerin solid karakterini doğrulamada yardımcı olabilir.

Ayrıca DAG karaciğer metastazları ile hemanjiomları (ikisi de T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens) ayırt etmekte faydalıdır, metastazlarda çoğunlukla diffüzyon kısıtlanması saptanır [4, 26].

Fonksiyonel Görüntüleme

Fonksiyonel görüntüleme (nükleer tıp görüntülemesi), GİS NEN'lerinin yönetiminde morfolojik görüntülemeye tamamlayıcı olarak kullanılır. Bu yöntemler tümörün biyolojik aktivitesi ve fizyolojik durumu hakkında bilgi sağlar ve özellikle 1 cm'den büyük, fonksiyonel neoplazmaların lokalizasyonunda kritik öneme sahiptir. Ayrıca bazı konvansiyonel görüntüleme teknikleriyle görülemeyen tümörlerin tespitinde oldukça değerlidir [4].

Fonksiyonel görüntüleme teknikleri, sintigrafi veya PET tabanlı olabilir. PET, daha yüksek mekânsal çözünürlük ve hızlı görüntü

alma avantajı sunar. Kullanılan radyofarmasötik analoglar ise NEN hücreleri tarafından eksprese edilen reseptörlere veya üretilen metabolitlere yöneliktir. Başlıca kullanılan analoglar; somatostatin, guanidin [¹²³I] -etiketli noradrenalin analogu metaiyodobenzilguanidin ve glukoz (¹⁸F-FDG PET) bazlıdır.

Somatostatin Reseptör Sintigrafisi

Nöroendokrin tümörlerde somatostatin reseptörlerinin aşırı ekspresyonu yaygın olup özellikle iyi diferansiye NEN'lerin yaklaşık %80-100'ünde tip 2 somatostatin reseptörleri ifade edilir [27, 28].

Somatostatin reseptör sintigrafisi, ¹¹¹In- etiketli oktreotid kullanılarak yapılır ve günümüzde iyi diferansiye G1 ile G2 NEN'lerin tespiti ve lokalizasyonunda altın standart kabul edilir. Yaklaşık %80 duyarlılığa sahiptir [29].

68-Galyum-DOTATATE ve Benzeri Pozitron Emisyon Tomografisi Yöntemleri

Somatostatin analoglarıyla işaretlenmiş (⁶⁸Ga-DOTANOC, ⁶⁸Ga-DOTATOC, ⁶⁸Ga-DOTATATE) PET yöntemleri, giderek yaygınlaşmakta ve klinikte tercih edilmektedir [30].

⁶⁸Ga-DOTATATE PET-BT, yüksek doğruluğu nedeniyle şüpheli NEN olgularında birinci basamak görüntüleme yöntemi olabilir. GEP NEN'lerin değerlendirilmesinde %93 duyarlılık ve %95 özgüllük sağlamaktadır [31].

Bu yöntem metastatik NEN'lerde primer tümör lokalizasyonu, cerrahi öncesi metastazların tespiti ve oktreotid tedavisinden fayda görece hastaların seçimi için önemlidir. Ayrıca diğer sintigrafi yöntemlerine kıyasla hedef-arka plan kontrastı çok yüksektir ve subsantimetrik lezyonları saptayabilir [31].

Karaciğer metastazlarının tespitinde ⁶⁸Ga-DOTANOC PET-CT (%93.5 duyarlılık), ⁶⁸Ga-DOTATATE PET-BT'den (%85.5 duyarlılık) biraz daha üstündür [32].

Metaiyodobenzilguanidin Sintigrafisi

Metaiyodobenzilguanidin, norepinefrin analogudur ve NEN hücreleri tarafından alınarak metabolize edilir. Ancak GIS NEN'lerinde genel duyarlılığı SRS'ye kıyasla daha düşüktür (yaklaşık %50) [31].

Flor-18 Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi

Flor-18 florodeoksiglukoz PET, özellikle yavaş büyüyen, düşük proliferasyon indeksli G1 ve G2 NEN'lerde düşük duyarlılığa sahiptir. Ancak yüksek dereceli NEN'lerde ve somatostatin reseptörü negatif olgularda tanı ve evrelemede faydalıdır [31].

Yeni Teknikler ve Hibrit Görüntüleme

Fonksiyonel (Sintigrafi/PET) ve anatomik (BT/MRG) görüntülemenin birleştirildiği hibrit yöntemler, daha yüksek uzaysal çözünürlük ve somatostatin reseptör duyarlılığı sağlar. Bu teknikler, SRS-tek foton emisyonlu BT'nin yerini alarak giderek daha yaygın kullanıma girmekte ve hastalar için daha konforlu, görüntüleme süresini 1-3 saate kadar azaltmaktadır [30, 31].

Flor-18 Florodeoksiglukoz -3,4-Dihidroksifenilalanin Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi

Flor-18-3,4-dihidroksifenilalanin PET/BT, dopamin ortak salınımına dayanan bir yöntem olup, gastrointestinal NEN'lerin tespitinde %98 duyarlılığa sahiptir [33].

TANI

Fonksiyonel NEN tanısı esas olarak klinik ve biyokimyasal bulgulara dayanır. Serum CgA seviyesi, GEP NEN'lerin %60-80'inde yükselir ancak spesifik değildir ve NEN alt tiplerinin ayırımında yardımcı olmaz [34]. Serum CgA düzeyleri tümör yükü ve histolojik diferansiyasyon derecesi ile korelasyon gösterir, büyük ve iyi diferansiye tümörlerde daha yüksek değerler saptanır.

Endoskopik ya da bazen perkütan yolla elde edilen doku örneğinin histopatolojik olarak incelenmesi ve nöroendokrin belirteçlere karşı gösterdiği immünohistokimyasal pozitiflik, NEN'lerin tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. En sık eksprese edilen tümör belirteçleri CgA, sinaptofizin, nöron-spesifik enolaz ve sinaptik proteindir [35, 36].

Görüntüleme yöntemleri, kontrastlanma özelliklerine dayanarak NEN tanısını destekleyebilir ancak kesin tanı koydurmaz. Çoğu fonksiyonel olmayan NEN, genellikle rastlantısal olarak veya bası semptomları nedeniyle yapılan görüntülemelerde ilk kez teşhis edilir [4].

YERLEŞİME ÖZGÜ GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİ

Gastrik Nöroendokrin Neoplazma

Mide karsinoidleri, tüm GIS NEN'lerinin yaklaşık %12'sini oluşturur [5]. Bu tümörlerin çoğu asemptomatiktir ve endoskopi sırasında rastlantısal olarak saptanır. Patogenezlerine göre dört alt tipe (Tip 1-4) ayrılırlar [37, 38].

- Tip 1: En sık (%80 civarı) olup otoimmün kronik atrofik gastrit ile ilişkilidir. Genellikle asemptomatik, mide korpus ve fundusunda çoklu küçük (<2 cm) submukozal lezyonlar şeklinde endoskopide görülür. Sıklıkla lokalize kalır, bölgesel lenf nodu metastazı nadiren (%~5) görülür [39].

- Tip 2: Genellikle multiple endokrin neoplazi tipi 1 (MEN-1) ile ilişkilidir ve *Zollinger-Ellison* sendromuna yol açar. Tip 1'e benzer şekilde multifokal, küçük (<2 cm) lezyonlardır. Ancak Tip 2 daha agresiftir ve metastaz oranı %10-30 arasındadır [38].
- Tip 3: Sporadiktir ve genellikle mide fundus ve gövdesinde tekil, büyük (>2 cm) kitle şeklinde görülür. Malignite potansiyeli en yüksek olan tiptir, lokal invazyon ve uzak metastaz riski yüksektir. Endokrin spesifik belirtiler genellikle yoktur [38, 39].
- Tip 4: Kötü diferansiye olup mide kansinomunu taklit eder ve kötü prognoz ile ilişkilidir [37].

Karsinoid sendrom, mide NEN'lerinde ince bağırsak NEN'lerine kıyasla nadirdir çünkü az sayıda tümör serotonin salgılar. Tip 1 ve 2 tümörler, enterokromafin hücre hiperplazisi nedeniyle serum gastrin düzeylerinde yükselme ile ilişkilidir; Tip 3 ve 4 ise normal gastrin seviyelerine sahiptir [37].

Görüntüleme histolojik diferansiyasyon derecesine bağlı olarak farklı morfolojik paternler gözlenir [38]. Erken iyi diferansiye lezyonlar nodül veya polip (sesil ya da pedinküllü) şeklindedir. BT veya MRG'de Tip 1 ve 2 lezyonlar mide duvarına sınırlı, fokal kontrastlanan lezyonlar olarak görünür ve lümeneye doğru protrüde olurlar (Resim 1). Tip 2'de ayrıca mide mukozal kıvrımlarında yaygın kalınlaşma ve artmış kontrastlanma eşlik edebilir.

Tip 3 mide NEN'leri, genellikle büyük kitleler şeklinde izlenir; sıklıkla merkezinde nekroz bulunur ve komşu organlara invazyon, lenf nodu ve karaciğer metastazları ile birlikte seyreder. Tip 4 veya kötü diferansiye NEN'ler ise büyük ülseratif kitleler veya yaygın infiltratif duvar kalınlaşması şeklindedir ve mide adenokarsinomundan ayırt edilemez. Lokal invazyon, lenfadenopati ve metastaz riski kötü diferansiye NEN'lerde daha yüksektir [38, 39].

Tip 1 ve 2 mide NEN'in ayırıcı tanısında polipler ve metastazlar düşünülürken, Tip 3 ve 4 için adenokarsinom, lenfoma ve gastrointestinal stromal tümör akla gelmelidir [40, 41].

Gastrik NEN'lerde, lokalize hastalıkta 5 yıllık sağkalım oranı %73, bölgesel yayılımda %65, metastatik hastalıkta ise %25 olarak bildirilmiştir [5].

Duodenal Nöroendokrin Neoplazma

Duodenal NEN'ler nadirdir ve GİS NEN'lerinin yaklaşık %2-3'ünü oluşturur [5]. Histolojik olarak G-hücre, D-hücre, fonksiyonel olmayan tümörler, gangliositik paragangliomlar veya kötü diferansiye ampuller karsinomlar şeklinde sınıflanabilir [41].

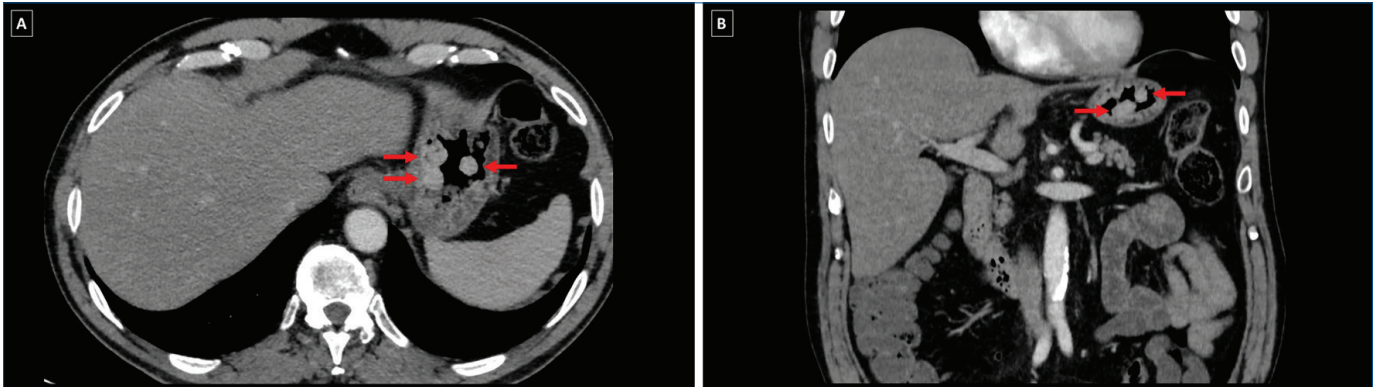
G-hücre veya gastrin hücresi tümörleri en yaygın alt tiptir. Tüm histolojik tiplerde MEN-1 ile ilişki yüksektir; gastrinoma en sık ilişkilendirilen alt tiptir. MEN-1'de duodenal gastrinomalar genellikle multiple, küçük (<1 cm) ve proksimal duodenumda lokalizedir [42].

Bu sendromda gastrinomanın, küçük ve mukozaya/submukozaya sınırlı olsa bile lenfatik yayılım riski yüksektir ve hepatik metastazlardan önce gerçekleşir. **Sporadik gastrinoma genellikle tekildir ve çoğunlukla (%85) gastrinoma üçgeninde (duodenumun ikinci bölümünü kapsayan bölgede) yer alır [41].**

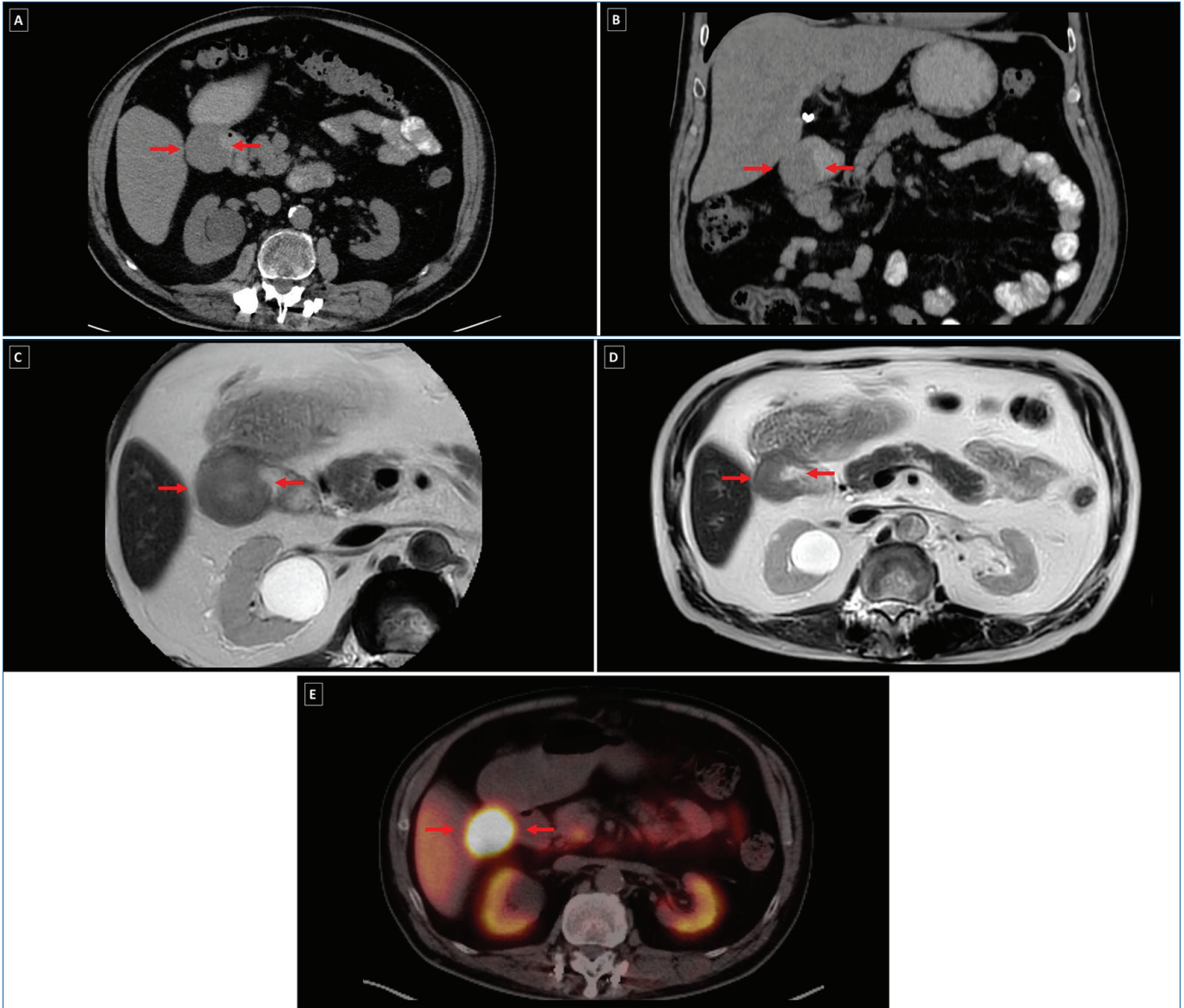
Nörofibromatozis tip 1, periampuller bölgede başlayan D-hücre tümörleri veya somatostatinoma ile ilişkilendirilebilir. Somatostatinoma obstrüktif sarılık veya pankreatit tablosuyla kendini gösterebilir.

Bilgisayarlı tomografi veya MRG'de duodenal NEN'ler, intraluminal polipler veya intramural kitleler olarak, yoğun kontrast tutan ya da çevresel duodenal duvar kalınlaşması şeklinde görülür (Resim 2) [41]. Görüntüleme farklı duodenal NEN alt tiplerinin ayırımına yardımcı olmaz. Ayırıcı tanıda duodenal adenom ve adenokarsinom düşünülmelidir.

Duodenal karsinoid için lokalize hastalıkta 5 yıllık sağkalım %68, bölgesel yayılımda %55, metastatik hastalıkta ise %46'dır [5].



Resim 1. Elli yedi yaş erkek hastada 4 kontrastlı arteriyel faz abdomen bilgisayarlı tomografi (A) ve koronal reformat görüntülerde (B) midede çok sayıda polipoid yapıda tip I iyi diferansiye nöroendokrin tümör (kırmızı oklar).



Resim 2. Yetmiş bir yaş erkek hastada kontrastsız abdomen BT (A) ve koronal reformat görüntülerde (B) duodenum 1. ve 2. segment düzeyinde, ağırlıklı olarak duodenum lateral duvarda yerleşimli, homojen iç yapıda iyi diferansiye nöroendokrin tümör (kırmızı oklar). Duodenum kaynaklı kitle mide pasajında daralmaya sebep olmaktadır. MRCP incelemeye ait yüksek rezolüsyonlu T2AG (C) ve TSE T2AG (D) görüntülerde kitlenin *medialinde* mikrokistik odaklar izlenmektedir ve kitle ağırlıklı olarak duodenum duvarı ile izointens sinyaldedir. Ga^{68} DOTATATE PET-BT incelemede (E) kitle diffüz tarıda yüksek metabolik aktivite (SUV_{max} : 12.9) göstermektedir.

BT, bilgisayarlı tomografi; MRCP, manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi; T2AG, T2 ağırlıklı görüntü; TSE, turbo spin-echo; PET-BT, pozitron emisyon tomografi - bilgisayarlı tomografi; Ga^{68} DOTATATE, Galyum-68 DOTATATE (DOTA-[Tyr3]-octreotate); SUV_{max} , maksimum standardize tutulum değeri.

Jejunum ve İleum

Distal ileum, GİS NEN'lerinin en sık görüldüğü bölge olup tüm olguların yaklaşık %30'unu oluşturur [5]. Olguların %40'ına kadar çoklu lezyon olabilir [43]. Diğer GİS bölgelerine kıyasla, NEN adenokarsinomdan sonra en sık görülen ince bağırsak malignitesidir.

Olguların yaklaşık %40'ı spesifik olmayan abdominal ağrı ile başvurur. Dörtte birinde aralıklı ince bağırsak obstrüksiyonu görülebilir [44]. Ağrı, invajinasyon, bağırsak obstrüksiyonu, tümörün kitle etkisi veya mezenterik iskemiye bağlı olabilir [4, 44].

Karaciğer metastazı olan lezyonlar karsinoid sendrom ile prezente olabilir. Boyutlarına bağlı olarak, ince bağırsak NEN'leri görüntülemeye genellikle fokal kontrastlanan submukozal nodül veya polipoid kitle olarak izlenir (Resim 3). Bazen invajinasyonla ilişkili olabilirler.

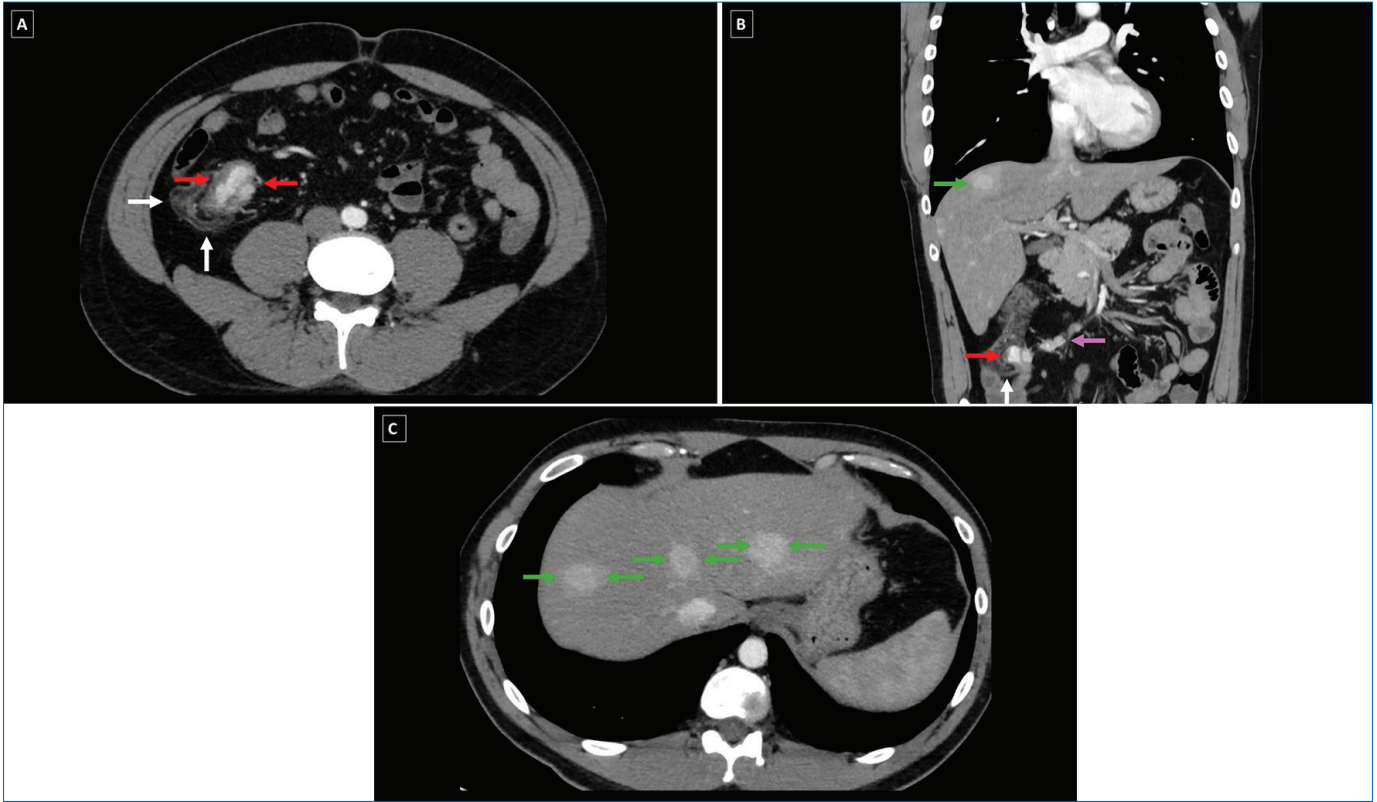
Büyük tümörlerde, duvar transgresyonu ile birlikte seroza ve mezenter invazyonu görülebilir; bu durum salınan vazoaktif

aminler nedeniyle desmoplaziye yol açar [45]. Sonuçta mezenterik çizgilenme, kalınlaşma ve fibrozis gelişir, bu fibrotik kitleler sıklıkla kalsifikasyon (%70 civarı) ve çevresel lenfadenopati ile birlikte olabilir (Resim 4) [4].

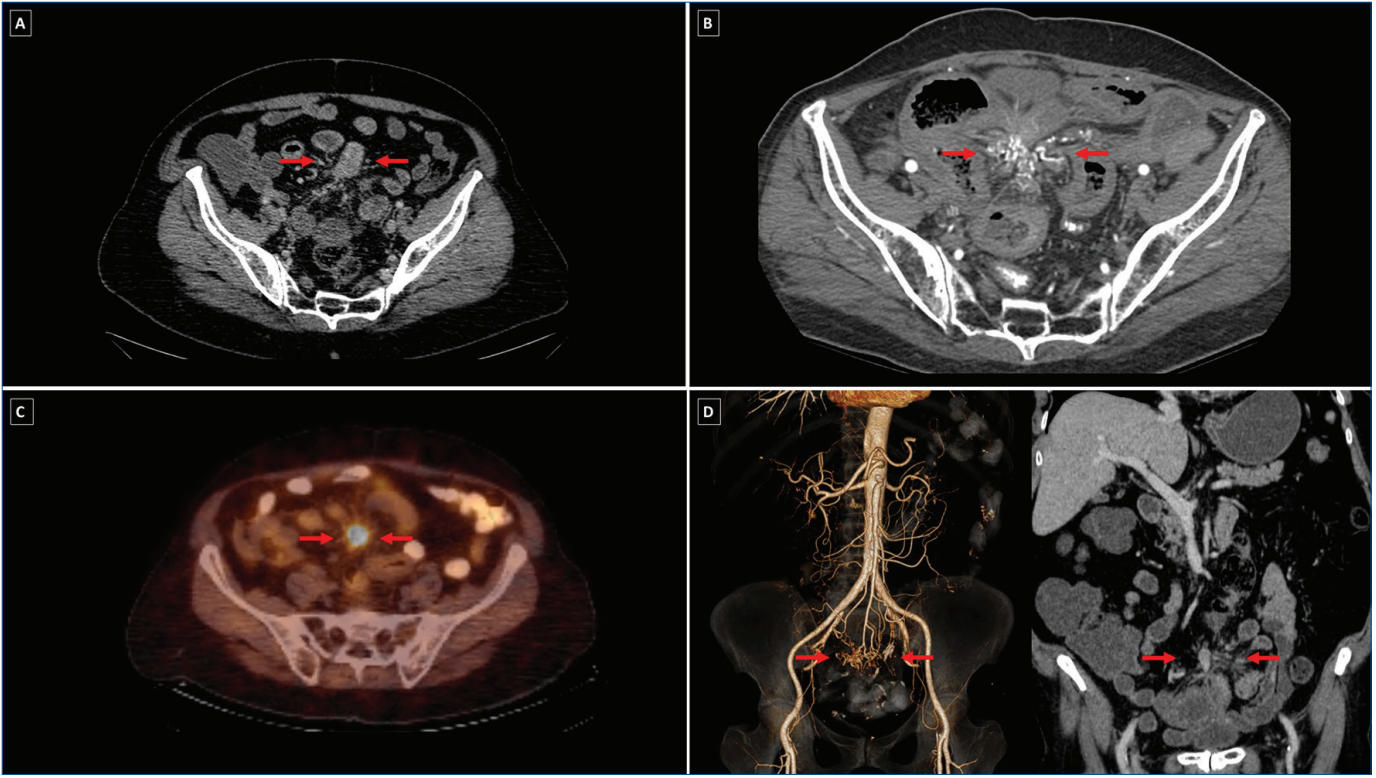
Mezenterik kitlelerin bu karakteristik görüntüleri, primer bağırsak lezyonu küçük veya fibrozis nedeniyle görünmez olsa dahi altta yatan bağırsak NEN'leri için neredeyse tanısaldır.

Fibrozis ayrıca komşu bağırsak segmentlerinde kalınlaşma, kıvrılma, hareket kısıtlılığı ve retraksiyona neden olur [45, 46]. Ayrıca fibrozisin yol açtığı vasküler stenoz veya oklüzyon mezenterik iskemiye ve buna bağlı bağırsak değişikliklerine yol açabilir.

Bu tümörler genellikle kötü diferansiye olup ekstraluminal invazyon gösterir. Olguların %20'sinde tanı anında karaciğer metastazı vardır ve prognoz kötü seyredir. İleal-jejunal NEN için 5 yıllık sağkalım oranları lokalize hastalıkta %65, bölgesel yayılımda %71, metastatik hastalıkta %54'tür [5].



Resim 3. Yirmi altı yaş erkek hastada 4 kontrastlı arteriyel faz abdomen bilgisayarlı tomografi sağ alt kadranda geçen aksiyel kesit (A), koronal reformat görüntüleri (B) ve karaciğer düzeyinden geçen aksiyel görüntülerde (C) terminal ileumda yerleşimli hipervasküler karakterde iyi diferansiye nöroendokrin tümör (kırmızı oklar). Kitle çekumun (beyaz oklar) lümenine hafif indentedir ancak invazyon izlenmemiştir. Çekum mezosunda kalsifik odaklar içeren lenfadenopatiler (pembe ok) ve karaciğerde hipervasküler metastaz ile uyumlu kitle lezyonları (yeşil oklar) izlenmektedir.



Resim 4. Yetmiş üç yaş kadın hastada 4 kontrastlı abdomen BT (A) ve BT anjiyografi (B) aksiyel görüntülerde mezenterde desmoplastik metastatik lenfadenopati (kırmızı oklar) ve vasküler angorjman ve artmış arteriyel çok sayıda besleyici arter (kırmızı oklar) ile karakterize, cerrahi ile küçük bir odakta izlenen ileal iyi diferansiye nöroendokrin tümör. Ga⁶⁸ DOTATATE PET-BT incelemede (C) mezenterik desmoplastik lenfadenopatide diffüz tarda yüksek metabolik aktivite (SUV_{max}: 10.7) göstermektedir. 3D anjiyografik görüntüler ve koronal düzlem reformat abdomen BT görüntülemesinde (D) kitlenin superior mezenterik arter dallarından beslendiği görülmektedir.

BT, bilgisayarlı tomografi; Ga⁶⁸ DOTATATE, Galyum-⁶⁸ DOTATATE (DOTA-[Tyr³]-octreotate); SUV_{max} maksimum standardize tutulum değeri

Apendiks

Apendiks NEN'leri, apendiks tümörleri arasında en sık görülen tümör olup tüm apendiks tümörlerinin %60-88'ini oluşturur [47]. Çoğu tümör, apandisit nedeniyle yapılan apendektomi sonrası patoloji ile rastlantısal olarak tanımlanır. Hastaların çoğu asemptomatiktir çünkü tümörler apendiksin distal üçte birlik bölümünde yer alır ve lümen obstrüksiyonuna yol açmaz. Yaklaşık %10'u akut apandisit ile başvurur [4].

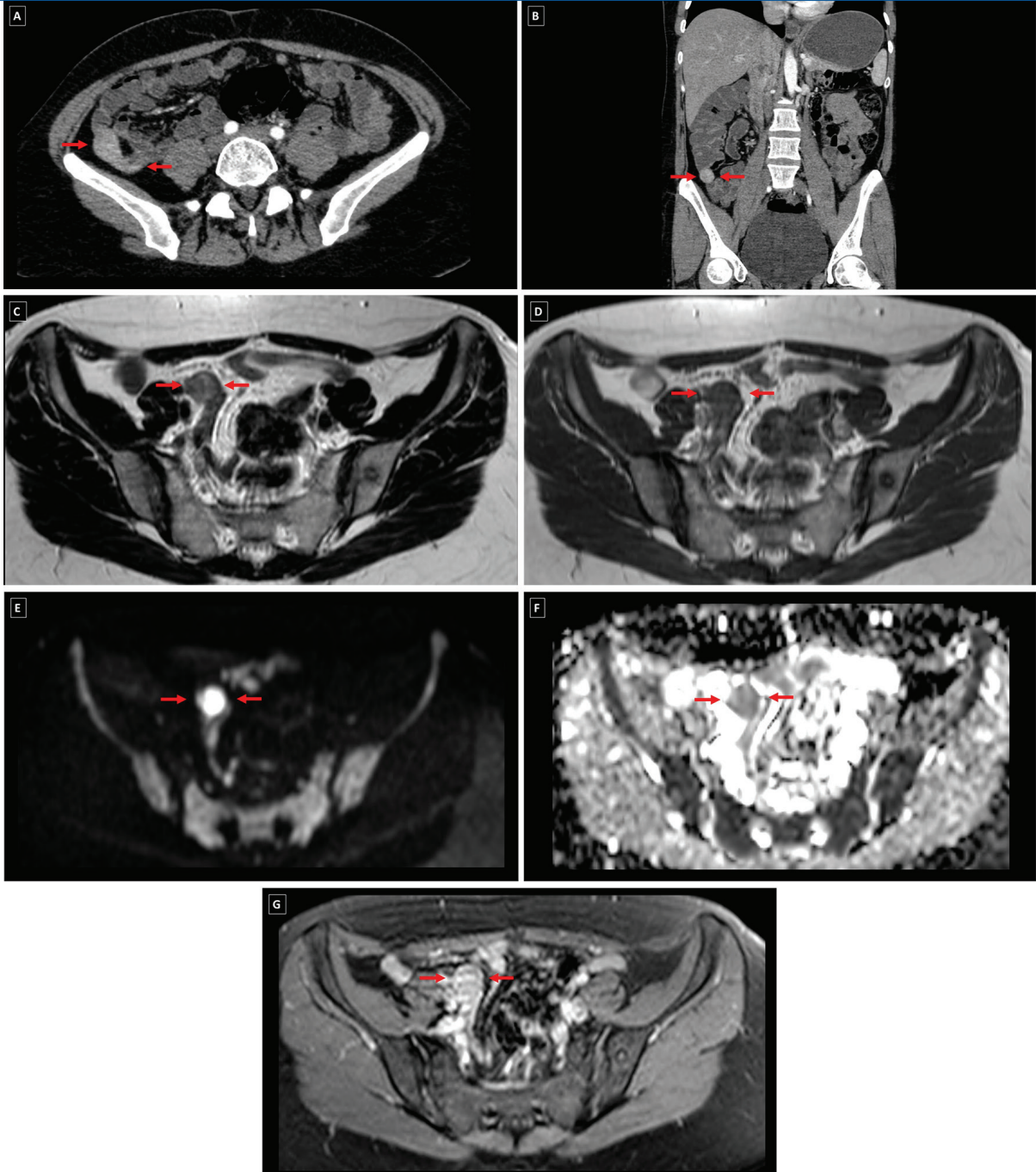
Apendiks NEN'leri genellikle apendiks duvarında sınırlı kalır, bölgesel infiltrasyon veya metastaz yapmaz ve bu nedenle bağırsak NEN'leri arasında en iyi prognoza sahiptir. BT'de, tümör nedeniyle lümen obstrüksiyonu ve buna bağlı enflamatuvar değişiklikler apendiks çevresinde apandisite benzer görüntü verir. Nadir olarak belirgin yumuşak doku kitlesi veya çevresel duvar kalınlaşması görülebilir (Resim 5) [48].

Rastlantısal bulunan apendiks NEN'leri için spesifik takip protokolü mevcuttur [49]:

- <1 cm çapındaki rastlantısal lezyonlarda basit apendektomi yeterlidir ve takip görüntülemeye gerek yoktur.
- 2 cm ve üzerindeki tümörlerde sağ hemikolektomi önerilir ve en az 7 yıl boyunca yıllık kesitsel görüntüleme ile takip edilir.
- 1-2 cm arasındaki tümörlerde kötü prognostik faktörlerin (lenfovasküler invazyon, nodal metastaz, mezoapendiks invazyonu) varlığına göre tedavi ve takip kararı verilir.

Bu faktörlerden biri varsa >2 cm tümörlerde uygulanan tedavi ve takip planı uygulanır [49].

Apendiks NEN'leri için 5 yıllık sağkalım oranları lokalize hastalıkta %88, bölgesel yayımda %78, metastatik hastalıkta ise %25 olarak bildirilmiştir [5].



Resim 5. Kırk bir yaş kadın hastada 4 kontrastlı arteriyel faz abdomen BT (A) ve koronal reformat görüntülerde (B) retroçekal yerleşimli apendiks düzeyinde, homojen iç yapıda ve hipervasküler olarak kontrastlanan, apendikte çap artışı oluşturan, iyi diferansiye nöroendokrin tümör (kırmızı oklar). MRG incelemeye ait TSE T2AG (C) incelemede kas palnlarına kıyasla hafif hiperintens ve inhomojen sinyalde, TSE T1AG (D) görüntülerde kas yapılar ile izointens nodüler lezyon izlenmektedir. Diffüzyon MR incelemede (E) ve görünür diffüzyon katsayısı haritada (F) kitlenin diffüzyon kısıtladığı ve post-kontrast yağ baskılı T1AG görüntüde (G) yoğun kontrastlanma gösterdiği anlaşılmaktadır (kırmızı oklar).

BT, bilgisayarlı tomografi; MRG, manyetik rezonans görüntüleme; TSE, turbo spin-echo; T2AG, T2 ağırlıklı görüntü; T1AG, T1 ağırlıklı görüntü; ADC görünür difüzyon katsayısı; Post-kontrast T1AG, kontrast madde sonrası T1.

Kolon ve Rektum

Kolonik NEN'ler en sık asendan kolonda görülür. Genellikle kötü diferansiye ve agresif seyirlidir, yaklaşık %40'ı yüksek evre'dir [50]. Görüntülemeye büyük ülseratif kitleler şeklindedir ve tanı anında %40 oranında metastaz saptanabilir (Resim 6). Lezyonlar kolonik intussusepsiyon öncüsü olabilir. Daha nadir morfolojik paternler arasında halka biçiminde (anüler) ve infiltratif görünüm yer alır [51, 52].

Rektal NEN'ler çoğunlukla asemptomatik, küçük (<1 cm) ve orta rektumda lokalizedir (Resim 7) [53]. Klinik olarak rektal kanama, ağrı ve bağırsak alışkanlıklarında değişiklik görülebilir. Küçük ve submukozal yapıları nedeniyle BT'de görünmeyebilirler. Transrektal EUS, küçük tümörlerde lokal evreleme ve boyut değerlendirmesinde faydalıdır [54]. Büyük tümörler polipoid, ülseratif kitle şeklinde olup BT ve MRG ile lokal ve uzak metastaz değerlendirilmelidir [50]. Rektal tümörler melanom ve sarkomu taklit edebilir [55].

Rektal NEN'ler, kolonik NEN'lere kıyasla daha iyi prognoza sahiptir ve genellikle rektum duvarına sınırlıdır. 5 yıllık sağkalım oranları lokalize hastalıkta %90, bölgesel yayımda %62, metastatik hastalıkta %24'tür [5].

Pankreatik Nöroendokrin Neoplazmalar

Pankreatik nöroendokrin neoplazmalar (PNEN'ler), pankreas tümörlerinin yaklaşık %1-2'sini oluşturur ve nadir görülen neoplazmalar arasında yer alır [7]. Klinik davranışları ve histopatolojik özelliklerine göre PNEN'ler iki ana gruba ayrılır: iyi diferansiye nöroendokrin tümörler (PanNET) ve kötü diferansiye nöroendokrin karsinomlar (PanNEK). Bu iki alt tip, farklı hücresel özellikler ve proliferatif aktiviteler sergiler; dolayısıyla klinik seyirleri ve prognozları belirgin şekilde farklılık gösterir (Resim 8, 9) [7].

Pankreatik nöroendokrin neoplazmalar ayrıca hormonal aktivite durumuna göre fonksiyonel ve fonksiyonel olmayan şeklinde sınıflandırılır. Fonksiyonel tümörler, aktif olarak hormon salgılar ve özgün klinik sendromlarla kendini gösterir. Buna karşın, fonksiyonel olmayan PNEN'ler genellikle hormon üretmezler ve çoğu olgu, geç evrede, tümör kitlesine bağlı spesifik olmayan semptomlarla tanı alır [56].

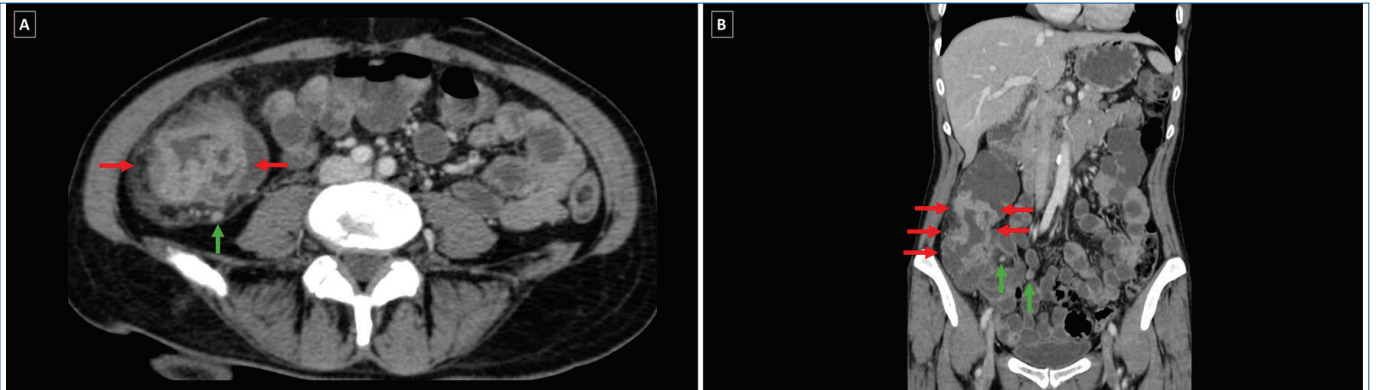
Fonksiyonel PNEN'ler arasında en sık rastlananlar: insülinoma, gastrinoma, VIPoma ve glukagonomadır.

- İnsülinoma, pankreasın beta hücrelerinden köken alır ve hipoglisemi atakları ile karakterizedir.
- Gastrinoma, Zollinger-Ellison sendromuna neden olur, aşırı gastrik asit salınımı sonucu dirençli peptik ülserler ve diyare görülebilir.
- VIPoma, VIP salınımına bağlı olarak şiddetli ishal ve hipokalemiye yol açar.

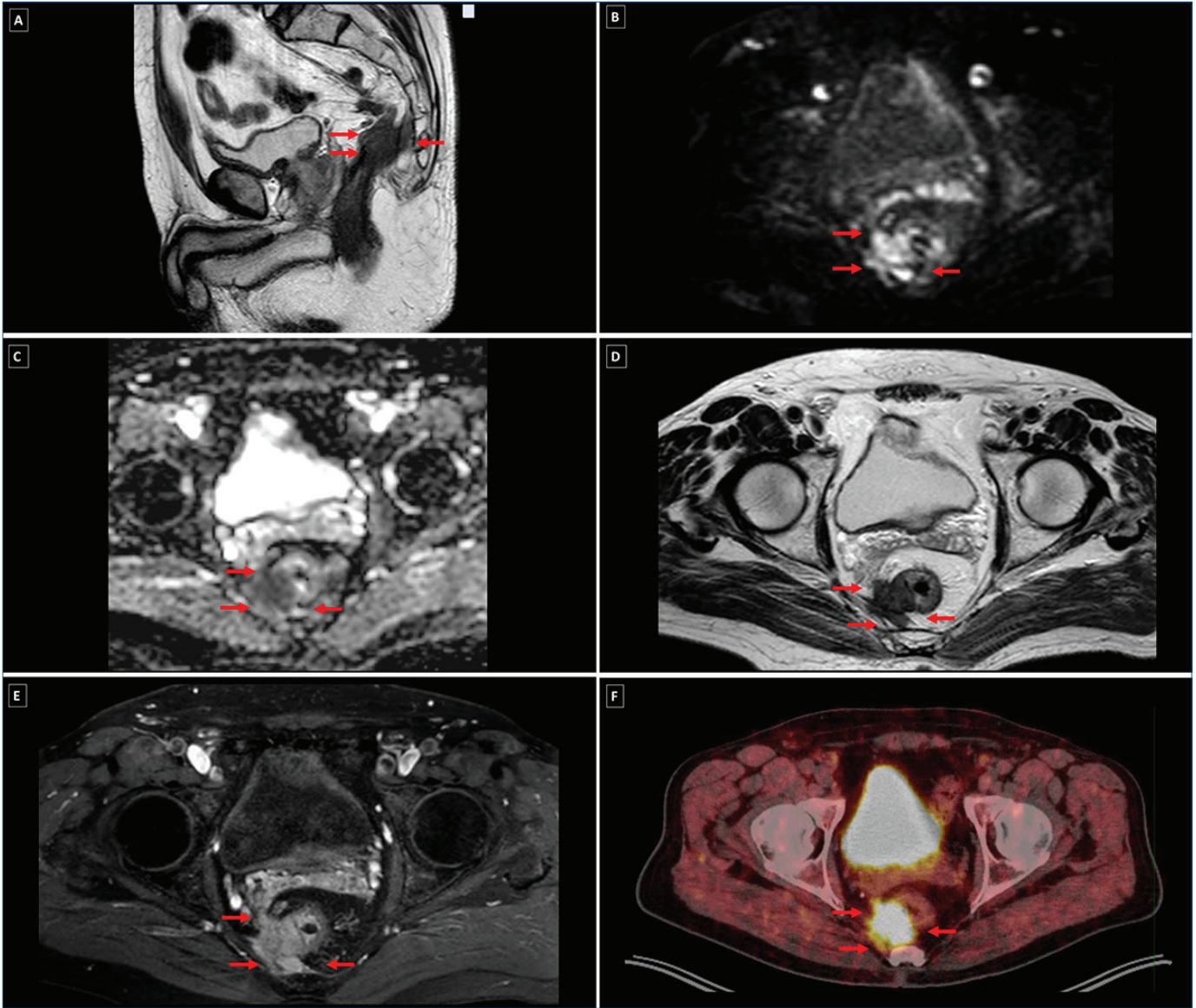
Glukagonoma, nekrotik migratuar eritem, kilo kaybı ve diyabet ile kendini gösterir [56].

Görüntüleme yöntemleri; PNEN'lerin tanı, lokalizasyon ve evrelemesinde kritik öneme sahiptir.

- Bilgisayarlı tomografi, özellikle arteriyel fazda belirgin kontrast tutulumu gösteren hipervasküler nodüller şeklinde görüntü verir.
- Manyetik rezonans görüntüleme, yumuşak doku çözünürlüğü açısından üstündür ve diffüzyon ağırlıklı sekanslarla tümör karakterizasyonuna katkı sağlar.
- Fonksiyonel görüntüleme kapsamında, iyi diferansiye PNEN'lerde ⁶⁸Ga-DOTATATE

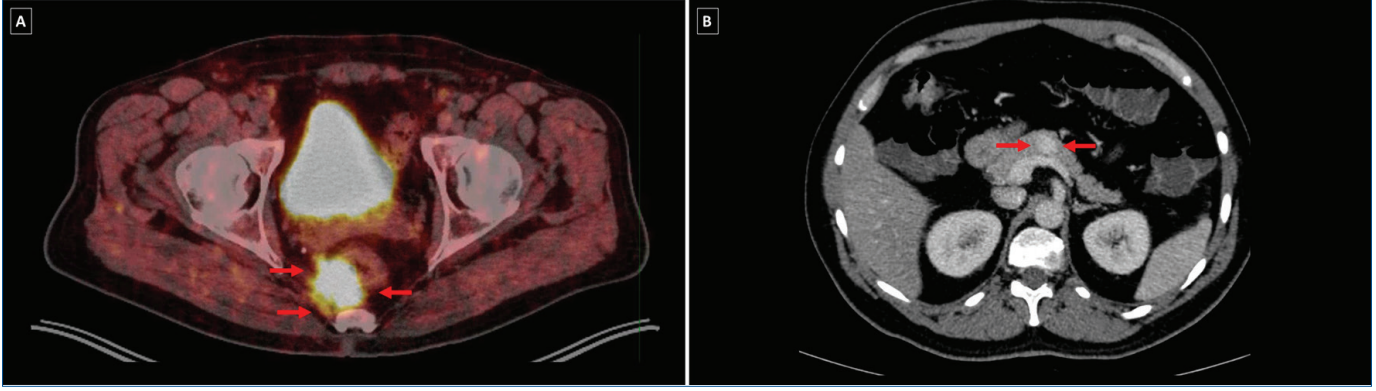


Resim 6. Elli yedi yaş kadın hastada 4 kontrastlı arteriyel faz abdomen bilgisayarlı tomografi (A) ve koronal reformat görüntülerde (B) çıkan kolonda ülseratif yapıda, büyük boyutlu büyük hücreli nöroendokrin tümör (kırmızı oklar) ve mezokolon içinde metastatik lenf nodları (yeşil oklar).



Resim 7: Altmış beş yaş erkek hastada alt abdomen MRG incelemede, sagittal TSE T2 görüntülerde (A) orta rektum düzeyinde, ağırlıklı olarak sağ lateral duvarda yerleşimli, homojen hipointens iç yapıda ve presakral alanda invazyon oluşturmuş kötü diferansiye nöroendokrin tümör (kırmızı oklar). Diffüzyon MR incelemede (B) ve görünür diffüzyon katsayısı haritada (C) kitlenin diffüzyon kısıtladığı ve TSE T2 aksiyel görünülerde (D) kitlenin rektum duvarını aşarak, sağ yanda mezorektumda invazyon oluşturduğu görülmektedir (kırmızı oklar). Kitle bu düzeyde peritoneal refleksiyon hattına da invazidir. Post-kontrast T1 ağırlıklı görüntülerde (E) bu düzeyde heterojen ve yoğun kontrastlanma izlenmektedir (kırmızı oklar). Ga⁶⁸ DOTATATE PET-BT incelemede (F) kitle diffüz tarda yüksek metabolik aktivite (SUV_{max} : 15.5) göstermektedir.

MRG, manyetik rezonans görüntüleme; TSE, turbo spin-echo; T2AG, T2 ağırlıklı görüntü; Ga⁶⁸ DOTATATE, Galyum-⁶⁸ DOTATATE (DOTA-[Tyr3]-octreotate); SUV_{max} maksimum standardize tutulum değeri; PET-BT, pozitron emisyon tomografi - bilgisayarlı tomografi; MR, manyetik rezonans.



Resim 8. Elli yedi yaş erkek hastada 4 kontrastlı arteriyel faz abdomen BT (A) ve portal faz abdomen BT (B) panreas gövde düzeyinde, hipervasküler kitlesel lezyon (kırmızı oklar); Tanı: İnsülinoma, nöroendokrin tümör.

BT, bilgisayarlı tomografi.

PET/BT, somatostatin reseptör ekspresyonunu değerlendirmek amacıyla tercih edilirken kötü diferansiye ve yüksek *evre*'li tümörlerde ^{18}F -FDG PET/BT daha uygundur [56].

Pankreatik nöroendokrin neoplazmaların prognozu; diferansiyasyon düzeyi, fonksiyonel özellikleri ve evresi gibi birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterir.

İyi diferansiye, fonksiyonel ve erken evrede tanı almış olgularda 5 yıllık sağkalım oranı

%60-90 arasında bildirilirken kötü diferansiye ve ileri evre tümörlerde bu oran anlamlı şekilde düşmektedir. Özellikle fonksiyonel PNEN'lerde erken tanı, hastaların yaşam süresi ve kalitesinde belirgin iyileşme sağlamaktadır [7, 56].

NADİR LOKALİZASYONLAR

Gastrointestinal sistem NEN'leri nadiren özofagus, enterik duplikasyon kisti ve Meckel divertikülünde de görülebilir [57-59]. Özofagus NEN'leri çok nadirdir ve genellikle lümeni genişleten kitleler, ülseratif lezyonlar ya da varikoid görünümde şeklinde olabilir. Tedavi genellikle cerrahidir [60].

Enterik duplikasyon kistlerinde nadiren NEN gelişebilir, duplikasyon kisti duvarında eksantrik kontrastlanan nodül tespit edilmesi neoplazma gelişimini işaret eder [58].

Meckel divertikülünde NEN insidansı rezeksiyonlarda yaklaşık %10 olup hastaların üçte birinde karsinoid sendrom görülür. Küçük tümörlerde dahi sıkça lenf nodu tutulumları ve karaciğer metastazları gözlenir [61].

METASTATİK HASTALIK

Nöroendokrin tümörlerin en sık metastaz yaptığı organ karaciğerdir. İkinci en sık metastaz alanı kemik olup bunun %68'i omurgadadır. Diğer metastaz bölgeleri adrenal bez, akciğer ve beyin gibi organlardır [62].

Apendiks, gastrik ve rektal NEN'lerde metastaz nadiren görülür [61]. Kolonik NEN'lerde metastaz oranı %44, jejunioleal bölgede %30, rektal NEN'de ise %5'tir. Yüksek histolojik *evre* ve artmış invazyon derinliği metastaz riskini artırır [63].

Karaciğer ve lenf nodları metastaz için en sık yerlerdir [24]. Ayrıca periton (özellikle apendiks tümörlerinde), akciğer, kemik, beyin ve overler de metastaz alanlarıdır [64].

Karaciğer metastazları genellikle arteriyel fazda hipervasküler lezyonlar olarak görülür. Yaklaşık %6-20'si ise hipovasküler olabilir. Yaklaşık %15'i sadece arteriyel fazda tespit edilir. Bu nedenle multifazik kontrastlı BT ve MRG yapılması önerilir.

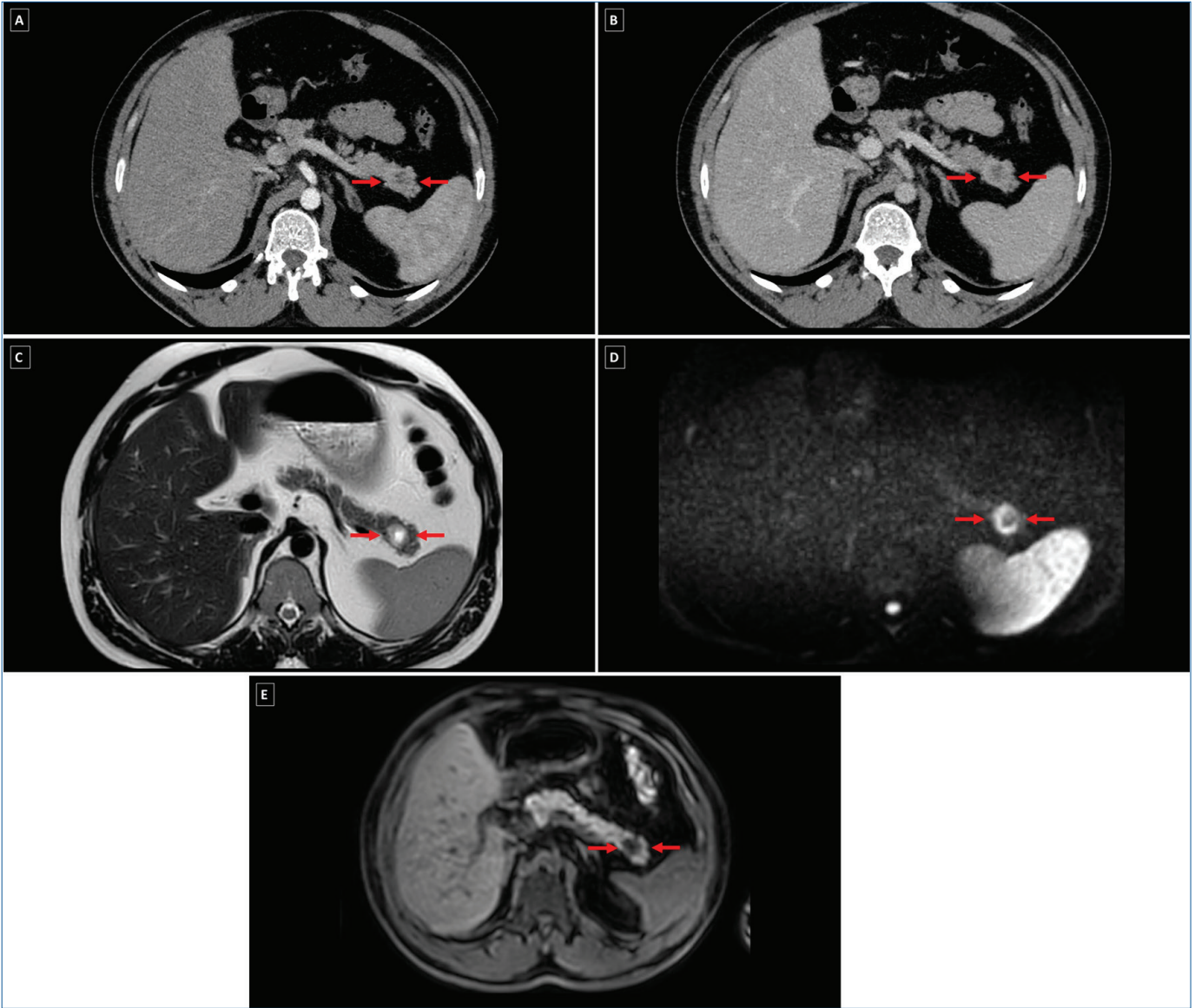
Multifaz kontrastlı MRG, karaciğer metastazlarının saptanmasında BT ve somatostatin sintigrafisine göre üstünlük sağlar [64]. Dinamik MRG'de metastazlar T1 ağırlıklı görüntülerde izointens, T2'de hiperintens olup arteriyel fazda yoğun kontrastlanma gösterir, venöz ve geç fazlarda yıkama (washout) gösterebilir veya göstermeyebilir [65].

Karaciğer metastazlarının saptanmasında MRG, planar SRS ve BT'nin duyarlılık oranları sırasıyla %95, %79 ve %49'dur [64]. Hipervasküler yapılarından dolayı bu lezyonlar USG'de genellikle ekojeniktir [66].

Kemik metastazları olguların yaklaşık %15'inde görülür ve özellikle ön bağırsak (*foregut*) tümörlerinde daha yaygındır. BT'de genellikle sklerotik lezyonlar şeklinde izlenir. MRG, kemik metastazlarının saptanmasında neredeyse %100 duyarlılığa sahiptir [67].

TEDAVİ

Gastrointestinal NEN'lerde küratif tedavi seçeneği cerrahidir. Metastatik olgularda dahi (özellikle oligometastatik durumlarda) primer tümör ve metastazların cerrahi rezeksiyonu başarıyla uygulanabilir ve sağkalımı artırır [13]. Cerrahi yönetim aşağıda özetlenmiştir.



Resim 9. Otuz üç yaş erkek hastada 4 kontrastlı arteriyel faz abdomen BT (A) ve portal faz abdomen BT (B) pankreas gövde düzeyinde, santral kesimde kistik/nekrotik bileşen barındıran solid lezyon (kırmızı oklar); Tanı: fonksiyonel olmayan nöroendokrin tümör. MRG incelemede, aksiyal düzlem TSE T2 görüntülerde (C) santral kesimi kistik/nekrotik karakterde, periferik solid bileşeni pankreas parankimine kıyasla hafif hiperintens lezyon (kırmızı oklar). Diffüzyon MR incelemede (D) kitlenin solid bileşeninde difüzyon kısıtlılığına bağlı sinyal artışı izlenmektedir. Prekontrast yağ baskılı T1AG (E) kitle pankreasın olağan zemin hiperintens sinyaline kıyasla keskin sınırlı ve hipointens olarak izlenmektedir (kırmızı oklar). Böbrek fonksiyon testi bozuk olan hastada kontrast kullanılmamıştır.

BT, bilgisayarlı tomografi; MRG, manyetik rezonans görüntüleme; TSE, turbo spin-echo; T2AG, T2 ağırlıklı görüntü; T1AG, T1 ağırlıklı görüntü.

Sistemik kemoterapi (cisplatin, streptozotosin, 5-florourasil) genellikle etkisizdir ve palyatif amaçla kullanılır. Karaciğer metastazları için transarteriyel kemoterapi embolizasyonu (TAKE), radyofrekans ablasyon veya cerrahi rezeksiyon uygulanabilir [50, 68-70].

Gastroenteropankreatik-NEN tedavisindeki yenilikler arasında somatostatin reseptör analogları ve moleküler hedefe yönelik ajanlar yer almaktadır.

Food and Drug Administration onaylı uzun etkili oktreotid ve lanreotid, özellikle iyi diferansiye metastatik NEN alt tiplerinde kullanılan somatostatin reseptör analoglarıdır.

Peptid reseptör radyo nükleid tedavisi (PRRT), radyoaktif işaretlenmiş somatostatin analoglarını kullanarak metastatik ve rezektabl olmayan gastrointestinal NEN'lerin tedavisinde uygulanmaktadır [68].

Moleküler hedefe yönelik tedaviler arasında sunitinib ve everolimus gibi tümör büyümesini hedef alan reseptör ve sinyal yollarını engelleyen ilaçlar yer almaktadır [13, 68].

Gastrointestinal Nöroendokrin Neoplazmalarda Cerrahi Tedavi Yaklaşımları

Mide Tip 1 Nöroendokrin Neoplazma

Tümör çapı 2 cm'den küçük olanlarda *wedge* rezeksiyon veya endoskopik rezeksiyon [polipektomi, endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) veya endoskopik submukozal diseksiyon (ESD)] uygulanabilir.

Tümör çapı 2 cm'den büyük olanlarda anatomic cerrahi rezeksiyon önerilir.

• Mide Tip 2 Nöroendokrin Neoplazma

Gastrinoma rezeksiyonu yapılmalı, polipoidal tümörlerde endoskopik rezeksiyon tercih edilir ve PPI ile medikal tedavi desteklenir.

• Mide Tip 3 ve Tip 4 Nöroendokrin Neoplazma

Parsiyel veya total gastrektomi ile birlikte lenfadenektomi yapılması gerekmektedir.

• Duodenal Nöroendokrin Neoplazma

Tek, 1 cm'den küçük ve ampulla dışında yerleşen lezyonlarda endoskopik rezeksiyon uygulanabilir.

Vater ampulü kaynaklı, 2 cm'den büyük lezyonlarda pankreatikoduodenektomi tercih edilir.

• Jejunoileal Nöroendokrin Neoplazma

İlgili ince bağırsak segmenti ve mezosunun rezeksiyonu yapılır. Ayrıca intraoperatif evreleme ile peritoneal veya karaciğer metastazı olup olmadığı değerlendirilir ve lenfadenektomi gerçekleştirilir.

• Apendiks Nöroendokrin Neoplazma

1 cm'den küçük lezyonlarda basit apendektomi yeterlidir. 2 cm'den büyük tümörlerde sağ hemikolektomi uygulanır.

1-2 cm arasında olup kötü prognostik faktörler (lenfovasküler invazyon, nodal metastaz veya mezoappendiks invazyonu) saptanan hastalarda da sağ hemikolektomi tercih edilir.

• Kolorektal Nöroendokrin Neoplazma

Kolonda parsiyel kolektomi ve bölgesel lenfadenektomi yapılırken rektal NEN'de 1 cm'den küçük ve mukoza/submukoza ile sınırlı tümörlerde EMR, ESD veya transanal endoskopik mikro cerrahi önerilir.

2 cm'den büyük veya muskularis propriya ya da daha derine invaze olan tümörlerde düşük anterior rezeksiyon veya abdominoperineal rezeksiyon yapılmalıdır.

1-2 cm arası rektal tümörlerde pozitif endoskopik rezeksiyon sınırları veya lenfovasküler invazyon varsa aynı cerrahi yöntemler uygulanır.

• Pankreas Nöroendokrin Neoplazmalar

Lokale ve iyi diferansiye PNEN'lerde cerrahi küratif tedavi olarak önceliklidir. Tümörün lokalizasyonuna göre distal pankreatektomi, pankreatikoduodenektomi (*Whipple*) veya enükleasyon yapılabilir [7, 56].

• Metastatik Hastalıkta Yönetim

Oligometastaz durumunda metastaz rezeksiyonu veya ablasyonu yapılabilir. Karaciğer metastazlarında karaciğer transplantasyonu, TAKE veya radyoembolizasyon uygulanabilir. Sistemik tedavide somatostatin analogları (PRRT), everolimus, sorafenib ve interferon alfa kullanılmaktadır.

TEDAVİ SONRASI TAKİP

Tedavi sonrası takibinde ince bağırsak, rektum, mide ve apendiks (>2 cm) NEN olgularında ilk yıl 6 aylık, sonraki 10 yıl boyunca ise yıllık triple-faz BT veya MRG önerilmektedir [70].

Apendiks tümörleri <2 cm ve rektal tümörler <1 cm için rutin takip önerilmez. Tip 1 gastrik NEN'lerde ise 3 yıl süreyle yıllık endoskopik takip yapılmalıdır [70]. Serum CgA seviyeleri de benzer aralıklarla takip için kullanılabilir.

Pankreas NEN'lerinde, düşük riskli, iyi diferansiye ve tam rezeksiyon uygulanmış olgularda, nüks ve progresyonun erken saptanabilmesi amacıyla genellikle 5 yıl boyunca 6-12 aylık aralıklarla radyolojik takip önerilmektedir. Buna karşılık, yüksek riskli, yüksek *evre* veya metastatik PNEN olgularında ise takip daha kısa aralıklarla (3-6 ayda bir) yapılmalı ve izlem ömür boyu sürdürülmelidir [56].

SONUÇ

Nöroendokrin neoplazmalar, yavaş büyüyen malign tümörler olup çeşitli farmakolojik olarak aktif maddeler sentezleme eğilimindedirler. Bu özellik immünohistokimya ile tanımlanmalarını ve eğer hormonlar dolaşıma salınıyorsa klinik tanımı kolaylaştırır.

Her ne kadar nadir görülse de GİS NEN'leri, özellikle özgül klinik sendromlarla ve/veya karakteristik görüntüleme bulguları ile başvuran hastalarda, gastrointestinal tümörlerin ayırıcı tanısında mutlaka düşünülmelidir.

Bu tümörler hipervaskülariteleri nedeniyle kontrastlı görüntülemeye yoğun ve erken kontrast tutulum gösterirler. Tanı, tedavi ve takip süreçleri multidisipliner bir ekip yaklaşımını gerektirir; bu ekipte onkolog, endokrinolog, radyolog, patolog ve cerrah yer almalıdır.

Dipnotlar

Çıkar Çatışması

Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

- Zheng Z, Chen C, Jiang L, Zhou X, Dai X, Song Y, et al. Incidence and risk factors of gastrointestinal neuroendocrine neoplasm metastasis in liver, lung, bone, and brain: a population-based study. *Cancer Med.* 2019; 8: 7288-98. [CrossRef]
- Reznek RH. CT/MRI of neuroendocrine tumours. *Cancer Imaging.* 2006; 6: S163-77. [CrossRef]
- Binderup T, Knigge U, Loft A, Mortensen J, Pfeifer A, Federspiel B, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, 123I-MIBG scintigraphy, and 18F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2010; 51: 704-12. [CrossRef]
- Sahani DV, Bonaffini PA, Fernández-Del Castillo C, Blake MA. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management. *Radiology.* 2013; 266: 38-61. [CrossRef]
- Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 3063-72. [CrossRef]
- Păun I, Becheanu G, Costin AI, Constantin VD, Mihai GM, Radu L, et al. Aspects regarding nomenclature, classification and pathology of neuroendocrine neoplasms of the digestive system - a review. *Rom J Morphol Embryol.* 2018; 59: 673-8. [CrossRef]
- Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol.* 2018; 31: 1770-86. [CrossRef]
- La Rosa S, Marando A, Sessa F, Capella C. Mixed adenoneuroendocrine carcinomas (MANECs) of the gastrointestinal tract: an update. *Cancers (Basel).* 2012; 4: 11-30. [CrossRef]
- Coriat R, Walter T, Terris B, Couvelard A, Ruszniewski P. Gastroenteropancreatic well-differentiated grade 3 neuroendocrine tumors: review and position statement. *Oncologist.* 2016; 21: 1191-9. [CrossRef]
- Vélayoudom-Céphise FL, Duvillard P, Foucan L, Hadoux J, Chougnet CN, Leboulleux S, et al. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? *Endocr Relat Cancer.* 2013; 20: 649-57. [CrossRef]
- Patel N, Barbieri A, Gibson J. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. *Surg Pathol Clin.* 2019; 12: 1021-44. [CrossRef]
- Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The eighth edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67: 93-9. [CrossRef]
- Wang R, Zheng-Pywell R, Chen HA, Bibb JA, Chen H, Rose JB. Management of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2019; 12: 1179551419884058. [CrossRef]
- Tapia Rico G, Li M, Pavlakis N, Cehic G, Price TJ. Prevention and management of carcinoid crises in patients with high-risk neuroendocrine tumours undergoing peptide receptor radionuclide therapy (PRRT): Literature review and case series from two Australian tertiary medical institutions. *Cancer Treat Rev.* 2018; 66: 1-6. [CrossRef]
- Cerwenka H. Neuroendocrine liver metastases: contributions of endoscopy and surgery to primary tumor search. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 1009-14. [CrossRef]
- Carling RS, Degg TJ, Allen KR, Bax ND, Barth JH. Evaluation of whole blood serotonin and plasma and urine 5-hydroxyindole acetic acid in diagnosis of carcinoid disease. *Ann Clin Biochem.* 2002; 39: 577-82. [CrossRef]
- Di Giacinto P, Rota F, Rizza L, Campana D, Isidori A, Lania A, et al. Chromogranin a: from laboratory to clinical aspects of patients with neuroendocrine tumors. *Int J Endocrinol.* 2018; 2018: 8126087. [CrossRef]
- Rustagi S, Warner RR, Divino CM. Serum pancreastatin: the next predictive neuroendocrine tumor marker. *J Surg Oncol.* 2013; 108: 126-8. [CrossRef]
- Walczyk J, Sowa-Staszczak A. Diagnostic imaging of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms with a focus on ultrasound. *J Ultrason.* 2019; 19: 228-35. [CrossRef]
- Hyrdel R, Reznák I, Hyrdel P, Poláček jr H, Poláček H, Hladká M, et al. Neuroendocrine tumours of the upper gastrointestinal tract, characteristics and comparison of localization diagnostics. *Vnitr Lek.* 2011; 57: 1017-24. [CrossRef]
- Paulsen SR, Huprich JE, Fletcher JG, Booya F, Young BM, Fidler JL, et al. CT enterography as a diagnostic tool in evaluating small bowel disorders: review of clinical experience with over 700 cases. *Radiographics.* 2006; 26: 641-57; discussion 657-62. [CrossRef]
- Kamaoui I, De-Luca V, Ficarella S, Mennesson N, Lombard-Bohas C, Pilleul F. Value of CT enteroclysis in suspected small-bowel carcinoid tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 194: 629-33. [CrossRef]
- Ali IT, Thomas C, Elbanna KY, Mohammed MF, Berger FH, Khosa F. Gastrointestinal imaging: emerging role of dual-energy computed tomography. *Curr Radiol Rep.* 2017; 5: 31. [CrossRef]
- Bader TR, Semelka RC, Chiu VC, Armao DM, Woosley JT. MRI of carcinoid tumors: spectrum of appearances in the gastrointestinal tract and liver. *J Magn Reson Imaging.* 2001; 14: 261-9. [CrossRef]
- Dohan A, El Fattach H, Barat M, Guerrache Y, Eveno C, Dautry R, et al. Neuroendocrine tumors of the small bowel: evaluation with MR-enterography. *Clin Imaging.* 2016; 40: 541-7. [CrossRef]
- Kim KW, Krajewski KM, Nishino M, Jagannathan JP, Shinagare AB, Tirumani SH, et al. Update on the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors with emphasis on the role of imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2013; 201: 811-24. [CrossRef]
- Kayani I, Bomanji JB, Groves A, Conway G, Gacinovic S, Win T, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using ⁶⁸Ga-DOTATATE (DOTA-DPhe1,Tyr3-octreotate) and 18F-FDG. *Cancer.* 2008; 112: 2447-55. [CrossRef]
- Bakker WH, Krenning EP, Reubi JC, Breeman WA, Setyono-Han B, de Jong M, et al. In vivo application of [¹¹¹In-DTPA-D-Phe1]-octreotide for detection of somatostatin receptor-positive tumors in rats. *Life Sci.* 1991; 49: 1593-601. [CrossRef]
- Taniyama Y, Suzuki T, Mikami Y, Moriya T, Satomi S, Sasano H. Systemic distribution of somatostatin receptor subtypes in human: an immunohistochemical study. *Endocr J.* 2005; 52: 605-11. [CrossRef]
- Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, Baum RP, Fanti S, Gabriel M, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated peptides: ⁶⁸Ga-DOTA-TOC, ⁶⁸Ga-DOTA-NOC, ⁶⁸Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010; 37: 2004-10. [CrossRef]

31. de Herder WW. GEP-NETS update: functional localisation and scintigraphy in neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract and pancreas (GEP-NETS). *Eur J Endocrinol.* 2014; 170: R173-83. [\[CrossRef\]](#)
32. Wild D, Bomanji JB, Benkert P, Maecke H, Ell PJ, Reubi JC, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTANOC and ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT within patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2013; 54: 364-72. [\[CrossRef\]](#)
33. van Essen M, Sundin A, Krenning EP, Kwekkeboom DJ. Neuroendocrine tumours: the role of imaging for diagnosis and therapy. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10: 102-14. [\[CrossRef\]](#)
34. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 61-72. [\[CrossRef\]](#)
35. Lloyd RV. Practical markers used in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Endocr Pathol.* 2003; 14: 293-301. [\[CrossRef\]](#)
36. Wiedenmann B, Huttner WB. Synaptophysin and chromogranins/secretogranins-widespread constituents of distinct types of neuroendocrine vesicles and new tools in tumor diagnosis. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 1989; 58: 95-121. [\[CrossRef\]](#)
37. Crown A, Kennecke H, Kozarek R, Lopez-Aguilar AG, Dillhoff M, Beal EW, et al. Gastric carcinoids: does type of surgery or tumor affect survival? *Am J Surg.* 2019; 217: 937-42. [\[CrossRef\]](#)
38. 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.* 1996; 20: 168-72. [\[CrossRef\]](#)
39. Norton JA, Melcher ML, Gibril F, Jensen RT. Gastric carcinoid tumors in multiple endocrine neoplasia-1 patients with Zollinger-Ellison syndrome can be symptomatic, demonstrate aggressive growth, and require surgical treatment. *Surgery.* 2004; 136: 1267-74. [\[CrossRef\]](#)
40. Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Hypervascular gastric masses: CT findings and clinical correlates. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 195: W415-20. [\[CrossRef\]](#)
41. Levy AD, Sobin LH. From the archives of the AFIP: gastrointestinal carcinoids: imaging features with clinicopathologic comparison. *Radiographics.* 2007; 27: 237-57. [\[CrossRef\]](#)
42. Levy AD, Taylor LD, Abbott RM, Sobin LH. Duodenal carcinoids: imaging features with clinical-pathologic comparison. *Radiology.* 2005; 237: 967-72. [\[CrossRef\]](#)
43. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg.* 2004; 240: 117-22. [\[CrossRef\]](#)
44. Eckhauser FE, Argenta LC, Strodel WE, Wheeler RH, Bull FE, Appelman HD, et al. Mesenteric angiopathy, intestinal gangrene, and midgut carcinoids. *Surgery.* 1981; 90: 720-8. [\[CrossRef\]](#)
45. Sugimoto E, Lörelius LE, Eriksson B, Oberg K. Midgut carcinoid tumours. CT appearance. *Acta Radiol.* 1995; 36: 367-71. [\[CrossRef\]](#)
46. Woodard PK, Feldman JM, Paine SS, Baker ME. Midgut carcinoid tumors: CT findings and biochemical profiles. *J Comput Assist Tomogr.* 1995; 19: 400-5. [\[CrossRef\]](#)
47. Hrahe J. Neuroendocrine tumors of the appendix, colon, and rectum. *Surg Oncol Clin N Am.* 2020; 29: 267-79. [\[CrossRef\]](#)
48. In't Hof KH, van der Wal HC, Kazemier G, Lange JF. Carcinoid tumour of the appendix: an analysis of 1,485 consecutive emergency appendectomies. *J Gastrointest Surg.* 2008; 12: 1436-8. [\[CrossRef\]](#)
49. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, Woltering EA, Jensen RT, Goldsmith SJ, et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the jejunum, ileum, appendix, and cecum. *Pancreas.* 2010; 39: 753-66. [\[CrossRef\]](#)
50. Anthony LB, Strosberg JR, Klimstra DS, Maples WJ, O'Dorisio TM, Warner RR, et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors (nets): well-differentiated nets of the distal colon and rectum. *Pancreas.* 2010; 39: 767-74. [\[CrossRef\]](#)
51. Ballantyne GH, Savoca PE, Flannery JT, Ahlman MH, Modlin IM. Incidence and mortality of carcinoids of the colon. Data from the Connecticut Tumor Registry. *Cancer.* 1992; 69: 2400-5. [\[CrossRef\]](#)
52. Pickhardt PJ, Kim DH, Menias CO, Gopal DV, Arluk GM, Heise CP. Evaluation of submucosal lesions of the large intestine: part 1. Neoplasms. *Radiographics.* 2007; 27: 1681-92. [\[CrossRef\]](#)
53. Karahan OI, Kahrman G, Yikilmaz A, Ozkan M, Bayram F. Gastrointestinal carcinoid tumors in rare locations: imaging findings. *Clin Imaging.* 2006; 30: 278-82. [\[CrossRef\]](#)
54. 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.* 2005; 48: 285-91. [\[CrossRef\]](#)
55. Purysko AS, Coppa CP, Kalady MF, Pai RK, Leão Filho HM, Thupili CR, et al. Benign and malignant tumors of the rectum and perirectal region. *Abdom Imaging.* 2014; 39: 824-52. [\[CrossRef\]](#)
56. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2016; 103: 153-71. [\[CrossRef\]](#)
57. Ye L, Lu H, Wu L, Zhang L, Shi H, Wu HM, et al. The clinicopathologic features and prognosis of esophageal neuroendocrine carcinomas: a single-center study of 53 resection cases. *BMC Cancer.* 2019; 19: 1234. [\[CrossRef\]](#)
58. Hata H, Hiraoka N, Ojima H, Shimada K, Kosuge T, Shimoda T. Carcinoid tumor arising in a duplication cyst of the duodenum. *Pathol Int.* 2006; 56: 272-8. [\[CrossRef\]](#)
59. Anderson DJ. Carcinoid tumor in Meckel's diverticulum: laparoscopic treatment and review of the literature. *J Am Osteopath Assoc.* 2000; 100: 432-4. [\[CrossRef\]](#)
60. Schizas D, Mastoraki A, Kirkilesis GI, Sioulas AD, Papanikolaou IS, Misiakos EP, et al. Neuroendocrine tumors of the esophagus: state of the art in diagnostic and therapeutic management. *J Gastrointest Cancer.* 2017; 48: 299-304. [\[CrossRef\]](#)
61. Sugezawa K, Saito H, Kono Y, Murakami Y, Shishido Y, Kuroda H, et al. Neuroendocrine tumor arising from Meckel's diverticulum unexpectedly diagnosed after diverticulectomy and in which multiple lymph node metastases were found after reoperation: a case report. *Yonago Acta Med.* 2018; 60: 251-4. [\[CrossRef\]](#)
62. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, Russell C, Breitenstein S, Salem R, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol.* 2014; 15: e8-21. [\[CrossRef\]](#)
63. Zuetenhorst JM, Taal BG. Metastatic carcinoid tumors: a clinical review. *Oncologist.* 2005; 10: 123-31. [\[CrossRef\]](#)
64. 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.* 2005; 23: 70-8. [\[CrossRef\]](#)
65. Elias D, Lefevre JH, Duvillard P, Goéré D, Dromain C, Dumont F, et al. Hepatic metastases from neuroendocrine tumors with a "thin slice" pathological examination: they are many more than you think. *Ann Surg.* 2010; 251: 307-10. [\[CrossRef\]](#)
66. Baxi AJ, Chintapalli K, Katkar A, Restrepo CS, Betancourt SL, Sunnapwar A. Multimodality imaging findings in carcinoid tumors: a head-to-toe spectrum. *Radiographics.* 2017; 37: 516-36. [\[CrossRef\]](#)

67. Scarsbrook AF, Ganeshan A, Statham J, Thakker RV, Weaver A, Talbot D, et al. Anatomic and functional imaging of metastatic carcinoid tumors. *Radiographics*. 2007; 27: 455-77. [\[CrossRef\]](#)
68. Loughrey PB, Zhang D, Heaney AP. New treatments for the carcinoid syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018; 47: 557-76. [\[CrossRef\]](#)
69. Martínez J, Besa S, Arab JP, Quintana JC, Regonesi C, Huete A, et al. Gastrointestinal neuroendocrine tumor with unresectable liver metastases: an example of multimodal therapeutic approach. *Ann Hepatol*. 2015; 14: 752-5. [\[CrossRef\]](#)
70. Strosberg J. Neuroendocrine tumours of the small intestine. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012; 26: 755-73. [\[CrossRef\]](#)

1. Dünya Sağlık Örgütü'nün (2019) sınıflandırmasına göre gastrointestinal nöroendokrin neoplazmlar (GEP-NEN) hangi üç ana gruba ayrılır?
 - a. İyi diferansiye, kötü diferansiye, adenokarsinom
 - b. İyi diferansiye, kötü diferansiye, mikst nöroendokrin-nöroendokrin olmayan neoplazmlar
 - c. İyi diferansiye, adenokarsinom, stromal tümör
 - d. Kötü diferansiye, mikst tip, metastatik tümör
 - e. İyi diferansiye, düşük dereceli, yüksek dereceli
2. Karsinoid sendromun en sık görülen klinik bulgusu aşağıdakilerden hangisidir?
 - a. Karında kitle hissi
 - b. Yüzde ani kızarma (flushing)
 - c. Karın ağrısı
 - d. Obstrüktif sarılık
 - e. Hipertansiyon
3. Gastrointestinal sistemde nöroendokrin tümörlerin en sık görüldüğü lokalizasyon aşağıdakilerden hangisidir?
 - a. Mide
 - b. Rektum
 - c. İnce bağırsak (özellikle ileum)
 - d. Kolon
 - e. Apendiks
4. ^{68}Ga -DOTATATE PET/BT'nin gastrointestinal nöroendokrin tümörlerdeki en önemli avantajı aşağıdakilerden hangisidir?
 - a. Yalnızca karaciğer metastazlarını gösterebilmesi.
 - b. Yüksek doğruluk oranı, subsantimetrik lezyonları saptayabilmesi.
 - c. Düşük maliyet ve yaygın erişim.
 - d. Nöroendokrin olmayan tümörleri de gösterebilmesi.
 - e. Kontrast maddeye ihtiyaç duymaması.
5. Apendiks nöroendokrin tümörleri ile ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi doğrudur?
 - a. En sık lokal invazyon ve metastazla başvururlar.
 - b. Tüm apendiks tümörlerinin %10'undan azını oluştururlar.
 - c. Çoğu akut apandisit nedeniyle yapılan cerrahi sırasında rastlantısal olarak tanınır.
 - d. Prognozu barsak NEN'leri arasında en kötüsüdür.
 - e. Tedavide her zaman sağ hemikolektomi gerekir.

Cevaplar: 1b, 2b, 3c, 4b, 5c