

# 28. BÖLÜM

## GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİN PATOLOJİK SINIFLAMASI

Ebru ALTINDAL SUSEM<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Nöronal uyarı ile hormon salgılayan ve nöral hücre belirteci olan nöron spesifik enolaz, kromogranin A, sinaptofizin gibi proteinlerle ekspresyon gösteren hücelere nöroendokrin hücre denir. Nöroendokrin hücreler vücutta bir çok sistemin epitelinde bulunur. Sıklıkla mide, ince barsak, appendiks, rektum, akciğer ve pankreasta yerleşim gösteren nöroendokrin hücrelerin salgıladığı hormonlar, bulunduğu organın fonksiyonel regülasyonundan sorumludur. Bu hücrelerin neoplazmalarına nöroendokrin neoplazm denir ve lokalize olduğu yere göre isimlendirilir. Ortaya çıkabilecek semptomlar, sekrete ettiği hormona bağlı olarak değişkenlik gösterir.

### TERMİNOLOJİ

Spesifik tuz-biber görünümündeki oval nükleusuyla monoton seyreden nöroendokrin neoplazmı; ilk kez 1907 yılında Oberndorfer tanımladı. Oberndorfer, bu neoplazmı karsinom morfolojisine göre malignite potansiyeli düşük ama karsinoma benzeyen anlamına gelen karsinoid tümör olarak isimlendirdi (1). 1928'de Mason karsinoid tümörlerin hormonal özelliğini, 1953'de Lembeck serotonin sekrete ettiklerini, 1955'de Page ve arkadaşları ise karsinoid sendromu ve buna bağlı idrarda 5-hidroksiindolasetik asit miktarının arttığını gösterdi (2). 1963 yılında Williams ve Sandler, karsinoid tümörlerde ilk sınıflamayı embriyolojik (foregut, midgut, hindgut) menşelerine göre yaptı ve kendi içinde klinik

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Niğde Ömer Halis Demir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, ebrualtindal@yahoo.com

nom şeklinde ortaya çıkar. Tanı konulduğunda çoğunlukla metastaz da mevcuttur ve kötü prognoza sahiptir.

Rektal NET'lerin prognozları, kolon NET'lerine göre daha iyi seyirlidir ve genellikle de asemptomatik seyrederekler (18,29).

**Pankreatik Nöroendokrin Neoplazmlar (PanNETs):** Tüm pankreas neoplazilerinin %1-2'sini oluşturan nöroendokrin neoplazmları; oluşturduğu kliniğe göre fonksiyonel ve nonfonksiyonel şeklinde sınıflandırılır (30). Nonfonksiyonel olanlar daha sık olup; pankreasın başında yerleşim gösterirler. Fonksiyonel neoplazmlar içinde insulinoma, gastinoma, VIPoma, glukagonoma, somatositatinoma, ACTH sekrete eden nöroendokrin tumor, serotonin sekrete eden nöroendokrin tumor yer alır (18).

## SONUÇ

Nöroendokrin neoplazmlar sıklıkla gastrointestinal sistem üzerinden gelişim gösterir. Daha sonra en sık akciğerde görülür. Gastrointestinal sistemden gelişen nöroendokrin neoplazmlara, gastroenteropankreatik nöroendokrin neoplazm (GEP-NEN) denir.

2019'daki Dünya Sağlık Örgütü'nün NEN patolojik sınıflaması, GEP-NEN'lar dahil olmak üzere vücutta görülen tüm nöroendokrin neoplazmları kapsamaktadır. Ayrıca bu sınıflama özellikle GEP-NEN'lerde hastanın tedavi protokolunu belirleyen TNM evrelemesi için şarttır. Çünkü GEP-NET için, orijin aldıkları organa ait ayrı bir nöroendokrin TNM evrelemesi vardır. GEP-NEC olanlarda ise, buldukları organın karsinomlarına ait TNM evrelemesi kullanılır (18).

Gastroenteropankreatik nöroendokrin neoplazmın patolojik sınıflaması, tedavi yönetimine rehberlik ettiği için önem arzeder.

## KAYNAKLAR

1. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M. Siegfried Obendorfer: origins and perspective of carcinoid tumors. Hum Pathol 2004; 35:1440- 51
2. Schnirer, I., Yao, J.C., Ajani, J.A. Carcinoid: A Comprehensive Review. Acta Oncologica, 42, 672-692, 2003.
3. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. Lancet. 1963 Feb 2;1:238-9.
4. Modlin, IM; Oberg, K.; Chung, DC; Jensen, RT; De Herder, WW; Thakker, R.V.; Caplin, M.; Delle Fave, G.; Kaltsas, GA; Krenning, EP; Moss, SF; Nilsson, O.; Rindi, G.; Sala-

- zar, R.; Ruszniewski, P.; Sundin, A. (2008). "Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors". *Lancet Oncology*. 9 (1): 61–72.
5. Cameron K Tebbi, MD; Editor-in-Chief: Max J Coppes, MD, PhD, MBA; et al. (April 1, 2014). "Carcinoid Tumor".
  6. Kvols LK. 2002. Carcinoid Tumors and Carcinoid Syndrome: Innovations in the Therapeutic Channel. (Carcinoid Cancer Foundation: Carcinoid Symposium 2002)
  7. Williams ED, Siebenmann RE, Sobin LH, World Health Organization. Histological typing of endocrine tumours. Geneva: World Health Organization; 1980.
  8. Capella C, Heitz PU, Höfler H et al. Revised classification of neuroendocrine tumours of lung, pancreas and gut. *Virchow Arch* 1995;425:547-560.
  9. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH, eds. Histological Typing of the Endocrine Tumours. In: 2nd ed. International histological classification of tumours. Berlin; New York: Springer; c2000.
  10. Bosman FT, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010.
  11. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, vd. Orta bağırsak ve arka bağırsak (nöro) endokrin tümörlerinin TNM evrelemesi: derecelendirme sistemi içeren bir fikir birliği önerisi. *Virchows Arch* 2007; 451: 757.
  12. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. 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 Jun 20;26(18):3063-72.
  13. Uccella S, Finzi G, Sessa F, La Rosa S. On the infinite dilemma of neuroendocrine neoplasms of the breast: a journey between concepts and entities [posted online prior to print, 2020 July 2]. *Endocri Pathol*. 2020.
  14. Williams GT. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract-selected topics. *Histopathology*. 2007 Jan;50(1):30-41.
  15. Jiao Y, Shi C, Edil BH, de Wilde RF, Klimstra DS, Maitra A, et al. The DAXX/ATRX, MEN1 and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science* 2011; 331:1199-203. [PMID: 21252315].
  16. Marinoni I, Kurrer AS, Vassella E, Dettmer M, Rudolph T, Banz V, et al. Loss of DAXX and ATRX is associated with chromosomal instability and reduced survival of patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastroenterology* 2014; 146: 453-60 [PMID: 24148618].
  17. Simbolo M, Mafficini A, Sikora KO, Fassan M, Barbi S, Corbo V, et al. Lung neuroendocrine tumors: Deep sequencing of four World Health Organization histotypes reveals chromatin-remodeling genes as key players and a prognostic role for TERT, RB1, MEN1 and KMT2D. *J Pathol*. 2017; 241: 488–500.
  18. Klimstra DS, Klöppel G, La Rosa S, Rindi G. Classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: WHO Classification of Tumors Editorial Board. WHO classification of tumors, 5th ed. Tumors of the digestive system. Lyon: IARC; 2019. pages 16–9.

19. Ramage JK, Davies AH, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumors. *Gut* 2005; 54 Special Issue 4: iv1.
20. Basturk, O; Yang, Z; Tang, LH; Hruban, RH; Adsay, V; McCall, CM; Krasinskas, AM; Jang, KT; Frankel, WL; Balci, S; Sigel, C; Klimstra, DS (2015). "The high grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogeneous and includes both well-differentiated and poorly differentiated neoplasms". *American Journal of Surgical Pathology*. 39(5): 683–90
21. Sanwal C, Voorhees G, Moon A, et al. (February 26, 2019) A Rare Case of Human Papillomavirus-associated High-grade Neuroendocrine Carcinoma of the Hypopharynx. *Cureus* 11(2): e4138.
22. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, editors. WHO classification of endocrine organ tumors. Lyon: IARC; 2017.
23. Rindi, G., Luinetti, O., Cornaggia, M., Capella, C., Solcia, E. Three types of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: A clinicopathologic study. *Gastroenterology*, 104, 994-1006, 1993.
24. Moses, R.E., Frank, B.B., Leavitt, M., Miller, R. The syndrome of type A chronic atrophic gastritis, pernicious anemia and multiple gastric carcinoids. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 8, 61-65, 1986.
25. Debelenko LV, Emmert –Buck MR et al. The multiple endocrine neoplasia type I gene locus is involved in the pathogenesis of type II gastric carsinoids. *Gastroenterology* 1997;113:773-781
26. Hamilton, S.R., Aaltonen, L.A. (Ed.). (2000). WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press.
27. Zar N, Garmo H, Holmberg L, Rastad J, Hellman P. Long-term Survival of Patients with Small Intestinal Carcinoid Tumors. *World J Surg*. 2004 Oct 14
28. Moertel CG, Dockerty MB, Judd ES. Carcinoid tumors of the vermiform appendix. *Cancer* 1968;21:270-278
29. Grabowski P, Schönfelder J, Ahnert Hilger G et al. Expression of neuroendocrine markers: a signature of human undifferentiated carcinoma of the colon and rectum. *Virchow Arch* 2002;441: 256-263
30. Eriksson, B., Oberg, K. Neuroendocrine tumours of the pancreas. *The British Journal of Surgery*, 87, 129–131, 2000.