Nöroendokrin Neoplazilerde Patolojik Özellikler ve Histopatolojik Sınıflamalar

Pathologic Features and Histopathologic Classifications of Neuroendocrine Neoplasia

✉ Mine Güllüoğlu, ✉ Melek Büyük, ✉ Neslihan Berker

İstanbul Üniversitesi-İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Nöroendokrin neoplaziler (NEN'ler) çok çeşitli dokulardan ve organlardan kaynaklanabilen, morfolojik, genetik, biyolojik ve klinik yönlerden çeşitlilik gösteren bir neoplazi grubudur. Bu neoplazilere ideal klinik yaklaşım için prognostik öngörü sağlayan sınıflamalar önem taşımaktadır. Gerek köken gerekse biyolojik çeşitlilikler nedeniyle kaynaklandıkları organ sistemine göre sınıflamalarında da farklılıklar mevcuttur. Bu derlemede NEN'lerin en sık görüldükleri alanlar olan gastroenteropankreatik sistem ve akciğerin NEN'lerinin genel özellikleri ve sınıflamaları konu edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nöroendokrin tümör, nöroendokrin karsinom, gastrointestinal, pankreas, akciğer

Abstract

Neuroendocrine neoplasia (NEN) is a group of neoplasia containing tumours which are different from each other in morphological, genetic, biologic and clinical aspects. The classifications providing correct prognostic information are important for the ideal clinical approach to NENs and as they display biologic varieties depending on the organ of origin the classifications also vary. The general features and classifications of gastroenteropancreatic and lung NENs are discussed in this review.

Keywords: Neuroendocrine tumour, neuroendocrine carcinoma, gastrointestinal, pancreas, lungs

Giriş

Nöroendokrin neoplaziler (NEN'ler) birçok organdan kaynaklanabilen etiyolojik, genetik, biyolojik, morfolojik ve klinik yönlerden farklılıklar sergileyebilen heterojen bir neoplazi grubudur. Vücudun hemen her bölgesinden kaynaklanabilirler. Gastroenteropankreatik (GEP) sistem, akciğerler ve timüs NEN'lerin en sık kaynaklandıkları bölgelerdir. Bu neoplazileri meydana getiren hücreler nöral ve endokrin diferansiasyon gösterdiğinden sinaps benzeri veziküllerin ve sekretuar granüllerin varlığı ve peptid ve/veya amin hormon üretimi ile karakterizedirler. Başta sinaptofizin ve kromogranin A olmak üzere nöroendokrin (NE) belirteçleri ekspres ederler (1). Bu neoplaziler, farklı etiyolojik faktörlere, histolojik özelliklere, hücresel proliferatif kapasiteye, moleküler profile, hormonal özelliklere ve klinik

davranış çeşitliliklerine sahip olduklarından sınıflamaları da kaynaklandıkları organa göre farklılık göstermektedir (2,3).

Tüm NEN'lerin %70'i GEP sistemden, %25'i pulmoner sistemden kaynaklandığından (4) bu derlemede GEPNEN ve akciğer NEN üzerinde durulacaktır.

NEN'lerin Genel Özellikleri

NEN'ler spesifik peptid hormonlar ve/veya biyojenik aktivitesi olan aminler salgılayan hücrelerden meydana gelirler. Bu maddeler hücre sitoplazmasında, membran ile çevrelenmiş elektron-yoğun granüller şeklinde depolanırlar. Spesifik hormon ve aminlerin dışında genel NE maddeler (belirteçler) de üretirler. Bu belirteçlerden en yaygın olan sinaptofizin sitoplazmada presinaptik vezikülleri çevreleyen membranda, kromogranin A

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof Dr. Mine Güllüoğlu, İstanbul Üniversitesi-İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 414 24 00 E-posta: mine.gulluoglu@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3967-0779

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

ise büyük boyutlu hormon granüllerinde bulunur. Bu maddeler nöronal hücrelerde de bulunduğundan hem hormon üretimi yapan hem de nöronal belirteçleri eksprese eden bu hücreler “nöroendokrin” hücre olarak adlandırılırlar (5). NE hücreler ya endokrin fonksiyona sahip organlar (hipofiz, paratiroid gibi) ve hücre toplulukları (pankreas adacıkları, paraganglia gibi) oluştururlar ya da mukozalarda tek tek hücreler halinde dağılım gösterirler (epitelyal). Epitelyal NE hücrelere kaynak oluşturan hücrenin mukozada glandular epitel içerisindeki çok yönlü (pluripotent) kök hücre olduğu düşünülmektedir (4).

İsimlendirme

İlk kez 1907’de Siegfried Oberndorfer, intestinal adenokarsinomdan daha iyi bir klinik gidiş sergileyen ve farklı bir epitelyal histomorfolojiye sahip olan bu neoplazileri tanımlarken “karsinom benzeri” anlamına gelen “karsinoid” terimini kullanmıştır (6). Bu neoplazilerin nöroendokrin karakteri ise Masson (7) tarafından gösterilmiştir. Yıllar boyunca, morfolojik ve immünohistokimyasal olarak NE karakter sergileyen iyi diferansiye neoplaziler için karsinoid terimi kullanılmıştır. GEPNET’ler farklı tip NE hücrelerden köken aldıklarından ve biyolojik/klinik olarak heterojen bir grup oluşturduklarından bu tümörler için artık NET (nöroendokrin tümör) terimi tercih edilmeye başlanmıştır (8). GEPNET için karsinoid terimi artık kullanılmamaktadır (2,9). Akciğer ve timüs kaynaklı NET’ler ise hala karsinoid olarak adlandırılmaktadır (3).

Sınıflama

Genel olarak, iyi diferansiye olan ve yavaş büyüyen NEN’ler ile az diferansiye olan ve hızlı büyüyen NEN’ler arasında ayırım yapmak klinik açıdan büyük önem taşıdığından tüm sınıflamalarda NEN’ler iyi diferansiye NEN NE tümör (NET) ve az diferansiye NEN NE karsinom (NEK) olarak iki ana sınıfa ayrılmaktadır (Şekil 1). Bu ayırım ön planda histomorfolojik özelliklere göre yapılsa da bu iki grup epidemiyolojik, moleküler, klinik ve prognostik yönlerden birbirlerinden oldukça önemli farklılıklara sahiptir. Genetik profillerinin farklı olmasından hücre kökenlerinin de farklı olduğu sonucu çıkarılabilir. NET, NEK gelişiminin bir öncülü değildir. NEK’lerin NET’lerde olduğu gibi hormon üretimine programlanmış NE hücrelerden değil NE hücre dizileri oluşturmaya programlanmış çok yönlü kök hücreden (primitif NE kök hücre) kaynaklandığı düşünülmektedir (4).

Bazı organlarda iyi diferansiye NET’ler daha sık görülürken, bazılarında NEK gelişimi oranı daha yüksektir. Örneğin, akciğer, özofagus, kolon, ürogenital organlar ve deride NEK görülme sıklığı NET sıklığından daha yüksektir (10,11). Hipofiz, tiroid, paratiroid, timüs, mide, ince bağırsak, apendiks, rektum ve pankreas kaynaklı NEN’ler genellikle iyi diferansiye NET’tir (12).

Tüm Dünya Sağlık Örgütü (*World Health Organization* - WHO) sınıflamalarında NET’ler düşük dereceli malign neoplaziler olarak kabul edilmektedir. Ancak tüm anatomik bölgelerden kaynaklanan erken dönem NET’lerin oldukça düşük metastaz kapasitesi vardır ve cerrahi eksizyon ilk tedavi seçeneğidir. Metastaz kapasitesi tümör derecesi ve boyutuna bağlı olarak artmaktadır (2,3,13).

Farklı anatomik bölgelerden kaynaklanan NEN’lerin sınıflamalarında ana kategoriler her ne kadar aynı olsa da alt kategorilerde kriter ve isimlendirme farklılıkları mevcuttur (2,3).

NEN’lere en sık kaynak oluşturan iki ana organ sistemindeki (GEP ve pulmoner sistemler) NEN kategorileri ve sınıflamalarına burada yer verilmektedir (Şekil 1). GEPNEN’lerin büyük bölümü iyi diferansiye morfolojide ve yavaş gidişli NET’ler iken akciğer kaynaklı NEN’lerin çoğu küçük hücreli morfolojide az diferansiye NEK kategorisinde agresif neoplazilerdir (14).

Nöroendokrin Belirteçler

NET’lerde nöroendokrin fenotipi belirlemede genellikle histomorfolojik özellikler yeterli olsa da kesin tanı için immünohistokimyasal inceleme ile en az iki nöroendokrin belirtecin pozitifliğinin gösterilmesi önerilmektedir (2,15). NEK’ler ise temelde az diferansiye neoplaziler olduğundan nöroendokrin fenotip histomorfolojik olarak her zaman belirgin değildir. Ayırıcı tanının yapılabilmesi ve kesin tanının konulabilmesi için mutlaka genel nöroendokrin belirteçlerin en az birinin immünohistokimya ile gösterilmesi gereklidir (3).

Kromogranin A, kromogranin B ve kromogranin C (sekretogranin II) NE sekretuar granüller içerisinde bulunan maddelerdir. Bunlardan kromogranin A immünohistokimya ile işaretlenerek tanısal amaçla en yaygın olarak yararlanılan NE belirteçtir. Bir neoplazinin NE karakterini göstermede özgüllüğü yüksek olmakla birlikte az diferansiye NEN’lerde ekspresyon oranı daha düşük olduğundan duyarlılığı sinaptofizinden daha düşüktür. Ayrıca rektal NET’lerde negatif olabileceği bilindiğinden genellikle sinaptofizin ile kombine edilerek tanısal yaklaşımda bulunulur. Sinaptofizin ise

Şekil 1. Gastroenteropancreatik (GEP) ve akciğer kaynaklı nöroendokrin neoplazilerin (NEN) güncel Dünya Sağlık Örgütü sınıflamaları ve dereceleme kriterleri

NET: Nöroendokrin tümör, NEK: Nöroendokrin karsinom

normalde nöronların sinaptik veziküllerinde bulunan kalsiyum bağlayan bir membran glikoproteinidir. Normal ve neoplastik NE hücrelerde kromograninden farklı olarak sekretuar granüllerde değil, sitoplazmik mikroveziküllerdedir. Hem iyi diferansiye hem de az diferansiye NEN'lerde eksprese edildiğinden NE karakteri göstermede duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü kromograninden daha düşüktür. Sonuç olarak en sık kullanılan NE belirteçler olan kromogranin A ve sinaptofizinin NEN tanısında kombine olarak değerlendirilip yorumlanması gereklidir. CD56, CD57, PGP 9.5, NSE başta olmak üzere çok sayıda genel NE belirteç vardır. Ancak patoloji pratiğinde kullanımları ve tanısal yararlılıkları sınırlıdır (15).

GEPNEN

WHO'nun son GEPNEN sınıflamasında iyi diferansiye histomorfolojiye ve düşük hücre proliferasyon hızına sahip NEN'ler NET, az diferansiye histomorfolojiye ve yüksek hücre proliferasyon hızına sahip NENler NEK olarak adlandırılmaktadır (2,13).

GEPNET

NET'lerde tümör hücreleri histomorfolojik olarak organoid yapılanma (yuvalanmalar, dizilimler, vb.)

gösterirler. Özellikle pankreas ve ileum kaynaklı NET'lerde glandular yapı oluşumu da sıktır. Hücreler uniform nükleuslara ve düzenli ince kromatin yapısına sahiptirler. Bu kromatin yapısı nükleuslara klasik tuz-biber görünümü olarak adlandırılan özelliği verir. Sitoplazmalar içerdikleri nörosekretuar granüller nedeniyle granüler bir görünüm sergiler (2). Ayrıca hücreler başta SSTR tip 2A olmak üzere somatostatin reseptörleri de eksprese ederler (16).

Bu yavaş büyüyen diferansiye tümörler peptid hormonlar ve biyoaktif aminler salgırlar. Salgıladıkları maddelerin hormonal sendromlara yol açması halinde bu fonksiyonel NET'ler etkin hormonun adı (insülinoma, glukagonoma, VIPoma, gastrinoma, somatostatinoma, vb.) ile anılırlar. Pankreas çok çeşitli fonksiyonel NET'e kaynak olabilir. Gastrinomalar en sık olarak duodenum, karsinoid sendroma yol açan NET'ler ise en sık ileum kaynaklıdır. Mide ve kolorektum kaynaklı NET'ler genellikle fonksiyonel değildir. Fonksiyonel olmayan NET'ler de serumda ya da tümör hücrelerinde varlığı saptanabilecek hormonlar üretebilirler ancak bu hormonlar klinik bir sendroma yol açmaz (2).

Bazı pankreatik NET'ler Multipl Endokrin Neoplazi 1 (MEN1) ve von Hippel-Lindau sendromu ile ilişkili olarak da görülebilirler (17).

GEPNET'ler tümör hücrelerinin proliferasyon hızına göre derecelendirilerek G1, G2 ve G3 olarak kategorize edilirler. Hücre proliferasyon hızı mitoz ve Ki-67 hücre proliferasyon skoru incelemeleri ile değerlendirilir (18).

Tüm GEPNET'lerin derecelendirmesi son WHO sınıflamalarına göre standart olarak yapılsa da bu tümör grubu GEP sistemi içerisinde de homojen klinik ve biyolojik özelliklere sahip değildir. GEP sistem içerisinde her organ histolojik, genetik, biyolojik ve fonksiyonel olarak farklı bir tip NET'e kaynaklık eder (2). Örneğin, pankreatik NET'lerde MEN1 ve DAXX/ARTX mutasyonları görülürken ileal NET'lerde sık olarak kromozom 18 kaybı görülmektedir (19). Prognostik özellikler de lokalizasyona göre değişkenlik göstermektedir. Apendiks kaynaklı NET'lerde klinik gidiş oldukça benign seyrederken ileal NET'lerin daha malign seyrettiği bilinmektedir. Pankreatik NET'ler ise çoğu ileal NET'ten daha agresif biyolojik davranış göstermeye eğilimlidirler (19). Bu nedenle NET'lere ideal klinik yaklaşım tümörün derecesi kadar kaynaklandıkları bölgeye/organa göre de değişkenlik göstermektedir. Tedavi yaklaşımlarında özellikle metastatik NET'lerin kaynaklandığı organı belirlemek önem taşımaktadır (20).

GEPNET Derecelendirmesi

GEPNET'ler mitotik aktivite ve Ki-67 hücre proliferasyon skoruna göre G1, G2 ve G3 olarak derecelendirilir (Şekil 1).

Mitotik aktivite ölçütü 2 mm²'lik tümör alanındaki ortalama mitoz sayısıdır. İki mm²'lik alan genelde mikroskop modelleri arasında hafif değişkenlik gösterse de mikroskop altında 400x büyütmedeki (40x objektif, 10x oküler; Büyük Büyütme Alanı, BBA) 10 alana (10 BBA) eşittir. Elli BBA'lık alandaki (10 mm²) mitotik hücreler sayılıp ortalaması alınarak tümörün mitoz sayısı belirlenir (2,21).

Ki-67, hücrede G0 fazı dışındaki hücre siklusu fazları sırasında bulunan bir nükleer proteine (Protein fosfataz-1 binding protein) spesifik monoklonal bir antikordur (22).

Ki-67 hücre proliferasyon skorunu belirlemek için Ki-67 immünohistokimyası ile proliferasyon halindeki (hücre döngüsünün G0 fazı dışındaki diğer fazlarda bulunan) hücreler işaretlenir. En yoğun boyanmanın olduğu alan (sıcak nokta) belirlenir ve bu alandaki en az 500 hücre (500-2000 hücre) arasında kaç adet Ki-67 pozitif hücre olduğu belirlenerek yüzdesi alınır (2,23,24). (Şekil 2). Şekil 1'de GEPNET derecelemesinde mitoz sayısı ve Ki-67 skoru eşik değerleri gösterilmektedir. Eğer her iki yöntem bir tümörde farklı dereceleri işaret

ediyorsa yüksek olan derece o tümörün derecesi olarak kabul edilir. Genelde Ki-67 skorunun işaret ettiği derece daha yüksek olduğundan, mitoz sayısının genellikle saptanamayacak kadar düşük olduğu NET'lerde Ki-67 skoru belirlenmesi tercih edilen yöntemdir. Oldukça dar tümör alanı ve az sayıda tümör hücresi içeren küçük biyopsilerde (endoskopik biyopsiler, iğne biyopsileri, vb.) hem mitoz hem de Ki-67 değerlendirmesinin ideal olarak yapılamadığı durumlarla karşılaşmaktadır (2).

Ki-67 değerlendirmesinde yıllar içerisinde farklı yöntemler kullanılmıştır. Bunlar arasında göz kararı belirleme, hücreleri tek tek sayma ve dijital görüntü analizi sistemlerinin kullanımı en yaygın olanlarıdır (18,23,25). Her yöntemin kendine özgü avantajları ve dezavantajları olmakla birlikte, son yıllarda hem maliyet etkinliği hem de gözlemciler arası ve gözlemler arası uyum açısından en iyi sonuçların elde edildiği yöntemin, baskısı alınmış mikroskopik resimler üzerinde sayım olduğu belirtilmektedir (2,23,26).

Gastrik NET

Gastrik NET'lerin büyük bir bölümü Enterokromafin benzeri (ECL) hücrelerden oluşur. EC (Enterokromafin) ve Gastrin (G) hücrelerinden oluşan NET'ler ise oldukça nadirdir. ECL hücreli (histamin üreten) gastrik NET'ler üç farklı tiptir. Tip 1 gastrik NET'ler otoimmün gastrit ve hipergastrinemi ile ilişkili olarak korpus ve fundusta meydana gelen küçük multipl tümörlerdir. Tip II gastrik NET'ler ise MEN1 ve Zollinger-Ellison sendromu (ZES) zemininde gelişen tümörlerdir. Tip III ECL hücreli NET'ler sporadik tümörlerdir ve otoimmün gastrit, hipergastrinemi, MEN1 ve ZES ile ilişkisizdir (27). Bu tümörlerin prognostik önem taşıyan özelliklerinin başında tümörün invazyon derinliği ve tümör boyutu gelmektedir. Bunlar genellikle G1 ve G2 NET kategorisinde olup, son derece nadir olan G3 NET'ler Tip III ECL hücreli NET grubundan çıkar. Diğer gastrik NET'ler EC hücreli (serotonin üreten) ve G-hücreli (gastrin üreten) NET'lerdir ve son derece nadirdir (2).

İnce Bağırsak NET'leri

Duodenum ve proksimal jejunum kaynaklı NET'ler nadir görülürler. Bunlar gastrinomalar, somatostatin üreten NET'ler, gangliyositik paragangliyomalar ve pankreatik polipeptid (PP) üreten NET'lerdir. G-hücreli NET'ler duodenumda en sık görülenleridir. Bunlar sporadik olarak ya da MEN1 ile ilişkili olarak ortaya çıkarlar (28). ZES'e yol açan G-hücreli NET'ler genellikle tanı sırasında metastatiktirler ve derin invazyon gösteren

Şekil 2. Ki-67 immünohistokimyasında farklı proliferatif özelliklere sahip nöroendokrin tümörlerden (NET) örnekler. A, B. Düşük Ki-67 skoruna sahip G1 olarak derecelendirilen NET'lere ait iki mikroskopik alan. C. Ki-67 skoruna göre G2 olarak derecelendirilmiş olan bir NET'e ait mikroskopik alan. D. Ki-67 skoruna göre G3 olarak derecelendirilmiş bir pankreas NET'ine ait mikroskopik alan (Ki-67)

agresif klinik gidişli tümörlerdir (2). Duodenal NET'leri gastrinoma, ampuller bölgenin somatostatin üreten NET'leri, gangliyositik paraganglioma ve fonksiyonel olmayan NET'ler olarak dört ana gruba ayırarak inceleyen Vanoli ve ark. (29) büyük tümör çapı, tümör derecesi, lenfovasküler invazyon, bağırsak duvarındaki invazyon derecesi ve lenf nodu metastazı varlığının kötü prognostik göstergeler olduğunu belirtmişlerdir.

Distal jejunal ve ileal NET'ler ise sıklıkla EC hücrelidirler ve serotonin üretirler. Bunlar genellikle tanı konduğu sırada tunika muskularis tabakasında ve ilerisinde invazyon oluşturmuşlardır ve yaklaşık üçte biri metastatiktir (Şekil 3). Karaciğer metastazı yapmış olanlarda karsinoid sendrom belirtileri görülür (30). İnce bağırsak NET'lerinin üçte biri ileum lokalizasyonludur (31,32) ve olguların üçte birinde multipl tümör mevcuttur (33).

Apendiks NET'leri

Bunlar da genelde EC hücreli serotonin üreten NET'lerdir. L-hücreli NET'ler ve tubuler NET'ler de daha az

görülen alt tiplerdir (30). Oldukça nadir olarak görülen ve son WHO sınıflamasında goblet hücreli adenokarsinom adını alan neoplazi, hem NE hem de intestinal goblet hücre diferansiasyonu gösteren dual diferansiasyonlu hücrelerden oluşan malign bir neoplazidir (2).

Apendiks NET'lerinin çoğu G1 kategorisindedir. Tümörün derecesinden çok çapı ve evresi prognostiktir. Tümör çapının 2 cm'den büyük olması, pT3 ya da pT4 evre, mezoapendiks invazyonu varlığı, ileri yaş ve apendektomi materyalinin cerrahi sınırında tümör varlığı kötü prognostik faktörler olarak kabul edilmektedir (2,34).

Kolorektal NET'ler

Kolon NET'leri genellikle EC hücreli, rektal NET'ler ise genellikle L-hücreli NET'lerdir. Kolon NET'leri gastrointestinal kanalın diğer bölgelerinde görülen NET'lerden daha büyük kitleler oluştururlar. Rektal NET'ler ise küçük polip ya da submukozal nodül olarak gözlemlenirler (2). Bunların çoğu G1 kategorisindedir.

Şekil 3. İnce bağırsaktan kaynaklanan bir NET. A. Neoplastik infiltrasyon ince bağırsak duvarında mukozadan (resmin sol ve üst kısımları) submukoza ve tunika muskularise kadar ilerlemekte. Yoğun infiltrasyon nedeniyle resmin sağ alt köşesinde tunika muskularis görülmüyor. B. Aynı tümörün karaciğer metastazı resmin sol tarafında karaciğer parenkimi ise sol ve alt tarafında izleniyor (H&E)

Rektal NET'ler için prognostik faktörler, tümör derecesi, tümör çapı, lenf nodu metastazı, invazyon derinliği, tümör tipi, Ki-67 proliferasyon skoru ve lenfovasküler/venöz invazyon varlığıdır (35,36).

Pankreatik NET'ler

Bunlar tüm pankreas neoplazilerinin %1-3'ünü oluştururlar (37,38). Tümü malign tümörlerdir. Klinik semptomlara göre fonksiyonel ve fonksiyonel olmayan NET'ler olarak iki gruba ayrılırlar. En sık fonksiyonel pankreas NET'i insülinomadır (Şekil 4). Glukagonoma, gastrinoma, somatostatinoma, VIPoma ve PPoma diğer fonksiyonel pankreatik NET'lerdir. Fonksiyonel olmayan pankreatik NET'ler de hormon ya da biyojenik madde üretimi yapabilirler ancak bu üretim semptoma yol açacak düzeyde değildir. Bunlar genellikle insidental olarak saptanırlar ve ancak büyük boyuta ulaştıklarında, çevre organlara invaze olduklarında ya da metastaz yaptıklarında klinik semptom verirler (2). Son veriler fonksiyonel olmayan pankreatik NET'lerin tüm pankreas NET'lerinin %60'ını oluşturduğunu göstermektedir (39).

Çoğu sporadik olan bu tümörlerin %10-20'si genetik sendromlarla ilişkilidir. Bu sendromlar MEN1, von hippel-Lindau, nörofibromatozis tip 1 ve tuberoz skleroz kompleksidir. MEN1'de multipl insülinomalar ya da gastrinomalar görülür (2,40).

Pankreatik NET'lerin çoğu iyi diferansiye morfolojide G1 ve G2 kategorisinde NET'lerdir. Ancak pankreas G3

Şekil 4. Whipple eksizyon materyalinde pankreas başı lokalizasyonlu 1,5 cm çaplı bir insülinoma

kategorisindeki NET'lerin en sık görüldüğü organdır. Bu tümörler %20'den daha yüksek Ki-67 proliferasyon skoruna sahiptir. Buna rağmen NET'lerin gösterdiği moleküler değişiklikleri (TP53 ve RB1 mutasyonları) göstermezler (2).

GEPNEK

GEPNEN'lerin %7-21'ini oluşturan GEPNEK'ler morfolojik ve immünohistokimyasal olarak NE diferansiyasyon gösterdiği halde, yapısal olarak daha düzensiz solid gruplaşmalar yapan infiltratif dağılımlı

hücrelerden oluşan yüksek dereceli neoplazilerdir. Bu hücreler içsi-oval nükleuslara sahip dar sitoplazmalı (küçük hücreli NEK) ya da belirgin nükleole sahip atipik nükleuslu ve geniş sitoplazmalı (büyük hücreli NEK) olabilirler. Bu neoplaziler genellikle nekroz içerirler. GEPNET grubundan çok daha homojen bir grup olan GEPNEK *TP53* ve *RB1* gen mutasyonları gösterirler (2).

Kromogranin A ve sinaptofizin immünohistokimyası tanısal amaçla yaygın olarak kullanılsa da bu neoplazilerde genelde kromogranin A negatiftir (41,42). Hem kromogranin A hem de sinaptofizin ekspresyon eden GEPNEK'lerin daha iyi prognoza sahip olduğu belirtilmektedir (43,44).

GEPNEK'in en sık görüldüğü lokalizasyonlar kolon, özofagus ve pankreastır. Kolon rektum ve pankreasta görülen NEK'ler genellikle büyük hücreli morfolojide iken özofagustan kaynaklananlar genellikle küçük hücreli morfolojidedir (10). Bazen küçük hücreli NEK ile büyük hücreli NEK arasında kesin ayırıcı tanı yapılamayabilir (45). Küçük hücreli morfolojinin daha kötü prognozu işaret ettiği bilinmektedir (10).

Hastaların %60-80'i tanı sırasında metastatik evrededir (10,11,46,47). Bu nedenle ilk tedavi seçeneği rezeksiyondan çok kemoterapidir (2,48). Sağkalım süresi evre kadar tümör lokalizasyonuna göre de değişkenlik göstermektedir. İnce bağırsak, kolon ve rektum NEK'lerinin pankreas ve mide NEK'lerinden daha iyi prognoza sahip olduğu belirtilmektedir (10).

Mikst Nöroendokrin-Non-nöroendokrin Neoplazi (MİNEN)

MİNEN'ler nöroendokrin ve endokrin olmayan farklı karakterde komponentler içerirler. Her komponentin karakterinin histomorfolojik ve immünohistokimyasal olarak tanımlanmış olması ve en az kitlenin %30'unu oluşturuyor olması MİNEN tanısı için şarttır. Önceleri bu grupta yer alan neoplaziler MANEK (mikst adenonöroendokrin karsinom) olarak adlandırılmıştır. Ancak bu tümörlerde nöroendokrin olmayan komponent adenokarsinom dışında başka neoplaziler (skuamöz hücreli karsinom, asiner hücreli karsinom, vb.) de olabileceğinden bu terim son WHO sınıflamasında yerini MİNEN terimine bırakmıştır. (2).

Akciğer NEN'leri

Akciğer NEN'leri de GEPNEN'ler gibi iyi diferansiye NET ve az diferansiye NEK olarak iki ana gruba ayrılır (Şekil 1). NET kategorisinde tipik ve atipik karsinoid, NEK kategorisinde de küçük hücreli akciğer karsinomu ve

büyük hücreli NEK yer alır. Akciğerin NEN'lerinin %95'i NEK olup, %79'u küçük hücreli akciğer karsinomu, %16'sı büyük hücreli NEK, %2-5'i tipik karsinoid, <%1'i (%0,2-0,5) ise atipik karsinoiddir (3).

GEPNET ve akciğer NET'leri karşılaştırıldığında tipik karsinoid G1 GEPNET, atipik karsinoid G2 GEPNET kategorisine karşılık gelmektedir (2,3).

Küçük Hücreli Karsinom

Akciğer kanserlerinin %13'ünü oluşturan bu NEK tipi, hücre sınırları belirgin olmayan, dar sitoplazmalı, ince granüler kromatine sahip küçük hücrelerden meydana gelir. Hücreler lenfosit çapının 3 katından daha küçüktür. Bu tümörlerin önemli bir morfolojik özelliği yan yana duran hücrelerin nükleuslarının sitoplazma çok dar olduğundan sıkışıp birbirlerinin şeklini etkilemesidir. Bu sitopatolojik özelliğe "nükleer molding" adı verilir. Sık görülen diğer bir özellik de ezilme artefaktıdır (Şekil 5a, 5b). Genellikle yaygın nekroz mevcuttur. Belirgin organoid bir yapılanma göstermeyen neoplastik hücreler solid tabakalar ve gruplar oluştururlar, infiltratif yayılım gösterirler. Hücrelerin proliferatif kapasitesi oldukça yüksektir. Median mitoz sayısı 80/2 mm² olup, Ki-67 hücre proliferasyon skoru %80'in üzerindedir (Şekil 5c). Hücreler NE karakterde olduklarından immünohistokimyasal olarak kromogranin A, sinaptofizin, CD57 gibi NE belirteçler kullanılabilir (3,49,50,51).

Büyük Hücreli NE Karsinom

Bu NEK de GEP sistemdeki büyük hücreli NEK ile aynı histomorfolojik özellikleri sergiler. Neoplastik hücreler düzensiz gruplaşmalar, dizilimler, rozetler ve palisadlanmalar da oluşturabilirler. Bu hücreler, belirgin nükleol ve kaba kromatin içeren atipik nükleuslara sahip geniş sitoplazmalı büyük boyutlu (lenfosit çapının 3 katından büyük) hücrelerdir. Median mitoz sayısı 70/2mm²'dir. Nekroz coğrafi ya da odaklıdır (2) (Şekil 6a, 6b). NE belirteçler değişken oranlarda ekspres edilirler. Bu tümörlerde NE karakteri göstermede en sensitif belirteç CD56'dır, ancak spesifik olmadığından kromogranin A (Şekil 6c) ve sinaptofizin ile kombine edilerek değerlendirilmesi önerilmektedir. En spesifik belirteç kromogranin A'dır. Kromogranin A ve sinaptofizin ikilisinin tanıda en güvenilir kombinasyon olduğu belirtilmektedir (52).

Karsinoid Tümörler

Bu tümörler tipik ve atipik karsinoid tümör olmak üzere iki gruba ayrılır.

Şekil 5. Küçük hücreli akciğer karsinomu. A. Bronş biyopsisinde nöroendokrin kromatin özelliği gösteren tümör hücrelerinden oluşan infiltrasyonda apoptoz, mitoz ve nükleer "molding" gösteren neoplastik hücreler (H&E). B. Transtorasik ince iğne aspirasyon materyalinden hazırlanan sıvı bazlı sitoloji yayma preparatında belirgin apoptotik hücre artıkları nöroendokrin kromatinli tek tek dağılan hücreler ve yer yer izlenen nükleer "molding" (PAP). C. Ki-67 hücre proliferasyon skoru %90'lara ulaşmaktadır (Ki-67). [Prof. Dr. Yasemin Özlük'ün (İstanbul Üniversitesi-İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji AD) arşivinden]

Şekil 6. Akciğerde büyük hücreli NEK. A. Neoplastik hücrelerin oluşturduğu düzensiz trabeküler yapılar, palisadlaşan dizilimler ve komedo nekroz (resmin orta ve sol-orta kısmında) (H&E). B. İleri derecede nükleer atipi gösteren neoplastik hücre toplulukları ve komedo nekroz alanları (H&E). C. Kromogranin A immünohistokimyasında neoplastik hücrelerde sitoplazmik immünreaksiyon (Kromogranin A). [Prof. Dr. Yasemin Özlük'ün (İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji AD) arşivinden]

Şekil 7. Karsinoid tümör. A. Tipik karsinoid tümör örneğinde karakteristik tuz-biber görünümlü kromatinli nükleuslara sahip, organoid yapılanma gösteren tümör hücreleri (H&E). B, C. Atipik karsinoid tümörde mitoz ve nekroz (H&E). D. Atipik karsinoid tümörde Ki-67 hücre proliferasyon skoru >%5 (Ki-67) [Prof. Dr. Yasemin Özlük'ün (İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji AD) arşivinden]

Tipik karsinoidler 0,5 cm'den büyük boyutlu, proliferatif aktivitesi <2 mitoz/2 mm² düzeyinde olan ve nekroz içermeyen iyi diferansiye düşük dereceli NEN'lerdir (Şekil 7a). Atipik karsinoidler ise 2-10 mitoz/2 mm² düzeyinde proliferatif kapasiteye sahip, nekroz içeren orta dereceli iyi diferansiye NEN'lerdir (Şekil 7b, 7c). Tipik ve atipik karsinoidlerin hücrel ve histolojik özellikleri GEP sistemin iyi diferansiye NEN'leri ile benzer niteliktedir (3).

Tipik/atipik karsinoidler arasında ayırıcı tanıda mitoz incelemesi önemlidir ve en az üç adet 2 mm²'lik alanda mitoz değerlendirmesi yaparak ortalama almak gereklidir. Mitozun teknik nedenlerle değerlendirilemediği ezilme artefaktı olan ve/veya az sayıda tümör hücresi içeren küçük biyopsilerde Ki-67 değerlendirmesi bu tümörlerin NEK'lerden ayırımında önem taşımaktadır (53) (Şekil 7d). Ayrıca Ki-67 skoru, histomorfolojik değerlendirme ve mitoz sayımına göre daha objektif bir inceleme kabul edildiğinden tanıl ve prognostik amaçlarla kullanımı önerilmektedir (54).

Kombine Nöroendokrin-Non-nöroendokrin Neoplaziler

Cerrahi rezeksiyonu yapılmış olan, bu sayede tamamı histopatolojik olarak incelenebilen küçük hücreli ve büyük hücreli NEK'lerin %25'inde nöroendokrin karakterde olmayan (küçük hücreli dışı) bir karsinom komponenti saptanmaktadır. Bu komponent skuamöz hücreli karsinom ya da adenokarsinom vb. olabilir. Böyle neoplaziler kombine küçük hücreli karsinom ya da kombine büyük hücreli NEK olarak adlandırılırlar (3).

Sonuç

NEN'ler kaynaklandıkları organa göre farklı şekillerde sınıflanıp isimlendirilmektedir. Ön planda histomorfolojik özelliklere göre az diferansiye NEN (NEK) ve iyi diferansiye NEN (NET) şeklinde ayrıldıkları iki ana grup, aslında nöroendokrin özellikleri dışında birbirlerinden genetik, moleküler, biyolojik, morfolojik ve prognostik açıdan tamamen farklı iki ayrı neoplazi grubu olarak kabul edilmektedir. NET'ler ön planda hücrelerin proliferasyon kapasitesine (mitoz ve Ki-67 hücre proliferasyon skoru)

göre alt gruplara kategorize edilmektedir. Bu tümörlerin klinik özellikleri ve davranışları kaynaklandıkları organa göre farklılıklar gösterdiğinden gruplama kriterleri ve karşılığı olan klinik yaklaşım seçenekleri de farklıdır.

Kaynaklar

1. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Modern Pathology* 2018;31:1770-1786.
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 5th ed. Lyon: IARC Press, 2019.
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Thoracic Tumours. 5th ed. Lyon: IARC Press, 2021.
4. Schimmack S, Svejda B, Lawrence B, Kidd M, Modlin IM. The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg* 2011;396:273-298.
5. Rosai J. The origin of neuroendocrine tumors and the neural crest saga. *Mod Pathol* 2011;24(Suppl 2):S53-57.
6. Oberndorfer S. Karzinoide tumoren des Dünndarms. *Frankf Z Pathol* 1907;1:425-432.
7. Masson P. Appendicite neurogène and carcinoides. *Ann Anat Pathol* 1924;1:3-59.
8. Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 1995;425:547-560.
9. Chetty R. Requiem for the term 'carcinoid tumour' in the gastrointestinal tract? *Can J Gastroenterol* 2008;22:357-358.
10. Dasari A, Mehta K, Byers LA, Sorbye H, Yao JC. Comparative study of lung and extrapulmonary poorly differentiated neuroendocrine carcinomas: A SEER database analysis of 162,983 cases. *Cancer* 2018;124:807-815.
11. Walter T, Tougeron D, Baudin E, et al. Poorly differentiated gastro-entero-pancreatic neuroendocrine carcinomas: Are they really heterogeneous? Insights from the FFCD-GTE national cohort. *Eur J Cancer* 2017;79:158-165.
12. Klöppel G. Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visc Med* 2017;33:324-330.
13. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J: WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. Lyon, IARC Press, 2017.
14. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. 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;26:3063-3072.
15. Uccella S, La Rosa S, Volante M, Papotti M. Immunohistochemical Biomarkers of Gastrointestinal, Pancreatic, Pulmonary, and Thymic Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol* 2018;29:150-168.
16. Volante M, Brizzi MP, Faggiano A, et al. Somatostatin receptor type 2A immunohistochemistry in neuroendocrine tumors: a proposal of scoring system correlated with somatostatin receptor scintigraphy. *Mod Pathol* 2007;20:1172-1182.
17. Anlauf M, Schlenger R, Perren A, et al. G. Microadenomatosis of the endocrine pancreas in patients with and without the multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006;30:560-574.
18. van Velthuysen ML, Groen EJ, van der Noort V, van de Pol A, Tesselaar ME, Korse CM. Grading of neuroendocrine neoplasms: mitoses and Ki-67 are both essential. *Neuroendocrinology* 2014;100:221-227.
19. Nieser M, Henopp T, Brix J, et al. Loss of Chromosome 18 in Neuroendocrine Tumors of the Small Intestine: The Enigma Remains. *Neuroendocrinology* 2017;104:302-312.
20. Yang Z, Klimstra DS, Hruban RH, Tang LH. Immunohistochemical Characterization of the Origins of Metastatic Well-differentiated Neuroendocrine Tumors to the Liver. *Am J Surg Pathol* 2017;41:915-922.
21. Murphy CE, McCormick KA, Shankaran V, et al. Grade Assignment by Ki-67 Proliferative Index, Mitotic Count, and Phosphohistone H3 Count in Surgically Resected Gastrointestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* 2017;46:1359-1365.
22. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983;31:13-20.
23. Reid MD, Bagci P, Ohike N, et al. Calculation of the Ki67 index in pancreatic neuroendocrine tumors: a comparative analysis of four counting methodologies. *Mod Pathol* 2015;28:686-694.
24. Klimstra DS. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging. *Semin Oncol* 2013;40:23-36.
25. Tang LH, Gonen M, Hedvat C, Modlin IM, Klimstra DS. Objective quantification of the Ki67 proliferative index in neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system: a comparison of digital image analysis with manual methods. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1761-1770.
26. Öztürk Sari Ş, Taşkın OÇ, Yegen G, Özlük Y, Güllüoğlu M. Ki67 Scoring in Pancreatic Neuroendocrine Tumors By a New Method. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2018;26:283-287.
27. La Rosa S, Inzani F, Vanoli A, et al. Histologic characterization and improved prognostic evaluation of 209 gastric neuroendocrine neoplasms. *Hum Pathol* 2011;42:1373-1384.
28. 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.
29. Vanoli A, La Rosa S, Klersy C, et al. Four Neuroendocrine Tumor Types and Neuroendocrine Carcinoma of the Duodenum: Analysis of 203 Cases. *Neuroendocrinology* 2017;104:112-125.
30. Kim JY, Hong SM. Recent Updates on Neuroendocrine Tumors From the Gastrointestinal and Pancreatobiliary Tracts. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:437-448.

31. Modlin IM, Champaneria MC, Chan AK, Kidd M. A three-decade analysis of 3,911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1464-1473.
32. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg* 2004;240:117-122.
33. Burke AP, Thomas RM, Elsayed AM, Sobin LH. Carcinoids of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases. *Cancer* 1997;79:1086-1093.
34. Volante M, Daniele L, Asioli S, et al. Tumor staging but not grading is associated with adverse clinical outcome in neuroendocrine tumors of the appendix: a retrospective clinical pathologic analysis of 138 cases. *Am J Surg Pathol* 2013;37:606-612.
35. Gastrointestinal Pathology Study Group of Korean Society of Pathologists, Sohn JH, Cho MY, et al. Prognostic Significance of Defining L-Cell Type on the Biologic Behavior of Rectal Neuroendocrine Tumors in Relation with Pathological Parameters. *Cancer Res Treat* 2015;47:813-822.
36. Sugimoto S, Hotta K, Shimoda T, et al. The Ki-67 labeling index and lymphatic/venous permeation predict the metastatic potential of rectal neuroendocrine tumors. *Surg Endosc* 2016;30:4239-4248.
37. Fischer L, Kleeff J, Esposito I, et al. Clinical outcome and long-term survival in 118 consecutive patients with neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Surg* 2008;95:627-635.
38. Tsutsumi K, Ohtsuka T, Mori Y, et al. Analysis of lymph node metastasis in pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) based on the tumor size and hormonal production. *J Gastroenterol* 2012;47:678-685.
39. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2016;103:153-171.
40. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer* 2008;113(7 Suppl):1807-1843.
41. 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;24:152-160.
42. Sorbye H, Strosberg J, Bamdin E, Klimstra DS, Yao JC. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer* 2014;120:2814-2823.
43. Faggiano A, Sabourin JC, Ducreux M, et al. Pulmonary and extrapulmonary poorly differentiated large cell neuroendocrine carcinomas: diagnostic and prognostic features. *Cancer* 2007;110:265-274.
44. Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S, Knappskog S, Busch C, Oberg K. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 2011;117:4617-4622.
45. Pellat A, Cottreau AS, Terris B, Coriat R. Neuroendocrine Carcinomas of the Digestive Tract: What Is New? *Cancers (Basel)* 2021;13:3766.
46. Korse CM, Taal BG, van Velthuisen ML, Visser O. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *Eur J Cancer* 2013;49:1975-1983.
47. Alese OB, Jiang R, Shaib W, et al. High-Grade Gastrointestinal Neuroendocrine Carcinoma Management and Outcomes: A National Cancer Database Study. *Oncologist* 2019;24:911-920.
48. Iwasa S, Morizane C, Okusaka T, et al. Cisplatin and etoposide as first-line chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the hepatobiliary tract and pancreas. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:313-318.
49. Kim JY, Hong SM, Ro JY. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. *Ann Diagn Pathol* 2017;29:11-16.
50. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1184-1197.
51. Guinee DG Jr, Fishback NF, Koss MN, Abbondanzo SL, Travis WD. The spectrum of immunohistochemical staining of small-cell lung carcinoma in specimens from transbronchial and open-lung biopsies. *Am J Clin Pathol* 1994;102:406-414.
52. Rossi G, Mengoli MC, Cavazza A, et al. Large cell carcinoma of the lung: clinically oriented classification integrating immunohistochemistry and molecular biology. *Virchows Arch* 2014;464:61-68.
53. Pelosi G, Rodriguez J, Viale G, Rosai J. Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the management of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol* 2005;29:179-187.
54. Swarts DR, van Suylen RJ, den Bakker MA, et al. Interobserver variability for the WHO classification of pulmonary carcinoids. *Am J Surg Pathol* 2014;38:1429-1436.