

Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörler

Ali Tüzün İNCE¹, Serkan TOSUN²

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği¹, Patoloji Bölümü², İstanbul

DİFFÜZ ENDOKRİN SİSTEMİN NORMAL HÜCRELERİ

Gastrointestinal sistem ve pankreasın endokrin hücreleri diffüz endokrin sisteme aittir ve bu sistemde en az 14 farklı endokrin hücre tipi bulunduğu bölgeye göre çeşitli hormonlar üretirler. Bu hücreler sekresyonlarını geniş dens kor veziküllerinden (LDCV) veya synaptic-like mikroveziküllerden (SLMV) sentezlerler. Gastrointestinal endokrin hücreler bazı genel endokrin belirleyicilerle tanınırlar. Bunlar LDCV için kromogranin A, SLMV için sinaptofizin, sitozolik belirleyiciler ise nöron spesifik enolaz (NSE) ve protein gene product 9.5'dir (PGP 9.5). Spesifik endokrin hücre tipleri ise eksprese ettikleri hormonlara göre tanımlanır. Gastrointestinal sistemin endokrin hücreleri özelleşmiş mukozal hücre altı gruptur. Endokrin hücre homeostazisinin endokrin özellikleri olan yeni hücrelerin diferansiyasyon yoluna girmesi ve bu ara hücrelerin, dokuya özel fizyolojik stimuluslar ve transforme edici ajanlar gibi faktörler vasıtasıyla modifiye olarak, bulunduğu dokuya adapte olarak değişmesiyle oluştuğu düşünülmektedir.

GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİN ORJİNLERİ VE FENOTİPLERİ

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör (GEP-NET) hücreleri fenotipik olarak benzedikleri diffüz endokrin sistemin (DES) hücrelerinden köken almışlardır. Feyter, bu hücreler için "Helle Zellen" (clear hücreler), Pears ise "APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) hücreleri" terimlerini

kullanmıştır (1). Endokrin hücreler gastrointestinal sistemin mukozası boyunca bulunurlar. Pankreasta Langerhans adacıklarını oluştururlar. Endokrin tümörler biyoaktif bazı ürünleri üretmelerine bağlı olarak ortak fenotipik özellikler gösterirler. Nöroendokrin terimi bu tümörlerin nöral hücrelerle ilişkili sinaptofizin, nöron spesifik enolaz ve kromogranin A gibi proteinleri eksprese etmesinden gelmiştir. Bu proteinler genellikle hücreye özgü hormon üretiminden bağımsız ve ortak olarak eksprese edildikleri için GEP-NET'lerin klinik ve morfolojik tanısında genel markerlar olarak kullanılabilir. Kural olarak iyi diferansiye tümörler (karsinoidler) genel endokrin markerların hepsini sentezlerler. Az diferansiye endokrin karsinomlarda ise genel olarak geniş dens kor vezikülleri olmadığından kromogranin A sentezi yoktur veya zayıftır. Fakat sinaptofizin ve nöron spesifik enolaz (NSE), protein gene product 9.5 (PGP) gibi sitozolik endokrin markerları sıklıkla sentezlerler. Normal ve neoplastik nöroendokrin hücrelerin spesifik markerları GEP-NET'lerde oluşan hormonlardır. Gastrointestinal sistem ve pankreasta en az 14 değişik endokrin hücre tipi tanımlanmıştır. Bunlar bulunduğu bölgeye göre, farklı hormonlar üretirler. Bu hormonların yansından azı GEP-NET'lerde sentezlenmektedir. Hormon ekspresyonları aynı olan tümörlerin (örn: duodenal ve pankreatik gastrinomalar) malignite potansiyelleri birbirinden oldukça farklı olabilmektedir. Spesifik markerlar ve elektron mikroskopisinde izlenen hücre tipine özgü spesifik granül profili endokrin hücre tipinin belirlenmesini sağlamaktadır.

GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİN EPİDEMİYOLOJİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

GEP-NET'lerle ilgili bilinen epidemiyolojik özellikler oldukça sınırlıdır. Bu tümörlerin nadir görülmesi, patolojik tanılandığında ortak tanı kriterleri kullanılmaması ve sıklıkla asemptomatik seyretmesi epidemiyolojik çalışmaların güçleştirmiştir. Buna ek olarak yapılan çalışmaların çoğuna az diferansiye nöroendokrin karsinomlar dahil edilmemiştir. Mevcut epidemiyolojik istatistiksel çalışmalar genellikle 2000 yılı öncesi, Dünya Sağlık Örgütü'nün yeni endokrin tümör klasifikasyonu yayınlanmasından önce yapılmıştır. GEP-NET'ler batılı ülkelerde nispeten nadir olarak görülürler. İnsidansları 1-2/100.000 civarındadır. Kadınlarda üreme çağında GEP-NET görülme sıklığı erkeklerden biraz daha fazladır. Yaşla birlikte her iki cinsiyette de görülme sıklıkları artar. GEP-NET'ler farklı serilerde değişmekle beraber en sık kolorektum ve ince barsakta bulunur, bunu appendiks takip eder, midede diğer lokalizasyonlara göre daha nadirdirler. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) programına ait analizlerde, karsinoid tümörlerin anatomik lokalizasyonları değerlendirilmiştir (Tablo 1). Bu analize göre tüm karsinoid tümörlerin %74'ü gastrointestinal sistemde, %25'i ise bronkopulmoner sistemde bulunur. Geri kalan %1'i ise vücudun diğer (over, safra kesesi, timus, testis, karaciğer, serviks, dalak, meme, larinks) herhangi bir organında olabilir. Geniş kapsamlı bir otopsi çalışmasında karsinoid tümör

insidansı 8.4/100000 olarak saptanmıştır. Bu vakaların %90'ı otopsi ile tanı konan insidental olgulardır (2).

Semptomatik GEP-NET'li olgularda abdominal ağrı, bulantı, kusma, kilo kaybı, gastrointestinal kan kaybı gibi nonspesifik şikayetler görülebilir. Bazen olgular tümör tarafından sekrete edilen hormonların etkisiyle ortaya çıkan karsinoid sendrom kliniğiyle prezente olurlar. Bu hastalarda tipik olarak sulu diyare, flushing, bronkospazm ve trikuspid regurjitasyonu gibi semptomlar bulunur. Karsinoid sendrom genellikle primer tümörün karaciğere metastazı ile ilişkilidir. Bu durumda metastatik tümörün sentezlediği serotonin metabolize olmadan kana karışmakta ve tipik karsinoid sendrom bulguları ortaya çıkmaktadır. Bazen GEP-NET'li olgularda üretilen ana biyoaktif maddeye bağlı olarak başka klinik sendromlar da ortaya çıkabilir (Tablo 2).

GASTROENTEROPANKREATİK TÜMÖRLERDE GENETİK

Genel olarak gastrointestinal sistemi endokrin tümörlerinin moleküler temeliyle ilgili çalışmalar çok sınırlıdır. Çünkü seyrek olarak rastlanan bu tümörlerle ilgili çok az sayıda gen ve kromozom bölgesi analiz edilmiştir. İyi diferansiye gastrik nöroendokrin tümörlerde MEN1 geninde heterozigosite kaybı sık olarak gözlenmiştir (3, 4). MEN1 geninde allelik kayıp gastrointestinal az diferansiye endokrin karsinomlarda ve pankreatik NET'lerde de siktir (5-7). Pankreatik endokrin hücre transformasyonunda kromozom 3p, 9p, 17p, 18q ve X'in rol oynadığını destekleyen bulgular mevcuttur (8-14).

Tablo 1. Gastrointestinal karsinoid tümörlerin organlara göre karakteristik özellikleri

	Tüm Karsinoidlere Göre Oran	Tanı Esnasındaki Ortalama Yaş	Senkronize veya Metakronize Nonkarsinoid Tümör	Bölgesel Yayılım	Uzak Metastaz	5 Yıl Sağkalım
Tüm Karsinoidler	-	-	13	25.7	19.6	50.3
Mide	3.2	63.8	7.8	10.3	20.6	48.6
İnce Barsak	26.5	65.1	16.6	39.3	31.4	55.4
Appendiks	18.9	42.2	14.6	26.8	8.5	85.9
Kolon	9.9	65.6	13.1	33.4	37.8	41.6
Rektum	11.4	58.2	9.2	7.1	7.1	72.2

*Yaş dışındaki sütunlardaki sonuçlar yüzdelik oranları yansıtmaktadır. **Oranlar Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), 1973-1991 bulgularından yararlanılarak hazırlanan Modlin IM ve Sandor A'nın: An analysis of 8305 carcinoid tumors. Cancer 79: 813-829, 1997 adlı makalesinden adapte edilmiştir

Tablo 2. Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler; hücre tipleri, muhtemel bölgeler ve hiperfonksiyonel sendromlar

Tümör Tipi	Ana	Ana	Pa.	Mide		İnce		Ap.	Kalın		Sendrom
	Hücre Tipi	Ürün		KF	An	D	J	İ	K	R	
İyi-Diferansiyeli	B	İnsülin	+								PHH
	A	Glukagon	+								Glukagonoma
	PP	PP	+								-
	D	Somatostatin	+			+	+				Somatostatinoma
	EC	5-HT /*	+	+	+	+	+	+	+	+	Karsinoid
	ECL	Histamin			+						Atipik Karsinoid
	G	Gastrin	+		+	+	+	+			ZES
Az- Diferansiyeli	L K/İ Hücreler	PYY/GLI	+	+	+	+	+	+	+	+	-

GEP: Gastroenteropankreatik; +Tümör varlığı; *Substans P, nörokininler, opioidler, guanilin ve diğer peptidler; -Henüz tanımlanmadı; 5-HT: 5-Hidroksitriptamin; An: Antrum; Ap: Appendiks; K: Kolon; KF: Korpus-fundus; D: Duodenum; EC: Enterokromaffin hücresi; ECL: Enterochromaffin-like cell; GLI: Glucagon-like immunoreactantlar (glicentin, glucagon-37, glucagon-29); İ: İleum; J: Jejunum; Pa: Pankreas; PHH: Persistant hiperinsülinemik hipoglisemi; PP: Pankreatik polipeptid; PYY: Polipeptide-like peptide with N-terminal Tyrosin amide; R: Rektum; K/İ: Küçük intermediate hücreler; ZES: Zollinger-Elison sendromu

İyi diferansiyeli ve az diferansiyeli tümörlerin potansiyel transformasyon mekanizmalarını inceleyen çalışmalar az diferansiyeli nöroendokrin kanserlerde p53 geninin rolünün olabileceğini düşündürmektedir (15).

Terminoloji: Karsinoidden Nöroendokrin Tümöre

Oberndorfer ilk defa 1907 yılında karsinoid tümör terimini, relatif olarak monoton yapı sergileyen ve karsinomlardan daha az agresif seyreden epitelyal tümörler için kullanmıştır. 1963 yılında Williams ve Sandler karsinoid tümörleri embriyolojik orijinlerine göre foregut (akciğer, mide, duodenum, proksimal jejunum ve pankreas), midgut (distal jejunum, ileum, appendiks, çekum) ve hindgut (kolon, rektum) karsinoidleri olarak sınıflandırmıştır. Bu sınıflandırma GEP-NET'leri oluşturan tümör grupları arasındaki klinikopatolojik farklılıkları ilk defa vurgulamıştır. Ancak bu sınıflandırma rutin pratikte çok fazla kabul görmemiştir. Çünkü zamanla tümör gruplarından herbirinin kendi içinde de biyolojik özelliklerinin birbirinden çok farklı olduğu gözlemlenmiştir (16). Örnek olarak foreguta ait nöroendokrin tümörler kendi içlerinde morfolojik, fonksiyonel ve biyolojik olarak oldukça farklılıklar gösterirler. Endokrin tümörler için yapılan ilk WHO sınıflifikasyonu, 1980 yılında yayınlanmıştır. Bu sınıflandırmada çoğu nöroendokrin tümörler için karsinoid terimini kullanılmıştır. Pankreasın ve tiroidin endokrin tümörleri, paragangliomalar, küçük hücreli akciğer karsinomları ve merkel

hücreli deri tümörleri karsinoidlerden farklı olarak gruplandırılmıştır. 1980 WHO terminolojisi uygulanırken klinisyenler ve patologlar arasında yanlış anlaşılmalara sonucu bazı sıkıntılar ortaya çıkmaktaydı. Yanlış anlaşılmalardan başlıca nedenlerinden biri patologların nöroendokrin özellik gösteren tümörlere karsinoid tümör tanısı vermesi, klinisyenlerin de karsinoid tümörleri, serotonin üreten, dolayısıyla karsinoid sendroma yol açan tümörler olarak anlamasıydı. Son zamanlardaki çalışmalarda bu tümörlerin heterojeniteleri daha fazla vurgulanmaya başlanmıştır. Artık midenin karsinoid tümörleriyle, ileum yada rektumun karsinoidlerini farklı gruplara koyma, ya da atipik özellikler gösteren morfolojisi klasik karsinoid morfolojisinden oldukça farklı olan tümörleri klasik karsinoidden ayırma gereksinimi ortaya çıkmıştır. 2000 yılında WHO tüm endokrin tümörleri yeniden sınıflandırmıştır. Bu sınıflandırmada GEP-NET'ler için nöroendokrin tümör ve nöroendokrin karsinom terimi kullanılmıştır (17). Benign davranış gösteren veya malignite potansiyelleri belli olmayanları iyi diferansiyeli nöroendokrin tümör; düşük derecede malignite potansiyeli olanları iyi diferansiyeli nöroendokrin karsinom; yüksek dereceli malignite gösterenleri az diferansiyeli (genellikle küçük hücreli) nöroendokrin karsinom olarak gruplandırılmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerinin WHO 2000 klasifikasyonu

1A	İyi-diferansiye nöroendokrin tümör
1B	İyi-diferansiye nöroendokrin karsinom
2	Az diferansiye nöroendokrin karsinom

WHO 2000 klasifikasyonunda yanlış anlaşılmalardan kaçınmak için karsinoid tümör terimi terminolojiden henüz tamamen çıkarılmamıştır. GEP-NET'lerde karsinoid terimi iyi diferansiye nöroendokrin tümörle, malign karsinoid terimi ise iyi diferansiye nöroendokrin karsinom ile eşanlamlı olarak kullanılmaktadır.

Tablo 3'te yer alan ana klasifikasyon terminolojisi temel alarak, tümörler lokalizasyon ve biyolojik özelliklerine göre daha detaylı prognostik parametreler verebilmek amacıyla lokalizasyonlarına göre mide, duodenum (ve proksimal jejunum), ileum (distal jejunum dahil), appendiks, kolon, rektum ve pankreasın nöroendokrin tümörleri olarak alt gruplara ayrılmıştır.

GEP-NET'lerin sınıflandırmasında kullanılan morfolojik ve biyolojik kriterler histolojik diferansiyasyona ek olarak; tümör çapı, anjiyoinvazyon varlığı, proliferatif aktivite, metastaz varlığı, invazyon derinliğidir. Sınıflamada kullanılan biyolojik parametreler ise tablo 4-8'de belirtildiği gibi klinik sendrom ve hastalıklarla ilişkili hormonal aktivitedir. Böylece GEP-NET antiteleri prognostik değişkenlerle de uyumlu hale gelmiştir. Aşağıda WHO 2000 klasifikasyonunu özetlerken, miksod endokrin ve eksokrin tümörlerden (appendiksin goblet hücreli karsinoidi ve mide hariç) ve EL (enterochromaffin-like) hücre hiperplazisi gibi tümör benzeri lezyonlardan bahsedilmeyecektir.

MİDENİN NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİ

Mide nöroendokrin tümörlerinin gastrointestinal GEP-NET'ler içinde insidansı artmaktadır. Bunun gerçek bir artıştan mı, yoksa endoskopi kullanımının yaygınlaşmasından mı kaynaklandığı kesinlik kazanmamıştır. Midede 4 farklı nöroendokrin tümör tanımlanmıştır (18). Tip 1 en sık görülenidir. Mide NET'lerinin %70-80'ini oluşturur. İkinci en sık görülen tip ise tip 3'tür. Tip 2 ve tip 4 ise diğerlerine göre daha nadirdir.

Tip 1 Gastrik Nöroendokrin Tümörler

Endoskopide küçük, geniş tabanlı, yuvarlak, polipoid, mukozal, multifokal tümörler olarak

görülürler. Çapları 0.5-1 cm'dir. Tipik olarak mide korpusunda bulunurlar. Klinik olarak bu tümörler genellikle herhangi bir bulgu yaratmazlar. Genellikle kadınlar etkilenir (%70-80). Histolojik olarak tümörler iyi diferansiyedirler. Mukoza ve submukozayı sıklıkla aşmazlar. Tümör yaygın olarak kromogranin A pozitif, ECL (enterochromaffin-like) hücrelerden oluşur. Bu hücreler spesifik bir marker olan VMAT2 (vesiküler monoamin transporter 2) ile tanınabilirler (19, 20).

Tip 1 gastrik NET otoimmün kronik atrofik gastritlerde görülmektedir. Bu olgularda parietal hücrelerin kaybı ile intrinsik faktörün üretimini azalır. Bu sebeple B12 vitaminin emilimini azalır. Hidroklorik asid üreten parietal hücrelerin azalması sonucunda midede aklorhidri ortaya çıkar. Antral G hücreleri, gastrin üretmek için stimüle olur ve persistant hipergastrinemi ortaya çıkar. Hipergastrineminin korpus mukozasında ECL hücrelerinin çoğalmasını uyardığı, böylece diffüz veya mikronodüler ECL hücresi hiperplazisi gibi öncü lezyonların geliştiğini düşünülmektedir (21). Tip 1 tümörlerin sadece parsiyel atrofik gastritlerde oluşabildiğinin gösterilmesi, TGF- α , bFGF ve *bcl-2* gibi büyüme faktörlerinin saptanması bu tümörlerin gelişiminde, hipergastrinemiden başka faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir (21). Tip 1 tümörlerin prognozu genellikle iyidir. Küçük tümörler endoskopik olarak da çıkartılabilir (22). Lokal lenf düğümlerine metastaz nadirdir. Metastatik olgularda primer tümör genellikle 2 cm'den çapta ve muskularis propriayı infiltre etmiştir.

Tip 2 Gastrik Nöroendokrin Tümörler

Tip 2 gastrik NET'ler multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN-1) ile ilişkilidir. MEN-1 sendromu otozomal dominant bir bozukluktur. Bu sendromda Zollinger-Ellison sendromu gelişir. Tip 2 gastrik NET'ler erkek ve kadınlarda eşit oranda görülür. Tip 1 NET'ler gibi genellikle multifokaldirler. ECL hücresi hiperplazisi zemininde, mide korpusunda multifokal olarak gelişmiş, çapları genellikle 1.5 cm'den az, invazyonları çoğunlukla mukoza ve submukoda sınırlı lezyonlar şeklinde görülürler. Anjiyoinvazyon varlığı, tümör çapının 2 cm den büyük olması halinde tümörün metastaz yapmış olma olasılıkları yüksektir. MEN-1 ile ilişkili genetik değişiklikler (kromozom 11q13'daki MEN-1 genindeki mutasyonlar) sonucu ortaya çıkan gastrinoma ile ilişkili hipergastrineminin bu tümörün patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Tip 3 Gastrik (Sporadik) Nöroendokrin Tümörler

Otoimmün kronik aktif gastrit yada MEN-1 ile ilişkili değildirler. Erkeklerde daha sıktır. Midede özel bir lokalizasyonlan olmayan soliter tümörler şeklinde prezente olurlar. Olguların 1/3'ünde tanı anında tümör çapı 2 cm'den fazladır. Histolojik olarak bu tümörler iyi diferansiyedirler. Genellikle ECL hücrelerinden seyrek olarak da EC (serotonin) veya gastrin hücrelerinden oluşurlar (18). Eğer tümör çapının 2 cm'den büyük, muskularis propriayı infiltre etmiş, anjiyoinvazyon var ise metastaz yapmış olma olasılığı yüksektir (22).

Tip 4 Gastrik Nöroendokrin Tümörler

Küçük ve orta büyüklükte hücrelerden oluşan indifferansiye solid karsinom grubunu oluştururlar. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülürler. Otoimmün kronik aktif gastrit yada MEN-1 ile ilişkileri yoktur. Tanı sırasında genellikle ileri evrededirler. 4 cm'den büyük çaplarıyla ve yaygın metastazlarla prezente olurlar. İmmunhistokimyasal olarak sinaptofizin ile pozitif boyanırlarken, kromogranin A ile çoğunlukla fokal, zayıf pozitif boyanma gösterirler. Tip 4 NET'ler gastrik adenokarsinomlar gibi tedavi edilirler.

MİDENİN MİKST ENDOKRİN VE NONENDOKRİN TÜMÖRLERİ

Gastrik epitelin tüm hücre tiplerinin aynı kök hücreden köken almasından dolayı gelişen tümörün farklı hücre tipleri içermesi sürpriz değildir. Lewin tarafından gastrointestinal tümörler için önerilen sisteme göre endokrin ve epitelyal komponenti olan tümörler aşağıdaki gibi klasifiye edilmiştir: (23).

a. Nonendokrin Hücreler İçeren Karsinoid Tümör:

Bazı karsinoid tümörler glanduler ya da asiner arkitektüre sahip olup müsin üreten alanlar içerirler. Bu tümörler klasik karsinoid tümörden farklı klinik seyir göstermezler.

b. Endokrin Hücreler İçeren Adenokarsinom:

Gastrik karsinomlarda endokrin hücre varlığı literatürde iyi tanımlanmış bir konudur. Bu hastalarda sistemik hormonal bir sendrom gözlenmez. Argentaftin hücreler intestinal kanserlerin %2'sinde; difüzlerin %8'inde gözlenmektedir. Argirofil hücreler intestinal kanserlerin %6'sında, difüz gastrik kanserlerin ise %33'ünde bulunmaktadır (24).

c. Komposit ve "Collision" Tümörler: Komposit tümörlerde adenokarsinom ve nöroendokrin tümör/karsinom birlikte bulunur. Komposit

tümörlerin histogenezi henüz aydınlatılmamıştır. Bu tümörlerin multipotent ortak bir prekürsör hücreden veya farklı hücrelerin diferansiyasyonu ile oluştuğlarına dair hipotezler vardır. "Collision" tümörlerde birbirine yakın alanlarda gelişen adenokarsinom ve nöroendokrin tümör/karsinomlardan biri diğzerinin infiltrasyon gösterdiği lokalizasyona infiltre olmakta ve tümörler içiçe geçmektedir. Bu tip tümörlerde tümörün adenokarsinom ve nöroendokrin tümör/karsinom komponenti herhangi bir diferansiyasyon derecesinde olabilir. Komposit ve "collision" tümörleri birbirinden histolojik olarak ayırmak güç olabilir. Komposit tümör metastazlarında olanlarda, tümörün endokrin ve ekzokrin komponenti biraradayken, "collision" tümör metastazlarında tümörün sadece bir komponenti mevcuttur (25).

d. Ampikrin tümörler: Epitel ve endokrin hücre tiplerine dual diferansiyasyon sergileyen tümörler.

e. Yukarıda tarif edilen özelliklerin kombinasyonlarına sahip olan tümörler.

DUODENUM VE ÜST JEJUNUMUN NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİ

Duodenumun 5 tip nöroendokrin tümörü tanımlanmıştır. Bunlar duodenal NET'lerin 2/3'ünü oluşturan gastrinomalar, duodenal somatostatinomalar, fonksiyon göstermeyen (hormonal sendroma yol açmazlar) serotonin, gastrin ya da serotonin üreten tümörler, az diferansiye tümörler (özellikle ampulla yerleşimli nöroendokrin karsinomlar) ve duodenal gangliositik paragangliomalar (26-28). Son zamanlarda xenin duodenal NET'lerin markeri olarak kullanılmaktadır. Xenin tümörlerin fonksiyonel aktivitesinden ve hormonal üretimlerinden bağımsız, duodenal NET'lere spesifik olarak eksprese edilmektedir (29).

Duodenal Gastrinoma: sporadik veya MEN-1 ile ilişkili olabilirler. Zollinger Ellison sendromuna yol açarlar. Çapları genellikle 1 cm'den küçüktür. Sıklıkla da duodenumun üst kısmında lokalizedirler. Histolojik olarak trabeküler/psödoglandüler patemde, gastrin ile pozitif boyanan hücrelerden oluşurlar. MEN-1 ile ilişkili gastrinomalar sporadiklerin aksine multipldirler. Küçük çaplarına ve duodenal mukoza ya da submukozada sınırlı olmalarına rağmen tanı esnasında bölgesel lenf düğümlerinde metastazları sıktır. Metastaz çapları genellikle primer tümörden büyüktürler. Peripankreatik metastazlar, bazen primer pankreatik tümör ile karışabilir.

Duodenal Somatostatinoma: Duodenal NET'lerin %15'ini oluşturmaktadırlar. Genelde papilla vater ve periampuller bölgelerde lokalizedir. Muskularis propriaya invaze ise paraduodenal lenf düşümünü metastazı sıktır. Histolojik olarak psammoma cisimlerinin izlendiği tipik glandüler patemde tümörlerdir. İmmunohistokimyasal olarak somatostatin hemen tüm tümörlerde saptanabilir. Pankreatik somatostatinomalının aksine somatostatin sendromuna (diabet, kolelitiazis, diyare) yol açmaz. Nörofibromatozis tip 1 ile sıklıkla ilişkilidirler. Bu durumda olgularda eşlik eden bilateral feokromasitoma da bulunabilir.

Nonfonksiyonel Duodenal NET'ler: Genellikle serotonin üreten, bazen de gastrin yada kalsitonin pozitif hücrelerden oluşurlar. Nonfonksiyonel tümörlerin prognozu Zollinger-Ellison sendromu ile ilişkili gastrinomalar yada ampuller somatostatinomalardan daha iyidir. Nonfonksiyonel duodenal NET'ler submukozayı aşmadıkça metastaz olasılığı düşüktür.

Az diferansiye Duodenal Nöroendokrin Karsinomlar: En sık papilla vater bölgesinde bulunurlar. Hormonal olarak inaktifler. Tanı anında sıklıkla lokal lenf düşümlerine ve karaciğere metastaz bulunur. Histolojik olarak bu tümörler en sık indiferansiye küçük hücreli karsinomlar şeklindedirler. Güçlü sinaptofizin pozitifliği izlenirken, kromogranin A ise zayıf pozitif veya negatiftir.

Duodenal Gangliositik Paragangliomalar: Papilla vatere yakın olarak bulunurlar. Çapları sıklıkla 2 cm'den büyüktür. Muskularis propriayı invaze ederler. Ancak genelde benign seyirlidirler. Histolojik olarak iyi diferansiye nöroendokrin hücrelerin yanında, gangliositik komponent de bulunur. İmmunohistokimyasal olarak genellikle somatostatin, pankreatik polipeptid ve S-100 sentezlerler.

APPENDİKSİN NÖROENDOKRİN TÜRÖRLERİ

Appendiksin NET'leri ileum ile birlikte en sık görülen GEP-NET'lerdendir. Prognozları ileumdakilerden daha iyidir. Primer olarak appendiksin tipinde yerleşirler. Tümörlerin çoğunlukla muskularis propriayı geçerek mezoadpendiksin yağlı dokusunu az veya çok invaze ederler. Bununla birlikte lokal lenf düşümünü metastazı yapmış olma olasılığı, tümör çapı 2.5 cm'i geçmeden nadirdir. Histolojik ve immunohistokimyasal olarak solid yapılar oluşturmaları ve serotonin ve substans P pozitiflik-

leriyle ileal NET'lere benzerler. Serotonin üretenleri pratik olarak karaciğere metastaz yapmadıkları için karsinoid sendrom gelişme olasılığı çok azdır. Klasik appendiks karsinoidleri, nadir görülen mikst endokrin ve ekzokrin tümör olan goblet hücreli karsinoidlerden ayrılmalıdır. Çünkü bu olguların prognozu klasik formundan daha kötü seyredebilir.

Şu ana kadar appendikte az diferansiye malign NET tanımlanmamıştır.

İLEUMUN NÖROENDOKRİN TÜRÖRLERİ

En sık terminal ileumda, ileoçekal valvda ve bu kısımlara yakın çekumda görülürler. Histolojik olarak solid (ada benzeri) yapılar oluştururlar. Tanı esnasında genellikle 2 cm'den büyük çapta, muskularis propriayı invaze etmiş ve de lokal lenf düşümlerine metastaz yapmışlardır. Yüzde 40'a yakın olgu multipldır. İmmunohistokimyasal olarak serotonin, substans P, katekolamin ve kallikrein sentezlerler. Lokal lenf düşümlerine metastazı olan olguların %20'sinde karaciğer metastazı da vardır. Bu tip olgularda karsinoid sendrom gelişebilir. İleumda gelişmiş az diferansiye malign NET tanımlanmamıştır.

KOLON VE REKTUMUN NÖROENDOKRİN TÜRÖRLERİ

Kolonun NET'leri oldukça nadirdir. Tanı esnasında çoğunlukla metastaz yaptıkları için prognozları kötüdür (30). İmmunohistokimyasal olarak genellikle sinaptofizin pozitifler. Arada tek tek serotonin ve somatostatin pozitif tümör hücreleri içerebilirler.

Rektal NET'ler kolon NET'lerinden daha sık görülürler. Prognozları kolondakilerden daha iyidir. Endoskopide çoğunlukla küçük (1 cm'den küçük çapta), hareketli, submukozal kitleler olarak görülürler. Metastazları genelde çapı 2 cm'den büyük ve muskularis propriayı invaze etmiş tümörlerde görülür. İmmunohistokimyasal olarak glukagon, glisentin ve/veya pankreatik polipeptid (PP) pozitifliği sıktır. Rektumda ve kolonda az diferansiye nöroendokrin karsinomları gelişebilir. Bunların prognozları oldukça kötüdür.

PANKREASIN NÖROENDOKRİN TÜRÖRLERİ

Pankreasın endokrin tümörlerinin çoğu iyi diferansiye nöroendokrin tümör veya iyi diferansiye

nöroendokrin karsinom şeklindedir. Bu tümörlerin %50-60'ı fonksiyonel olarak aktiftirler Aktif olmalarının sebebi kontrolsüz olarak çok miktarda sekrete ettikleri insulin, gastrin, vasoaktif intestinal peptid (VIP), glukagon ve daha nadir olarak sekrete ettikleri adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve growth hormon (GH) gibi maddelerdir. Bu maddeler hipoglisemi, Zollinger Ellison, Verner-Morrison, Glukagonoma, Cushing gibi sendromlara ve Akromegaliye yol açabilir. Baskın hormon sekresyonlarına göre bu tümörler insulinoma, gastrinoma, glukagonoma, vipoma gibi isimler de alırlar. Hormonal semptomları olmayan pankreatik endokrin tümörler eskisinden daha sık görülmektedir. Bu artış muhtemelen tanısal metodların gelişmesine ve rezeksiyon oranlarının artışına bağlıdır. Nonfonksiyonel nöroendokrin tümörler insidental olarak bulunabilirler ya da genel neoplastik semptomlarıyla prezente olabilirler. Pankreatik nöroendokrin tümörler çocuklarda çok nadirdir. Yetişkinde ise her yaşta görülebilir. Erkek ve kadında eşit oranda görülürler. Makroskopik olarak iyi sınırlı, genellikle soliter, yuvarlakça tümörlerdir. Çapları 1-4 cm arasında değişebilir. Pankreasın her yerinde yerleşebilirler. Hormonal sendrom ortaya çıktığında, sendroma yol açan hormon immünohistokimyasal olarak da tetkik edilebilir. Pankreatik NET'ler genelde histolojik olarak iyi diferansiye olmalarına rağmen insulinomalar hariç sıklıkla malign seyrederek. Malign seyir özellikle gastrinoma, vipoma, glukagonoma ve nonfonksiyonel tümörler için geçerlidir. Malignite için karaciğer ve bölgesel lenf

düğümüne metastaz ve çevre organlara invazyondan başka en önemli kriterler 2 cm'den büyük tümör çapı, anjiyoinvazyon varlığı ve proliferatif aktivitenin %2'nin üstünde olmasıdır (17, 31). Son çalışmalar anjiyoinvazyonun WHO 2000 klasifikasyonunda belirtilenden daha fazla öneme sahip bir prognostik parametre olduğunu düşündürmektedir (32). Bu yüzden anjiyoinvazyon gösteren pankreatik NET'leri, başka hiçbir malignite kriteri olmasa da malign olarak kabul etmek gerekmektedir.

Fonksiyonel tümörler içinde en sık olanı insulinomalardır. %95'i 1-2 cm arası çapta. Sıklıkla benigndirler. Multipl insulinomalar ve MEN-1 ile ilişkili insulinomalar ise %10 oranındadır. İmmünohistokimyasal olarak insulin ve proinsulin tümörün diferansiyasyon derecesine göre değişik oranlarda saptanabilir. Pankreatik gastrinomaların çapları genelde 2 cm'den fazladır. Tanı esnasında %60'dan fazlası metastaz yapmıştır. Duodenal gastrinomalardan farklı olarak MEN-1 ile nadiren birliktelik gösterirler. Hormonal sendromlara yol açan diğer nadir tümörler vipomalar, glukagonomalar, ACTH-üreten tümörler ve growth hormon üreten tümörlerdir. Bu tümörler tanı sırasında genellikle 2 cm'den büyük çapta ve metastaz yapmışlardır.

GEP-NET'ler için hazırlanmış 2000 WHO klasifikasyonu kriterleri tümör lokalizasyonlarına göre tablolar (Tablo 4-8) halinde özetlenmiştir (33). GEP-NET'lerin pratik tanı için kullanılacak kriterler ise Tablo 9-10'da özetlenmiştir.

Tablo 4. Midenin nöroendokrin tümörlerinin klasifikasyonu

<p>1. İyi diferansiye nöroendokrin tümör (karsinoid)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Benign: nonfonksiyonel, mukoza-submukozada sınırlı, damar invazyonu: yok, <1 cm çap <ul style="list-style-type: none"> -Korpus-fundusun ECL hücreli tümörü (genellikle multipl), kronik atrofik gastrit (CAG) yada MEN-1 sendromu ile ilişkili -Serotonin ya da gastrin-üreten (çok nadir) tümör -Benign veya düşük derecede malign (uncertain malignant potential): Fonksiyonel değil, mukoza-submukozada sınırlı, damar invazyonu: var/yok, tümör çapı >1-2 cm <ul style="list-style-type: none"> -ECL hücreli tümör (CAG veya MEN-1 sendromu ile beraber ya da sporadik -Serotonin üreten ya da gastrin-üreten (çok nadir) tümör <p>2. İyi diferansiye nöroendokrin karsinom (malign karsinoid):</p> <ul style="list-style-type: none"> Düşük derecede malign: muskularis propria veya muskularis propriayı aşan invazyon, metastaz varlığı ya da tümör çapı >2 cm -Nonfonksiyonel: genellikle sporadik ECL hücreli karsinom şeklinde (nadiren CAG/MEN-1'le beraber ya da serotonin ya da gastrin üretirler) -Fonksiyonel: serotonin-üreten karsinom (atipik karsinoid sendromu) veya gastrin üreten karsinom (gastrinoma) <p>3. Az diferansiye nöroendokrin karsinom:</p> <ul style="list-style-type: none"> Yüksek derecede malign
--

Tablo 5. Duodenum ve üst jejunumun nöroendokrin tümörlerinin klasifikasyonu

<p>1. İyi diferansiyeli nöroendokrin tümör (karsinoid)</p> <p>Benign: nonfonksiyonel, mukozal-submukozada sınırlı, damar invazyonu: yok, Tümör çapı 1 cm veya altında -Gastrin-üreten tümör (duodenumun üst kısmında) -Serotonin-üreten tümör -Gangliositik paraganglioma (tümör büyüklüğü ve tümörün invazyonundan bağımsız, pericampullar)</p> <p>Benign ya da düşük derecede malign (uncertain malignant potential): Mukozal-submukozada sınırlı, damar invazyonu var ya da yok veya tümör çapı >1 cm. -Fonksiyonel gastrin üreten tümör (gastrinoma), sporadik ya da MEN-1 ile ilişkili -Nonfonksiyonel somatostatin-üreten tümör (ampullar bölge) nörofibromatozis tip 1 ile beraber veya değil -Fonksiyonel olmayan serotonin-üreten tümör</p> <p>2. İyi diferansiyeli nöroendokrin karsinom (malign karsinoid):</p> <p>Düşük derecede malign: M. Propriada veya M. Propriayı aşan invazyon varlığı -Fonksiyonel gastrin-üreten karsinom (gastrinoma), sporadik veya MEN-1'le ilişkili -Nonfonksiyonel somatostatin-üreten karsinom (ampullar bölge): nörofibromatozis tip 1 ile beraber veya değil -Karsinoid sendromla beraber giden nonfonksiyonel ya da fonksiyonel karsinom -Malign gangliositik paraganglioma</p> <p>3. Az diferansiyeli nöroendokrin karsinom:</p> <p>Yüksek derecede malign</p>

Tablo 6. Appendiksin nöroendokrin tümörlerinin klasifikasyonu

<p>1. İyi diferansiyeli nöroendokrin tümör (karsinoid)</p> <p>Benign: nonfonksiyonel, appendiks duvarında sınırlı, damar invazyonu: yok Tümör çapı 2 cm veya altında -Serotonin-üreten tümör -Enteroglukagon-üreten tümör</p> <p>Benign veya düşük derecede malign (uncertain malignant potential): Nonfonksiyonel, mezoappendiksi infiltrate etmiş, damar invazyonu var, tümör çapı: >2 cm</p> <p>2. İyi diferansiyeli nöroendokrin karsinom (malign karsinoid)</p> <p>Düşük derecede malign: mezoappendikse derin invazyon, tümör çapı: >2,5 cm ya da metastaz varlığı -Nonfonksiyonel veya fonksiyonel serotonin üreten karsinom (karsinoid sendromla beraber)</p> <p>3. Mikst ekzokrin-nöroendokrin karsinom</p> <p>Düşük derecede malign Goblet hücreli karsinoid</p>

Tablo 7. İleum, çekum, kolon ve rektumun nöroendokrin tümörlerinin klasifikasyonu

<p>1. İyi diferansiyeli nöroendokrin tümör (karsinoid)</p> <p>Benign: nonfonksiyonel, mukozal ve submukozada sınırlı, damar invazyonu yok, Tümör çapı 1 cm veya altında (ileum); tümör çapı 2 cm veya altında (kolon-rektum) -Serotonin-üreten tümör -Enteroglukagon-üreten tümör</p> <p>Benign ya da düşük derecede malign (uncertain malignant potential): Nonfonksiyonel, mukozal-submukozada sınırlı, damar invazyonu var, tümör çapı: >1 cm (ileum) ya da tümör çapı : >2 cm (kolon-rektum) -Serotonin-üreten tümör -Enteroglukagon-üreten tümör</p> <p>2. İyi diferansiyeli nöroendokrin karsinom (malign karsinoid)</p> <p>Düşük derecede malign: muskularis propria ve muskularis propriayı aşan invazyon ya da metastaz varlığı -Nonfonksiyonel veya fonksiyonel serotonin üreten karsinom (karsinoid sendromla beraber) -Nonfonksiyonel enteroglukagon-üreten karsinom</p> <p>3. Az diferansiyeli nöroendokrin karsinom</p> <p>Yüksek derecede malign</p>
--

Tablo 8. Pankreasın nöroendokrin tümörlerinin klasifikasyonu

<p>1. İyi diferansiyeli nöroendokrin tümör</p> <p>Benign: pankreasta sınırlı, tümör çapı <2 cm, damar invazyonu yok, mitoz sayısı 1 BBA'ında* 2 ya da daha az ve Ki-67 pozitif hücreler % 2 ya da daha az</p> <p>-Fonksiyonel: insulinoma</p> <p>-Nonfonksiyonel</p> <p>Benign ya da düşük derecede malign** (uncertain malignant potential): pankreasta sınırlı, tümör çapı 2 cm veya daha fazla, >2 mitoz/BBA*, >2% Ki-67-pozitif hücre, ya da damar invazyonu var</p> <p>-Fonksiyonel: gastrinoma, insulinoma, VIPoma, glukagonoma, somatostatinoma, ya da ektopik hormonal sendrom</p> <p>-Nonfonksiyonel</p>
<p>2. İyi-diferansiyeli nöroendokrin karsinom</p> <p>Düşük derecede malign**: çevre organlara invazyon ve/veya metastaz</p> <p>-Fonksiyonel: gastrinoma, insulinoma, glukagonoma, VIPoma, somatostatinoma ya da ektopik hormonal sendrom</p> <p>-Nonfonksiyonel</p>
<p>3. Az diferansiyeli nöroendokrin karsinom:</p> <p>Yüksek derecede malign</p>

*BBA: büyük büyütme alanı, **low grade malignant

Tablo 9. Gastrointestinal sistemin nöroendokrin tümörlerinin prognozunu belirlemede kullanılacak kriterler

Biyolojik Davranış	Metastaz	M.propria İnvazyonu	Histolojik Diferansiyasyon	Tümör Çapı	Damar İnvazyonu	Ki-67 İndeksi	Hormonal Sendrom
Benign	-	-	İyi diferansiyeli	≤1*	-	<2%	-*
Benign ya da düşük dereceli malign	-	-	İyi diferansiyeli	≤2 cm	-/+	<2%	-
Düşük derecede malign	+	++	İyi diferansiyeli	> 2 cm	+	>2%	+
Yüksek derecede malign	+	+	Az diferansiyeli	Herhangi bir çapta	+	>30%	-

*Çapları genellikle 1 cm'den küçük olan ve submukozayı aşmamış malign duodenal gastrinomalar hariç, **Appendiksin benign nöroendokrin tümörleri genellikle muskularis propriayı invaze ederler

Tablo 10. Pankreasın nöroendokrin tümörlerinin prognozunu belirlemede kullanılacak kriterler*

Biyolojik Davranış	Metastaz	İnvazyon*	Histolojik Diferansiyasyon	Tümör Çapı	Damar İnvazyonu	Ki-67 İndeksi	Hormonal Sendrom
Benign	-	-	İyi diferansiyeli	≤1 cm	-	<2%	-/+**
Benign veya düşük derecede malign	-	-	İyi diferansiyeli	> 2 cm	-/+	<2%	-/+***
Düşük derecede malign	+	+	İyi diferansiyeli	> 3 cm	+	>2%	+***
Yüksek dereceli malign	+	+	Az diferansiyeli	Herhangi bir çapta	+	>30%	-

*Çevre organlara invazyon (örn: duodenum, mide), **Insulinomalar, ***Insulinomalar ve diğer fonksiyonel tümörler

KAYNAKLAR

1. Klöppel G, Heitz PU. Die disseminierten (diffusen) endokrinen Zellen. In Spezielle pathologische Anatomie, Bd 14. W. Doerr & G. Seifert, Springer. Berlin. Eds. 1981; 1079-1135.
2. Veenhof CH, de Wit R, Taal BG et al. A dose-escalation study of recombinant interferon-alpha in patients with a metastatic carcinoid tumour. Eur J Cancer. 1992; 28: 75-8.
3. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M et al. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. Gastroenterology 1993; 104: 994-1006.
4. Rindi G, Azzoni C, La Rosa S et al. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis. Gastroenterology 1999; 116: 532-42.

5. Fujii T, Kawai T, Saito K et al. MEN1 gene mutations in sporadic neuroendocrine tumors of foregut derivation. *Pathol Int.* 1999; 49: 968-73.
6. Bordi C, Falchetti A, Azzoni C et al. Aggressive forms of gastric neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type I. *Am J Surg Pathol.* 1997; 21: 1075-82.
7. D'Adda T, Keller G, Bordi C et al. Loss of heterozygosity in 11q13-14 regions in gastric neuroendocrine tumors not associated with multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *Lab Invest.* 1999; 79: 671-7.
8. D'Adda T, Candidus S, Denk H et al. Gastric neuroendocrine neoplasms: tumour clonality and malignancy-associated large X-chromosomal deletions. *J Pathol.* 1999; 189: 394-401.
9. Rigaud G, Missiaglia E, Moore PS et al. A. High resolution allelotype of nonfunctional pancreatic endocrine tumors: identification of two molecular subgroups with clinical implications. *Cancer Res.* 2001; 61: 285-92.
10. Speel EJ, Richter J, Moch H et al. Genetic differences in endocrine pancreatic tumor subtypes detected by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol.* 1999; 155: 1787-94.
11. Bartsch DK, Kersting M, Wild A et al. Low frequency of p16(INK4a) alterations in insulinomas. *Digestion.* 2000; 62: 171-7.
12. Moore PS, Orlandini S, Zamboni G et al. Pancreatic tumors: molecular pathways implicated in ductal cancer are involved in ampullary but not in exocrine nonductal or endocrine tumorigenesis. *Br J Cancer.* 2001; 84: 253-62.
13. Beghelli S, Pelosi G, Zamboni G et al. Pancreatic endocrine tumours: evidence for a tumour suppressor pathogenesis and for a tumour suppressor gene on chromosome 17p. *J Pathol.* 1998; 186: 41-50.
14. Nikiforova MN, Nikiforov YE, Biddinger P et al. Frequent loss of heterozygosity at chromosome 3p14.2-3p21 in human pancreatic islet cell tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999; 51: 27-33.
15. Rindi G, Alberizzi P, Candusso ME et al. Loss of heterozygosity for chromosome 17p, p53 gene and chromosome 18q, DCC gene, in aggressive endocrine tumors of the stomach. *Gastroenterology* 1999; 116: G2156. (abstract).
16. Klöppel G, Heitz PU, Capella C, et al. The spectrum and classification of gastric and duodenal neuroendocrine tumors. *Curr. Diag. Pathol.* 1995; 2: 10-14.
17. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH, et al. Histological typing of endocrine tumours. 2nd Ed. WHO International Histological Classification of Tumours. Springer. Berlin. 2000.
18. Klöppel G, Clemens A. The biological relevance of gastric neuroendocrine tumors. *Yale J. Biol. Med.* 1996; 69: 69-74.
19. Eissele R, Anlauf M, Schäfer MKH, et al. Expression of vesicular monoamine transporters in endocrine hyperplasia and endocrine tumors of the oxyntic stomach. *Digestion* 1999; 60: 428-439.
20. Rindi G, Paolotti D, Fiocca R, et al. Vesicular monoamine transporter 2 as a marker of gastric enterochromaffin-like cell tumors. *Virchows Arch.* 2000; 436: 217-223.
21. Bordi C, d'Adda T, Azzoni C, et al. Gastrointestinal endocrine tumors: recent developments. *Endocr. Pathol.* 1999; 9: 99-115.
22. Rappel S, Altendorf-Hofmann A, Stolte M. Prognosis of gastric carcinoid tumours. *Digestion* 1999; 56: 455-462.
23. Lewin KJ, Appelman HD. Tumors of the Esophagus and Stomach. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1996:444-96.
24. Nevalainen TJ, Lauren PA. Endocrine cells in gastric carcinoma. *Tumor Res* 1984; 19: 21-24.
25. Ulich TR, Kollin M, Lewin KJ. Composite gastric carcinoma. Report of a tumor of the carcinoma-carcinoid spectrum. *Arch Pathol Lab Med.* 1988; 112: 91-3.
26. Capella C, Heitz PU, Höfler H, et al. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch.* 1995; 425: 547-560.
27. Klöppel G, Heitz PU, Capella C, et al. Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors and related lesions. *World J. Surg.* 1996; 20: 132-141.
28. Bordi C, d'Adda T, Azzoni C, et al. Gastrointestinal endocrine tumors: recent developments. *Endocr. Pathol.* 1998; 9: 99-115.
29. Feurle GE, Anlauf M, Hamscher G, et al. Xenin-immunoreactive cells and extractable xenin in neuroendocrine tumors of duodenal origin. *Gastroenterology* 2002; 123: 1616-26.
30. 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's Arch.* 2002; 441: 256-263.
31. Heymann MF, Joubert M, Nemeth J, et al. Prognostic and immunohistochemical validation of the Capella classification of pancreatic neuroendocrine tumours: an analysis of 82 sporadic cases. *Histopathology* 2000; 36: 421-432.
32. La Rosa S, Sessa F, Capella C, et al. Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endocrine tumours. *Virchows Arch.* 1996; 429: 323-333.
33. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1014: 13-27.