

Gastrointestinal Kanal Nöroendokrin Tümörlerinin Histopatolojisi ve Güncel Tanısal Yaklaşım

Histopathology of Gastrointestinal Tract Neuroendocrine Tumors and Current Diagnostic Approach

Arzu Hazal AYDIN

Aksaray Üniversitesi Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, Aksaray

Özet • Gastrointestinal kanal nöroendokrin hücrelerin yaygın olarak bulunduğu ve nöroendokrin tümörlerin en sık görüldüğü bölgedir. Dünya Sağlık Örgütü 2019 sınıflamasına göre tüm gastrointestinal kanalın nöroendokrin tümörleri için ortak algoritma uygulanmaktadır. Nöroendokrin tümörler morfolojik olarak iyi diferansiye nöroendokrin tümör ve az diferansiye nöroendokrin karsinom olmak üzere iki gruba ayrılır. İyi diferansiye nöroendokrin tümör ve az diferansiye nöroendokrin karsinom nöroendokrin hücrelerden köken almakta olup benzer histomorfoloji sergileyebilirler. Ancak son yıllarda moleküler temelli çalışmalarda klinik ve prognostik farklılıkları destekleyen sonuçlar elde edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Gastrointestinal kanal, nöroendokrin tümör, nöroendokrin karsinom

Abstract • The gastrointestinal tract is the area where neuroendocrine cells are common and neuroendocrine tumors are most common. According to the 2019 World Health Organization classification, the same algorithm is applied for neuroendocrine tumors of the entire gastrointestinal tract. Neuroendocrine tumors are morphologically divided into two groups: well-differentiated neuroendocrine tumor and poorly differentiated neuroendocrine carcinoma. Well-differentiated neuroendocrine tumor and poorly differentiated neuroendocrine carcinoma may exhibit similar histomorphology originating from neuroendocrine cells. However, in recent years, results supporting clinical and prognostic differences have been obtained in molecular-based studies.

Key words: Gastrointestinal tract, neuroendocrine tumors, neuroendocrine carcinoma

GİRİŞ

Nöroendokrin tümörler (NET) nöroendokrin diferansiyasyon ile karakterize, farklı klinik özelliklere, morfolojik ve genetik bulgulara sahip, heterojen epitelyal tümör grubudur (1). Gastrointestinal kanal nöroendokrin hücrelerin yaygın olarak yerleştiği ve NET'lerin 2/3'ünün yerleşim gösterdiği bölgedir (2). NET'ler başlıca iki gruba ayrılır: iyi diferansiye

nöroendokrin tümör (IDNET) ve az diferansiye nöroendokrin karsinom (ADNEK). 2019 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) güncel sınıflamasında tanı ve derecelendirme için standart yaklaşımı hedefleyen ortak bir algoritmanın kullanılması önerilmiştir. Bu bölümde gastrointestinal kanalın nöroendokrin tümörlerinin sınıflanmasında kullanılan algoritma, NET'lerin

İletişim: Arzu Hazal AYDIN • Aksaray Üniversitesi Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, Aksaray • E-mail: arzu.hazal.aydin@gmail.com • Aydın AH. • *Histopathology of Gastrointestinal Tract Neuroendocrine Tumors and Current Diagnostic Approach* • *The Turkish Journal of Current Gastroenterology* 2023;25:26-36.

organ spesifik özellikleri, primeri bilinmeyen NET metastazlarına yaklaşım, tedavi, prognoz ve patolojik raporlama ile ilgili güncel bilgilerin paylaşılması hedeflenmiştir.

NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

Nöroendokrin tümör (NET) terimi nöral ve endokrin özellikler gösteren hücrelerin bir araya gelerek oluşturduğu heterojen bir tümör grubunu tanımlar. Bu hücreler seratonergic nöronlarda bulunan monoaminlerin depolandığı yoğun çekirdek granüllerine benzer içeriğe sahip olmaları nedeniyle nöron özelliği, bu monoaminleri sentez ve sekrete edebilmeleri nedeniyle endokrin özelliği taşırlar (1). Otuzdan fazla peptid hormon ve biyoamin üretiminden sorumlu en az 14 farklı hücre tipi tanımlanmıştır. Bu hücrelerin yaygın olarak dağılım gösterdiği gastrointestinal kanal vücudun en büyük endokrin sistemi olarak NET'lerin en sık görüldüğü bölgedir (2,3).

Nöroendokrin Hücre Proliferasyonları

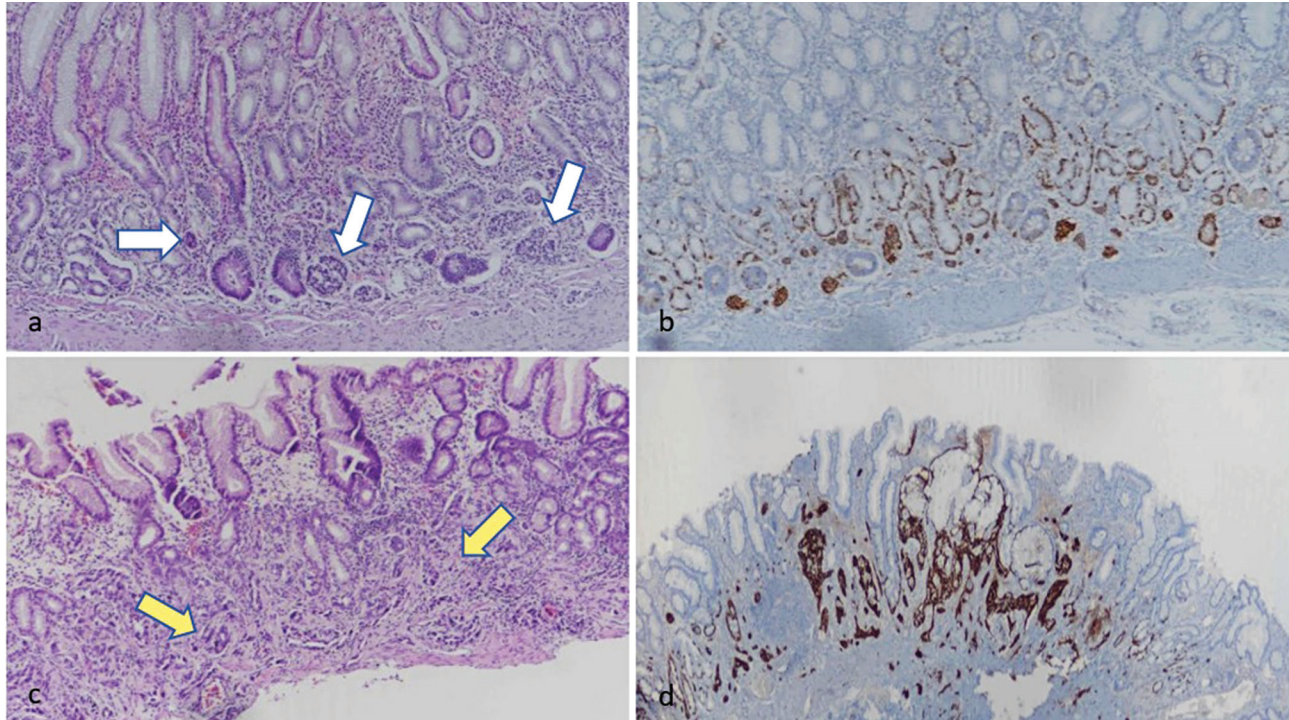
Gastrointestinal kanalın nöroendokrin hücre proliferasyonları hiperplaziden neoplaziye değişen spektrumu temsil eder; morfolojik görünüm ve artan onkolojik potansiyele göre gruplandırılır. Tüm gastrointestinal kanal boyunca görülebilen

len nöroendokrin hücre proliferasyonlarının en iyi tanımlandığı durum kronik atrofik gastrit zemininde hipoklorhidrinin tetiklediği gastrin artışına bağlı gelişen enterokromaffin benzeri (ECL) hücre proliferasyonlarıdır. Gastrinin trofik etkisi ile ECL hücrelerinde hiperplaziden displaziye değişen spektrumda proliferasyon gelişebilir. Hiperplazi diffüz, lineer ve mikronodüler şekilde olabilir.

Uzun süreli proton pompa inhibitörü kullanan hastalarda ECL ve gastrin üreten G hücrelerinde çoğu zaman histolojik olarak hücre yoğunluğu ve dağılımında önemli bir değişiklik olmaz. Ancak asit supresyonu sonucu bazı hastalarda ECL hücre hiperplazisi gelişebilir (çoğunlukla lineer, nadiren mikronodüler). Bununla birlikte hem midede hem de duodenumda G hücre dansitesinde artış meydana gelebileceği bilinmektedir (4).

Basit veya diffüz hiperplazi

Basit veya diffüz hiperplazi mide mukozasında ECL hücre yoğunluğunun standart deviasyonun iki katından daha fazla olması olarak tanımlanır. Hücreler hipertroftiktir. Tek tek veya 5'ten az hücreden oluşan kümeler halinde, genellikle gastrik çukurların alt üçte birinde düzenlenir. Kuantifikasyon ve normalden ayırım güç olduğundan raporlarda yorum yapılması önerilmez.



Resim 1. a. Nöroendokrin hücre hiperplazisi (beyaz oklar ile gösterilen) (Hematoksilen & Eozin) b. Sinaptofizin (immünohistokimya x10) c. Nöroendokrin hücre displazisi (sarı oklar ile gösterilen) (Hematoksilen & Eozin) d. Sinaptofizin (immünohistokimya x4)

Lineer hiperplazi

Gland içinde ardışık beş veya daha fazla ECL hücreden oluşan lineer grup olarak tanımlanır. Tipik olarak gastrik çukurların bazali veya alt bölümünde lokalizedir. Lineer hiperplazi varlığı immünohistokimyasal çalışma ile desteklenerek patoloji raporlarında belirtilmelidir.

Mikronodüler hiperplazi

Bazal membranla çevrili 5 veya daha fazla ECL hücre kümelerinden oluşur. Kümelerin boyutu bir gastrik gland çapını geçmez ($< 150 \mu\text{m}$). Kümeler, lamina propria boyunca dağınık veya gruplar halinde izlenebilir (Resim 1a, 1b).

Adenomatoid hiperplazi

Beş veya daha fazla mikronodülün kümelenmesi adenomatoid hiperplazi olarak adlandırılır.

Çeşitli çalışmalar, lineer, mikronodüler ve adenomatoid hiperplazinin NET'lere progresyon riskinin düşük olduğu sonucuna varmıştır (5).

Nöroendokrin displazi

Mikronodüllerin bazal membranlarını kaybederek birleştiği veya tek nodül boyutunun $150 \mu\text{m}$ 'yi aştığı durumlar displazi olarak tanımlanır. Nöroendokrin displazide nodüller muskularis mukozayı geçmez (Resim 1c, 1d).

Nöroendokrin displazi NET'e progresyon potansiyeli taşıdığından tanınmalı ve patoloji raporunda belirtilmelidir.

Nöroendokrin tümör

Endoskopik olarak tanınan ve mikroskopik olarak $500 \mu\text{m}$ 'nin üzerinde nöroendokrin hücre proliferasyonları NET olarak sınıflandırılır (4).

NET'lerin sınıflandırılmasında son yıllarda önemli değişiklikler yapılmıştır (Tablo 1).

2019 yılında DSÖ tarafından tüm NET'ler için ortak sınıflama kriterleri yayınlanmıştır. Bu yeni sınıflamanın temel özelliği önceden gastrointestinal kanalın karsinoid tümörü olarak da bilinen İDNET'in ADNEK'ten ayrılmasını sağlamaktır. İDNET ve ADNEK ortak nöroendokrin belirteç ekspresyonu gösteren iki tümör olmasına karşılık yakın neoplazmlar olmadığı son yıllardaki çalışmalarda ortaya konulmuştur (2). Nöroendokrin neoplazmlar morfolojik olarak değerlendirilerek köken aldığı hücrelere diferansiyasyon derecesine göre nöroendokrin tümör (NET) ve nöroendokrin karsinom (NEK) olmak üzere gruplandırılır. Bu ayrım genetik kanıtlar ile desteklendiği gibi tümörlerin klinik ve prognostik açıdan da farklılığa sahip oldukları bilinmektedir (6,7).

NET'ler proliferatif aktivite (mitotik oran ve Ki67 proliferasyon indeksi) temel alınarak G1, G2 ve G3 olmak üzere derecelendirilir. NEK'ler histomorfolojik olarak az diferansiye karsinomlar olup tanım gereği yüksek dereceli olarak kabul edilir. Mikst nöroendokrin- non-nöroendokrin neoplazmlar (MİNEN) ise tümör içinde nöroendokrin ve non-nöroendokrin bileşenlerin neoplazmin en az %30'unu oluşturduğu neoplazmlardır. Nöroendokrin komponent iyi veya az diferansiye olabilir (Tablo 2).

Mitotik oran ve Ki67 proliferasyon indeksi değerlendirmesi sıcak nokta (hot-spot) alanlarında yapılmalıdır. Doğru bir değerlendirme için ardışık 50 alanda (0.2 mm^2) mitoz sayılmalı ve 10 büyük büyütme alanındaki (2 mm^2) sayı verilmelidir. Ki67 proliferasyon indeksi için ise 500-2000 hücre sayılmalıdır. Sayımın objektif ve doğru yapılabilmesi için manuel sa-

Tablo 1. Gastrointestinal sistemde nöroendokrin tümör klasifikasyonunda değişiklikler

DSÖ 1980	DSÖ 2000	DSÖ 2010	DSÖ 2019
Karsinoid	-İyi diferansiye nöroendokrin tümör -İyi diferansiye nöroendokrin karsinom -Az diferansiye nöroendokrin karsinom/ küçük hücreli karsinom	-Nöroendokrin tümör (NET) G1 -Nöroendokrin tümör (NET) G2 -Nöroendokrin karsinom (NEK) G3 (büyük veya küçük hücreli tip)	-Nöroendokrin tümör (NET) G1 -Nöroendokrin tümör (NET) G2 -Nöroendokrin tümör (NET) G3 -Nöroendokrin karsinom (NEK) G3 (büyük veya küçük hücreli tip)
Mukokarsinoid Karsinoid- adenokarsinom mikst formları	Mikst ekzokrin- endokrin karsinom	Mikst adenonöroendokrin karsinom (MANEK)	Mikst nöroendokrin- non- nöroendokrin neoplazm (MİNEN)

Tablo 2. Gastrointestinal kanal ve hepatopankreatobiliyer organların nöroendokrin neoplazmları (NEN'ler) için güncel sınıflandırma ve derecelendirme kriterleri (DSÖ 2019)

Terminoloji	Diferansiyasyon	Derece	Mitotik Oran (mitoz/2 mm ²)	Ki67 İndeksi
NET, G1	İyi	Düşük	< 2	< %3
NET, G2		Orta	2 - 20	3 - 20
NET, G3		Yüksek	> 20	> %20
NEK, küçük hücreli tip (KHNEK)	Az	Yüksek	> 20	> %20
NEK, büyük hücreli tip (BHNEK)			> 20	> %20
Mikst nöroendokrin-non-nöroendokrin neoplazmlar (MINEN)	İyi veya az diferansiye	Değişken	Değişken	Değişken

NET: Nöroendokrin tümör; NEK: Nöroendokrin karsinom.

yım ve dijital yöntemler önerilmektedir. Göz kararı yapılan sayımların özellikle derece 1 ve derece 2 tümörlerin ayrımında güvenilir olmadığı gösterilmiştir (8,9).

Mitotik oran ve Ki67 proliferasyon indeksi değerlerinin uyumsuzluğu durumunda yüksek olan değere göre derece belirlenir. Mitotik oran cerrahi prosedür ve doku fiksasyon işlemi sırasında azalma eğiliminde olduğundan çoğu durumda belirleyici Ki67 indeksidir (10). Küçük biyopsilerde doğru derecelendirme için belirlenen değerlendirme şartlarının uygulanabilir olmayabileceği ve dolayısıyla doğru oranın belirlenemeyeceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca tümör heterojenitesine bağlı olarak biyopsi materyalinde belirlenen derece ile rezeksiyon materyalinde belirlenen nihai derecelerde farklılık söz konusu olabilir. Aynı şekilde tümörün progresyonu sırasında primer ve metastatik tümörler arasında da farklılık görülebilir (11). NET içinde yüksek dereceli alanlar yanında düşük dereceli alanların varlığı, yüksek dereceli komponentin iyi diferansiye bir neoplazmin parçası olduğuna dair kanıt olarak kabul edilir.

NEK'ler morfolojik olarak az diferansiye olup küçük hücreli nöroendokrin karsinom (KHNEK) ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK) olmak üzere iki ayrı grupta sınıflandırılır. NEK'ler ve NET'ler nöroendokrin diferansiyasyonun kanıtı olarak kromogranin A ve sinaptofizin gibi nöroendokrin belirteçlerle reaksiyon verir. Ancak morfolojik olarak çoğu NET'in NEK'lerden farklı olduğu bilinmektedir.

NEK'lerin gelişimi de çoğu zaman NET'ler ile ilişkisizdir. Bunun yerine ilgili organlardaki non- nöroendokrin karsinomların prekürsör lezyonlarından kaynaklanır. Yapılan çalışmalarda elde edilen genomik veriler, NET'lerin ve NEK'lerin ilgisiz olduğuna dair daha fazla kanıt sağlamıştır (11). Özellikle pankreasta MEN1, DAXX ve ATRX'teki mutasyonlar İDNET'ler, TP53 ve RB1 genlerindeki mutasyonlar ise ADNEK'ler için tanısal öneme sahiptir. Bu genomik farklılık güç vakalarda G3 NET ve NEK'lerin ayrımında fayda sağlar (11,12). Gastrointestinal kanalın pankreas dışı lokalizasyon gösteren NET ve NEK'leri için genomik karşılaştırma çalışmaları ise devam etmektedir. TP53 ve retinoblastom 1 (RB1) genlerindeki mutasyonlar ekstrapankreatik gastrointestinal sistem NEK'lerinde de sık karşılaşılan mutasyonlardır. Ekstrapankreatik gastrointestinal sistem NET'leri pankreatik muadilleri ile benzer kromatin anormalliklerini paylaşırlar. Ancak tekrarlayan mutasyon göstermezler. Bu nedenle tanısal amaçlı genomik analizin değeri düşüktür.

G3 NET ve NEK ayrımının gerekliliğini destekleyen klinik veriler de mevcuttur. Platin bazlı kemoterapilere alınan dramatik yanıt, bu ajanların NEK'lerin tedavisinde lokalizasyondan bağımsız olarak standart rejimde yer almasını sağlamıştır (13-15). NEK olarak tanımlanmış ve platin bazlı tedaviye yanıt vermemiş, ancak tedavi almayan NEK'li hastalardan daha uzun sağ kalıma sahip bir grup hastanın da büyük olasılıkla G3 NET grubuna dahil olduğu anlaşılmıştır (16).

NET'lerin bazı alt grupları için onaylanmış alternatif terapilerin varlığı da klinik açıdan NET ve NEK ayrımını gerektirir (14).

Güncel DSÖ sınıflamasındaki farklardan biri de NEK'lerin derecelendirilmemesidir. DSÖ'nün 4. baskısında tüm NEK'ler yüksek dereceli NET'ler ile birlikte G3 olarak gruplandırılırken, güncel sınıflamada NEK'ler G3 NET'lerden ayrılır ve NEK'lere derece verilmez.

Gastrointestinal kanal ve hepatopankreatobiliyer organlardan gelişen NET'ler arasında gelişim gösterdiği organa göre morfolojik ve genomik özellikler yanı sıra hormonal fonksiyon, klinik bulgular ve prognoz açısından da önemli farklılıklar bulunmaktadır. Güncel sınıflamada lokalizasyondan bağımsız bir algoritmanın kullanılması tanı ve derecelendirmede standart yaklaşımı amaçlamaktadır.

İyi Diferansiye Nöroendokrin Tümör (İDNET)

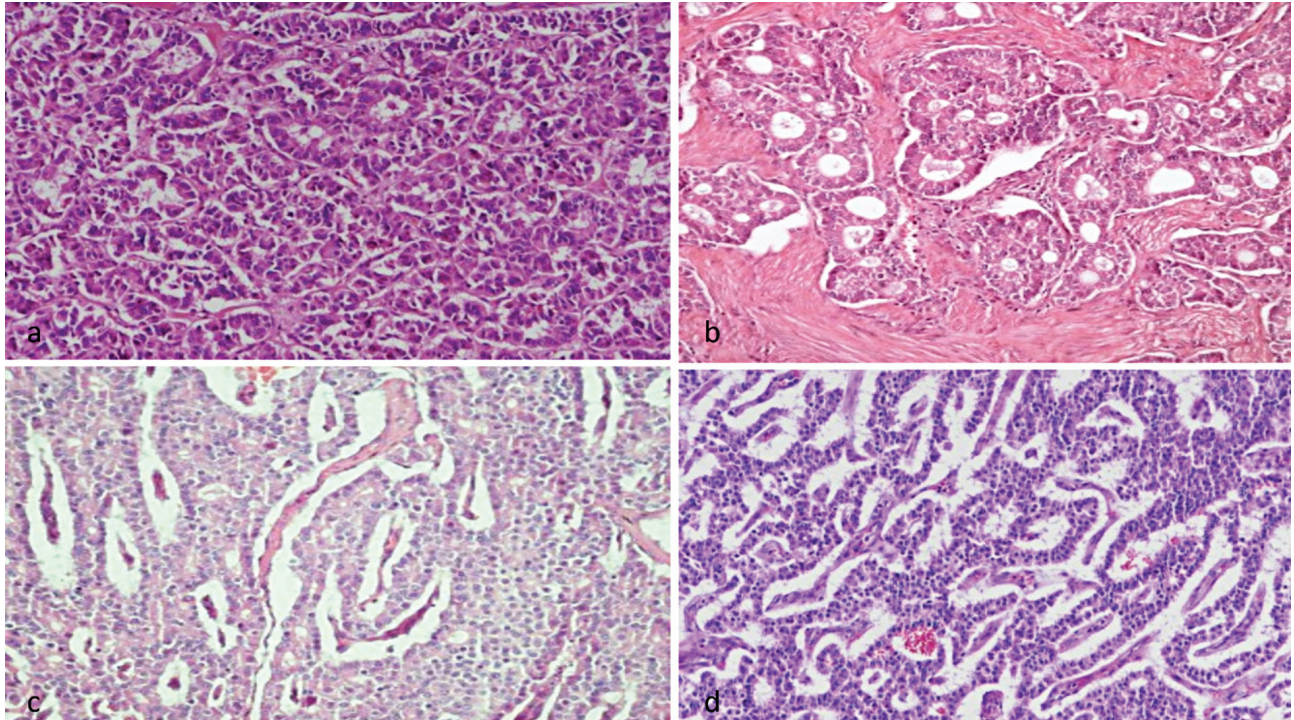
İDNET'ler mikroskopik olarak soluk eozinofilik granüllü sitoplazma ve tuz- biber kromatin paterni ile santralde yerleşik küçük-orta boyutlu yuvarlak-oval nükleuslara sahip, non-neoplastik nöroendokrin hücrelere güçlü benzerlik gösteren neoplastik hücrelerden oluşur. Morfolojik özellikler çeşitlidir. Organa özgü karakteristik alt tipler mevcut olmakla birlikte sıklıkla yuvarlak, trabeküler ve tübüloasiner pattern oluştururlar (Resim 2a, 2b, 2c, 2d).

NET'lerin büyük çoğunluğu düşük proliferatif aktiviteye sahiptir (Mitoz $< 20/2 \text{ mm}^2$ ve Ki67 $< \%20$). Hemen her vaka da NET'ler için mitotik oran bu aralıktadır olsa da özellikle pankreas lokalizasyonlu olan bazı NET'lerde Ki67 proliferasyon indeksi $\%20$ 'nin üzerine çıkabilmektedir. Bu nedenle güncel DSÖ sınıflamasında da vurgulandığı üzere NET ve NEK ayrımı için tek başına Ki67 indeksi kullanılmamalıdır.

Literatürde derece 1 ve 2 arasındaki Ki67 proliferasyon indeksi kesim noktası değerinin yeniden değerlendirilmesini hedefleyen bazı çalışmalar mevcuttur (17,18). Ayrıca derece 2 için belirlenen $\%3-20$ aralığı oldukça geniş olup aradaki vakaların proliferasyon indeks oranına göre prognostik farklılıklarını değerlendirecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

İDNET'ler immünohistokimyasal olarak genel nöroendokrin belirteçler sinaptofizin ve kromogranin A ile güçlü immün ekspresyon gösterirler.

NET'ler klinik olarak hormonal işlevlerine göre fonksiyonel ve non-fonksiyonel olmak üzere gruplandırılabilir. Fonksiyonel NET'ler neoplazm tarafından anormal üretilen hormon ile ilişki karakteristik klinik sendromlara neden olur. Non-fonksiyonel NET'ler ise herhangi bir madde salgılamaz veya ürettikleri madde inaktiftir. Üretilen hormonlar ve klinik



Resim 2. İyi diferansiye nöroendokrin tümör (Hematoksilen & Eosin)

semptomlar gastrointestinal NET'lerin lokalizasyonuna göre değişir (19).

İsimlendirilmelerinde sıklıkla sendroma sebep olan spesifik hormon esas alınır (glukagonoma, insülinoma, gastrinoma vs).

Fonksiyonel gastrinomalar ile tipik olarak duodenumda karşılaşılırken, ileal yerleşimli tümörler yüksek serotonin üretimi nedeniyle sıklıkla karsinoid sendroma neden olurlar.

Serotonin ve ilişkili peptid kaynaklı mezenterik damarlarda fibroelastoz ve buna bağlı intestinal iskemi gelişebilir. Bu nedenle jejunoileal tümör rezeksiyon materyallerinde mezenterik damarların elastoz açısından değerlendirilmesi de önem arz eder (20).

Gastrik, biliyer kanal, karaciğer ve kolorektumun NET'leri ise genellikle non-fonksiyoneldir. Non-fonksiyonel NET'lerde de klinik sendroma sebep olmayan hormon üretimi olabilir. Bu hormonlar serumda tespit edilebileceği gibi immünohistokimyasal çalışmalar ile neoplastik hücrelerde de varlığı gösterilebilir.

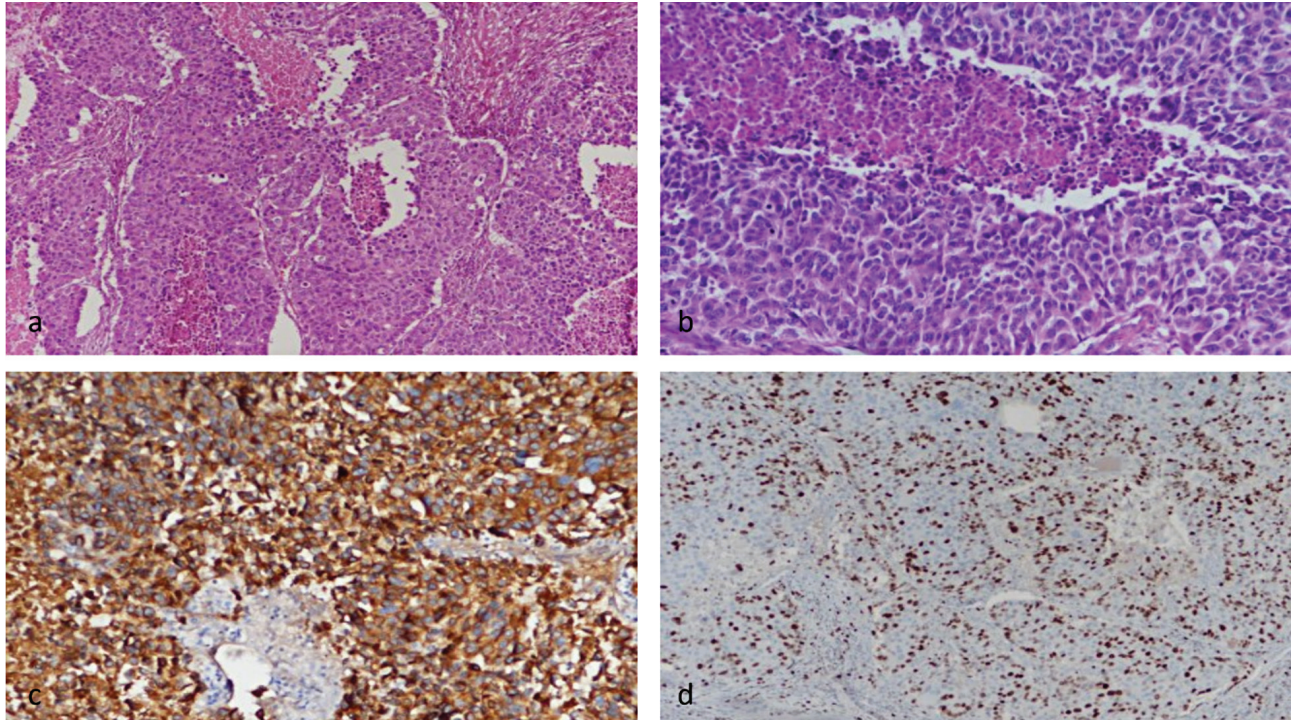
Gastroenteropankreatik NET'lerin sınıflaması ve derecelendirilmesi için tek tip bir sistem kullanılıyor olsa da her organdaki NET için farklı genomik temeller, farklı histolojik

özellikler söz konusudur. Örneğin pankreatik ve duodenal yerleşimli NET'ler MEN1 genindeki somatik mutasyonlarla ilişkili olup multiple endokrin neoplazi (MEN) tip 1 hastalarında gelişirken ileal ve rektal yerleşimli NET'lerde böyle bir ilişki söz konusu değildir (21).

Az Diferansiye Nöroendokrin Karsinom (ADNEK)

Tüm NEK'ler yüksek dereceli karsinomlardır. Hem morfolojik hem immünohistokimyasal olarak nöroendokrin diferansiyasyon gösterirler. Küçük hücreli ve büyük hücreli olmak üzere morfolojik olarak iki gruba ayrılırlar.

Küçük hücreli grupta hücreler ince granüler kromatin, dar sitoplazmaya sahip olup nükleer kalıplaşma (molding) gibi morfolojik özellikler gösterirler. Büyük hücreli grupta ise hücreler orta miktarda sitoplazmalı, bazen belirgin nükleol içeren yuvarlak nükleusludur. NEK'ler yüksek proliferatif aktiviteye sahip agresif tümörlerdir. Bu gruptaki tümörlerin Ki67 proliferasyon indeksi %20 ve üzerindedir. Sıklıkla %75'ten yüksektir (16). Özellikle kemoterapi maruziyeti olan vakalarda %20-50 arası Ki67 proliferasyon indeksi görülmesi mümkündür. Bu da NEK ve G3 NET ayırımında Ki67 indeksinin kullanılmaması gerektiğini doğrulayan durumlardan biridir (8).



Resim 3. a, b Az diferansiye nöroendokrin tümör (Hematoksilen & Eosin) c. Sinaptofizin (Immünohistokimya). d. Ki67

G3 NET ve NEK ayrımında desmoplastik stromanın yokluğu ve organoid paternin varlığı gibi morfolojik ayırım kriterleri tanımlanmıştır (22). Ancak özellikle BHNEK ile G3 NET'in ayrımında güçlükler yaşanabilir. Bu durumda NEK ve NET arasındaki moleküler farklılıklara dayanan immünohistokimyasal çalışmalardan yararlanmak mümkündür. NEK'ler p53 aşırı ekspresyonu ve Rb1 kaybı ile karakterizedir.

NEK'ler az diferansiye hücrelerden oluşur. Bu nedenle immünohistokimyasal yöntemle tanının doğrulanması ve bunun için de ikili nöroendokrin belirteç kullanılması gereklidir.

NET'ler gibi, NEK'ler de gastroenteropankreatik sistem içindeki çoğu bölgede ortaya çıkabilir. Pür veya değişken miktarlarda adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom gibi non-nöroendokrin neoplazmlar ile karışık olabilir.

Mikst Nöroendokrin-Non-Nöroendokrin Karsinom (MİNEN)

Gastrointestinal kanal ve hepatopankreatobiliyer sistemin epitelyal neoplazmlarının çoğu pür glandüler veya skuamöz neoplazmlar veya pür nöroendokrin neoplazmlardır (NEN). Glandüler ve daha az olarak skuamöz neoplazmlar dağınık olarak nöroendokrin hücre içerebilirler. Ancak bu durum sınıflamayı etkilemez.

Nöroendokrin ve non-nöroendokrin bileşenlerin morfolojik olarak ayrı ayrı tanımlanabileceği, immünohistokimyasal olarak da desteklenen ve iki bileşenin de neoplazmin en az %30'unu oluşturduğu neoplazmlar mikst nöroendokrin-non-nöroendokrin neoplazm (MİNEN) olarak isimlendirilir. Eskiden mikst adeno-nöroendokrin karsinom (MANEK) olarak gruplandırılan bu neoplazmların her iki bileşenin de karsinom olmama olasılığına dayanarak MİNEN olarak isimlendirilmesi uygun görülmüştür. Bununla birlikte sıklıkla bu iki bileşen karsinomdur. Nöroendokrin bileşen nadiren iyi diferansiye olabilir.

Yakın zamanlı moleküler temelli çalışmalar her iki tümör bileşeninin ortak sürücü mutasyonları paylaştığını ve dolayısıyla aynı klonal orijinden geldiğini ileri sürmüştür (23).

DSÖ güncel sınıflamasında MİNEN olarak gruplandırılması önerilen üç durum belirtilmiştir:

1. Aynı organda bağımsız olarak gelişen NET ve non-NET'ler
2. Non-nöroendokrin bileşenin pür olarak prekürsör lezyon olduğu durumlar

3. Neoadjuvan tedavi almış karsinomlarda nöroendokrin morfoloji varlığı gözlenmesi

Gastrointestinal yüksek dereceli MİNEN'lerin prognozu neoplastik bileşenlerin evresine ve tipine bağlı değişir. Genel olarak da pür NEK'lerinkine benzer görünmektedir. Bu durum NEK bileşeninin prognozu belirlemede çok önemli olduğunu düşündürmektedir (24). Nöroendokrin diferansiyasyonun fokal olması durumunda (< %30) tanı değişmez. Ancak özellikle küçük hücreli NEK varlığı, oranı ne kadar az olursa olsun aşikar klinik önemi nedeniyle mutlaka raporda belirtilmelidir (25). MİNEN'lerde nöroendokrin bileşenin NEK olduğu durumlarda prognoz büyük oranda pür NEK'lerinkine benzer görünmekle birlikte yapılan bazı çalışmalarda organa özgü farklılıklar görülebileceği raporlanmıştır (26). Örneğin La Rosa ve ark. gastrik lokalizasyonlu yüksek dereceli MİNEN ve pür NEK'i prognoz açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında yüksek dereceli MİNEN'lerde nispeten iyi sağ kalım saptamışlardır (27).

Nöroendokrin Tümörlerin Organ Spesifik Özellikleri

Özofagus

Özofagusun NET'lerinin çoğunu NEK oluşturur. Sıklıkla alt 1/3 bölümünde yerleşik çapı 4-10 cm arasında değişen büyük ülserovejetan kitleler şeklinde görülürler (24). İDNET'ler ise 4 cm'nin altında polipoid kitle şeklinde prezente olurlar (28). Sıklıkla Barrett özofagus ile ilişkilidirler (26).

Mide

Midede üç ayrı tip NET tanımlanmıştır. Yüksek dereceli karsinomlar eklendiğinde dört ayrı gruptan bahsedilir (Tablo 3) (29). Tip 1 gastrik NET'ler olguların %70-80'ini oluşturur. Hemen her zaman kronik atrofik gastrit zemininde gelişir.

Tip 2 gastrik NET'ler, Zollinger Ellison Sendromu (ZES) ve kalıtsal, otozomal dominant bir hastalık olan MEN1 ile birlikte ortaya çıkar. Şimdiye kadar ZES'li ancak MEN1'siz hastalarda tip 2 gastrik NET saptanmaması MEN1 ile ilişkili genetik değişikliklerin muhtemelen tümör gelişimi için gerekli olduğu sonucunu ortaya koymuştur (30).

Tip 3 gastrik NET'ler sporadiktir. Kronik atrofik gastrit ve MEN1 ile ilişkisizdir. Tanı anında vakaların 1/3'ünde tümör 2 cm'den büyüktür. 2 cm'den büyük tümörlerde anjioinvazyon ve metastaz riski yüksektir (24).

Tablo 3. Mide nöroendokrin neoplazmlarının klinikopatolojik sınıflandırması ve genel özellikleri (29)

	Tip 1	Tip 2	Tip 3	Tip 4
Sıklık	%70 - 80	Nadir	%10 - 15	Nadir
Demografik özellikler	50 - 60 yaş %70 - 80 K	50 yaş K = E	55 yaş E > K	E > K
Odak sayısı	Multifokal	Multifokal	Tek	Tek
Boyut	0.5 - 1 cm	< 2 cm	Değişken, 1/3'ü > 2 cm	Büyük
Yerleşim yeri	Korpus	Korpus	Her bölümde	Her bölümde
İlişkili olduğu durumlar	Kronik atrofik gastrit, ECL hücre hiperplazisi, pernisyöz anemi	MEN tip 1, Zollinger- Ellison Sendromu	Sporadik	Sporadik, yüksek dereceli karsinom
Klinik davranış	Sıklıkla benign	%30 vakada lenf nodu metastazı	> 2 cm, muskularis propria invazyonu ve %70 vakada lenf nodu metastazı	Sık metastaz, kötü prognoz

ECL: Enterokromafin benzer hücre; MEN: Multipl endokrin neoplazi.

NEK ise midede nadirdir. Adenokarsinoma benzer şekilde geniş ülserle kitleler ile prezentasyon görülür. Gastrik hemoraji ve obstrüksiyon eşlik edebilir. Tanı anında çoğu tümör 4 cm ve üzerinde, ileri evrede olup yaygın metastaz ile karakterizedir. Sağ kalım düşüktür.

İntestinal

Duodenal NET'ler genellikle duodenal gastrinoma, somatostatinoma, non-fonksiyonel duodenal NET'ler, duodenal gangliositik paragangliomalar ve ADNEK'ler olmak üzere beş ayrı gruba ayrılır (19).

Çoğu duodenal NET, ağırlıklı olarak duodenumun birinci ve ikinci kısımda lokalizedir ve **non-fonksiyoneldir**. Ayrıca lokal ve uzak metastazlar açısından düşük risk taşırlar. Fonksiyonel duodenal NET'ler ise yüksek metastaz potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte ampüller/periampüller lokalizasyonlu duodenal NET'lerin duodenumun diğer bölgelerinde lokalize NET'lerden daha agresif seyir gösterdiği ve daha düşük total sağ kalım ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (19).

Sporadik ve MEN1 ile ilişkili duodenal gastrinomalar genellikle duodenumun ilk bölümünde ortaya çıkar (31). Genellikle sağlam veya fokal ülserle mukoza ile örtülü çapı 2 cm'den az submukozal lezyonlar şeklindedirler. MEN1 ilişkili gastrinomalar sayıca birden fazla ve her biri 1 mm'den küçük boyutadadır (32). Küçük boyutlarına rağmen %60-80 vakada tanı anında bölgesel lenf nodu metastazı saptanmıştır (33).

Somatostatinomalar duodenal NET'lerin %20'sini oluşturur. Sıklıkla papilla Vateride yerleşirler. Nörofibromatozis (NF) ile

ilişkili olarak gelişebilir (34). Sporadik gelişen ve NF-1 ilişkili duodenal NET arasında morfolojik olarak fark yoktur.

Gangliositik paragangliomalar ise çoğunlukla duodenumun ikinci kısmında ortaya çıkan nadir neoplazmlardır. Histomorfolojik olarak epitelial/endokrin hücreler, nöral iğsi hücreler ve ganglion hücreleri olmak üzere üç ayrı hücre tipi içerir. İnfiltratif büyümelerine rağmen bölgesel lenf nodu metastazı nadirdir (35). NEK'ler baskın olarak papilla Vateride yerleşir. Çoğu hastada sarılık ve/veya hemoraji görülür. Tanı anında sıklıkla ileri evrede olup bölgesel lenf nodu ve karaciğer metastazı ile birliktedir (36).

Jejunioileal NET'lerin çoğu terminal ileumda ve sayıca birden fazladır (37). Tümör > 2 cm ise vakaların %85'inde lenf nodu ve sıklıkla karaciğer metastazı mevcuttur (38). Karaciğer metastazı bulunan hastaların %95'inde karsinoid sendrom gözlenir.

Appendiks

Appendisyel NET'ler çoğunlukla akut appendisit için yapılan appendektomi sonrası yapılan patolojik incelemede insidental olarak saptanır. NET'ler appendiksin çoğunlukla tip kısmında yerleşir ve 1-2 cm boyutundadır. Çoğu vakada appendektomi küratiftir. 1 cm'den büyük boyut, appendiksin tabanında yerleşim, mezoappendiksin yaygın tutulumu ve anjiyoinvazyon önemli negatif prognostik faktörlerdir (39). Yüksek malignite potansiyeli taşıyan vakalarda sağ hemikolektomi düşünülmelidir (40). Bununla birlikte tümörün boyutu ve diğer özelliklerinden bağımsız olarak eş zamanlı

kolorektal neoplazi sıklığı göz önüne alınarak tüm hastalarda tüm bağırsağın kolonoskopik muayenesi yapılmalıdır (41).

Kolon ve rektum

İyi diferansiye rektal tümörler kolonoskopik muayenede sıklıkla 1 cm'den küçük submukozal lezyonlar şeklinde saptanır. NEK'ler nadirdir. Kolonun NEK'leri ise 2 cm'den büyük tümörlerdir. İDNET'leri ise çoğunlukla çekumda yerleşim gösterir ve küçüktür. Literatürde inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile ilişkili vakalar bildirilmiş olup bu durum kronik inflamasyonun NET'lerin gelişimi için potansiyel tetikleyici olduğunu düşündürmektedir (42,43).

Primeri Bilinmeyen Nöroendokrin Tümör Metastazına Yaklaşım

NET'lerde orijinin tayini de önemli prognostik ve terapötik etkiler taşımaktadır. Tüm NET'ler için somatostatin reseptörü PET (68 Ga-DOTATOC PET gibi) ve intestinal NET için 18F-FDOPA-PET görüntüleme yöntemleri, primer tümörün daha iyi tanımlanmasını sağlamıştır (11). Ancak detaylı incelemelere rağmen orijinin belirlenemediği vakalarda immünohistokimyasal çalışmaya ihtiyaç duyulabilir. Literatürde bu durumda ayırma yönelik farklı algoritmalar önerilmiştir. CDX2, TTF-1, SATB2 ve poliklonal PAX8 ayırım için önerilen antikorlardır (44). TTF-1 gastrointestinal sistem NET'lerinde sıklıkla negatiftir. CDX2 ile yaygın ve kuvvetli pozitive gastrik veya duodenal orijine işaret eder. SATB2 ile rektal NET'lerde pozitive beklenir. Beta-katenin ve SSTR2A antikorlarının da gastrointestinal sistem NET'lerinde ekspresyonu beklenir (11).

Tedavi ve Prognoz

Cerrahi tek küratif seçenektir. Ancak tümörün yerleşimi, yayılımı ve tipine bağlı değişmek üzere malign tümörlerde küratif rezeksiyon olasılığı %30'un altına inmektedir (14).

Yaygın hastalığı olan hastalarda primer gastrointestinal kanal ve hepatopankreatobiliyer organ NET'lerinin rezeksiyon kararı, tüm hastalarda NET'in neden olduğu lokal ve hormonal semptomlar ile fayda ve zarar dengesi değerlendirilerek gözden geçirilmelidir (45). Küratif rezeksiyonun mümkün olmadığı hastalarda kitle küçültme tedavisi tümöre bağlı lokal semptomların, varsa endokrin semptomların azalmasında yarar sağlayabilir (46). Bununla birlikte cerrahi tedavi,

operasyon öncesi evre düşürme amacıyla kullanılan kemo-terapi, intra-arteriyel karaciğer embolizasyonu, radyofrekans ablasyonu ve peptit reseptörü radyonüklid tedavisi (PRRT) gibi alternatif tedavi modaliteleri ile birleştirilebilir. Radyoterapi özellikle metastazlara yönelik bir tedavi seçeneği olarak gündeme gelirken, alfa-interferon (IFN) düşük proliferatif indekse sahip tümörlerde tümör büyüklüğünden bağımsız olarak endikedir. IFN, tek başına veya somatostatin analogları ile kombinasyon halinde kullanılabilir (47). Yüksek dereceli tümörlerde ise platin bazlı ajanların etoposid ile kombine edildiği kemoterapi endikasyonu doğar (14).

Tümörün diferansiyasyon derecesi, tümör boyutu, lenfatik invazyon varlığı/yokluğu, lenf nodu ve uzak metastaz varlığı/yokluğu, tümör pozitif bölgesel lenf nodu sayısı prognozu etkileyen faktörlerdendir (48-50).

Nöroendokrin Tümörlerin Patolojik Olarak Raporlanması

Diferansiyasyon ve derecelendirme (mitoz ve Ki67), tümörün lokalizasyonu, boyutu, fokalitesi, lenfatik ve vasküler invazyon, invazyonun derinliği, nekroz, cerrahi sınırlar, tümör dışı morfolojik bulgular (kronik atrofik gastrit, nöroendokrin hiperplazi, displazi), bölgesel lenf nodları, immünohistokimyasal bulgular belirtilmelidir (51).

SONUÇ

Güncel sınıflamada kullanılan ortak algoritma ile NET'lerde tanı ve derecelendirme için standart yaklaşım sağlanmış, önceki yıllarda kullanılan sınıflamalardan farklı olarak klinik ve genetik olarak da farklılıkları ortaya konan G3 İDNET ve NEK'in ayrımı vurgulanmıştır. Proliferatif aktivitenin esas alındığı derecelendirme sisteminde mitotik oran ve Ki67 proliferasyon indeksi değerlendirilir. Ayrımın zor olduğu vakalarda genomik farklılıklardan yararlanılabilir (11,12).

Ancak G1 ve G2 İDNET'lerin, G3 İDNET'lerden klinik ve prognostik farklılıkları ile bu farklılıkların moleküler temellerini araştırarak çalışmalara gereksinim vardır. Ayrıca G2 İDNET'ler için belirlenen %3-20 aralığı oldukça geniş olup aradaki vakaların proliferasyon indeks oranına ve genomik özelliklerine göre prognostik farklılıklarını değerlendirecek çalışmalar, yeni tedavi protokolleri oluşturulmasında fayda sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing but NET: a review of neuroendocrine tumors and carcinomas. *Neoplasia*. 2017;19:991-1002.
- Yachida S, Totoki Y, Noë M, et al. Comprehensive genomic profiling of neuroendocrine carcinomas of the gastrointestinal system. *Cancer Discov* 2022;12:692-711.
- Asa SL, La Rosa S, Basturk O, et al. Molecular pathology of well-differentiated gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Pathol* 2021;32:169-91.
- Cockburn AN, Morgan CJ, Genta RM. Neuroendocrine proliferations of the stomach: a pragmatic approach for the perplexed pathologist. *Adv Anat Pathol* 2013;20:148-57.
- Solcia E, Fiocca R, Rindi G, et al. Endocrine tumors of the small and large intestine. *Pathol Res Pract* 1995;191:366-72.
- Jiao Y, Shi C, Edil BH, et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science* 2011;331:1199-203.
- Jesinghaus M, Konukiewicz B, Keller G, et al. Colorectal mixed adenoneuroendocrine carcinomas and neuroendocrine carcinomas are genetically closely related to colorectal adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2017;30:610-9.
- Tang LH, Basturk O, Sue JJ, Klimstra DS. A practical approach to the classification of WHO grade 3 (G3) well-differentiated neuroendocrine tumor (WD-NET) and poorly differentiated neuroendocrine carcinoma (PD-NEC) of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2016;40:1192-202.
- Adsay V. Ki67 labeling index in neuroendocrine tumors of the gastrointestinal and pancreatobiliary tract: to count or not to count is not the question, but rather how to count. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1743-6.
- Kim JY, Hong SM, Ro JY. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. *Ann Diagn Pathol* 2017;29:11-6.
- Couvelard A, Cros J. An update on the development of concepts, diagnostic criteria, and challenging issues for neuroendocrine neoplasms across different digestive organs. *Virchows Arch* 2022;480:1129-48.
- Carvão J, Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P, Libânio D. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: a focused review and practical approach for gastroenterologists. *GE-Port J Gastroenterol* 2021;28:336-48.
- Strosberg JR, Coppola D, Klimstra DS, et al; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinomas. *Pancreas* 2010;39:799-800.
- Janson ET, Sørbye H, Welin S, et al. Nordic Guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Acta Oncol* 2010;49:740-56.
- Wood DE. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines for lung cancer screening. *Thorac Surg Clin* 2015;25:185-97.
- Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2013;24:152-60.
- Boninsegna L, Panzuto F, Partelli S, et al. Malignant pancreatic neuroendocrine tumour: lymph node ratio and Ki67 are predictors of recurrence after curative resections. *Eur J Cancer* 2012;48:1608-15.
- Zerbi A, Capitanio V, Boninsegna L, et al; AISP-Network Study Group. Treatment of malignant pancreatic neuroendocrine neoplasms: middle-term (2-year) outcomes of a prospective observational multicentre study. *HPB (Oxford)* 2013;15:935-43.
- Iabichino G, Di Leo M, Arena M, et al. Diagnosis, treatment, and current concepts in the endoscopic management of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol* 2022;28:4943-58.
- Landau M, Wisniewski S, Davison J. Jejunoileal neuroendocrine tumors complicated by intestinal ischemic necrosis are associated with worse overall survival. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:461-6.
- Niederle B, Selberherr A, Bartsch DK, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 and the pancreas: diagnosis and treatment of functioning and non-functioning pancreatic and duodenal neuroendocrine neoplasia within the MEN1 syndrome—an international consensus statement. *Neuroendocrinology* 2021;111:609-30.
- Elvebakken H, Perren A, Scoazec JY, et al. A consensus-developed morphological re-evaluation of 196 high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms and its clinical correlations. *Neuroendocrinology* 2021;111:883-94.
- Woischke C, Schaaf CW, Yang HM, et al. In-depth mutational analyses of colorectal neuroendocrine carcinomas with adenoma or adenocarcinoma components. *Mod Pathol* 2017;30:95-103.
- Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020;76:182-8.
- Milione M, Maisonneuve P, Pellegrinelli A, et al. Ki67 proliferative index of the neuroendocrine component drives MANEC prognosis. *Endocr Relat Cancer* 2018;25:583-93.
- Klöppel G, Rindi G, Anlauf M, Perren A, Komminoth P. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 2007;451(Suppl 1):S9-27.
- La Rosa S, Inzani F, Vanoli A, et al. Histologic characterization and improved prognostic evaluation of 209 gastric neuroendocrine neoplasms. *Hum Pathol* 2011;42:1373-84.
- Partensky C, Chayvialle JA, Souquet JC, Moulinier B, Berger F. Five-year survival after transhiatal resection of esophageal carcinoid tumor with a lymph node metastasis. *Cancer* 1993;72:2320-2.
- Kim JY, Hong SM. Recent updates on neuroendocrine tumors from the gastrointestinal and pancreatobiliary tracts. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:437-48.
- Debelenko IV, Emmert-Buck MR, Zhuang Z, et al. The multiple endocrine neoplasia type I gene locus is involved in the pathogenesis of type II gastric carcinoids. *Gastroenterology* 1997;113:773-81.
- Donow C, Pipeleers-Marichal M, Schröder S, Stamm B, Heitz PU, Klöppel G. Surgical pathology of gastrinoma. Site, size, multicentricity, association with multiple endocrine neoplasia type 1, and malignancy. *Cancer* 1991;68:1329-34.
- Anlauf M, Perren A, Meyer CL, et al. Precursor lesions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1—associated duodenal gastrinomas. *Gastroenterology* 2005;128:1187-98.
- Thompson JC, Lewis BG, Wiener I, Townsend Jr CM. The role of surgery in the Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 1983;197:594-607.

34. Stamm B, Hedinger CE, Saremaslani P. Duodenal and ampullary carcinoid tumors: a report of 12 cases with pathological characteristics, polypeptide content and relation to the MEN I syndrome and von Recklinghausen's disease (neurofibromatosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1986;408:475-89.
35. Burke AP, Helwig EB. Gangliocytic paraganglioma. *Am J Clin Pathol* 1989;92:1-9.
36. Nassar H, Albores-Saavedra J, Klimstra DS. High-grade neuroendocrine carcinoma of the ampulla of Vater: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 14 cases. *The Am J Surg Pathol* 2005;29:588-94.
37. Peck JJ, Shields AB, Boyden AM, Dworkin LA, Nadal JW. Carcinoid tumors of the ileum. *Am J Surg* 1983;146:124-32.
38. Stinner B, Kisker O, Zielke A, Rothmund M. Surgical management for carcinoid tumors of small bowel, appendix, colon, and rectum. *World J Surg* 1996;20:183-8.
39. McGory ML, Maggard MA, Kang H, O'Connell JB, Ko CY. Malignancies of the appendix: beyond case series reports. *Dis Colon Rectum* 2005;48:2264-71.
40. Toumpanakis C, Fazio N, Tiensuu Janson E, et al; The ENETS 2016 Munich Advisory Board Participants; ENETS 2016 Munich Advisory Board Participants. Unmet needs in appendiceal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2019;108:37-44.
41. Hirabayashi K, Zamboni G, Nishi T, et al. Histopathology of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms. *Front Oncol* 2013;3:2.
42. Hock Y, Scott K, Grace R. Mixed adenocarcinoma/carcinoid tumour of large bowel in a patient with Crohn's disease. *J Clin Pathol* 1993;46:183-5.
43. Nascimbeni R, Villanacci V, Di Fabio F, et al. Solitary microcarcinoid of the rectal stump in ulcerative colitis. *Neuroendocrinology* 2005;81:400-4.
44. Bellizzi AM. Assigning site of origin in metastatic neuroendocrine neoplasms: a clinically significant application of diagnostic immunohistochemistry. *Adv Anat Pathol* 2013;20:285-314.
45. Hodul PJ, Strosberg JR, Kvols LK. Aggressive surgical resection in the management of pancreatic neuroendocrine tumors: when is it indicated? *Cancer Control* 2008;15:314-21.
46. Hellman P, Lundström T, Öhrvall U, et al. Effect of surgery on the outcome of midgut carcinoid disease with lymph node and liver metastases. *World J Surg* 2002;26:991-7.
47. Kölby L, Persson G, Franzen S, Åhrén B. Randomized clinical trial of the effect of interferon α on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br J Surg* 2003;90:687-93.
48. Fields AC, McCarty JC, Lu P, et al. Colon neuroendocrine tumors: a new lymph node staging classification. *Ann Surg Oncol* 2019;26:2028-36.
49. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, et al. Prognosis and risk factors of metastasis in colorectal carcinoids: results of a nationwide registry over 15 years. *Gut* 2007;56:863-8.
50. Kojima M, Ikeda K, Saito N, et al. Neuroendocrine tumors of the large intestine: clinicopathological features and predictive factors of lymph node metastasis. *Front Oncol* 2016;6:173.
51. Klimstra DS. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging. *Semin Oncol* 2013;40:23-36.