

Bölüm 8

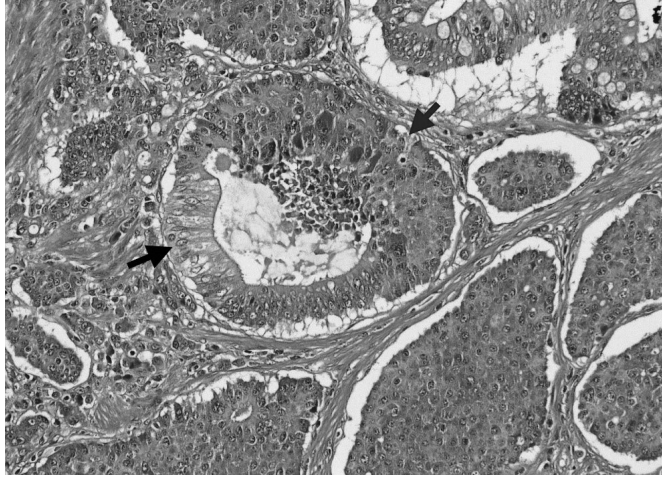
GASTROİNTESTİNAL VE PANKREAS NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİNE GÜNCEL HİSTOPATOLOJİK YAKLAŞIM

Ali KOYUNCUER¹

GİRİŞ

Nöroendokrin (NE) hücreler, gastrointestinal (GI) trakt ve pankreas boyunca bulunan ve buldukları organa bağlı olarak çeşitli peptidler ve diğer hormonları salgılayan diferansiye epitel hücreleridir (1). Bazıları endokrin glandlarda, diğerleri endokrin olmayan dokularda bulunan bu hücre grubunun özelliklerini açıklamak için çeşitli teoriler mevcut olsada, bunların başında nöral krest hücresinden köken aldıkları görüşüdür (2). Yapılan bir çalışmada, gastrointestinal sistemin submukozal ve myenterik plexus ganglion hücrelerinin, paraganglia hücrelerinin, melanositlerin ve tiroid C hücrelerinin gerçekten de nöral krest kökenli olduğu doğrulandı; bildircin imzası olarak tanımlandı. Ancak gastrointestinal difüz endokrin sistem hücrelerinde bu markır bulunmadı, bu da bildircin nöral krest genezisine katkısının olmadığı ve indirek olarak lokal orjinli endodermal deriviye hücreleri tercih ettiği gösterildi. Büyük ölçüde bu orjinal model tarafından mümkün kılınan gözlemlerin bir sonucu olarak, APUD (amine precursor uptake decarboxylase) hücreleri için bir nöral krest kökenine olan inanç terkedildi ve bağırsak endokrin hücrelerinin aynı endodermal orjine sahip olduğunun gösterildiği Cheng ve Leblond şeması ile değiştirildi, böylece bağırsak endokrin hücrelerinin, bağırsak mukozasının diğer hücre bileşenleri, yani absorptif hücreler, mukus sekrete eden (goblet) hücreleri ve Paneth hücreleri ile aynı endodermal orjine sahip olduğu gösterilmiş oldu (3) (**Resim 1**). Gastrointestinal sistem ve pankreasta, farklı hormonlar üreten ancak hepsi genel nöroendokrin markır kabul edilen sinaptofizini ifade eden 15 nöroendokrin hücre tipi tanımlanmıştır (4).

¹ Doç. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, alikoyuncuer@hotmail.com



Resim 1. Bağırsak endokrin hücrelerinin (mavi ok), bağırsak glandüler mukozasının (siyah ok) diğer hücre komponentleri ile aynı endodermal orjine sahip olduğunu gösteren mikroskopik görüntüsü (Hematoksilen-eozin boyası, x400)

Tüm NE hücreleri, diferansiyasyondan bağımsız olarak küçük sinaptik vezikül analoglarına sahip olduğundan bu vezikül analoglarının proteinleri NE hücreleri için evrensel belirteçleri temsil eder. Rutin pratik uygulamada, bu bulgulardan bazıları NE tümörlerinin tanısında güncel olarak kullanılmaktadır. Konvansiyonel histopatolojik tanıya ek olarak, nöron spesifik enolaz (NSE), kromogranin A ve sinaptofizin gibi en az iki veya üç markır molekülün immünohistokimyasal olarak saptanması veya ekspresyonu patolojik tanı için temel bir gereklilik olarak kabul edilmektedir. İki NE markır molekülü sinaptofizin ve kromogranin A, özellikle regüle sekretuar veziküllerinde bulunan proteinlerdir (5). Tarihsel olarak, farklı anatomik bölgelerdeki nöroendokrin neoplaziler (NEN) için çeşitli sınıflandırma sistemleri kullanılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2018 yılında, yapmış olduğu bir konferansa dayanarak tüm NEN'ler için tek tip bir sınıflandırma sistemi önermiştir. Bu sınıflandırmada ön plana çıkan ana husus, daha önce GI kanalında ortaya çıktıklarında karsinoid tümörler olarak adlandırılan iyi diferansiye nöroendokrin tümörler (NET'ler) ile poorly/az diferansiye nöroendokrin karsinomlar (NEC) ve nöroendokrin belirteç ekspresyonu gösteren NET'ler arasındaki ayırmadır, ancak artık yakından ilişkili neoplazmlar olmadığı bilinmektedir. NEN'lerin NET'ler ve NEC'ler olarak morfolojik sınıflandırması, klinik, epidemiyolojik, histolojik ve prognostik farklılıkların yanı sıra genetik kanıtlarla da gösterilmiştir. GI kanalında ve pankreasta iki ana NEN kategorisi

ortaya çıkmıştır: İyi diferansiye NET'ler (WDNET'ler) ve az diferansiye nöroendokrin karsinomlar (PDNEC'ler) (1, 6, 7) (**Tablo 1**).

Tablo 1 Gastrointestinal ve Pankreatobiliyer Traktda Nöroendokrin Diferansiyasyon (7).

Gastrointestinal ve Pankreatobiliyer Traktda Nöroendokrin Diferansiyasyon

- I. Yeni başlayan neoplazi ("displazi/Tis"; tümörletler)
- II. Gerçek nöroendokrin neoplaziler
 - Ila. İyi diferansiye nöroendokrin tümör (WDNET)
 - Ilb. Poorly/az diferansiye nöroendokrin karsinom (PDNEC)
- III. Mikst tümörler
 - IIIa. Mikst nöroendokrin ve non-nöroendokrin neoplaziler
 - IIIb. Duodenal gangliositik paraganglioma
- IV. Kimerik tümörler (İnkomplet nöroendokrin diferansiyasyonlu neoplaziler)
- V. Goblet hücreli adenokarsinom
- VI. Epitel kökenli olmayan NE diferansiyasyonu olan tümörler
 - VIa. Küçük mavi hücreli tümörler (SBCT)
 - VIb. Paraganglioma
- VII. İndüklenmiş nöroendokrin diferansiyasyon
- VIII. Diğer tümörlerde aberan-fokal nöroendokrin diferansiyasyon
- IX. Sekonder (metastatik) nöroendokrin neoplaziler
- X. Taklitçiler

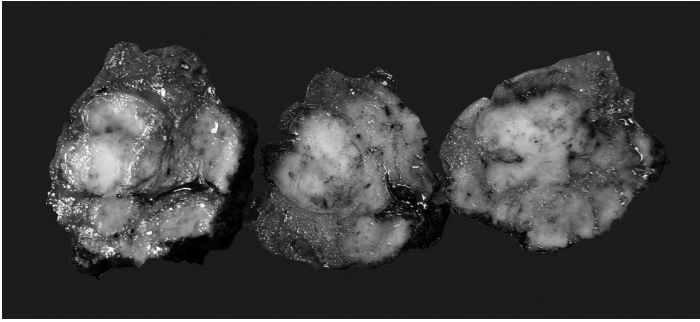
EPİDEMİYOLOJİ

Amerika Birleşik Devlet'lerinde (ABD) NET'lerin görülme sıklığı, son 4 dekatta 6 kattan fazla artmıştır; ABD'de NET'lerin mevcut hastalık prevalansının yaklaşık 170.000 hasta olduğu tahmin edilmektedir. Gastroenteropankreatik (GEP) NET'ler, tüm NET'lerin %55-70'ini oluşturarak en yaygın NET alt tipini temsil etmektedir (8). Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar (SEER) epidemiyoloji analizine göre toplam 49.012 NET olgusundan 29.664'ü GEP-NET tanısı aldı. En yüksek sıklık rektumda (NET'lerin %17,7'si) izlenirken ince bağırsak (NET'lerin %17,3'ü), kolon (NET'lerin %10,1'i), pankreas, mide ve apendiks bölgeleri sırasıyla NET'lerin %7,0, %6,0 ve %3,1'ini oluşturdu. 1973-1977 döneminde GEP-NET'lerin genel insidansı 100.000'de 1.00 iken bu rakam 2003-2007 döneminde 100.000'de 3.65 vakaya yükseldiği bildirilmiştir. Ortalama tanı yaşı 63'tür ve GEP-NET insidansı yaşla birlikte artmakta ve 80 yaşında zirve yapmaktadır. Bu bulgu, GEP-NET'lerin anatomik bölgeler arasında bazı farklılıklar olduğunu göstermektedir, öyleki ince bağırsak NET'lerinin insidansı 80 yaşında zirve yaparken, rektal NET'lerin insidansı 50 yaşında zirve yapmakta ve sonraki 4 on

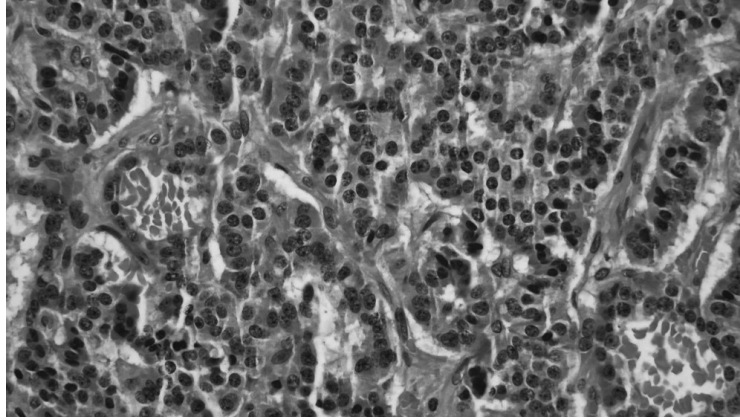
yıl boyunca azalmaktadır. Appendiks tümörleri yaşla birlikte çok az değişiklik göstermektedir (9).

İYİ DİFERANSİYE NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER (WDNET)

Nöroendokrin tümör tanısı, normal bağırsak endokrin hücrelerine benzer özelliklere sahip hücrelerden oluşan, nöroendokrin farklılaşmanın konvansiyonel markırlarını (genellikle diffüz ve yoğun kromogranin A ve sinaptofizin) ve bölgeye göre hormonları (genellikle yoğun ancak diffüz olması gerekmez) eksprese eden, hafif ile orta derecede nükleer atipi ve düşük mitoz sayısı tümörler olarak tanımlanır. Bu tanım, WHO 2000 sınıflandırmasında “karsinoid tümör» olarak adlandırılan neoplazmlarıda kapsamaktadır (10). GI kanal ve pankreasın WDNET’leri iyi sınırlı, iti tarzda büyüyen, kesit yüzeyleri homojenöz ve taze görünümündedir (**Resim 2**). Nadiren hemorajik veya nekroz benzeri alanlar mevcut olabilir ve nadiren NET’ler kistik görünebilir. WDNET’ler genel olarak solid tümörlerdir. Histolojik incelemede, iyi diferansiye NET’ler tipik olarak genişlemiş nükleuslu ve bol amfofilik veya hafif eozinofilik sitoplazmalı uniform tipte yuvarlak ila oval hücrelerin proliferasyonu ile karakterize hücresel tümörlerdir (**Resim 3**). Kromatin, genellikle tuz-biber (salt-and-pepper) kromatini olarak tanımlanır. Tümör hücreleri yuvalar halinde büyüebildikleri gibi asini, rozetler, şeritler, trabeküller, gyriiform ve pseudoglandüler paternde de gelişim gösterebilirler ve hatta gland oluşumu da görülebilir. WDNET’lerin stromasında fibrozis,hiyalinizasyon, vaskülarizasyon ve amiloid birikimi gözlenebilir (1, 7, 11).



Resim 2. Pankreas enükleasyon spesmeni gros görünümü. Oldukça iyi sınırlı gri-ten rengeinde, yumuşak kıvamda iyi diferansiye nöroendokrin tümör (WDNET) izlenmektedir.



Resim 3. Pankreas iyi diferansiyasyonlu nöroendokrin tümör (WDNET), histolojik grade 1 mikroskopik görünümü. Predominant farklı büyüklüklerde yuvalar ve gland/tübül benzeri büyüme paterni izlenmektedir (Hematoxilen-eozin boyası, x400)

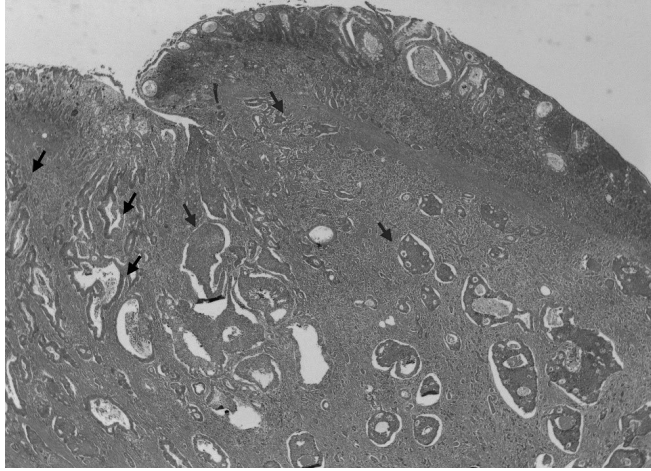
POORLY/AZ DİFERANSİYE NÖROENDOKRİN KARSİNOMLAR (PD-NEC)

GI kanalının veya pankreasın PDNEC'leri, akciğerin nöroendokrin karsinomuna (NEC) benzeyen yüksek dereceli karsinomlardır. GI veya pankreatik PDNEC'ler tipik olarak invazyon gösteren büyük tümörlerdir. Tümör sınırları infiltratiftir, ancak duktal adenokarsinom ile karşılaştırıldığında tümörler daha iyi sınırlandırılmıştır. Bu karsinomlar, özofagusdan anüse kadar GI kanalda her yerde görülebilirler. Ampuller karsinomlar NE bileşenlerine sahip olmaya daha yatkın görünmektedir. Özofagus ve safra kesesinde, ilgili bölgelerdeki WDNET'lerden daha yaygındırlar. Buna karşılık, pankreas, ileum ve apendikste WDNET'lerden çok daha az yaygındırlar. Diğer organlarda olduğu gibi, bazı PDNEC'ler neredeyse akciğer küçük hücreli karsinomlarla aynıdır, geriye kalanlar ise daha çok büyük hücreli NEC'lere benzemektedir. Solid veya shett-like büyüme paterni gösterirler. Tümör hücreleri dar sitoplazmalı, belirsiz nükleollü ve nükleer molding yapan küçük hücre tipinde olabildikleri gibi, belirgin nükleollü, orta derecede sitoplazmalı poligonal hücrelerden oluşan büyük hücreli tipde de görünebilirler (1, 7, 11).

MİKST NÖROENDOKRİN NON-NÖROENDOKRİN NEOPLAZİLER (MİNEN)

Mikst nöroendokrin non-nöroendokrin neoplaziler (MiNEN'ler), bir komponenti nöroendokrin (NE) diferansiyasyon gösteren iki veya daha fazla histolojik

olarak farklı komponent içeren tümörlerdir. NE olmayan komponent, vakaların %90'ından fazlasında genellikle bir adenokarsinomdan oluşur, ancak skuamöz hücreli karsinom veya hepatoselüler karsinom dahil olmak üzere başka herhangi bir epitelyal neoplazide eşlik edebilir (**Resim 4**). Bir tümörün MiNEN olarak nitelendirilebilmesi için her bir komponentin ayrı ayrı toplam tümör hacminin $>30\%$ 'unu oluşturması gerekir(12). Morfolojik olarak üç antite halinde olarak sınıflandırılabilirler; kollizyon, kompozit ve amfikrin MiNEN(13). Bununla birlikte, 30% 'luk sınırın keyfi olarak seçildiğini ve kanıtlanmış klinik kanıtlara dayanmadığını belirtmek gerekir. Bu sınır ilk olarak bir adenokarsinomdaki küçük bir nöroendokrin bileşenin prognozu etkilemediğini vurgulamak için seçilmiştir. Ancak, yeni bilgiler ve geliştirilmiş morfolojik tanımlamalar ışığında, kritik olarak yeniden gözden geçirilebilir. Sadece immünohistokimya ile tanımlanabilen dağınık nöroendokrin hücrelere sahip adenokarsinomların veya skuamöz hücreli karsinomların MiNEN kategorisine dahil edilememesi tartışma konusu değildir, çünkü tanım gereği farklı tümör bileşenlerinin morfolojik olarak tanınabilir olması gerekir ve dağınık nöroendokrin hücrelerin varlığının herhangi bir klinik anlamı yoktur. Buna karşılık, iki bileşenin tanınabilir olduğu ve 30% 'a ulaşmasa bile klonal bir kökene sahip olduğu neoplaziler için tartışma açıktır. Bunlar MiNEN olarak kabul edilebilir ve özellikle iki bileşenden biri, miktarına bakılmaksızın prognozu etkileyen agresif bir kanserle (yani NEC) temsil edildiğinde, bu durum klinik açıdan da haklı görülebilir (14). Bir çalışmada, $\geq 10\%$ nöroendokrin diferansiyasyonlu (NED) mide karsinomlarının sadece prognoz açısından değil, bazı klinikopatolojik parametreler açısından da NEC ile benzerlik göstermesi nedeniyle konvansiyonel adenokarsinomlardan ayırt edilmesi gerektiğini bildirmiştir. Mevcut DSÖ sınıflandırması, nöroendokrin bileşenlerin 30% 'unu bir sınır olarak sunmakta ve minör bileşenlerin gözden kaçabileceğini belirtmektedir. Ancak başka bir çalışma 20% 'lik bir sınır önerdi, bu çalışmada NE belirteçleri kromogranin A ve/veya sinaptofizinin pozitifliği, tümörün çoğunda mikroskobik olarak NE morfolojisi mevcut olduğu sürece gerçek bir NEC'yi karakterize etmek için yeterli kabul edilmiştir. Sağkalım analizi, kromogranin A ve/veya sinaptofizinin pozitifliğinin 10% veya daha az pozitifliği belirlendiğinde nöroendokrin diferansiyasyon gösteren adenokarsinom (ACNED) sayısının az olması nedeniyle bir tümörün NEC veya ACNED olarak sınıflandırılması gereken NE bileşeninin optimal eşliğinin açıklığa kavuşturulması gerektiği, 10% veya daha azının sınır olarak kullanılmasını doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, $\geq 10\%$ NED'in bağımsız bir kötü prognostik faktör olduğu bulunmuştur(15, 16).



Resim 4. Solda adenokarsinom NOS alanları ile sağda baskın oranda (siyah ok) iyi diferansiye nöroendokrin tümör (mavi ok) alanları içeren ileoçekal valv bölgesindeki MiNEN tümörü.

HİSTOLOJİK GRADE

NET'lerin ayrı ayrı derecelendirilmesi ve evrelendirilmesi gerektiği konusunda artık geniş bir fikir birliği vardır. Günümüzde DSÖ tarafından onaylanan gradelendirme sistemi, NET'leri mitotik aktivite (10 HPF başına) ve Ki67 proliferasyon indeksine (hücre yüzdesi) dayalı olarak G1, G2 veya G3 olarak derecelendirilir, bakınız **Tablo 2**.

Tablo 2 Nöroendokrin Tümörlerin Grade'lendirilmesi (Alt Sınıflandırma)(7, 17, 18, 19)

Nöroendokrin Tümörlerin Grade'lendirilmesi (Alt Sınıflandırma)		
	Mitotik Oran (10 HPF)	Ki67 (%)
NET, Grade 1	<2	<3
NET, Grade 2	2-20	3-20
NET, Grade 3	>20	>20
NEC, küçük hücreli tip	>20	>20
NEC, büyük hücreli tip	>20	>20
MiNEN	Değişken	Değişken

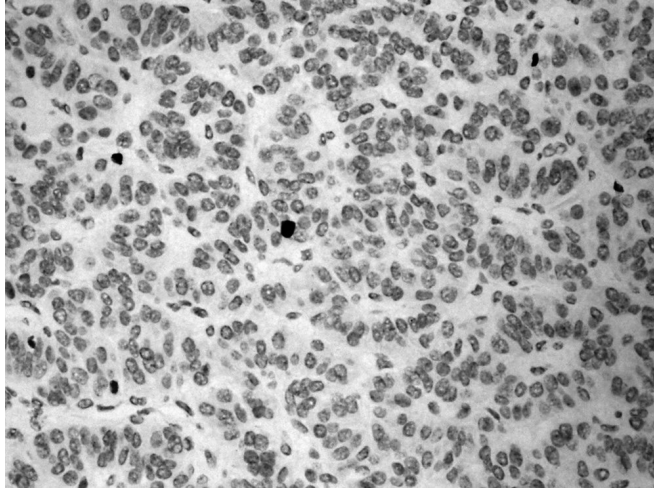
Dipnot: Mitotik oranlar 2 mm² başına mitoz sayısı olarak ifade edilmiştir. HPF; büyük büyütme alanı. Ki67 proliferasyon indeksi; en yüksek etiketleme bölgelerinde (sıcak noktalar) en az 500 tümör hücresi ortamında değerlendirilir. NEC; Nöroendokrin karsinom. MiNEN; mikst nöroendokrin-nöroendokrin neoplazi

MİTOZ SAYISI

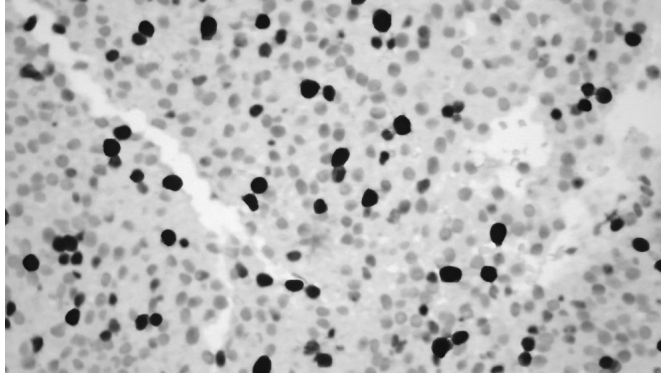
Mitotik hızlar, 0,2 mm²lik 50 alanda (yani toplam 10 mm²alanda) sayılarak belirlenen mitoz sayısı/2 mm² (40x büyütmede 10 HPF ve 0,5 mm'lik bir oküler alan çapına eşittir) olarak ifade edilir, ancak küçük bir biopsi örneği mevcut olduğunda doğru bir oranın belirlenmesinin mümkün olmayabileceği kabul edilmektedir. Mitotik sayımın gözlemciler arasında tekrarlanabilirliğinin zayıf olması nedeniyle morfolojik olarak hematoksilen eozin boyama mitotik analizine alternatif olarak fosfohiston H3 (PHH3) immünohistokimyasal boyanın kullanılmasının mitotik oran değerlendirmesini ve grade atamasında zamanı kısaltması ve gözlemciler arası tekrarlanabilirliği arttırması nedeniyle benimsenmiştir.

Kİ-67 PROLİFERASYON İNDEKSİ

DSÖ gastrointestinal sistem tümörleri 2010 baskısında her ne kadar sayım için 500-2000 hücrenin gerekliliğini bildirmiş olmakla birlikte, 2019 baskısında Ki-67 proliferasyon indeksi değerini, tarama büyütmesinde tanımlanan en yüksek etiketleme bölgelerinde (sıcak noktalar) en az 500 hücre sayılarak verilmesi gerektiğini belirtmiştir. Bu sistem, primer lokalizasyondan bağımsız olarak uygulanmaktadır. Cerrahi patolojideki diğer bazı uygulamalardaki gibi, bu gradelendirme sistemi de kendi içinde zorluklara sahiptir. Ki-67 sayımı için, yakın zamana kadar kabul edilebilir olduğu düşünülen gözle sayımın (eyeballing) artık grade 1 ve grade 2 ayrımı için güvenilirmez olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada manuel sayım veya dijital imaj elde edilerek yapılan Ki-67'nin değerlendirmesinin gözkararı sayıma göre üstün olduğu, gradenin belirlenmesindeki doğal uyumsuzluk göz önüne alındığında, Ki-67-etiketleme indeksinin yaklaşık bir gözkararının kullanılması, özellikle de etiketleme indeksi gradeler arasındaki kesme noktalarında (cut-points) bulunan NET'ler için kritik bir yeniden değerlendirme gerektirebileceği bildirilmiştir (**Resim 5,6**). Daha önce, PDNEC'leri çoğunlukla grade 3 (Ki-67 >%20) WDNET sınıflandırmasına dahil edilmiştir. Ancak bu durum DSÖ 2017 Endokrin Organ Tümörleri Sınıflandırması'nda açıklığa kavuşturulmuştur ve PDNEC'ler artık tamamen ayrı bir kategori olarak kabul edilmektedir. Bu durum, Ki67 değeri %50'nin üzerinde olan NE neoplazilerinin, daha önce sınıflandırıldıkları Ki-67 değeri %20 ile %50 arasında olanlara kıyasla çok daha agresif olduğunu gösteren çeşitli çalışmalara dayanmaktadır. WDNET ve PDNEC arasındaki bu ayrımın morfolojiye dayandığı bilinmelidir (7, 10, 17, 20, 21).



Resim 5. Ki-67 proliferasyon indeksi, olguda yaklaşık %1.9 olarak hesaplanmıştır. İyi diferansiye nöroendokrin tümör, grade 1.

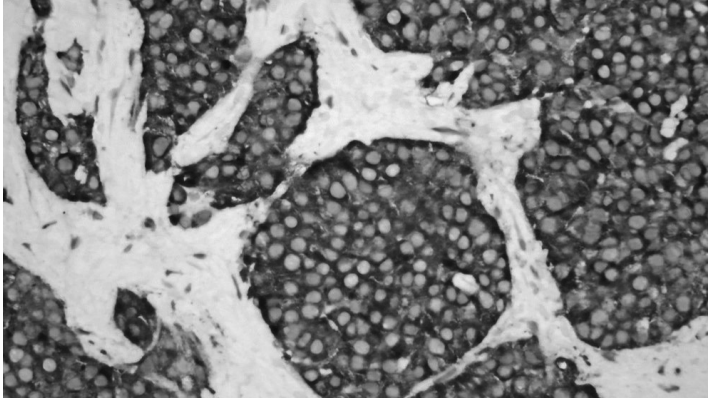


Resim 6. Ki-67 proliferasyon indeksi, olguda yaklaşık %23.6 olarak hesaplanmıştır. İyi diferansiye nöroendokrin tümör, grade 3.

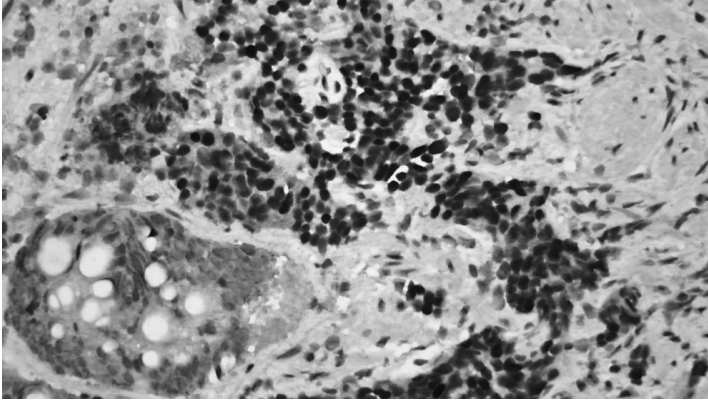
İMMÜNHİSTOKİMYA

Nöroendokrin neoplazmların (NEN) tanısı, uygun morfolojinin mevcudiyeti halinde çeşitli antikorlar (insülinoma ile ilişkili antijen-1/INSM1, sinaptofizin, kromogranin A) için immünohistokimyasal boyalar kullanılarak doğrulanabilir. Bunlardan en hassas olanı INSM1 ve sinaptofizindir (**Resim 7,8**); neredeyse tüm NEN'leri boyayabilirler. INSM1, gelişmekte olan nöroendokrin dokusunda ve erken embriyonik nörogenezde rol oynayan sinir sisteminde büyük oranda eksprese edilen yeni bir çinko transkripsiyon faktörüdür. Normal yetişkin

dokusunda INSM1 ekspresyonu önemli ölçüde azalmıştır veya saptanamaz ve spesifik olarak NEN'de eksprese edildiği gösterilmiştir. Toraksdaki NET'inde INSM1, sinaptofizin, kromogranin A ve CD56'nın konvamsiyonel NE paneli ile karşılaştırıldığında %87.4 ile %96.4'lük bir farklılık dikkat göstermiştir. Öte yandan, kromograninler ve somatostatin reseptörleri (SSTR) NET'lerde genellikle kuvvetli bir şekilde pozitiftir, ancak çoğu NEC'de fokal-zayıftır pozitif ve ekspresyon göstermez. Bir tümörün NEN olduğu doğrulandıktan sonra, epitelyal bir NEN'i epitelyal olmayan bir NEN'den ayırt etmek kritik önem taşır. Keratinler bu konuda özellikle yardımcıdır (AE1/AE3, CAM5.2, CK7 ve CK20) (10, 22). Rektum ve appendiks NET'lerin bir grup tümörü (tübüler örnekler), kromogranin A ekspresyonu göstermeyebilir. Özellikle rektal yerleşimli benzer tümörlerde olduğu gibi L hücre tipinde kromogranin A negatif olabilir. WDNET'lerin tanısı için, morfolojinin genellikle yeterince ayırt edici olduğu düşünüldüğünde, bu belirteçlere ihtiyaç duyulmayabilir. Bununla birlikte, daha önce tanımlanan bazı morfolojik varyantlarda ve elbette az diferansiye NE karsinomlarının tanısı için gerekli olabilirler. Hatta sadece bir markır değil bir immünohistokimya panelinin kullanılması önerilmektedir (7, 23). PDNEC'lerin diğer yüksek dereceli malignitelerden ayırt edilmesi gerekir ve bu zaman zaman zor olabilir. Az diferansiye karsinomlar NOS veya medüller tiplerin yanı sıra melanomlar, lenfomalar ve metastatik tümörler PDNEC'lere benzer şekilde yuvalar ve monoton sitoloji gösterebilir. Bu gibi durumlarda nükleer kromatin paterni ve kromogranin, sinaptofizin ve CD56 ile immünohistokimyasal destek gereklidir. Fokal olarak nöroendokrin hücrelerin sıklıkla diğer malignitelerde de mevcut olduğu bilinmektedir. Nükleer retinoblastoma markır kaybı, kesin olarak gösterilirse, PDNEC lehinedir ancak özgüllüğü yoktur. Ayrıca PDNEC'lerin, özellikle de küçük hücreli karsinomların, primer konumlarına bakılmaksızın TTF1 için yaygın olarak pozitif olduğu ve bunun akciğer orjini için kanıt olarak kullanılmaması gerektiğinde bildirilmiştir (7).



Resim 7. Sinaptofizin diffüz pozitif (immünohistokimya, x400)



Resim 8. INMS1 diffüz-kuvvetli nükleer pozitif (immünohistokimya, x400)

GENOMİK FARKLILIKLAR: NET'LER VE NEC'LAR

Artan genomik kanıtlar NET'lerin ve NEC'ların birbiriyle ilişkili olmayan neoplaziler olduğu gösterilmiştir. Belirgin genomik farklılıklar özellikle pankreasın NEN'lerinde dikkat çekmektedir; burada NET'lerin ve NEC'lerin gen mutasyonları tamamen farklıdır. Pankreas NET'lerinde, belirleyici mutasyonlar multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN), death-domainassociatedprotein (DAXX), ve alpha-thalassemia/intellectualdisability syndrome X-linked (ATRX) genlerinde görülür. NEC'lerde bu mutasyonlar tamamen yoktur ve NEC'ler bunun yerine TP53, RB1 ve daha az yaygın olarak KRAS, p16, Bcl-2 ve Smad4/DPC4 gibi karsinomla ilişkili diğer genlerde mutasyonlar gösterir. Sporadik pankreatik NET'lerde, 14 human MutY homologunun (MUTYH) adenin DNA glikozilaz aktivitesi, hücre döngüsü kontrol noktası kinaz 2 (CHEK2) ve meme

kanseri tip 2 (BRCA2) gibi DNA onarım genlerinde germ hattı mutasyonları da gösterilebilir. Pankreatik G3 NET'lerin mutasyon profili diğer iyi diferansiye neoplaziler ile benzerlik gösterir. Bu özellik, zorlu vakalarda yüksek dereceli NET'lerin NEC'lerden ayırt edilmesinde kullanılabilir (24).

TEDAVİ VE PROGNOZ

Son yıllarda, NET'lerin biyolojisinin anlaşılmasındaki ilerlemeler, hastalar için tedavi seçeneklerinin genişlemesiyle sonuçlanmıştır. Gastrointestinal ve Pankreatik NEN'ler için tedavi algoritmaları farklılık göstermekte ve grade, stage ve çoklu klinik değişkenleri dikkate almaktadır (19). Lokalize tümörler için cerrahi primer ve en önemli tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir, ancak asemptomatik hastalarda veya MEN-1/ZES ve Pan NET'lerde lokoreyonel veya metastatik yayılım kanıtı olmaksızın çapı <2 cm olanlarda cerrahiye karşı sürveyans konusunda bazı tartışmalar vardır. Bireysel hastalarda hastalığın heterojenliği ve klinik sunumu göz önüne alındığında, tedaviye multidisipliner bir yaklaşım kritik öneme sahiptir. Karaciğer ağırlıklı metastatik hastalığı olanlar için, karaciğere yönelik tedavi semptom ve hastalık kontrolü sağlayabilir. GI-NET'lerde hastalık kontrolü için sistemik tedavi seçenekleri arasında somatostatin analogları (SSA), everolimus ve ¹⁷⁷Lu-Dotatate ile radyoaktif işaretli SSA tedavisi; pankreas NET'li hastalarda seçenekler ayrıca sunitinib ve alkile edici ajanlarla sitotoksik kemoterapiyi içerir. Bir serotonin sentezi inhibitörü olan telotristat, SSA ile iyi kontrol edilemeyen karsinoid sendromlu hastalarda semptom kontrolü sağlayabilir. Pazopanib, cabozantinib ve lenvatinib dahil olmak üzere tirozin kinaz inhibitörlerinin(TKI) pankreatik NET olmayanlardaki rolü, faz II denemelerinde görülen cesaret verici sonuçlarla birlikte araştırılmaya devam etmektedir. Rakip tedavilerin karşılaştırmalı güçlü ve zayıf yanlarını daha iyi karakterize etme çabaları sürüyor, bu da bireysel hastaların tedavisinin daha iyi kişiselleştirilmesine olanak sağlayabilir (25). Yapılan bir araştırmada düşük proliferasyon indeksine sahip iyi diferansiye fonksiyonel olmayan-pankreas endokrin karsinomlarında SSA analoglarının ilk basamak tedavi olarak kullanılmasını desteklemekte ve iyi bir yaşam kalitesiyle ilişkili olarak 5 yıla kadar önemli oranda stabil hastalık ile sonuçlandığı, Ki-67 değerinin %5'in üzerinde olması ve kilo kaybının varlığı, hastalığın radyolojik olarak kanıtlanmış ilerlemesini beklemeden daha agresif tedaviyi haklı çıkarabileceği bildirilmiştir (26). Semptomatik, orta ile yüksek dereceli veya 2 cm'den büyük pankreas NET'leri için, Whipple rezeksiyonu veya distal pankreatektomi/splenektomi gibi onkolojik cerrahi önerilir. Enükleasyon, küçük, lokalize pankreatik NET'ler için alternatif bir seçeneğini temsil eder, ancak

lenfadenektomi ve rezeksiyon sınırlarının temizlenmesi açısından onkolojik açıdan yeterli gelmeyebilir. Küçük (<2 cm), düşük dereceli, nonfonksiyone, tesadüfen tespit edilen pankreas NET'lerin yönetimi tartışmalıdır. Olası malign tümör davranışı riskine dayalı olarak cerrahi olarak uygun tüm hastalar için rezeksiyonu savunanlar ile zaman içinde progresyon olasılığının çok düşük olduğunu göz önüne alarak sürveyansı savunanlarda mevcuttur. Pankreas NET'leri 2 cm'den küçük olan hastalar için bir seçenek olarak bir "bekle ve gör" yaklaşımını benimseyenlerde vardır. MEN1 sendromlu hastalar arasında genellikle büyüyen, çapı 2 cm'den büyük veya hormonal olarak fonksiyonel olan ve kontrol edilemeyen semptomlara neden olan tümörler için rezeksiyon önerilmektedir. Midgut (orta duodenumdan transvers kolonun ilk üçte ikisine kadar) NET'ler için cerrahi yaklaşım öncelikle tümörün konumuna bağlıdır. Kısmi ince barsak rezeksiyonları genellikle jejunal veya proksimal ileal tümörler için yapılırken, sağ hemikolektomi ileoçekal valvden veya yakınından kaynaklanan tümörler için endikedir. Lenf nodu örnekleme için ilgili ince barsak mezenterinin rezeksiyonu önerilir. Evre IV ince barsak NET'li hastalarda lokorejyonel cerrahinin gerekliliği konusunda bazı tartışmalar vardır. Abdominal semptomları olmayan ince barsak NET'leri ve uzak metastazları olan bir grup hastada yapılan profilaktik ön barsak cerrahisi, gecikmiş cerrahi veya cerrahi yapılmayanlara kıyasla hiçbir sağkalım avantajı sağlamadığı bildirildi. Genel bir kural olarak, 1 cm'den küçük apendiks NET'leri için basit apendektomi yeterli kabul edilirken, 2 cm'den büyük tümörler için sağ hemikolektomi ile tamamlama önerilir. Çapı 2 cm'den küçük olan rektal NET'ler endoskopik rezeksiyon veya transanal eksizyon ile yönetilebilir. Daha büyük rektal tümörler için low-anterior rezeksiyon veya lenf nodu örnekleme ile abdominoperineal rezeksiyon yapılmalıdır. Parsiyel kolektomi genellikle kolonik NET'ler için endikedir. Gastrik Tip I NET'ler genellikle benign bir şekilde davranır ve agresif tedavi nadiren, hatta hiç endike değildir. Çoğu kılavuz, her 12 ile 24 ayda bir tümörlerin snare polipektomi ile endoskopik gözetimini önermektedir. Gastrin/kolesistokinin reseptörlerinin oral antagonisti olan Netazepid'in tip I mide NET'lerini ortadan kaldırdığı gösterilmiştir, ancak kullanımı hala araştırılmaktadır. Tip II gastrik NET'lerde yüksek serum gastrin düzeyleri ve düşük gastrik pH saptanması sıktır. Yönetim konservatiftir ve altta yatan gastrinomanın başarılı bir şekilde tedavi edilmesiyle tümörler muhtemelen gerileyecektir. Tip III (veya sporadik) gastrik NET'ler vakaların %15'inden daha azında görülür ve gastrin aşırı üretimi ile ilişkili değildir. Malign potansiyelleri tip I ve II tümörlere kıyasla oldukça yüksektir ve lokal olarak ilerlemiş vakalarda genellikle radikal rezeksiyon gerekir. Küçük, yüzeysel tip III gastrik karsinoidler

cerrahi kama veya endoskopik rezeksiyon ile yönetilebilir (27). Tüm NET hastaları için ortalama sağkalım süresi 9.3 yıl (112 ay) olduğu bildirilmiştir. Lokalize NET'ler, bölgesel NET'lere (10,2 yıl) ve uzak NET'lere (12 ay) kıyasla daha iyi ortalama sağkalım süresine (>30 yıl) sahip olduğu gösterildi. Gradeleri bilinenler arasında, G1 NET'ler grade grupları arasında en yüksek medyan ortalamaya 16,2 yıl, G2 NET'ler 8,3 yıl ve G3 ve PDNEC NET'ler 10 ay medyan ortalamaya sahiptir. Rektumdaki (24,6 yıl) ve apendiksteki (>30,0 yıl) NET'ler sistem grupları arasında en iyi medyan ortalamaya sahipken, pankreas (3,6 yıl) ve akciğerdeki (5,5 yıl) NET'ler en kötü medyan ortalamaya sahiptir. Lokalize NET'lerde ortalama toplam yaşam süresi, ince bağırsakta 14 yıl ile apendikte 30 yıldan fazla arasında değişmektedir(18).

SONUÇ

GEP-NET'ler adenokarsinomlar ile kıyaslandıklarında kısmen daha az sıklıkta izlenen neoplazilerdir. Esasen iki ana gruptan oluşurlar, iyi diferansiye nöroendokrin tümörler ve poorly/az diferansiye nöroendokrin karsinomlar. Histomorfolojik ve genetik açıdan heterojen bir neoplazi grubunu temsil ederler. Günümüzde DSÖ-2019 gastrointestinal sistem ve DSÖ-22 endokrin ve nöroendokrin tümörler sınıflandırması'nda nöroendokrin neoplazilere (NEN'ler) uygulanan değişiklikler ve ilgili özellikler daha fazla kabul görmektedir. Özellikle histolojik gradenin saptanmasında Ki-67 proliferasyon indeksi önemli bir rol oynamaktadır. GEP-NET'lerin heterojen yapılarını yansıtabilecek şekilde yerleşim yerlerine ve bölgeye özgü morfolojik özelliklerine göre değerlendirilmesi bazı organ ve tümör gruplarının belirli biyolojik özellikleri ve klinik etkilerinin olması nedeniyle daha fazla histopatolojik tanısal çaba benimsenmelidir.

KAYNAKÇA

1. Patel N, Barbieri A, Gibson J. Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract and Pancreas. *Surg Pathol Clin.* 2019;12(4):1021-44.
2. Pearse AG. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem.* 1969;17(5):303-13.
3. Rosai J. The origin of neuroendocrine tumors and the neural crest saga. *Mod Pathol.* 2011;24 Suppl 2:S53-7.
4. Klöppel G, Rindi G, Anlauf M, et al. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch.* 2007;451 Suppl 1:S9-27.
5. Wiedenmann B, John M, Ahnert-Hilger G, et al. Molecular and cell biological aspects of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Journal of Molecular Medicine.* 1998;76:637-47.
6. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020;76(2):182-8.

7. Odze RD, Goldblum JR. *Odze and Goldblum surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*: Elsevier Health Sciences; 2023. 951 p.
8. Das S, Dasari A. Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences? *Curr Oncol Rep*. 2021;23(4):43.
9. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(1):1-18, vii.
10. Rindi G. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. *WHO classification of tumours of the digestive system*. 2010:13-4.
11. Moreira RK, Washington K. Pathology of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: An Update. *Surg Pathol Clin*. 2010;3(2):327-47.
12. Toor D, Loree JM, Gao ZH, Wang G, Zhou C. Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms of the digestive system: A mini-review. *World J Gastroenterol*. 2022;28(19):2076-87.
13. de Mestier L, Cros J, Neuzillet C, et al. Digestive System Mixed Neuroendocrine-Non-Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2017;105(4):412-25.
14. La Rosa S. Challenges in High-grade Neuroendocrine Neoplasms and Mixed Neuroendocrine/Non-neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2021;32(2):245-57.
15. Park JY, Ryu MH, Park YS, et al. Prognostic significance of neuroendocrine components in gastric carcinomas. *Eur J Cancer*. 2014;50(16):2802-9.
16. Jiang SX, Mikami T, Umezawa A, Saegusa M, Kameya T, Okayasu I. Gastric large cell neuroendocrine carcinomas: a distinct clinicopathologic entity. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(8):945-53.
17. Klimstra D, Klöppel G, La Rosa S, Rindi G. Classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. *WHO Classification of tumours, 5th Edition Digestive system tumours*. 2019:16-9.
18. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;3(10):1335-42.
19. Chai SM, Brown IS, Kumarasinghe MP. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: selected pathology review and molecular updates. *Histopathology*. 2018;72(1):153-67.
20. Voss SM, Riley MP, Lokhandwala PM, et al. Mitotic count by phosphohistone H3 immunohistochemical staining predicts survival and improves interobserver reproducibility in well-differentiated neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(1):13-24.
21. Tang LH, Gonen M, Hedvat C, et al. Objective quantification of the Ki67 proliferative index in neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system: a comparison of digital image analysis with manual methods. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(12):1761-70.
22. Sappenfield R, Gonzalez IA, Cao D, et al. Well-differentiated rectal neuroendocrine tumors: analysis of histology, including insulinoma-associated protein 1 expression, and biologic behavior, involving a large cohort of 94 cases. *Hum Pathol*. 2020;104:66-72.
23. Volante M, Grillo F, Massa F, et al. Neuroendocrine neoplasms of the appendix, colon and rectum. *Pathologica*. 2021;113(1):19-27.
24. Assarzadegan N, Montgomery E. What is New in the 2019 World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of the Digestive System: Review of Selected Updates on Neuroendocrine Neoplasms, Appendiceal Tumors, and Molecular Testing. *Arch Pathol Lab Med*. 2021;145(6):664-77.
25. Perez K, Chan J. Treatment of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Pathol Clin*. 2019;12(4):1045-53.
26. Butturini G, Bettini R, Missiaglia E, et al. Predictive factors of efficacy of the somatostatin analogue octreotide as first line therapy for advanced pancreatic endocrine carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13(4):1213-21.
27. Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):471-87.