

Bölüm 6

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TÜMÖRLERİNDE 2019 DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ SINIFLAMASINDA DEĞİŞİKLİKLER HEPATOPANKREATİKOBİLİYER SİSTEM

Fatma YILDIRIM¹

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Gastrointestinal Sistem (GİS) Tümörleri 5. baskısı 2019 yılında yayınlanmış olup çeşitli GİS tümörlerinin etiyojisi ve patogenezinin anlaşılmasında kaydedilen ilerlemeleri tartışmaktadır. Besinci baskı, DSÖ GİS Tümörlerinin sınıflandırılması ana kategoriler olarak tanı, öngörücü ve prognostik moleküler biyobelirteçleri içermesi ile dikkat çekmektedir.

Bu makale, DSÖ GİS Tümörleri 5. baskısında yer alan hepatopankreatikobiliyer sisteme ait epitelyal tümörlerdeki başlıca yenilikleri özetlemektedir.

KARACİĞER VE İNTRAHEPATİK SAFRA DUKTUSU EPİTELYAL TÜMÖRLERİ

Dördüncü baskı DSÖ GİS Tümörleri kitabında karaciğer tümörlerinin sınıflamasında büyük bir yol kat edilmiş olup beşinci baskı da moleküler bulgular ile bu sınıflandırmalar desteklenmiştir.

HEPATOSELLÜLER ADENOMLAR

Hepatosellüler adenomlarda morfolojiye karşılık gelen moleküler basamaklar yeni DSÖ GİS kitabında daha detaylı şekilde anlatılmıştır. Dördüncü baskıda, hepatosellüler adenomlar HNF1A-inaktive hepatosellüler adenom (H-HSA), Beta-catenin aktive hepatosellüler adenom (b-HSA), İnflamatuar hepatosellüler adenom ve klasifiye edilemeyen hepatosellüler adenom olarak kategorize edilmişlerdi (1). 2019 yılında ise Beta-catenin aktive grup yeni moleküler belirteçler

¹ Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, fatma_unal@hotmail.com
ORCID iD: 0000-0003-3887-702X

olarak iki komponentinde tanınabilmesi ve komponentlerden birinin oranının %30'dan az olmaması tanımlaması ise aynı kalmıştır. Yeni isimlendirme sayesinde nonnöroendokrin kısmı adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ya da prekürsör lezyonları olabileceği gibi; NEN komponentide herhangi bir grade NEN olabilecektir (41).

HEPATİK NÖROENDOKRİN NEOPLAZİLER

Karaciğer NEN'lerin daha sıklıkla metastaz yaptığı organlardan biridir. Primer hepatik nöroendokrin neoplaziler ise oldukça nadirdir. Yeni NEN sınıflandırma tüm gastrointestinal sistem organlarında olduğu gibi karaciğer NEN'lerinde de geçerlidir (6). Literatürde hepatik NET'ler genellikle G1 ve G2 olarak tanımlanmış olup; hepatik NET G3 ile ilgili bir bilgi henüz yoktur (6).

SONUÇ

Son baskıya kadar geçen on yılda tümörlerin moleküler patolojisinin giderek daha iyi anlaşıldığı görülmüştür. Bir tümörün moleküler özellikleri hakkında bilgi sahibi olmak aynı zamanda neoplastik bir durumun tanı, tedavi ve yönetimine yardımcı olan belirteçlerin geliştirilmesinde anahtar rol oynamaktadır. Günümüzde bazı tümör tiplerinde doğru tanı koymak için moleküler analiz gerekli olurken; bazı tümör tiplerinde de tedaviye yanıtı ve prognozu tahmin etmek için spesifik moleküler testlerden faydalanılmaktadır. Beşinci baskı DSÖ GİS Tümörleri kitabının hepatopankreatikobilyer sistemi kısmı değerlendirildiğinde tümörlerin moleküler patolojisine daha fazla önem verildiği dikkati çekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology*, 2006;43(3):515-524
2. Védie AL, Sutter O, Zio M et al. Molecular Classification of Hepatocellular Adenomas: Impact on Clinical Practice. *Hepat. Oncol.* 2018 Apr 9;5(1):HEP04 doi: 10.2217/hep-2017-0023.
3. Bluteau O, Jeannot E, Bioulac-Sage P et al. Bi-allelic inactivation of TCF1 in hepatic adenomas. *Nat. Genet.* 2002;32, 312–315.
4. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology* 2009;50, 481–489.
5. Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Thomas C et al. Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. *Hepatology* 2007;46, 740–748.
6. Carneiro F, Chan JKC, Cheung NYA et al. Who classification of tumours of the digestive system. 5 ed. Lyon, France: IARC press, 2019.
7. Thompson MD, Monga SP. WNT/beta-catenin signaling in liver health and disease. *Hepatology* 2007;45, 1298–1305.

8. Chen YW, Jeng YM, Yeh SH et al. *P53 gene and Wnt signaling in benign neoplasms: β -catenin mutations in hepatic adenoma but not in focal nodular hyperplasia. Hepatology* 2002;36, 927–935.
9. Rebouissou S, Franconi A, Calderaro J et al. Genotype-phenotype correlation of CTNNB1 mutations reveals different ss-catenin activity associated with liver tumor progression. *Hepatology* 2016;64, 2047–2061.
10. Hale G, Liu X, Hu J et al. Correlation of exon 3 beta-catenin mutations with glutamine synthetase staining patterns in hepatocellular adenoma and hepatocellular carcinoma. *Mod. Pathol.* 2016;29, 1370–1380.
11. Pilati C, Letouze E, Nault JC et al. Genomic profiling of hepatocellular adenomas reveals recurrent FRK-activating mutations and the mechanisms of malignant transformation. *Cancer Cell* 2014;25, 428–441.
12. Evason KJ, Grenert JP, Ferrell LD, Kakar S. Atypical hepatocellular adenoma-like neoplasms with beta-catenin activation show cytogenetic alterations similar to well-differentiated hepatocellular carcinomas. *Hum. Pathol.* 2013;44, 750–758.
13. Nault JC, Paradis V, Cherqui D, Vilgrain V, Zucman-Rossi J. Molecular classification of hepatocellular adenoma in clinical practice. *J. Hepatol.* 2017;67, 1074–1083.
14. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH et al. Who classification of tumours of the digestive system. 4 ed. Lyon, France: IARC press, 2010.
15. Zucman-Rossi, J, Villanueva, A, Nault, J.-C et al. Genetic Landscape and Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, 149(5), 2015;1226–1239.e4. doi:10.1053/j.gastro.2015.05.061
16. Nault, J. C., Calderaro, J., Di Tommaso et al. (2014). Telomerase reverse transcriptase promoter mutation is an early somatic genetic alteration in the transformation of premalignant nodules in hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Hepatology*, 2014;60(6), 1983–1992. doi:10.1002/hep.27372
17. Ally, A, Balasundaram, M, Carlsen, R et al. Comprehensive and Integrative Genomic Characterization of Hepatocellular Carcinoma. *Cell*, 169(7), 2017;1327–1341.e23. doi:10.1016/j.cell.2017.05.046
18. Brierley JD (Editor), Gospodarowicz MK(Editor), Wittekind C(Editor). TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition, January 2017 Wiley-Blackwell.
19. Di Tommaso L, Destro A, Seok JY et al. The application of markers (HSP70 GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2009;50(4), 746–754. doi:10.1016/j.jhep.2008.11.014
20. Graham RP, Yeh MM, Lam-Himlin D et al. Molecular testing for the clinical diagnosis of fibrolamellar carcinoma. *Mod Pathol.* 2018 Jan;31(1):141-149. doi: 10.1038/modpathol.2017.103.
21. Brunt E, Aishima S, Clavien PA et al. Chcc-cca: Consensus terminology for primary liver carcinomas with both hepatocytic and cholangiocytic differentiation. *Hepatology* 2018;68;113-126.
22. Sciarra A, Park YN, Sempoux C. Updates in the diagnosis of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Human Pathology*. 2020 doi:10.1016/j.humpath.2019.11.001
23. Aishima S, Oda, Y. Pathogenesis and classification of intrahepatic cholangiocarcinoma: different characters of perihilar large duct type versus peripheral small duct type. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 2014;22(2), 94–100. doi:10.1002/jhbp.154
24. Liau JY, Tsai JH, Yuan RH et al. Morphological subclassification of intrahepatic cholangiocarcinoma: etiological, clinicopathological and molecular features. *Modern Pathology* 2014;27(8), 1163–1173. doi:10.1038/modpathol.2013.241
25. Nakanishi Y, Zen Y, Kondo S et al. Expression of cell cycle-related molecules in biliary premalignant lesions: biliary intraepithelial neoplasia and biliary intraductal papillary neoplasm. *Human Pathology*, 2008;39(8), 1153–1161. doi:10.1016/j.humpath.2007.11.018

26. Adsay V, Jang KT, Roa JC et al. Intracholecystic Papillary-Tubular Neoplasms (ICPN) of the Gallbladder (Neoplastic Polyps, Adenomas, and Papillary Neoplasms That Are ≥ 1.0 cm). *The American Journal of Surgical Pathology*, 2012;36(9), 1279–1301. doi:10.1097/pas.0b013e318262787c
27. Nakanuma Y, Jang KT, Fukushima N et al. A statement by the Japan-Korea expert pathologists for future clinicopathological and molecular analyses toward consensus building of intraductal papillary neoplasm of the bile duct through several opinions at the present stage. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 2018; 25(3), 181–187. doi:10.1002/jhbp.532
28. Shibata T, Arai Y, Totoki Y. Molecular genomic landscapes of hepatobiliary cancer. *Cancer Science* 2018;109(5), 1282–1291. doi:10.1111/cas.13582
29. Maitra A, Adsay A, Argani P et al. Multicomponent Analysis of the Pancreatic Adenocarcinoma Progression Model Using a Pancreatic Intraepithelial Neoplasia Tissue Microarray *Mod Pathol* 2003;16(9):902–912
30. Hosoda W, Chianchiano P, Griffin JF et al. Genetic Analyses of Isolated High-Grade Pancreatic Intraepithelial Neoplasia (HG-PanIN) Reveal Paucity of Alterations in TP53 and SMAD4. *J Pathol*; 2017 May;242(1):16-23. doi: 10.1002/path.4884.Epub 2017 Mar 30.
31. Kuboki Y, Shimizu K, Hatori T et al. Molecular Biomarkers for Progression of Intraductal Papillary.
32. Basturk O, Berger MF, Yamaguchi H et al. Pancreatic Intraductal Tubulopapillary Neoplasm Is Genetically Distinct From Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm and Ductal Adenocarcinoma *Mod Pathol.*; 2017 Dec;30(12):1760-1772. doi: 10.1038/modpathol.2017.60.
33. Basturk O, Tan M, Bhanot U et al. The Oncocytic Subtype Is Genetically Distinct From Other Pancreatic Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm Subtypes *Mod Pathol.* 2016; Sep;29(9):1058-69. doi: 10.1038/modpathol.2016.98. Epub 2016 Jun 10.
34. Basturk O, Chung SM, Hruban RH et al. Distinct Pathways of Pathogenesis of Intraductal Oncocytic Papillary Neoplasms and Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Virchows Arch.* 2016;469(5):523-532. doi: 10.1007/s00428-016-2014-x.
35. Bailey P, Chang DK, Nones K et al. Genomic Analyses Identify Molecular Subtypes of Pancreatic Cancer. *Nature.* 2016; Mar 3;531(7592):47-52. doi: 10.1038/nature16965.
36. Tang LH, Untch BR, Reidy DL, et al. Well-differentiated neuroendocrine tumors with a morphologically apparent high-grade component: a pathway distinct from poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2016;22(4):1011–1017.
37. Scoazec J, Couvelard A. Classification of pancreatic neuroendocrine tumours: Changes made in the 2017 WHO classification of tumours of endocrine organs and perspectives for the future [in French]. *Ann Pathol.* 2017;37(6):444– 456.
38. Jiao Y, Shi C, Edil BH, et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science.* 2011; 331(6021):1199–1203.
39. Strosberg JR, Coppola D, Klimstra DS, et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinomas. *Pancreas.* 2010;39(6):799–800.
40. Singhi AD, Klimstra DS. Well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours (PanNETs) and poorly differentiated pancreatic neuroendocrine carcinomas (PanNECs): Concepts, issues and a practical diagnostic approach to high- grade (G3) cases. *Histopathology.* 2018;72(1):168–177.
41. La Rosa S, Sessa F, Uccella S. Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms (MiNENs): unifying the concept of a heterogeneous group of neoplasms. *Endocr Pathol.* 2016;27(4):284–311.