

Gastrointestinal ve Pankreatik Nöroendokrin Tümörlerde Prognostik Parametreler

The Prognostic Parameters in Gastrointestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumors

Gülzade Özyalvaçlı¹, Esra Paşaoğlu², Erol Rüştü Bozkurt²

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Bolu

²İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İstanbul

Özet

Amaç: Bu çalışmada, WHO'ya göre klasifiye edilen gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler(GEPNET) olgularında; çap, mitoz, nekroz, anjiyolenfatik invazyon, perinöral invazyon ve lenf nodu metastazı gibi prognostik parametreler açısından tümör grupları arasındaki farklılıkların ortaya konulması amaçlanmıştır.

Yöntem: 2001-2009 yılları arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümünde tanı alan 41 adet gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör olgusu yaş, cinsiyet, lokalizasyon, çap, mitoz, nekroz, anjiyolenfatik invazyon, perinöral invazyon ve lenf nodu metastazı durumu açısından incelendi.

Bulgular: Tümör çapı benign grupta $0,76 \pm 0,78$ cm olup malign grupta $2,82 \pm 2,86$ cm olarak saptandı ($p=0.006$). İyi diferansiyeli tümör grubu ile iyi diferansiyeli karsinom grubu arasında mitoz sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p>0,05$), az diferansiyeli karsinom grubunda bu parametre diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($p<0.001$).

Sonuç: Çalışmamızda tümör çapı açısından benign ve malign gruplar arasında farklılık bulunmakla beraber, çapın her zaman güvenilir bir parametre olmadığı saptanmıştır. Ayrıca yüksek mitozun kötü prognoz ile ilişkili olduğu ancak mitoz sayısının düşük olmasının benign davranışın göstergesi olarak değerlendirilmemesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: gastroenteropankreatik, nöroendokrin, tümör.

Abstract

Background: In this study, we aimed that to find the differences in prognostic parameters as diameter, mitosis, necrosis, angiolymphatic invasion, perinoral invasion and lymph node metastasis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor (GEPNET) cases which were classified by WHO.

Method: Between 2001-2009 in Istanbul Educational And Research Hospital Hospital Pathology Department 41 GEPNET cases were searched according to age, gender, localization, diameter, mitosis, necrosis, angiolymphatic invasion, perinoral invasion and lymph node metastasis.

Results: Tumor diameter was $0,76 \pm 0,78$ cm in benign group and $2,82 \pm 2,86$ cm in malign group ($p=0.006$). There was not significant differences between well differentiated neuroendocrine tumor and well differentiated neuroendocrine carcinomas for number of mitosis($p>0,05$), but poorly differentiated neuroendocrine carcinomas had significantly higher number of mitosis than the others ($p<0.001$).

Conclusion: Finally in our study, statistically meaningful results were found in benign and malignant groups according to tumor diameter. Tumor diameter is not always a dependable parameter in GEPNET. Mitosis were low in well differentiated carcinomas as in benign groups. High mitotic number are related to poor prognosis but low proliferation activity is not associated with a benign behavior.

Keywords: gastroenteropancreatic, neuroendocrine, tumor.

Giriş

Gastroenteropankreatik tümör (GEPNET)'ler diffüz endokrin sistemden köken alan heterojen bir tümör grubudur. İlk defa Oberndorfer tarafından gastrointestinal traktın monoton morfoloji gösteren ve karsinomlardan daha az agresif davranan tümörleri için karsinoid tümör terimi kullanılmıştır. Gerçekte bu tümörlerin davranışını önceden belirlemek güçtür (1,2). WHO 2000 klasifikasyon sistemine göre bu tümörler iyi diferansiyeli endokrin tümör (benign, belirsiz davranışlı), iyi diferansiyeli endokrin karsinom ve az diferansiyeli endokrin karsinom şeklinde sınıflandırılırlar (3). Gastroenteropankreatik tümör (GEPNET)'lerin biyolojik davranışlarını belirleyen faktörler çok çeşitlidir. WHO'ya göre tümör çapı, invazyon derinliği, Ki 67 indeksi, histolojik dife-

ransiyon, anjiyoinvazyon varlığı ve metastaz durumu bu tümörleri sınıflandırmada önemli parametrelerdir (4).

Biz bu çalışmamızda WHO 2000 klasifikasyon sistemine göre sınıflandırılan GEPNET olgularında prognostik parametreleri tekrar gözden geçirerek gruplar arasındaki farklılıkları ortaya koymayı amaçladık.

Materyal ve Metod

2001-2009 yılları arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümünde rapor edilen 41 adet gastrointestinal sistem ve pankreas kaynaklı endokrin tümör olgusu değer-

lendirmeye alındı. Olguların 1'i özefagus, 7'si mide, 3'ü ince barsak, 12'si kalın barsak, 15'i appendiks, 3'ü pankreas yerleşimliydi. 30 olgu rezeksiyon materyalinden, rektum lokalizasyonlu 2 olgu ve duodenum yerleşimli 1 olgu polipektomi materyalinden, 8 olgu endoskopik biyopsi materyalinden oluşmaktaydı.

Olguların arşivde bulunan H/E kesitleri yeniden incelenerek tüm olgular, Kromogranin A (LK2H10+PHE5, Neomarkers), ve Sinaptofizin (27G12, Novocastra) başta olmak üzere en az iki nöroendokrin belirleyici ile immünohistokimyasal işleme tabi tutuldu. En az iki nöroendokrin belirleyici ile %50'nin üzerinde ve kuvvetli pozitif boyanan 41 olgu WHO 2000 kriterlerine göre iyi diferansiye nöroendokrin tümör (benign), iyi diferansiye nöroendokrin tümör (belirsiz davranışlı), iyi diferansiye nöroendokrin karsinom ve az diferansiye nöroendokrin karsinom olmak üzere 4 ayrı grupta sınıflandırıldı.

Olgular yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, tümör çapı, nekroz, mitoz, anjiolenfatik invazyon, perinöral invazyon, bölgesel lenf düğümüne metastaz açısından değerlendirildi. Mitoz değerlendirilirken 50 adet büyük büyütme sahası (BBA) sayılarak ortalaması alındı. Endoskopik biopsi materyalleri çap, nekroz, anjiolenfatik invazyon, perinöral invazyon ve lenf nodu metastazı durumu açısından istatistiksel değerlendirmeye alınmadı.

Immünohistokimyasal çalışma streptavidin-biotin yöntemiyle yapıldı. Olgulara immünohistokimyasal yöntem ile boyama için formalin fiksasyonlu parafin gömülü bloklardan "positive charged"lı lamlara 4-5 mikronluk kesitler alındı. Tüm kesitler deparafinize edilmek üzere etüvde bir gece bekletildi. Lamlar immunohistokimyasal boyama için BOND cihazına takıldı.

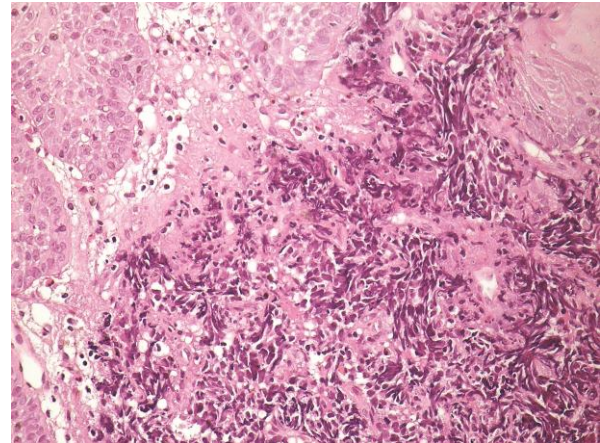
Değişkenlerin ve testlerin değerlendirilmesinde SPSS (SPSS for Windows 16.0, USA) istatistik programı kullanıldı. Numerik değişkenler ortalama ± standart sapma olarak, kategorik değişkenler yüzde olarak belirtildi.

Bulgular

Toplam 41 hastanın 21 tanesi kadın (%51,2), 20 tanesi erkekti (%48,8). Kadın ve erkek cinsiyet açısından tümör grupları arasında istatistiksel

olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Toplam 33 olgudan tümör çapının 1 cm'ye eşit ve 1 cm'den küçük olduğu olgu sayısı 16 (%48,4), 1 cm ile 2 cm arasında olduğu olgu sayısı 7 (%21,2), 2 cm'den büyük olduğu olgu sayısı 10 (%30,3)'dur. İyi diferansiye nöroendokrin tümör-benign (İDNETB) grubundaki tümörlerin %100'u ≤ 1 cm iken; İyi diferansiye nöroendokrin tümör-belirsiz davranışlı (İDNETBD) grubunun %66,6'sı ≤ 1 cm ve %33,3'u 1 cm ile 2 cm arasında; İyi diferansiye nöroendokrin karsinom (İDNEK) grubunun %29,4'u ≤ 1 cm, %29,4'u 1 cm ile 2 cm arasında, %41,1'i 2 cm'nin üzerindedir. Az diferansiye nöroendokrin karsinom (ADNEK) grubunun %100'ü 2 cm'nin üzerindeki tümörlerden oluşmaktadır. 41 hastanın %24,4'ü ($n=10$) İDNETB grubunda, %12,2'si ($n=5$) İDNETBD grubunda, %41,5'u ($n=17$) İDNEK ve %22'si ($n=9$) ADNEK grubundaydı. Tümör grupları arasında sayısal açıdan istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

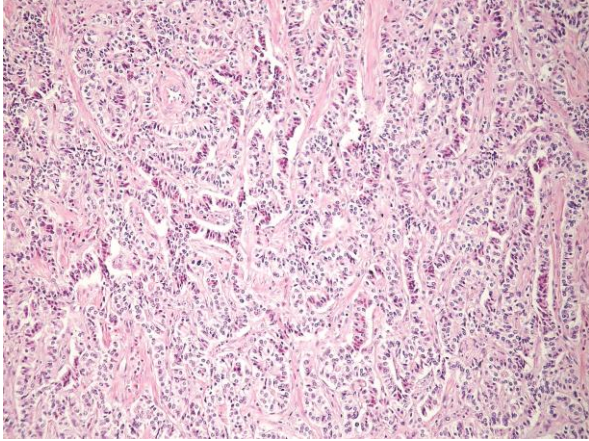
Hastaları tümör lokalizasyonlarına göre sınıfladığımızda %7,3'ü ($n=3$) çekum, %12,2'si ($n=5$) kolon, %36,6'sı ($n=15$) appendiks, %4,9'u ($n=2$) ileum, %17,1'i ($n=7$) mide, %7,3'ü ($n=3$) pankreas, %9,8'i ($n=4$) rektum, %2,4'ü ($n=1$) duodenum ve %2,4'ü ($n=1$) özefagus lokalizasyonlu olarak saptandı (Resim 1-2).



Resim 1. Özofagusta lokalize ADNEK.

Mitoz sayısının 2' ye eşit ve 2/10 BBA'nın altında olduğu tümörler İDNETB, İDNETBD ve İDNEK grubuna dâhil olan toplam 33 (%80,4) adet olgudur. 8 (%19,5) adet ADNEK grubunda mitoz sayısı 2/10/BBA'nın üzerindedir. İyi diferansiye tümör grubu (İDNETB+İDNETBD) ile iyi diferansiye karsinom grubu (İDNEK) arasında mitoz sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bu-

lunmazken ($p>0,05$), az diferansiye karsinom grubunda (ADNEK) bu parametre diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Nekroz tüm olguların 3 tanesinde (%7,3) mevcuttur. Bu olgulardan 2 (%66,6)'si ADNEK, 1 (%5,8)'i IDNEK tanısı almıştır. ADNEK'li olgularda nekroz varlığı IDNEK'li olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır ($p<0,01$).



Resim 2. Trabeküler büyüme paterni gösteren, mide lokalizasyonlu IDNETB.

Anjiolenfatik invazyon, toplam 33 olgunun 12 (%36,3)'sinde mevcuttu. IDNETBD'li grubun 3 (%50)'ünde, IDNEK'li grubun 7 (%41,1)'sinde, ADNEK'li grubun ise 2 (%66,6)'sinde anjiolenfatik invazyon saptandı. Perinöral invazyon, toplam 33 olgunun 12 (%36,3) 'sinde mevcuttu. IDNETBD'li grubun 2 (%33,3)'sinde, IDNEK'li grubun 9 (%52,9)'ünde, ADNEK'li grubun ise 1 (%33,3)'inde perinöral invazyon saptandı. İyi diferansiye karsinom (IDNEK) ve az diferansiye karsinom (ADNEK) grupları arasında anjiolenfatik invazyon ve perinöral invazyon pozitifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Yine iyi diferansiye tümör belirsiz davranışlı grubu ile iyi diferansiye karsinom grubu arasında anjiolenfatik invazyon ve perinöral invazyon pozitifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Toplam 33 olgunun 12'sinde (%36,3) lenf nodu metastazı mevcuttur. IDNEK'li grubun 9 (%52,9)'ünde, ADNEK'li grubun 3 (%100)'ünde lenf nodu metastazı mevcuttur. IDNEK grubunun appendiks lokalizasyonlular hariç tümünde lenf nodu metastazı mevcuttur. IDNEK ve ADNEK olguları arasında lenf nodu metastazı durumu açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0,05$). Hastaların yaş ortalaması $49,95\pm 19,49$ 'du. Kadınların yaş ortalaması

$53,1\pm 21,12$ iken, erkeklerinki $46,65\pm 17,56$ idi. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Tümör çapı tüm hastalarda ortalama $2,06\pm 2,50$ cm olup kadınlarda $1,57\pm 1,02$ cm, erkeklerde ise $2,53\pm 3,37$ olarak saptandı. Tümör çapı açısından benign (IDNETB + IDNETBD) ve malign (IDNEK+ADNEK) gruplar arasında anlamlı farklılık saptanırken ($p<0,001$) malign olanların iyi ve az diferansiye grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

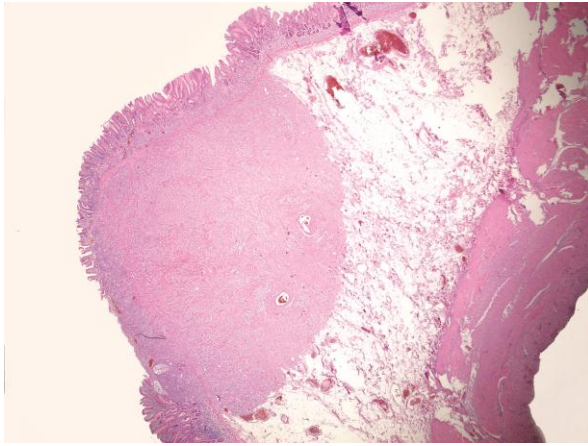
Nekroz ile lenf nodu metastazı arasında pozitif ilişki saptandı ($r=0,418$, $p=0,015$). Anjiolenfatik invazyon ile lenf nodu metastazı arasında pozitif ilişki saptandı ($r=0,607$, $p=0,000$). Perinöral invazyon ile lenf nodu metastazı arasında pozitif ilişki saptandı ($r=0,345$, $p=0,049$). Tümör çapı ile mitoz sayısı arasında pozitif ilişki saptandı ($r=0,897$, $p=0,000$). Appendiks lokalizasyonlu tümörlerde hastaların yaş ortalaması $34,67\pm 18,40$ yıl, mide lokalizasyonlu olanların $55,14\pm 14,78$ yıl, kolon lokalizasyonlu olanlarda $54,8\pm 15,19$ yıl, çekum lokalizasyonlu olanların $67,00\pm 10,58$ yıl, ileum lokalizasyonlu olanların $74,00\pm 12,73$ yıl, rektum lokalizasyonlu olanların $61,50\pm 5,97$ yıl, pankreas lokalizasyonlu olanların $48,00\pm 20,52$ yıl olarak saptandı. Bu gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Tartışma

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler (GEPNET) klinik gidişleri oldukça geniş bir spektrum gösteren nadir görülen tümörlerdir. Bu tümörlerin biyolojik davranışını belirleyen faktörler kompleks ve çok yönlüdür. Tümörün gastrointestinal trakttaki yerleşim yeri, primer tümör çapı, lokalize ya da uzak metastaz varlığı bu parametrelerden bazılarıdır (5,6). Dünya Sağlık Örgütü (WHO 2000)'ne göre GEPNET'ler lokalizasyon, çap, invazyon derinliği, proliferatif aktivite ve fonksiyon dikkate alınarak sınıflandırılmıştır (1,4).

WHO 2000'e göre GEPNET'ler 4 ayrı sınıfa ayrılırlar. GEPNET'lerde maligniteyi belirleyen muskularis propria invazyonu ve/veya metastazdır. Genel olarak mide ve ince barsakta 1cm, kolon, rektum ve appendikte 2 cm'den küçük mukoza ve submukozada sınırlı tümörler benignidir (3,6).

Ancak tümör çapının küçük olup, tümörün mukosa ve submukozada lokalize olması her zaman benign davranışın göstergesi değildir. Literatürde 1 cm'den küçük çaplı, muskularis propria invazyonu yapmayan metastatik nöroendokrin tümör olguları bildirilmiştir (10,11,12). Bizim çalışmamızda da midede lokalize biri 1 cm'den küçük, diğeri 1 cm çaplı submukozada sınırlı iki tümörde lenf nodu metastazı mevcuttur (Resim 3). Ancak genel olarak tümör çapı açısından benign ve malign gruplar arasında ve malign olanların iyi ve az diferansiye grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.



Resim 3. Midede, submukozada lokalize, 1 cm'den küçük, lenf nodu metastazı gösteren İDNEK.

GEPNET'lerde proliferatif aktiviteyi gösteren mitoz prognostik öneme sahip bir parametredir. Geliştirilen yeni klasifikasyon sistemine (ENET) göre de derecelendirme mitoz ve Ki 67 indeksi dikkate alınarak yapılmaktadır. Hochwald ve arkadaşlarının 136 olguluk pankreas kaynaklı endokrin tümör çalışmasında, immünohistokimyasal tekniklerin üniversal olmamasından kaynaklanabilecek farklılıklardan dolayı proliferatif indeksi mitoz sayımı ile değerlendirmenin Ki 67 ile değerlendirmekten daha pratik bir metod olduğunu ileri sürmüşlerdir (13). Çalışmamızda mitoz oranı İDNEK'lerin büyük kısmında İDNETB ve İDNETBD'de olduğu gibi düşük bulunmuştur. Az diferansiye karsinom grubunda bu parametre diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Mitozun yüksek olması kötü prognoz ile ilişkilidir ancak proliferatif aktivitenin düşük olması benign davranışın göstergesi olarak değerlendirilmemelidir. Strozberg ve arkadaşlarının metastatik gastroenteropankreatik nöroendokrin

tümörlerle ilgili 83 vakalık çalışmasında bizim çalışmamızda olduğu gibi mitozun GEPNET'lerde prognostik ve prediktif bir faktör olduğu ileri sürülmüştür(14).

GEPNET'lerde tümörün nekroz içermesi malign davranışın kuvvetli göstergesidir. Hochwald ve arkadaşları nekroz içeren tümöre sahip hastalarda yaşam süresinin içermeyenlere göre anlamlı derecede daha düşük olduğunu görmüşlerdir. Çalışmamızda tümör nekrozu literatürle uyumlu olarak ADNEK'lerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (1,3,6,15).

Tümör çapının genel olarak 2 cm'den küçük olduğu, muskularis propria invazyonu izlenmeyen ve Ki 67 skoru düşük olan gastrointestinal endokrin tümörlerde anjiyolenfatik invazyon varlığı tümörü direkt olarak belirsiz davranışlı grubun içine sokar(3,4). Anjiyolenfatik invazyon ve perinöral invazyon varlığının malign davranış ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(1,6,16). Bizim çalışmamızda ise İDNETBD, İDNEK ve ADNEK grupları arasında anjiyolenfatik ve perinöral invazyon varlığı açısından anlamlı farklılık yoktur. Bunun nedeni bu parametrelerin 41 olgudan yalnızca 33 tane olan rezeksiyon materyalinde incelenebilmesi olabilir. 8 adet endoskopik biopsi materyali nekroz, anjiyolenfatik invazyon, perinöral invazyon ve lenf nodu metastaz durumu açısından istatistiksel çalışmaya dâhil edilmemiştir.

GEPNET'lerde lenf nodu metastazı varlığı tümörü doğrudan karsinom grubuna dahil eden önemli bir parametredir(4). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak (4) İDNEK ve ADNEK olguları arasında lenf nodu metastazı durumu açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Mitozu düşük İDNEK olgularının appendiks lokalizasyonlular hariç tümünde lenf nodu metastazı saptanmıştır. Ayrıca nekroz ile lenf nodu metastazı arasında, anjiyolenfatik invazyon ve perinöral invazyon ile lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Tümörün gastrointestinal sistemdeki lokalizasyonu malign davranışın göstergesi olabilir. Kolonda lokalize nöroendokrin tümörler rektum ve appendiks kaynaklı tümörlere göre daha kötü prognoza sahiptirler (3). Panzuto ve arkadaşları 156 olgudan oluşan, gastrointestinal trakt ve pank-

reas kaynaklı nöroendokrin tümörleri karşılaştırdığı çalışmada, pankreas yerleşimli olanların diğerlerine göre daha kötü prognoza sahip olduğunu göstermiştir (17). Yine appendiks kaynaklı NET'lerin diğer gastrointestinal sistem kaynaklı NET'lerden daha iyi prognoza sahip olduğunu gösteren çalışmalar az değildir (5,18,19,20). Bizim çalışmamızda appendiks kaynaklı tümörler 15 adet olup bunların 7'si iyi differansiye nöroendokrin tümör, 8'i ise iyi diferansiye nöroendokrin karsinom tanısı almıştır. Çalışmamızda appendiks kaynaklı ADNEK olgusu bulunmamaktadır.

Bu çalışmada tümör lokalizasyonu ile yaş arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Appendiks lokalizasyonlu tümörlerde hastaların yaş ortalaması 34,67±18,40 yıl olarak bulunmuştur. Çalışmamızda appendiks lokalizasyonlu GEPNET'lerin genç popülasyonda daha fazla görülmesi literatür ile uyumludur (7,8).

KAYNAKLAR

- 1-Alexiev BA, Drachenberg CB, Papadimitriou JC. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas: Grading, tumor size and proliferation index do not predict malignant behavior. *Diagn Pathol* 2007; 2:28.
- 2-Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M. Siegfried Obendorfer: origins and perspective of carcinoid tumors. *Hum Pathol* 2004; 35:1440-51
- 3-Grame-Cook F, Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and appendix. In: Odse RD, Goldblum JR. *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*. 2nd reved. Philadelphia, 2009: 653-693
- 4- Klöppel G, Rindi G, Anlauf M, Perren A, Komminoth P. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch*. 2007;451 Suppl 1:S9-27.
- 5- Van Gompel JJ, Sippel RS, Warner TF, Chen H. Gastrointestinal carcinoid tumors: factors that predict outcome. *World J Surg*. 2004;28:387-92.
- 6-Rorstad O. prognostic indicators for cardinoid neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *J. Surg. Oncol* 2005;89:151-160
- 7- Oberg K, Akerström G, Rindi G, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v223-7.
- 8-Estrozi B, Bacchi CE. Neuroendocrine tumors involving the gastroenteropancreatic tract: a clinicopathological evaluation of 773 cases. *Clinics(Sau Paulo)*,2011;66:1671-5
- 9-Rindi G. The ENETS guidelines: The new TNM classification system. *Tumori* 2010;96:806-809
- 10-Soga J: Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: An analysis of 1914 reported cases. *Cancer* 2005; 103:1587-1595.
- 11-Xie SD, Vang LB, Song XY, Pan T. Minute gastric carcinoid tumour with regional lymph node metastasis: a case report and review of literature. *World J Gastroenterol* 2004;10:2461-3
- 12-Kumashiro R, Naitoh H, Teshima K et al. Minute gastric carcinoid tumor with regional lymph node metastasis. *Int Surg* 1989;74:198-200

Sonuç olarak WHO 2000'e göre GEPNET'leri sınıflandırmada kullanılan prognostik parametrelerden tümör çapı, proliferatif aktivite indeksi, lenf nodu metastaz durumu ve anjiyolenfatik invazyon varlığının önemi hakkında literatürde hala birbiriyle çelişen çalışmalar mevcuttur. Güncel olarak GEPNET'leri sınıflamada hem gradeleme (ENET) hem de evreleme(TNM) sistemi kullanılmaya başlanmış ve bu durum tümörleri klasifiye etmede farklı bir bakış açısı getirmiştir (7, 8, 9). Yine de bu klasifikasyon sisteminde kullanılan prognostik parametreler WHO 2000 sınıflamasında kullanılanlardan çok farklı değildir.

Bu nedenle GEPNET'lerle ilgili geniş serilerden oluşan yeni klasifikasyon sistemini de içeren prognostik parametrelerin yeniden gözden geçirildiği genetik ve immünohistokimyasal çalışmalara hala ihtiyaç vardır.

- 13-Hochwald SN, Zee S, Conlon KC, Colleoni R, Louie O, Brennan MF, Klimstra DS: Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: An analysis of 136 cases with a proposal for lowgrade and intermediate-grade groups. *J Clin Oncol* 2002, 20:2633-2642.
- 14- Strosberg J, Nasir A, Coppola D, Wick M, Kvols L. Correlation between grade and prognosis in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Hum Pathol*. 2009;40:1262-8.
- 15-Rindi G, Kloppel G. Endocrine tumors of the gut and pancreas tumor biology and classification. *Neuroendocrinology* 2004;1:12-15
- 16- Solcia E, Rindi G, Paolotti D, La Rosa S, Capella C, Fiocca R. Clinicopathological profile as a basis for classification of the endocrine tumours of the gastroenteropancreatic tract. *Ann Oncol*. 1999;10 Suppl 2:S9-15.
- 17- Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, Corleto VD, Capurso G, Cassetta S, Di Fonzo M, Tornatore V, Milione M, Angeletti S, Cattaruzza MS, Ziparo V, Bordi C, Pederzoli P, Delle Fave G. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12:1083-92.
- 18-Solcia E, Kloppel G, Sobin LH (in collaboration with 9 pathologists from 4 countries). *Histological Typing of Endocrine Tumours*. WHO International Histological Classification of Tumours, 2nd ed. Berlin, Germany: Springer;2000
- 19- Rossi G, Valli R, Bertolini F, Sighinolfi P, Losi L, Cavazza A, Rivasi F, Luppi G. Does mesoappendix infiltration predict a worse prognosis in incidental neuroendocrine tumors of the appendix? A clinicopathologic and immunohistochemical study of 15 cases. *Am J Clin Pathol*. 2003;120:706-11.
- 20- Moertel CG, Dockerty MB, Judd ES. Carcinoid tumors of the vermiform appendix. *Cancer* 1968;21:270-278

