

Bölüm 10

NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİN HİSTOPATOLOJİSİ VE AYRICI TANI

Elif Gökçe DEVECİOĞLU¹¹

Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren epitelyal neoplazmalar olarak tanımlanan nöroendokrin tümörler vücudun bir çok bölgesinde ortaya çıkmaktadır. Bu tümörlerin klinik ve patolojik çoğu özellikleri köken aldığı organının karakteristik özelliğini göstermekle birlikte diğer bazı özellikleri ise anatomik lokalizasyondan bağımsız olarak nöroendokrin neoplazmalar için ortaktır.

NÖROENDOKRİN TÜMÖR TARİHİ:

İlk olarak Langerhans, 1869 yılında, daha sonra 1888'de ise Lubarsch, otopsi çalışmalarında ileal karsinoid tümörleri tarif etmiştir. Karsinoid (karzinoid) terimi ise ilk olarak, adenokarsinomdan daha az agresif olan bir tümörü tanımlamak için Oberdordor tarafından kullanılmıştır (1). Karsinoid sendromu ise 1931 yılında Scholte; 1 cm ileal karsinoid tümürlü ve triküspid kapak hastasında ödem, terleme, flushing, diyare bulgularını gözlemlemesi üzerine tanımlamıştır. 1897'de Kulchitsky tarafından tarif edilen enterokromaffin (EC) hücrelerini 1952'de Lembeck karsinoid hücre kökenli olduğunu ve serotonin salgıladığını gösterdi (1).

İnsülin keşfedilmesinden 5 yıl sonra 1927 yılında, metastatik adacık hücresi tümürlü hastada hipoglisemik sendroma yol açtığı fark edilmesi ile pankreas hormonu üreten tümör olduğu anlaşılmıştır (2).

pNET'ler (pankreatik nöroendokrin tümörler), hormon salgılayarak klinik bir sendroma yol açan fonksiyonel veya non-fonksiyonel olarak sınıflandırılır. Non-fonksiyonel pNET'ler pankreatik polipeptid (PPomlar) salgılayan pNET'ler ve klinik sendroma neden olmayan diğer peptidleri salgılayan tümörleri içermektedir. GI-NET'ler (karsinoidler) ise, klinik olarak karsinoid sendroma yol açan veya Zollinger Ellison sendromu gibi klinik sendromlarla da ilişkilendirilebilir.

¹¹ Uzman doktor, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, elif_doglu@hotmail.com

oluşan tabakalar ve ya geniş trabeküler yapılar oluşturan histolojik görünümüne sahiptirler (5). Diğer organlarda olduğu gibi morfolojik olarak küçük hücreli ve büyük hücreli iki alt tipi vardır ve mutlaka G3 özelliklere sahiptirler (4,5). Bununla birlikte diğer tümörler gibi heterojen özellikte olup Ki-67 değerleri genellikle %55'in üzerinde olup ve morfolojik olarak kötü diferansiye tümörler grubunda yer almaları G3 NET'lerden farklı olduklarını düşündürmektedir (8,37,39). Bu nedenle DSÖ en son sınıflamasında bu durumu göz önüne alarak Pan- NET sınıflandırmasında yüksek proliferasyon gösteren fakat esasen iyi diferansiye lezyonlar olan G3 NET'ler ile, kötü diferansiye ve oldukça yüksek proliferatif özellikte olan NEK'leri birbirinden ayırmıştır (6). Zaten NEK'lerin patolojik evrelemesi ile NET'lerin evrelemesi aynı olmayıp NEK'lerin evrelemesi epitelyal neoplaziler ile aynı kriterlere göre yapılmaktadır (16).

NEK'lerin kötü diferansiye olması nedeniyle ayırıcı tanılarına birçok az diferansiye malign tümör alınır. Bu ayırmada sinaptofizin, KGA, CD56 gibi nöroendokrin diferansiyasyon belirteçleri kullanılarak nöroendokrin kökenli olduklarını gösterebilmekteyiz. Ayrıca küçük hücreli tip için TTF-1 boyanması anlamlı olmakla birlikte pulmoner orijini belirlemede kullanılması önerilmemektedir. Moleküler olarak RB1 ve TP53 genlerindeki değişiklikler de tanıya yardımcıdır. Tedavi olarak platin-içerikli kemoterapiler yarar sağlamakla birlikte genellikle çok kötü gidişli malignitelerdir (4).

KAYNAKLAR

1. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M, et al. Siegfried Oberndorfer and the evolution of carcinoid disease. *Arch Surg* 2007; 142:187-97.
2. Wilder RM, Allan FN, Power WH, et al. Carcinoma of the islands of the pancreas: Hyperinsulinism and hypoglycemia. *JAMA* 1927; 89:348-55.
3. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2011;40(1):1-18.
4. Frilling A, Akerström G, Falconi M, et al. Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape. *Endocr Relat Cancer* 2012;19:R163-R185.
5. Fraenkel M, Kim MK, Faggiano A, et al. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26(6):691-703.
6. Schimmack S, Svejda B, Lawrence B, et al. The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg* 2011;396:273-298.
7. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Grozinsky-Glasberg S, et al. Appendiceal neuroendocrine neoplasms: diagnosis and management. *Endocr Relat Cancer* 2016;23(1):R27-41.
8. Solcia E, Vanoli A. Histogenesis and natural history of gut neuroendocrine tumors: present status. *Endocr Pathol* 2014;25:165-170.
9. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* 2012;95:120-134.

10. Hristov AC, Young RH, Vang R, et al. Ovarian metastases of appendiceal tumors with goblet cell carcinoidlike and signet ring cell patterns: a report of 30 cases. *Am J Surg Pathol* 2007;31(10):1502-1511.
11. Reid MD, Basturk O, Shaib WL, et al. Adenocarcinoma ex-goblet cell carcinoid (appendiceal-type crypt cell adenocarcinoma) is a morphologically distinct entity with highly aggressive behavior and frequent association with peritoneal/intra-abdominal dissemination: an analysis of 77 cases. *Mod Pathol* 2016;29(10):1243-1253.
12. Taggart MW, Abraham SC, Overman MJ, et al. Goblet cell carcinoid tumor, mixed goblet cell carcinoid-adenocarcinoma, and adenocarcinoma of the appendix: comparison of clinicopathologic features and prognosis. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139(6):782-790.
13. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, et al. Chromogranin A-biological function and clinical utility in neuroendocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2427-2443.
14. Moertel CG, Sauer WG, Dockerty MB, et al. Life history of the carcinoid tumor of the small intestine. *Cancer* 1961; 14: 901-912
15. Rindi G, Falconi M, Klersy C, et al. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(10):764-777.
16. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual* 8th ed. New York: Springer; 2017.
17. Hermann G, Konukiewitz B, Schmitt A, et al. Hormonally defined pancreatic and duodenal neuroendocrine tumors differ in their transcription factor signatures: expression of ISL1, PDX1, NGN3, and CDX2. *Virchows Arch* 2011;459(2):147-154.
18. Singh R, Basturk O, Klimstra DS, et al. Lipid-rich variant of pancreatic endocrine neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2006;30:194-200.
19. Shia J, Erlandson RA, Klimstra DS. Whorls of intermediate filaments with entrapped neurosecretory granules correspond to the “rhabdoid” inclusions seen in pancreatic endocrine neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2004;28(2):271-273.
20. Zee SY, Hochwald SN, Conlon KC, et al. Pleomorphic pancreatic endocrine neoplasms: a variant commonly confused with adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1194-1200.
21. Volante M, La Rosa S, Castellano I, et al. Clinico-pathological features of a series of 11 oncocytic endocrine tumours of the pancreas. *Virchows Arch* 2006;448(5):545- 551.
22. Koo J, Mertens RB, Mirocha JM, et al. Value of Islet 1 and PAX8 in identifying metastatic neuroendocrine tumors of pancreatic origin. *Mod Pathol* 2012;25(6):893-901.
23. Agaimy A, Erlenbach-Wünsch K, Konukiewitz B, et al. ISL1 expression is not restricted to pancreatic well-differentiated neuroendocrine neoplasms, but is also commonly found in well and poorly differentiated neuroendocrine neoplasms of extrapancreatic origin. *Mod Pathol* 2013;26(7):995-1003.
24. Chan ES, Alexander J, Swanson PE, et al. PDX-1, CDX-2, TTF-1, and CK7: a reliable immunohistochemical panel for pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2012;36(5):737-743.
25. Alexander RE, Cheng L, Grignon DJ, et al. Cytoplasmic OCT4 staining is a sensitive marker of neuroendocrine differentiation. *Hum Pathol* 2014;45:27-32.
26. Matsukuma K, Olson KA, Gui D, et al. Synaptophysin-Ki67 double stain: a novel technique that improves interobserver agreement in the grading of well- differentiated gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Mod Pathol* 2017;30(4):620-629.
27. Adsay V. Ki67 labeling index in neuroendocrine tumors of the gastrointestinal and pancreaticobiliary tract. *Am J Surg Pathol* 2012;36(12):1743-1746.
28. Grillo F, Valle L, Diego F, et al. Ki-67 heterogeneity in well differentiated gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors: when is biopsy reliable for grade assessment? *Endocrine* 2017;57:494-502.

29. Modlin IM, Gustafsson BI, Pavel M, et al. A nomogram to assess small-intestinal neuroendocrine tumor ('carcinoid') survival. *Neuroendocrinology* 2010;92(3):143-157.
30. Hu W, Feng Z, Modica I, et al. Gene amplifications in well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors inactivate the p53 pathway. *Genes Cancer* 2010; 1:360-8.
31. Tang LH, Contractor T, Clausen R, et al. Attenuation of the retinoblastoma pathway in pancreatic neuroendocrine tumors due to increased cdk4/cdk6. *Clin Cancer Res* 2012; 18:4612-20.
32. Alexakis N, Connor S, Ghaneh P, et al: Hereditary pancreatic endocrine tumours. *Pancreatology* 2004; 4: pp. 417-435
33. Jensen RT, Berna MJ, Bingham MD, et al. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: Advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management and controversies. *Cancer* 2008; 113(7 Suppl):1807-43.
34. Goebel SU, Heppner C, Burns AD, et al. Genotype/ phenotype correlations of MEN1 gene mutations in sporadic gastrinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:116-23.
35. Amato E, Barbi S, Malpeli G, et al. Chromosome 3p alterations in pancreatic endocrine neoplasia. *Virchows Arch* 2011; 458:39-45.
36. Crippa S, Partelli S, Bassi C, et al. Long-term outcomes and prognostic factors in neuroendocrine carcinomas of the pancreas: morphology matters. *Pancreas* 2015;159(3):862-871.
37. Heetfeld M, Chougnet CN, Olsen IH, et al. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2015;22(4):657-664.
38. Basturk O, Tang L, Hruban RH, et al. Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of the pancreas: a clinicopathologic analysis of 44 cases. *Am J Surg Pathol* 2014;38:437-447.
39. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2013;24(1):152- 160.