

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MİDE NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİNDE 2010 WHO
SINIFLAMASININ PROGNOSTİK DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Olcay KURTULAN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2016**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MİDE NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİNDE 2010 WHO
SINIFLAMASININ PROGNOSTİK DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Olcay KURTULAN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Cenk SÖKMENSÜER**

**ANKARA
2016**

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde bilgi ve deneyimleriyle büyük katkısı olan, her konuda hoşgörüsünü ve desteğini hissettiğim, değerli tez danışmanım Sayın Dr. Cenk Sökmensüer'e,

Olgularını bizimle paylaşan, çalışmamız sırasında hiçbir yardım ve desteğini esirgemeyen Sayın Dr. Nesrin Turhan'a,

Çalışmamıza fikirleriyle ve gösterdiği ilgi ve yardımlarıyla destek olan Sayın Dr. Gökhan Gedikoğlu ve Dr. Aytekin Akyol'a,

Hastaları hastanemiz veri sisteminden taranmasını sağlayan Sayın Dr. Kemal Kösemehmetoğlu'na,

Çalışmamın istatistik danışmanlığını yapan Sayın Dr. Erdem Karabulut'a,

Yardımlarından dolayı biyolog Aynur Işık'a, arşiv görevlisi Lokman Kale'ye, araştırmadan sorumlu teknisyen Rahime Çiçek'e,

İhtisas süresince bilgisini ve deneyimini esirgemeyen, iyi bir patoloji eğitimi almamı ve kendimi geliştirmemi teşvik eden, eğitimim süresince desteklerini hissettiğim, bana patolojiyi sevdiren HÜTF Patoloji Anabilim Dalı'nın tüm değerli öğretim üyelerine,

Asistanlığım süresince ailem gibi hissettiğim, birlikte gülüp ağladığım asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde bana destek olan sevgili aileme ve dostlarıma, içtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET

Kurtulan, O., Midenin nöroendokrin tümörlerinde 2010 WHO sınıflamasının prognostik değerinin araştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Tezi, Ankara, 2015. Nöroendokrin tümörler (NET), nöral ve epitelyal özelliklere sahip nöroendokrin hücrelerden köken alan, birçok sistemde görülebilen heterojen bir tümör grubudur. Mide nöroendokrin tümörleri NET'ler içinde küçük bir grubu oluşturmakla birlikte insidansı giderek artmaktadır. 2010 WHO sınıflamasına göre mide NET derecelendirmesi mitotik indeks ve Ki-67 proliferasyon indeksine göre yapılmaktadır. Çalışmamızda mide NET'lerini klinik ve histopatolojik özellikler açısından değerlendirerek 2010 WHO sınıflamasının prognozla uyumunu ölçmeyi ve bu tümörlerdeki prognostik belirleyicileri tanımlamayı amaçladık.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2000 - Ekim 2015 arasında nöroendokrin hiperplazi/tümör tanısı alan olgular veritabanından taranmıştır. 104 hastaya ait 256 endoskopik biyopsi raporu ve klinik özellikleri incelenmiş; cerrahi rezeksiyon uygulanan 41 hastaya ait preparatlar histopatolojik olarak yeniden değerlendirilmiştir. Ayrıca Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde NET nedeniyle opere olan 17 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmamızda endoskopik biyopsisi bulunan NET olgularının insidansında artış izlenmiş olup olguların %54,2'si son 5 yılda tanı almıştır. Klinik izlemi bulunan 56 olgudan 30'u "Grade" 1 (G1) NET tanısı ile endoskopik olarak takip edilmiş, %96,6'sında progresyon izlenmemiştir. Cerrahi rezeksiyon materyali incelenen 58 olgunun 30'u G1 NET olup bu olguların %13,3'ünde enf nodu metastazı mevcuttur. Lenf nodu metastazı gösteren 4 olgudan 3'ünün çapı 1 cm'nin üzerinde olup, 0,8 cm çaplı bir tümör ise submukozaya invazedir. Bu açıdan bakıldığında endoskopik izlem sürecinde tümör çapı ve invazyon derinliği dikkat edilmesi gereken faktörlerdir. Bunun yanı sıra tümör evresi arttıkça olguların yaş ortalaması ve erkek cinsiyet oranında da artış izlenmektedir. G1 ve G2 NET ayrımı için kullanılan Ki-67 proliferasyon indeksi eşik değeri %2 olup çalışmamızdaki G2 NET'ler eşik değere yaklaştıkça düşük evreyle seyretmektedir. 2010 WHO sınıflamasında G1 ve G2 NET ayrımı için kullanılan eşik değer çok dar kapsamlı olup bunun yeniden gözden geçirilmesi ve tedavi algoritmalarının yeniden oluşturulması uygun olacaktır.

Anahtar kelimeler: mide nöroendokrin tümör, WHO 2010 sınıflaması, prognoz

ABSTRACT

Kurtulan, O., Evaluation of the prognostic value of 2010 WHO classification of gastric neuroendocrine tumors, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Thesis of Pathology, Ankara, 2015. Neuroendocrine tumors (NET) is a heterogeneous group of tumors that can be seen in many systems. They are derived from the neuroendocrine cells that have neural and epithelial features. Gastric neuroendocrine tumors are a small group in all NETs although the incidence is rapidly increasing. According to the WHO 2010 classification; gastric NET grading is based on the mitotic index and Ki-67 proliferation index. In our study, we aimed to evaluate the clinical and histopathological features of gastric NETs and the compliance of 2010 WHO classification with prognosis and also identify the prognostic markers of these tumors.

In this study, patients who were diagnosed as neuroendocrine hyperplasia / tumor in Hacettepe University Medical School Department of Pathology between January 2000 - October 2015 were scanned in the database. Endoscopic biopsy reports and clinical features of 104 patients were evaluated. 41 patients' biopsies obtained by surgical resection were re-evaluated histologically. In addition, 17 patients who underwent surgical resection for NET in "Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi" were included in the study.

In our study, an increase in the incidence of NET patients was observed and 54.2% of the cases were diagnosed endoscopically in last 5 years. Endoscopically diagnosed 104 patients were evaluated, 56 of them had clinical follow up and 30 of them were diagnosed as Grade 1 (G1) NET. Progression wasn't observed in 96.6% of these 30 patients. 58 patients' surgical resection material were re-evaluated histopathologically and 30 of them were G1 NET. Lymph node metastasis was observed in 13,3% of the G1 NET cases. In these four cases with lymph node metastasis, the diameter of tumor was over 1 cm in three of them except one which was 0,8 cm in diameter and was invading the submucosa. From this perspective, tumor diameter and depth of invasion are the points to consider in endoscopic follow-up process. Also it is observed that age and male-to-female ratio are increasing with the increase in tumor stage. According to 2010 WHO the threshold for Ki-67 proliferation index to define G1 and G2 is 2%. In our study; G2 cases with closer Ki-67 proliferation index to the threshold have lower stage. In 2010 WHO classification the threshold for G1 and G2 distinction has a very narrow range, so it is needed to revise it again and reform the treatment algorithms.

Key words: Gastric neuroendocrine tumors, WHO 2010 classification, prognosis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER.....	viii
TABLolar	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Nöroendokrin Hücre ve Nöroendokrin Tümör Tanımı.....	3
2.2. Nöroendokrin Tümör–Tarihçe.....	3
2.3. Mide Nöroendokrin Hücrelerinin Histolojik Özellikleri	4
2.4. Nöroendokrin Hücre Ve Tümörlerinin İmmünohistokimyasal Özellikleri	5
2.5. Midenin Nöroendokrin Hücre Proliferasyonları	7
2.5.1. Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi	7
2.5.2. Nöroendokrin Hücre Displazisi	10
2.5.3. Nöroendokrin Tümör.....	12
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	32
3.1. Olgu Seçimi	32
3.2. Histomorfoloji.....	33
3.3. İmmünohistokimyasal Boyaların Değerlendirilmesi	34
3.4. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ Ve ÖNERİLER.....	62
KAYNAKLAR	64

KISALTMALAR

DNES	: Diffüz nöroendokrin sistem
EC	: Enterokromaffin hücre
ECL	: Enterokromaffin benzeri hücre
EMR	: Endoskopik mukozal rezeksiyon
IM	: İntestinal metaplazi
KAG	: Kronik atrofik gastrit
LOH	: Heterozigozite kaybı
MEN	: Multipl endokrin neoplazi
NEC	: Nöroendokrin karsinom
NET	: Nöroendokrin tümör
SEER	: ABD Surveillance Epidemiology and End Results
SSA	: Somatostatin analogları
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
ZES	: Zollinger-Ellison Sendromu

ŞEKİLLER

Şekil 2.1.	Gastrik asit sekresyonunun fizyolojisi	5
Şekil 2.2.	Nöroendokrin hücre hiperplazisi A) Basit/diffüz hiperplazi B) Lineer hiperplazi C) Mikronodüler hiperplazi D) Adenomatoid hiperplazi)	9
Şekil 2.3.	Nöroendokrin hücre displazisi A) Birleşen mikronodüller B) Genişleyen mikronodül C) Mikroinfiltratif mikronodül	11
Şekil 2.4.	Mide nöroendokrin tümörlerinin patogeneğinde gastrinin rolü (29): a) Normal mide mukozası b) Otoimmün atrofik gastrit c) Zollinger-Ellison sendromu.....	16
Şekil 2.5.	İnsuler-solid patern A) H-Ex40 B) Kromograninx40	19
Şekil 2.6.	Trabeküler patern A) H-Ex40 B) Kromograninx40	20
Şekil 2.7.	Glandüler patern A) H-Ex40 B) Kromograninx40	20
Şekil 2.8.	“Grade” 1, 2 ve 3 NET'lere ait örnekler A-B) “Grade” 1 NET (H-E, x400 - Ki-67, x400), C-D) “Grade” 2 NET (H-E, x400 - Ki-67, x400), E-F) “Grade” 3 NEC (H-E, x400 - Ki-67, x400)	24
Şekil 2.9.	Mide nöroendokrin tümörlerinin tedavi algoritması	29
Şekil 2.10.	A) Antrektomi (47) B) Distal subtotal gastrektomi	30
Şekil 3.1.	Ki-67 proliferasyon indeksini belirlerken epitelyal hücreler ve lenfositlerdeki boyanmalar dikkate alınmamıştır. A) Epitelyal hücrelerle iç içe geçmiş nöroendokrin hücreler (HE, 400x) B) Ki-67, 400xC) Lenfositlerle iç içe geçmiş nöroendokrin hücreler (HE, 400x) D) Ki-67, x400	35
Şekil 4.1.	A) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde endoskopik biyopsi ve cerrahi rezeksiyon yapılan olguların sayısal dağılımı B) Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde endoskopik biyopsi ve cerrahi rezeksiyon yapılan olguların sayısal dağılımı.....	37
Şekil 4.2.	A) Total gastrektomi materyalinde mikronodüler hiperplazi (HE, 400x) B) Lenf nodunda nöroendokrin tümör metastazı (HE, 200x)	40
Şekil 4.3.	A) “Grade” 1 NET (HE, 200x) B) Submukozada lenfovasküler invazyon (HE, 400x).....	43
Şekil 4.4.	T4N1M1 evresine sahip 3,5 cm çapta “Grade” 1 NET A) Tümörün serozaya invazyonu(HE, 40x) B)Mitotik aktivite göstermeyen “Grade” 1 NET (HE, 200x), C) Ki-67	

	proliferasyon indeksi <%1 (Ki-67, 400x), D) Karaciğer metastazı (HE, 40x)	46
Şekil 4.5.	T3N1 evresine sahip 3,5 cm çapta “Grade” 1 NET A) Hücre kordonları yapan monoton hücrelerin oluşturduğu nöroendokrin tümör (HE, 200x) B) Ki-67 proliferasyon indeksi <%1	47
Şekil 4.6.	T2N1 evresine sahip 1,5 cm çaplı “Grade” 1 NET A) Hücre adaları yapan monoton hücrelerin oluşturduğu “Grade” 1 nöroendokrin tümör (HE, 200x) B) Ki-67 proliferasyon indeksi <%1 (Ki-67, 200x), C) Lenf nodu metastazı (HE, 40x).	47
Şekil 4.7.	T1N0 evresine sahip “Grade” 2 NET A) Solid adalar yapan NET (HE, 400x) B) Ki-67 proliferasyon indeksi %3 (Ki-67, 400x),	49
Şekil 4.8.	T3N1M1 evresine sahip “Grade” 2 NET A) Glandüler patern gösteren NET (HE, 400x) B) Ki-67 proliferasyon indeksi %16 (Ki-67, 400x).	49
Şekil 4.9.	T3N1M1 evresine sahip “Grade” 3 NEC A) Solid patern gösteren NEC (HE, 400x) B) Ki-67 proliferasyon indeksi >%20 (Ki-67, 400x),	51
Şekil 4.10.	T3N0M1 evresine sahip “Grade” 3 NEC A) Glandüler patern gösteren NEC (HE, 400x) B) Ki-67 proliferasyon indeksi >%20 (Ki-67, 400x).	51

TABLULAR

Tablo 2.1.	Mide nöroendokrin tümörlerinin klinikopatolojik sınıflandırması ve genel özellikleri	14
Tablo 2.2.	Mide nöroendokrin tümörlerinin sınıflandırma şemasındaki değişiklikler	21
Tablo 2.3.	Gastrik nöroendokrin tümörlerin WHO 2010'a göre sınıflandırılması	25
Tablo 4.1.	2000-2015 yılları arasında verilen endoskopik biyopsi tanılarının sayısal olarak yıllara göre dağılımı	38
Tablo 4.2.	Endoskopik biyopsi ile rezeksiyon materyalinde verilen tanıların karşılaştırılması	39
Tablo 4.3.	"Grade" 1 NET'lerin histopatolojik özellikleri	44
Tablo 4.4.	"Grade" 2 NET'lerin histopatolojik özellikleri	48
Tablo 4.5.	"Grade" 3 NEC'lerin histopatolojik özellikleri	50
Tablo 4.6.	2010 WHO'ya göre nöroendokrin tümörlerin derecesi ile AJCC evrelemesine göre T, N, M parametrelerinin karşılaştırılması	52
Tablo 4.7.	Tümör derecesi ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki	53
Tablo 4.8.	Tümör derecesi ile uzak organ metastazı arasındaki ilişki	54

1. GİRİŞ

Nöroendokrin tümörler (NET), nöral ve epitelyal özelliklere sahip nöroendokrin hücrelerden köken alan, birçok sistemde görülebilen heterojen bir tümör grubunu temsil etmektedir.

Nöroendokrin hücrelerin gastrointestinal sistemde yaygın olarak bulunması, NET'lerin de sıklıkla karşımıza çıkmasına yol açmaktadır. Midenin nöroendokrin tümörleri ise gastrointestinal sistem NET'leri içinde daha küçük bir grubu oluşturmaktadır. Ancak ABD Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)'in son verilerine göre mide NET'lerin insidansında 1973'ten bu yana belirgin artış saptanmıştır (1). Bunda endoskopik girişimlerin yaygınlaşmasıyla birlikte klinikopatolojik olarak tanısal duyarlılığın artmasının etkili olduğu düşünülmektedir.

2010 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasına göre nöroendokrin tümörlerin derecelendirmesi proliferatif aktiviteye (mitotik aktivite ve Ki-67 proliferasyon indeksi) göre yapılmaktadır ve tedavi planını etkilemektedir. WHO sınıflamasında tüm sistem ve organlara ortak yaklaşım geliştirilmiştir. Ancak NET'lerin birçok ortak özelliği bulunmakla birlikte bazı özellikleri geliştiği organa özgün olmaktadır (2). Mide nöroendokrin tümör olgularına, bu sınıflandırmaya göre, endoskopik takipten, tümör rezeksiyonuna, subtotal ya da total gastrektomiden somatostatin analoglarıyla gastrin supresyonuna kadar uzanan çok farklı tedavi yöntemleri önerilmektedir (3). Bu öneriler sonuç olarak, disiplinler arası farklı tedavi yaklaşımlarına yol açmıştır. Tüm yaklaşımlar, klinik bakış açısıyla haklı gerekçelere sahiptir; ancak sadece derecelendirme esas alındığında, kendi deneyimimizde ve literatürde agresif seyreden ve metastaz yapan düşük dereceli NET olguları dikkati çekmektedir (4). Bu noktada olgunun doğru yönlendirilmesinde histopatolojik ve klinik parametrelerin net olarak ortaya konması önem taşımaktadır.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2000 – Ekim 2015 tarihleri arasında endoskopik biyopsi ve

rezeksiyon materyalinden nöroendokrin hiperplazi / displazi / tümör tanısı alan vakaların klinikopatolojik analizi gerçekleştirilecektir. Ayrıca Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde opere olan mide NET olguları da çalışmaya dahil edilecektir. Mide NET'lerinde 2010 WHO sınıflamasının prognozla uyumu değerlendirilecek ve bu alandaki prognostik belirteçler ortaya konarak yeni tedavi algoritmaları için ön hazırlık yapılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nöroendokrin Hücre ve Nöroendokrin Tümör Tanımı

Nöroendokrin hücreler; dış uyaranlara bağlı olarak, ekzositoz yoluyla sekretuar granüllerinden nörotransmitter, nöropeptit ya da nöromodülatör hormon salgılayan, akson ve sinapsları bulunmayan, nöral ve epitelyal özellikler gösteren hücrelerdir (5, 6).

Nöroendokrin hücre sistemleri kabaca iki gruba ayrılabilir; bez oluşturan nöroendokrin hücre grupları (pitüiter bez, paraganglia, paratiroid vb.) ile yaygın ve dağınık olarak bulunan ve en az 17 farklı hücreden oluşan diffüz nöroendokrin sistem (DNES). DNES vücuttaki hormon üreten en büyük hücre grubunu oluşturmaktadır. Vücutta tiroid, akciğer, pankreas, gastrointestinal sistem, ürogenital sistem gibi birçok sistemde yer almaktadır (7). Gastrointestinal nöroendokrin hücreler endoderm kökenli olup, intestinal kriptlerdeki ve gastrik glandların boyun bölgesindeki lokal kök hücrelerden farklılaştığı düşünülmektedir (8, 9).

Nöroendokrin tümörler, nöroendokrin hücrelerden köken alan ve birçok sistemde görülebilen heterojen bir tümör grubunu temsil etmektedir.

2.2. Nöroendokrin Tümör–Tarihçe

Nöroendokrin tümör ilk olarak 19. Yüzyılda Theodor Langhans (1839-1915), Otto Lubarsch (1860-1933) ve William B. Ransom (1860-1909) tarafından ince bağırsakta farklı bir tümör tipi olarak tanımlanmıştır. NET'lerin doğasını açıklayan ilk kişi ise Siegfried Oberndorfer (1876-1944) olmuştur. 1907 yılında Oberndorfer bu lezyonların farklı bir klinik antite olduğunu belirterek, NET'lerin benign özelliklerini vurgulamış ve bu grubu "karzinoide" ("karsinom benzeri") olarak isimlendirmiştir. 1929 yılında ise ince bağırsak NET'lerinin malignite ve metastaz yapma olasılıklarını göz önüne alarak sınıflandırmasını değiştirmiştir.

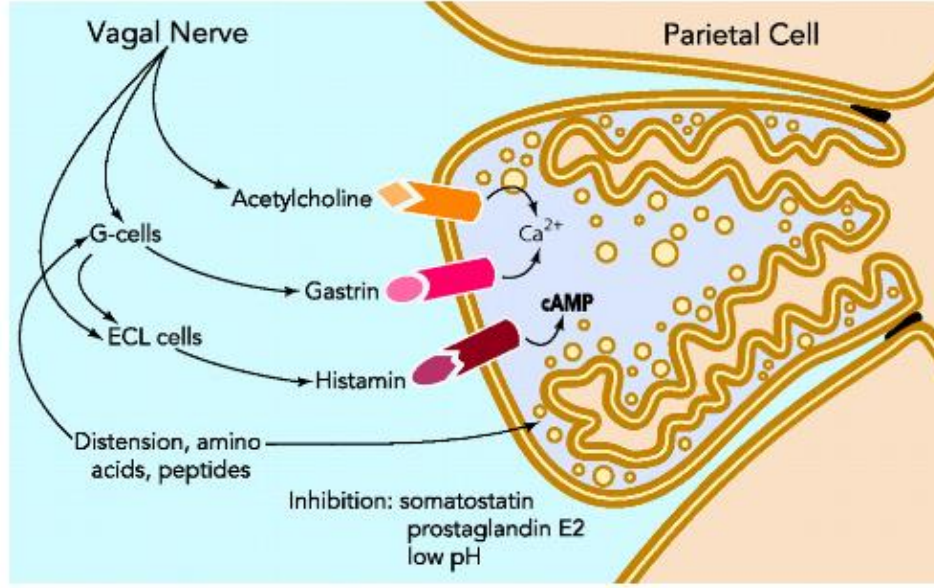
Karsinoid tümörün orijini olan enterokromaffin hücreler ise 1897 yılında Kulchitsky tarafından tanımlanmıştır. 1953 yılında Lembeck bu hücrelerin Serotonin-A biyoaktif aminlerini sentez ve sekrete ettiği ortaya koymuştur (10).

2.3. Mide Nöroendokrin Hücrelerinin Histolojik Özellikleri

Midede 6 farklı nöroendokrin hücre tipi tanımlanmıştır. Bu hücreler ve salgıları: G hücreleri (gastrin), ECL- enterokromaffin-benzeri hücreler (histamin), D hücreleri (somatostatin), EC- enterokromaffin hücreler (serotonin), A hücreleri (glukagon), X hücreleri/A-benzeri hücreler (ghrelin). Bunun dışında midede histokimyasal ve ultrastrüktürel olarak tanımlanmış fakat salgıları ve fonksiyonları tam olarak bilinmeyen endokrin hücreler de mevcuttur (11).

Pilorik mukozadaki endokrin hücrelerin %50'si G hücreleri (gastrin), %30'u enterokromaffin hücreler (serotonin) ve %15'i D hücreleri (somatostatin)'dir. G hücreleri genellikle mide pilor ve antral bölge mukozal glandlarının boyun bölgesinde yerleşim göstermekte olup korpus ve fundus mukozasında da dağınık olarak görülebilmektedir. G hücrelerinden salınan gastrin, asit sekresyonunun ana düzenleyicisidir. Bu fonksiyonu direkt ve indirekt olarak iki mekanizmayla gerçekleştirir.

- Direkt mekanizmada gastrin parietal hücre membranlarının bazolateralindeki kolesistokin-B (CCKB) reseptörlerine etki eder.
- İndirekt mekanizmada ise ECL hücrelerinin CCKB reseptörlerine etki ederek histamin salınmasına ve salgılanan histaminin parietal hücre bazolateralindeki histamin reseptörlerine bağlanmasına yol açar.



Şekil 2.1 Gastrik asit sekresyonunun fiziolojisi (12)

Oksintik mukozada endokrin hücrelerin büyük kısmı histamin üreten ECL hücreler olup beraberinde az sayıda X hücreleri ve EC hücreleri de mevcuttur.

ECL hücreler mide korpus bölgesi mukozal glandların orta ve bazal kısmında yerleşim göstermektedir. İmmünreaktif yöntemlerle mide pilor bölgesinde ve intestinal metaplazi alanlarında da bu hücrelerin varlığı gösterilmiştir. Argirofilik nitelikteki bu hücreler Grimelius', Bodian ve Sevier-Munger gibi özel boyama methodlarıyla gösterilebilmektedir. Sayıları değişken olmakla birlikte oksintik mukozada bir glandda 20'den az, genellikle de 10'dan az nöroendokrin hücre mevcuttur (11, 13).

Mide nöroendokrin tümörleri tüm hücre tiplerinden gelişebilmekle birlikte büyük çoğunluğu ECL hücrelerinden köken almaktadır (14).

2.4. Nöroendokrin Hücre ve Tümörlerinin İmmünohistokimyasal Özellikleri

Nöroendokrin hücreler belirteç olarak kullanılacak peptid hormonlar ve reseptörler eksprese etmektedir. Bu belirteçlerin bir kısmı genel

nöroendokrin hücre belirteci olarak kullanılırken bir kısmı gastrointestinal nöroendokrin hücrelere özgüdür (9).

Bir tümörün nöroendokrin doğasını göstermek için en çok kullanılan immünohistokimyasal belirteçler, Kromogranin-A ve sinaptofizindir. Kromogranin-A nörosekretuar granüllerin matriksinde yer alan bir proteindir. Sinaptofizin nöroendokrin hücrelerin presinaptik veziküllerinde bulunan bir glikopeptittir. Sitozolik moleküller “nöron spesifik enolaz (NSE)” ve “the protein-gene-product 9.5 (PGP 9.5)” ile membranöz bir molekül olan “neural cell adhesion molecule(N-CAM/CD56)” da genel nöroendokrin belirteçlerdir (10). Kromogranin B ve CD57 (Iu7) ise spesifitesi düşük diğer belirteçlerdir (9, 11).

Nöroendokrin tümör tanısı genellikle Hematoksilen&Eozin boyalı preparatlarda verilmekle birlikte neoplazmin nöroendokrin doğasını göstermek ve diğer tümör tipleriyle ayırıcı tanısını yapmak için immünohistokimyasal belirteçler kullanılmaktadır (8). Nöroendokrin tümör tanısı için en az iki genel nöroendokrin belirteçin pozitif olması beklenmektedir (12). Kromogranin-A ve Sinaptofizin sensitivitesi ve spesifitesi yüksek belirteçler olduğundan ikisinin panel şeklinde kullanımı tercih edilmektedir (13).

Nöroendokrin tümör metastazlarında tümörün orijinini belirlemede CDX2, TTF-1 ve PDX1 gibi doku spesifik transkripsiyon faktörlerinin ekspresyon paternleri yardımcı olmaktadır. Neoplastik hücrelerde PDX1 'in ekspresyonu ve CDX2 ile TTF1'in negatifliği yüksek oranda gastrik veya duodenal orijini desteklemektedir.

Tümöre spesifik hormon üretimini göstermek amacıyla glukagon, somatostatin, gastrin gibi özel immünohistokimyasal çalışmalar yapılabilir. Ancak NET'lere “gastrinoma”, “somatostatinoma” gibi spesifik isimler verilmesi için immünohistokimyasal pozitiflik yanı sıra klinik olarak hormon üretiminin gösterilmesi gerekmektedir (14).

2.5. Midenin Nöroendokrin Hücre Proliferasyonları

Midenin nöroendokrin hücre proliferasyonları, hiperplazi ile tümör arasında değişen morfolojik spektrum göstermektedir. Solcia ve arkadaşları nöroendokrin hücre hiperplazi ve displazilerini şu şekilde sınıflandırmıştır (15):

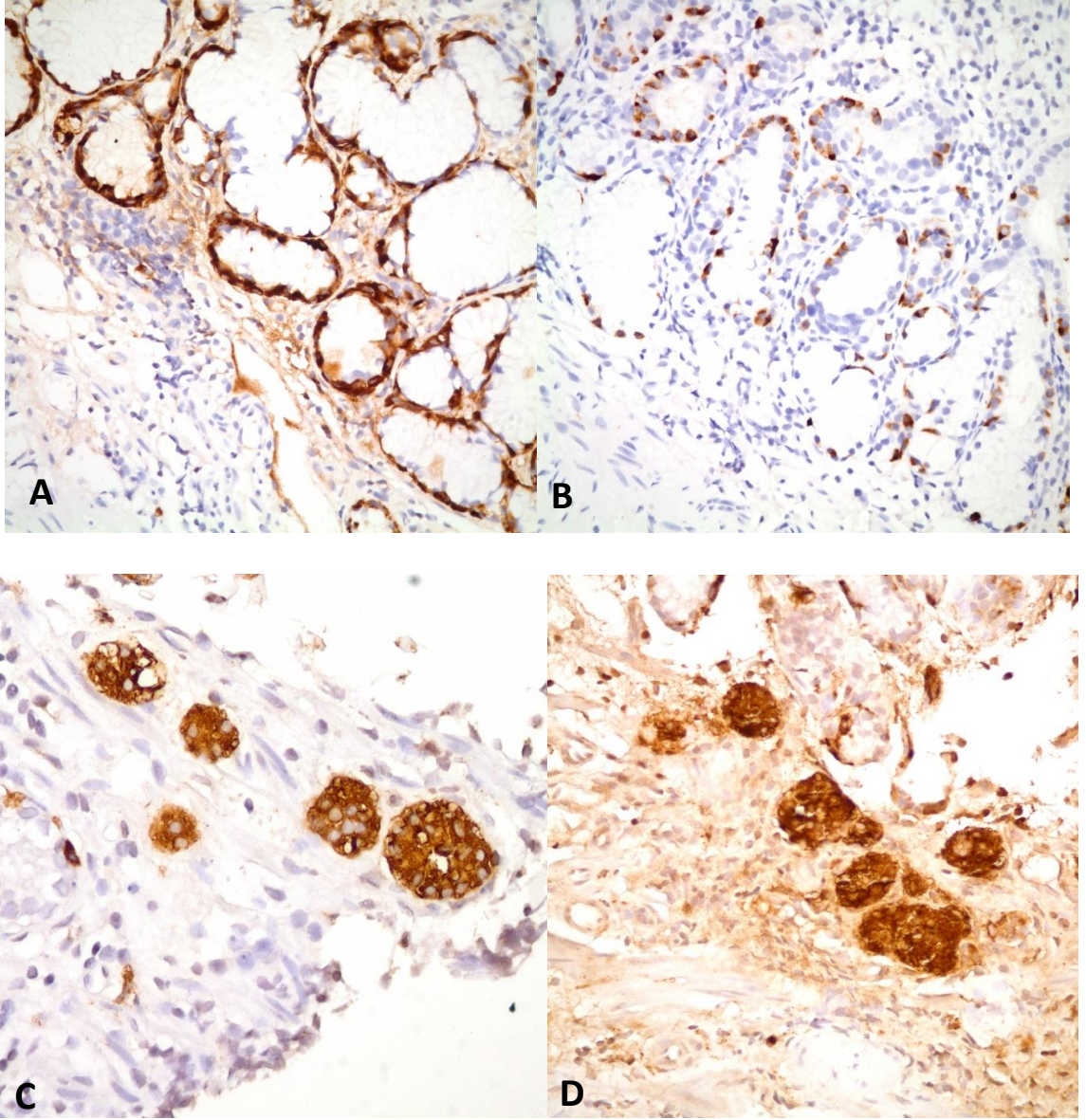
- NE hücre hiperplazisi
 - a. Basit veya diffüz hiperplazi
 - b. Lineer hiperplazi
 - c. Mikronodüler hiperplazi
 - d. Adenomatoid hiperplazi
- NE hücre displazisi
 - a. Genişleyen mikronodüller
 - b. Birleşen mikronodüller
 - c. Mikroinvaziv lezyonlar
 - d. Stromal formasyonla giden nodüler lezyonlar
- NE neoplazi
 - a. İntramukozal tümör
 - b. İnvaziv tümör

2.5.1. Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi

- a. **Basit/diffüz hiperplazi:** Mide mukozasında enterokromaffin benzeri hücre yoğunluğunun yaş ve cinsiyet bağımlı kontrol grubuna göre standart deviasyonun iki katından daha fazla olması olarak tanımlanmaktadır. ECL hücreler dağınık olarak, tek tek ya da beşten az hücre grupları halinde dağılım göstermektedir. Bu durum daha çok orta derecede hipergastrinemiyle giden Zollinger-Ellison sendromlu hastalarda ya da duodenal ülserle bağılı hipergastrinemide görülmektedir.
- b. **Lineer hiperplazi:** Gastrik glandlarda bazal membrana oturmuş, ardışık beş veya daha fazla ECL hücreden oluşan lineer hücre

dizilerinin milimetrede veya bir büyük büyütme alanında en az iki adet izlenmesidir. ZES veya pernisyöz anemi ile ilişkili şiddetli hipergastrinemide görülmektedir.

- c. Mikronodüler hiperplazi:** Boyutları 50-150 mikrometre arasında değişen, 5 veya daha fazla ECL hücreden oluşan hücre kümelerinden, milimetrede en az bir hücre grubu görülmesidir. Hücre kümeleri lamina propriada dağınık ya da gruplar halinde bulunabilir. Pernisyöz aneminin eşlik ettiği ya da etmediği otoimmün gastrite ikincil şiddetli hipergastrinemide görülmektedir.
- d. Adenomatoid hiperplazi:** Ortak bir bazal membran ve ince bir lamina propria ile devamlılık gösteren beş veya daha fazla mikronodülün bir araya gelmesidir. Atrofik gastrit veya multipl endokrin neoplazi-Zollinger Ellison sendromu (MEN-ZES) ile ilişkili mikronodüler hiperplazi ile birlikte görülmektedir (15-18).



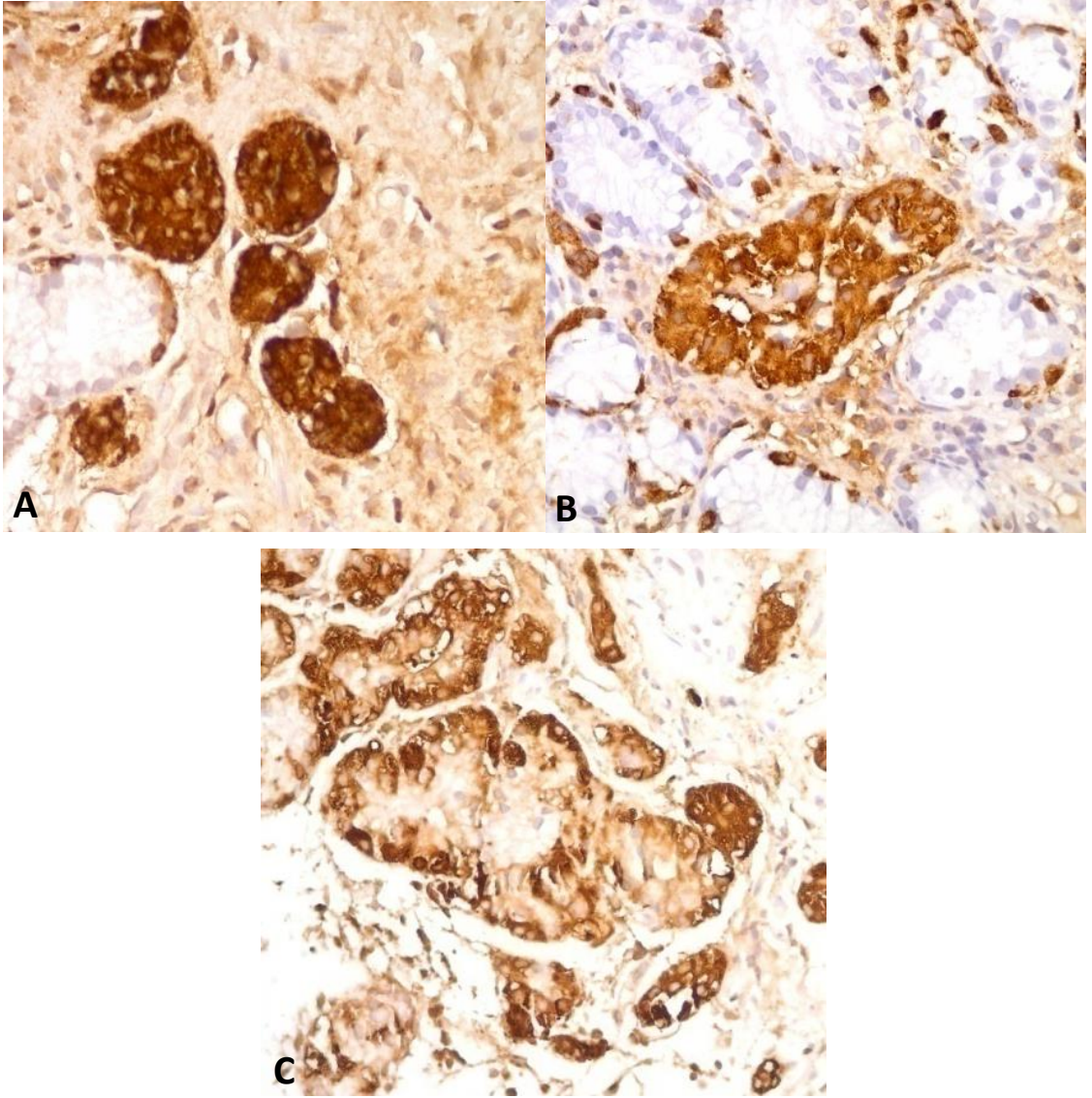
Şekil 2.2. Nöroendokrin hücre hiperplazisi A) Basit/diffüz hiperplazi B) Lineer hiperplazi C) Mikronodüler hiperplazi D) Adenomatoid hiperplazi (Kromogranin x400)

Yapılan çalışmalarda nöroendokrin hücre hiperplazisinin çok düşük oranda malignite potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir (19).

2.5.2. Nöroendokrin Hücre Displazisi

Nöroendokrin hücre displazisi; çapı 150-500 mikrometre arasında değişen, iri nükleusları ve az sayıda sekretuar granlleriyle hafif atipi gösteren nöroendokrin hücrelerin oluşturduğu lezyonlardır. Displastik lezyonlar mukoza derininde dağınık yerleşimlidir. Tümü intramukozaldır ve muskularis mukozayı geçmez. Nöroendokrin hücre displazisinin NET'e progrese olma potansiyeli bulunduğundan displazi saptanan hastalarda neoplazi varlığını araştırmak için çok sayıda biyopsi alınması önerilmektedir (11, 17, 20).

- a. Genişleyen mikronodüller:** apı 150 mikrometreden büyük hücre gruplarıdır.
- b. Birleşen mikronodüller:** Bitiřik mikronodüller arasındaki bazal membranın kaybı ile karakterizedir.
- c. Mikroinfiltratif mikronodüller:** Nöroendokrin hücrelerin lamina propriaya mikroinfiltrasyonu ile karakterizedir.
- d. Stromal formasyonla giden nodüller:** Nöroendokrin hücreler trabeküler veya lobüler patern göstermektedir.



Şekil 2.3. Nöroendokrin hücre displazisi A) Birleşen mikronodüller B) Genişleyen mikronodül C) Mikroinfiltratif mikronodül (Kromogranin x400)

Kronik atrofik gastrit ve nöroendokrin hücre hiperplazisi olan hastalarda, şiddetli hiperplazi veya nöroendokrin hücre displazisinin varlığı nöroendokrin tümör gelişimi için artmış riski göstermektedir (21, 22).

2.5.3. Nöroendokrin Tümör

Nöroendokrin tümör; 500 mikrometreden (>0,5 mm) büyük ya da endoskopik olarak fark edilebilen nöroendokrin hücre proliferasyonlarıdır (11). Nöroendokrin tümörler genellikle mide gövde ve fundusunda ECL hücrelerinden gelişen, iyi-diferansiye, non-fonksiyonel tümörlerdir (23).

2.5.3.1. Mide Nöroendokrin Tümör Epidemiyolojisi

Nöroendokrin tümörler vücutta en sık gastrointestinal sistem, ikinci sıklıkta bronkopulmoner sistemde görülmektedir (24). 1973-2007 yılları arasında "ABD Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)"ın veritabanından yapılan araştırmaya göre NET'lerin gastrointestinal sistemde en sık görüldüğü organlar sırasıyla ince bağırsak (%41.8), rektum (%27.4), apendiks (%24.1) ve midedir (%8.7) (25).

Son çalışmalara göre gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerin yıllık insidansı 3.65/100,000 olarak belirlenmiştir (26). Bunların içinde mide nöroendokrin tümörlerinin insidansı 1-2/1.000.000'dir (24). SEER'in verilerine göre nöroendokrin tümörlerin insidansı 1973'te 1,09/100.000 iken 2004 yılında 5,25/100.000'e çıkmış olup gastrik NET'lerin insidansında da artış saptanmıştır (1). Son yıllarda gastrik NET tanısında görülen artışın nedeni endoskopik yaklaşımların ve görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımıyla birlikte tanısal duyarlılığın artmış olmasıdır. Aynı süreçte hastaların 5 yıllık sağ kalımı da progresif olarak artış göstermiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde gastrik NET'lerin 5 yıllık sağkalımı 1973-2007 yılları arasında %64'e ulaşmıştır (27).

2.5.3.2. Mide Nöroendokrin Tümörlerinin Klinikopatolojik Sınıflandırması

Dünya Sağlık Örgütü mide nöroendokrin tümörlerini klinikopatolojik özelliklerine göre 3 grupta değerlendirmektedir (28). Nöroendokrin tümörlerde cerrahi uygulanmasıyla birlikte dördüncü tip de tanımlanmıştır.

- **Tip I:** Kronik atrofik gastrit (otoimmün) zemininde gelişen, genellikle mide gövde ve fundusunda lokalize, aklorhidri ile ilişkili, en sık görülen nöroendokrin tümör grubudur. Gastrik nöroendokrin tümörlerin %70-80'ini oluşturmaktadır. Kadınlarda daha sık görülür. Küçük çapta (genellikle çapı 1-2 cm'nin altındadır) ve iyi diferansiyedir. Mukozada yerleşerek, tek ya da multipl, düz/polipoid lezyonlar oluşturmaktadır. Bu tümörlerin metastaz ve tümöre bağlı ölüm riski çok düşüktür. Yaklaşık %5'inde lenf nodu metastazı görülür. Beraberinde ilişkili otoimmün hastalıklar- diabetes mellitus, "Hashimoto's" tiroiditi ve primer bilier siroz- görülebilir. Tip 1 NET'ler kalıcı hipergastrinemiye bağlı rekürrens (ortanca süre 24 ay) gösterebilmektedir (29).
- **Tip II:** Bu lezyonlar Zollinger-Ellison (ZE) ve/veya Tip 1 multiple endokrin neoplazi (MEN) sendromları zemininde gelişmektedir. Gastrik nöroendokrin tümörlerin yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. Genellikle mide gövde-fundus kısmında yerleşmekle birlikte antrumda da görülebilir. Lezyonlar multipl olup çapları 1-2 cm civarındadır, iyi diferansiyedir ve artmış gastrin seviyesiyle ilişkilidir. Lenf noduna metastaz riski %30, karaciğere metastaz riski %10, tümöre bağlı ölüm riski %5-10 civarındadır.
- **Tip III:** Bu lezyonlar "sporadik" grubu oluşturmaktadır. Gelişimini tetikleyen bir faktör henüz tanımlanmamıştır. Gastrik nöroendokrin tümörlerin %15-25'ini oluşturmaktadır. Daha çok 50 yaş üstü erkeklerde görülür. Genellikle prepilorik bölgede, tek, büyük (en büyük çapı >2cm), ülser, polipoid kitle şeklinde prezente olmaktadır. İyi ya da kötü diferansiyeye morfolojilerde görülebilir. Hastaların gastrin ve mide pH seviyeleri normaldir. Kötü diferansiyeye örneklerde metastaz ve tümöre bağlı ölüm riski yüksektir.
- **Tip IV:** Bu lezyonlar nadir ve "sporadik" olarak izlenmektedir. Tek, büyük, ülser kitle şeklinde, midenin herhangi bir bölümünde ortaya çıkabilir. Genellikle ileri yaş (>60 yaş), erkeklerde görülmektedir. Kötü

diferansiye morfolojide olup mitoz, anjioinvazyon ve metastaz sıklığıdır. Bir çoğu ileri evrede tanı alır ve prognozu kötüdür (30).

Tablo 2.1. Mide nöroendokrin tümörlerinin klinikopatolojik sınıflandırması ve genel özellikleri

	Tip I	Tip II	Tip III	Tip IV
Sıklık	%70-80	Nadir	%10-15	Nadir
Odak sayısı	Multifokal	Multifokal	Tek	Tek
Boyut	0,5-1 cm	<1,5 cm	Değişken, üçte biri > 2 cm	Büyük
Lokalizasyon	Korpus	Korpus	Her bölümde	Her bölümde
İlişkili olduğu durumlar	Hipergastrinemik durumlar: Kronik atrofik gastrit, ECL hücre hiperplazisi, pernisyöz anemi	Hipergastrinemiyle giden MEN tip 1, Zollinger-Ellison sendromu	Sporadik	Sporadik
Klinik davranış	Genellikle benign	%30 vakada lenf nodu metastazı	>2 cm, muskularis propria invazyonu ve %70 vakada lenf nodu metastazı	Yüksek dereceli karsinom, metastaz sık, kötü prognozlu
Demografik özellikler	%70-80 Kadın 50-60 yaş	K=E 50 yaş	E>K 55 yaş	E>K

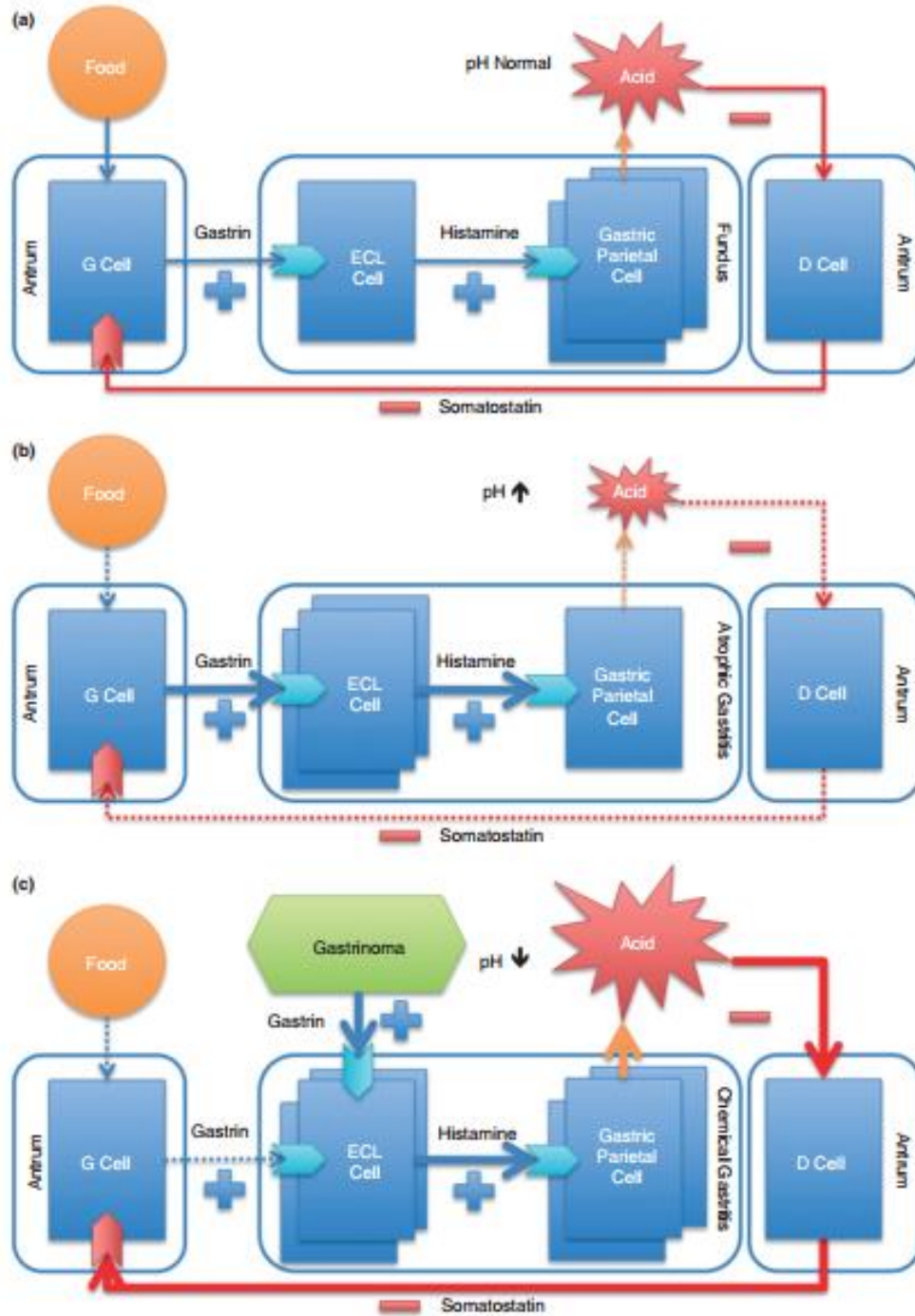
2.5.3.3. Mide Nöroendokrin Tümörlerinin Patogenezi:

➤ Gastrin ilişkisi

Mide mukozasındaki enterokromafin benzeri hücreler (ECL) gastrin uyarımına son derece duyarlıdır. Gastrin fizyolojik olarak ECL hücrelerinden histamin salınımını uyarmanın yanı sıra ECL hücre büyüme faktörü olarak da rol oynamaktadır.

Normal serum gastrin seviyesi (ölçüm metodu ve laboratuvara göre değişkenlik gösterebilir) 150 pg/ml'nin altındadır. Yüksek gastrin seviyeleri (>400 pg/ml) ve uzun süreli, orta şiddetteki yükseklikler ECL hücre değişikliğine yol açabilmektedir. Yüksek gastrin seviyeleri son dönem atrofik gastrit hastalarında (Tip I NET) ve Zollinger-Ellison sendromlu (Tip II NET) hastalarda görülmektedir. Bununla birlikte kronik histamin reseptör antagonisti ve proton pompa inhibitörü (PPI) kullanan hastalarda da serum gastrin seviyelerinde hafif artış ve hastaların %20-25'inde orta şiddette (200-400 pg/ml) hipergastrinemi saptanmaktadır. Bu durum hastalarda ECL hücre hiperplazisi ve nöroendokrin tümör gelişimine neden olabilmektedir (11, 31). Antrektomi sonrası veya somatostatin analoglarıyla tedavi sonrası gastrin seviyesinin düşmesiyle, ECL hücre sayısında belirgin azalma olması antral G hücrelerinden salınan gastrinin patogenezdaki etkisini desteklemektedir (31).

Otoimmün gastriti olan hastalarda (Tip I NET) gastrik mukozada asit salgılayan paryetal hücrelere karşı antikolar üretilir. Bu inflamatuvar süreç paryetal hücrelerin kronik yıkımına ve bu hücrelerden salınan intrensek faktörün ve gastrik asitin azalmasına neden olur. İntrensek faktörün azalmasıyla B12 vitamin absorpsiyonubozularak pernisiyöz anemi gelişir. Asit sekresyonunun azalması ve mide pH'ının yükselmesi ile de G hücreleri üzerindeki negatif geri besleme ortadan kalkar ve hipergastrinemi ortaya çıkar. Gastrinin sürekli uyarısı ECL hücre hiperplazisine ve NET'e neden olmaktadır (32).



Şekil 2.4. Mide nöroendokrin tümörlerinin patogenezinde gastrinin rolü (29): a) Normal mide mukozası b) Otoimmün atrofik gastrit c) Zollinger-Ellison sendromu

➤ **Genetik Özellikleri:**

NET'lerin gelişiminde hormonal faktörler yanında genetik faktörler de rol oynamaktadır.

Nöroendokrin tümörlerin bir kısmı, multiple endokrin neoplazi tip 1 (MEN-1 sendromu), multiple endokrin neoplazi tip 2 (MEN-2 sendromu), von Hippel Lindau sendromu, nörofibromatozis ve tuberoskleroz gibi ailesel kalıtsal sendromların bir komponenti olarak gözlenmektedir (33).

Mide nöroendokrin tümörlerinin gelişimindeki genetik model en iyi MEN-1 sendromunun komponenti olan Tip II NET'lerde tanımlanmıştır (31). MEN-1 tümör supresör geni kromozom 11q13 'te lokalizedir. Bu gen "multiple endokrin neoplazi" ya da "menin" isimli 610 aminoasitlik nükleer proteini kodlamaktadır. Bu protein JunD'ye direkt bağlanarak JunD-aktive transkripsiyonun inhibisyonunu gerçekleştirmektedir (1). MEN-1 asosiyel neoplazmlarda (endokrin pankreatik, paratiroid, pitüiter neoplazmlar) MEN-1 gen lokusunda yüksek oranlarda heterozigozite kaybı saptanmıştır. MEN-1'li hastaların %90'ında 11q13 lokalizasyonunda LOH ile giden Tip II gastrik NET mevcuttur. Bu durum mide NET'lerinin MEN-1 fenotipinin komponenti olduğunu desteklemektedir (34). ZES/MEN1 overlap sendromunda midede Tip II NET görülme riski %35'e kadar çıkmaktadır. Sadece ZES olup MEN1 eşlik etmeyen hastalarda ise bu risk %1 civarındadır. Bu durum nöroendokrin tümörlerin gelişiminde hipergastrineminin etkisi olduğu kadar 11q13 heterozigozite kaybı gibi genetik alterasyonların da etkili olduğunu göstermektedir (31).

Tip I ve Tip III NET'lerde MEN-1 geninin rolü tartışmalıdır. 11q13 lokalizasyonunda heterozigozite kaybı vakaların yarısından azında rapor edilmiştir (35).

Tip I NET'lerde ECL hücre döngüsünün kontrolünde yer alan Reg1A geninde mutasyonlar tanımlanmıştır. Gastrik NET ve NEC'lerde Xq25 ve Xq26 bölgesine sınırlı minimal delesyon gösterilmiştir.

Nöroendokrin karsinom (NEC) ve Mikst adenonöroendokrin karsinomların (MANEC) genetiğiyle ilgili bilgiler sınırlıdır. Gastrik NEC'ler gastrointestinal sistemin diğer NEC'leri gibi çok sayıda kromozomal anormallik gösterebilmektedir. Bunlar hücre döngüsü regülatuar genlerinden TP53 (en sık), FHIT (fragile histidine triad gene) (3p), DCC (deleted in colorectal carcinoma), SMAD4/DPC4 (deleted in pancreatic cancer locus 4) (18q) ve MEN1'dir (NEC'lerdeNET'lerden daha yüksek oranda allelik imbalans saptanmaktadır). Gastrik MANEC olgularında NEC komponenti adenokarsinom komponentine göre daha yüksek sıklıkta kromozomal anormallik göstermektedir. MANEC'de her iki komponentte de görülen 5q, 11q, 17p ve 18q kromozomlarındaki ortak LOH, yakın bir genetik ilişkiyi ve tümörün ortak bir prekürsör lezyondan progresyonunu desteklemektedir (34).

2.5.3.4. Mide Nöroendokrin Tümörlerinin Morfolojik Özellikleri

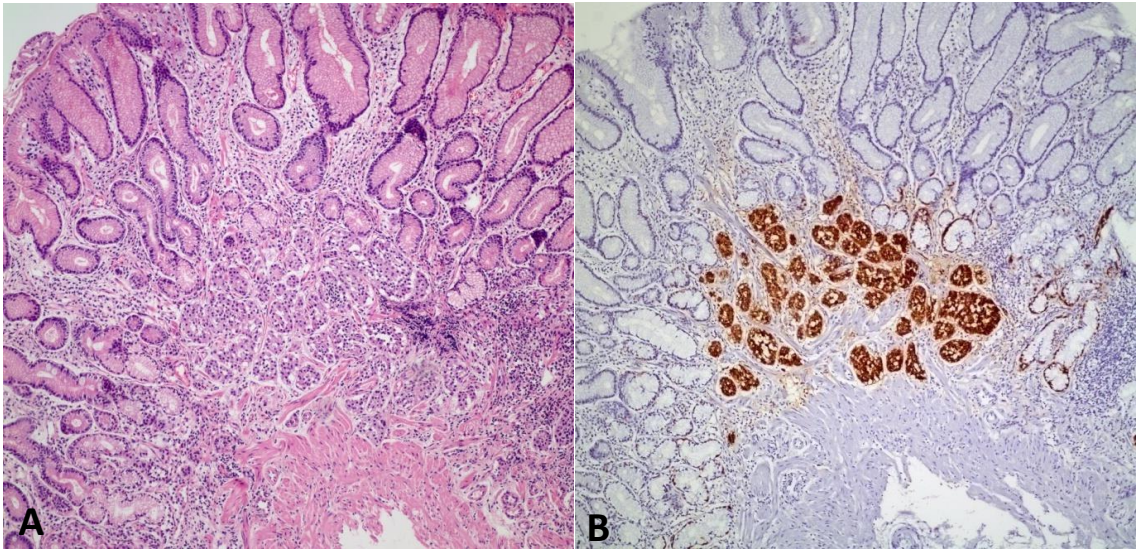
İyi diferansiye nöroendokrin tümörler sitolojik olarak, soluk eozinofilik granüllü sitoplazmalı, tuz-karabiber kromatin paternine sahip, santralde lokalize, uniform, yuvarlak-oval nükleuslu, küçük-orta boyutlu hücrelerden oluşmaktadır. Mitotik aktivite çok düşük olup, nekroz ve lenfovasküler invazyon göstermemektedir.

Kötü diferansiye nöroendokrin tümörler histolojik patern olarak solid-selüler hücre agregatları ve geniş trabeküllerden oluşmaktadır. Neoplastik hücreler belirgin nükleollü, iri veziküler nükleuslu ya da hiperkromatik küçük nükleuslara sahip yuvarlak, içsi ya da polihedral morfolojidedir. Nekroz, artmış mitotik aktivite ve atipik mitoz gözlenebilir (36).

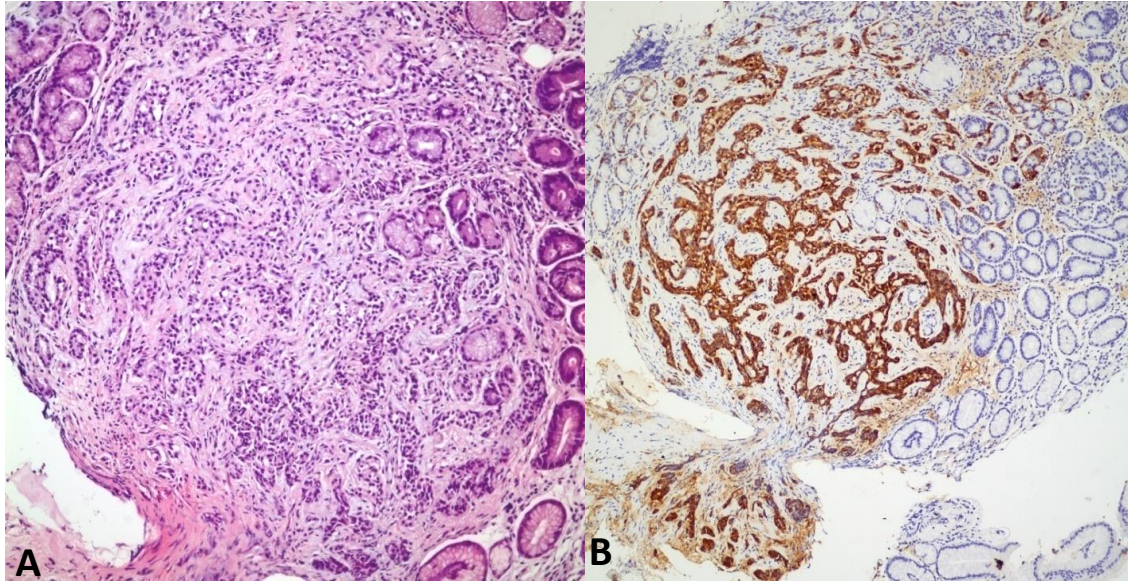
2.5.3.5. Mide Nöroendokrin Tümörlerinin Histolojik Paternleri

Soga ve ark. iyi diferansiye nöroendokrin tümörleri histolojik paternine göre 3 grupta ele almıştır (37). Günümüzde de bu sınıflandırma geçerliliğini korumaktadır.

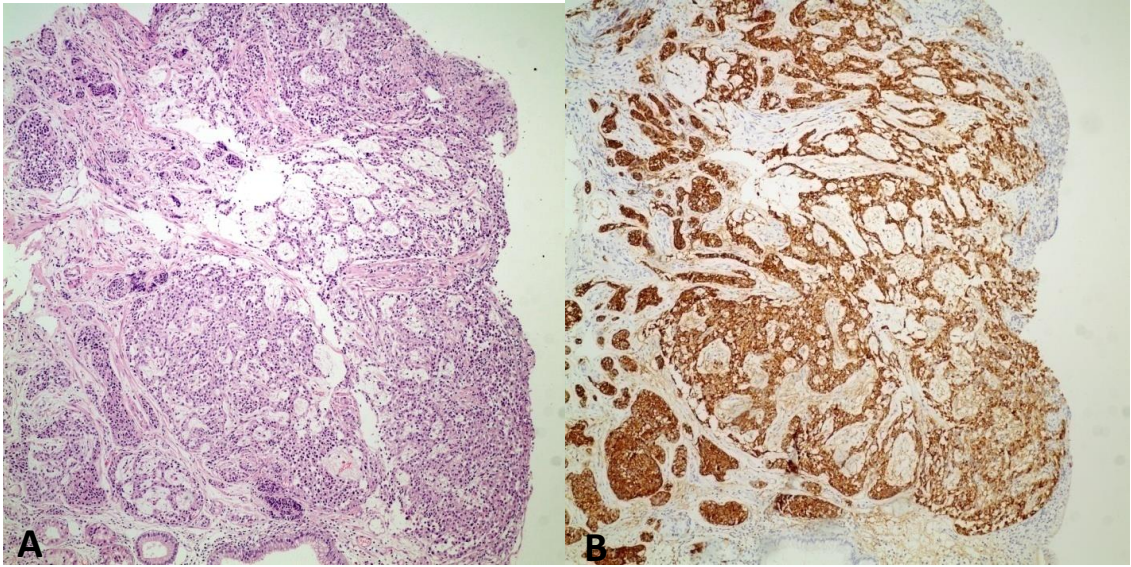
- Tip A: insuler-solid tip, küçük-orta boyutta hücre adalarından oluşmaktadır.
- Tip B: trabeküler tip, tek, çift ya da çok sıralı hücre kordonlarından oluşmaktadır.
- Tip C: glandüler tip, lümenli gerçek glandlar ile damar ya da fibrovasküler kor çevresinde dizilenen hücrelerden oluşan psödoglandüler yapılardan oluşmaktadır.



Şekil 2.5. İnsuler-solid patern A) H-Ex40 B) Kromograninx40



Şekil 2.6. Trabeküler patern A) H-Ex40 B) Kromograninx40



Şekil 2.7. Glandüler patern A) H-Ex40 B) Kromograninx40

2.5.3.6. Mide Nöroendokrin Tümörlerinin Patolojik Sınıflandırması

Tablo 2.2. Mide nöroendokrin tümörlerinin sınıflandırma şemasındaki değişiklikler (38)

Bordi ve ark.(1991)	Rindi ve ark. (1993)	Rindi ve ark. (1999)	WHO 2000	WHO 2010
Kronik atrofik gastrit (KAG) ilişkili gastrik karsinoid	KAG ilişkili tip I argirofilik (ECL hücre) karsinoid	ECL hücre tümörü tip I	İyi diferansiye endokrin tümör, benign davranışlı	Nöroendokrin tümör (NET) G1
	MEN 1/ZES ilişkili tip II argirofilik (ECL hücre) karsinoid	ECL hücre tümörü tip II	İyi diferansiye endokrin tümör, benign davranışlı	Nöroendokrin tümör (NET) G1 (nadiren G2 / NEC)
KAG ilişkili olmayan gastrik karsinoid	Tip III argirofilik (ECL hücre) karsinoid, sporadik	ECL hücre tümörü tip III	İyi diferansiye endokrin tümör, benign / belirsiz davranışlı veya iyi diferansiye endokrin karsinom	Nöroendokrin tümör (NET) G2 (daha az sıklıkta G1)

Mide nöroendokrin tümörlerinin patolojik sınıflandırması yıllar içinde değişiklikler göstermiştir.

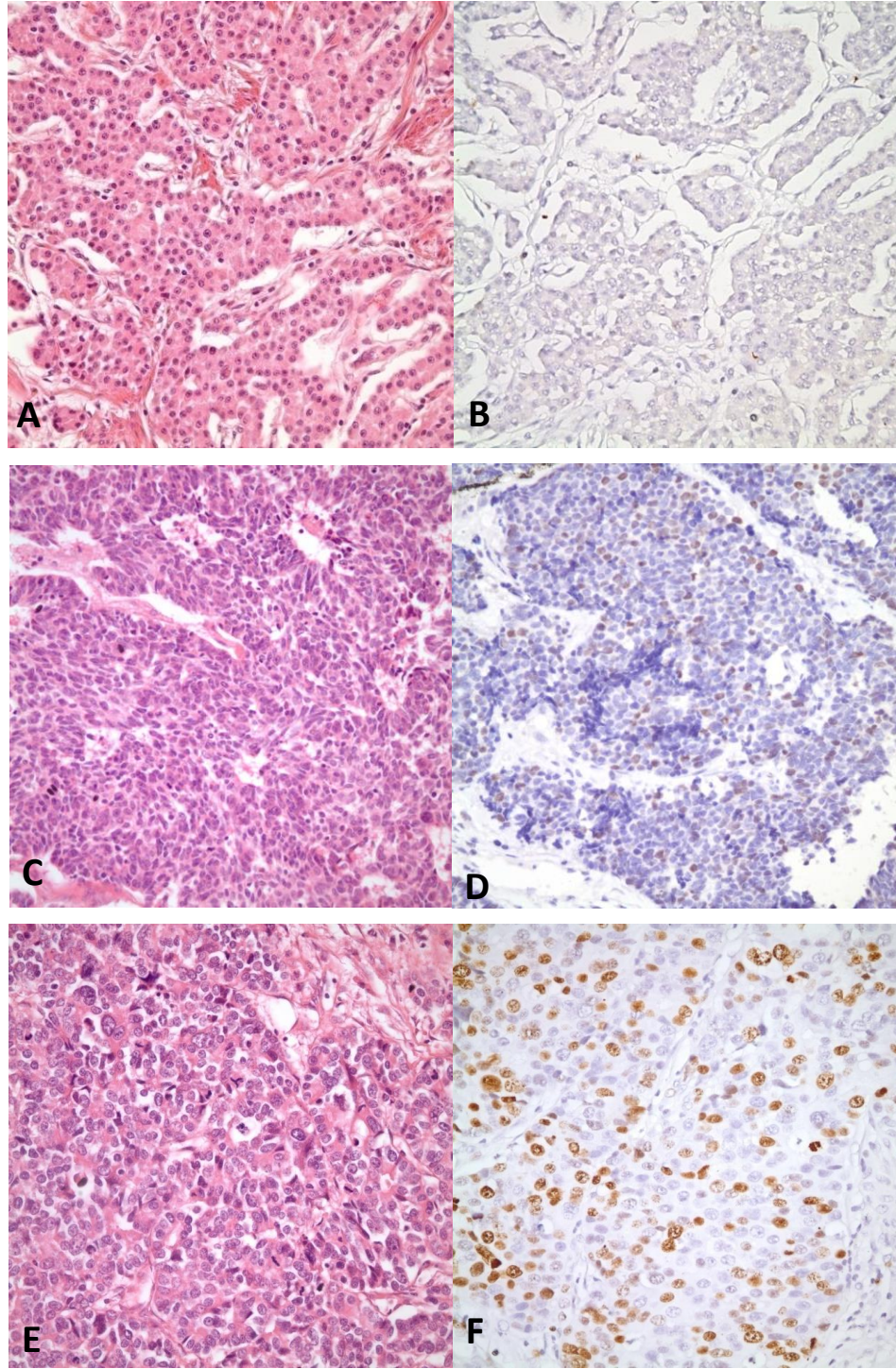
1999 yılında Rindi ve ark. nöroendokrin tümörleri malignite potansiyeline göre "Grade"1-3 olarak üç grupta ele almıştır. Bu sınıflandırmaya göre NET'lerin büyük kısmı "ECL hücre tümörü tip 1" olup monomorfik, mikrobüler-trabeküler morfolojide, hafif derecede selüler atipi gösteren, nadir mitotik aktiviteye (1-3 mitoz/10BBA) sahip tümörlerdir. "ECL hücre tümörü tip 2" grubundakiler daha nadir görülmekle birlikte, solid agregatlar yapan, orta derecede mitotik aktiviteye sahip ($\geq 7/10BBA$), atipik mitoz ve nekroz içerebilen tümörlerdir. "ECL hücre tümörü tip 3" grubundaki tümörler ise agresif histolojik ve sitolojik özellikler yanı sıra çok sayıda mitoz, atipik mitoz ve geniş nekroz alanları içermektedir (39).

2000 yılındaki WHO sınıflandırması ise mide nöroendokrin tümörlerini farklılaşma derecesini esas alarak "iyi diferansiye" ve "kötü diferansiye" olmak üzere iki ana grupta ele almıştır.

- **İyi diferansiye endokrin tümör (karsinoid tümör):** Mukoza/submukozaya sınırlı, ≤ 1 cm, non-fonksiyonel, lenfovasküler invazyon göstermeyen, kronik atrofik gastrit veya MEN-1 ile ilişkili benign tümörlerdir. '*Belirsiz davranış gösteren*' iyi diferansiye endokrin tümör" mukozal/submukozaya sınırlı, ancak >1 cm ya da lenfovasküler invazyon gösteren tümörlerdir. Kronik atrofik gastrit veya MEN-1 ilişkili ya da sporadik olarak görülebilmektedir.
- **İyi diferansiye endokrin karsinom (malign karsinoid tümör):** Muskularis propria veya daha derine invazyon ya da metastaz gösteren, malignite derecesi düşük, fonksiyonel veya non-fonksiyonel, büyük kısmı sporadik gelişen tümörlerdir.
- **Kötü diferansiye endokrin karsinom:** Yüksek dereceli malign, genellikle non-fonksiyonel tümörlerdir (17).

2010 yılında yapılan WHO sınıflandırması halen kullanılmakta ve buna göre gastrik nöroendokrin tümörler aşağıdaki şekilde sınıflandırılmaktadır:

• Nöroendokrin tümör (NET)
▪ NET G1
▪ NET G2
• Nöroendokrin karsinom (NEC)
▪ Büyük hücreli NEC
▪ Küçük hücreli NEC
• Mikst adenonöroendokrin karsinom (MANEC)



Şekil 2.8. “Grade” 1, 2 ve 3 NET’lere ait örnekler A-B) “Grade” 1 NET (H-E, x400 - Ki-67, x400), C-D) “Grade” 2 NET (H-E, x400 - Ki-67, x400), E-F) “Grade” 3 NEC (H-E, x400 - Ki-67, x400)

2.5.3.7. Mide Nöroendokrin Tümörlerinin Derecelendirilmesi

2010 WHO'ya göre gastrik nöroendokrin tümörlerin sınıflandırılmasında esas olarak proliferasyon indeksi göz önüne alınmıştır. Buna dayanarak mide NET'leri de diğer sistemlerde olduğu gibi düşük, orta ve yüksek dereceli nöroendokrin tümörler olarak üç ana grupta sınıflandırılmaktadır (2).

Tablo 2.3. Gastrik nöroendokrin tümörlerin WHO 2010'a göre sınıflandırılması

		Mitoz sayısı	Ki-67 proliferasyon indeksi
Düşük dereceli	NET G1	< 2/10 BBA	≤ 2%
Orta dereceli	NET G2	2-20/10 BBA	3-20%
Yüksek dereceli	NECG3	> 20/10 BBA	> 20%

Tümör derecelendirmesi için mitoz sayımı ve Ki-67 proliferasyon indeksi birlikte değerlendirilmektedir. Ki-67 proliferasyon indeksi "European Neuroendocrine Tumor Society" ve WHO-2010 sınıflandırma şemaları yanı sıra "College of American Pathologists" ve "North American Neuroendocrine Tumor Society" tarafından da nöroendokrin tümörlerin raporlanmasında benimsenmiştir (6).

Derecelendirmenin doğru olması için mitoz sayımı en az 50 büyük büyütme alanında (1 BBA=2 mm²) yapılmalı ve Ki-67 proliferasyon indeksini belirlerken 500-2000 hücre sayılarak yüzde verilmelidir. Mitotik indeks ile Ki-67 indeksi arasında uyumsuzluk olan durumlarda daha yüksek bulunan derecenin esas alınması önerilmektedir.

Ki-67 proteini; proliferasyonu göstermede çok iyi bir belirteçtir, çünkü hücre döngüsünün tüm aktif fazlarında (G1, S, G2) mevcut olup dinlenme fazında (G0) ekspres olmaz (40). Ki-67 proliferasyon indeksinin belirlenmesinde "manuel sayım" ya da "dijital" metodlar önerilmekte olup "göz

kararı” yapılan sayımlar derecelendirmede hatalara yol açmaktadır. Tümör heterojenitesi nedeniyle Ki-67 antikoru ile en yüksek boyanma olan alanlarda (hot spot) sayım yapılması gerekmektedir. NET’lere çok sayıda lenfosit eşlik edebildiğinden ve lenfositler Ki-67 ile yoğun boyanma gösterdiğinden, bu durum göz önünde bulundurulmalı ve proliferasyon indeksi belirlenirken sadece neoplastik hücreler sayılmalıdır (41). Dijital yöntemleri kullanırken de yanlış sayımları önlemek için sonuçların deneyimli uzmanlar tarafından değerlendirilmesi, bu kişilerce proliferatif indeksin yüksek çıkmasına neden olan faktörlerin (lenfositler, hemosiderin, hücresele üst üste binme) göz ardı edilmesi ve düzeltilmesi gerekmektedir (6).

2.5.3.8. Mide Nöroendokrin Tümörlerinin Evrelendirilmesi

Gastrik nöroendokrin tümörlerde tümör derecesi ve evresi prognozu gösteren en önemli belirteçlerdir. Yakın zamana kadar nöroendokrin tümörler için geçerli olan bir evreleme sistemi mevcut olmamıştır. 2013 yılında “The American Joint Committee on Cancer” nöroendokrin tümörler için TNM (tümör, lenf nodu statüsü, metastaz) evreleme sistemini yayınlamış, “European Neuroendocrine Tumor Society” de gastroenteropankreatik NET’lerin evrelenmesi için ek önerilerde bulunmuştur (2).

Mide NET'lerin TNM evrelemesi aşağıdaki kriterlere göre yapılmaktadır:

• Primer Tümör (pT)
___ pT0: Primer tümöre dair bulgu yok
___ pTis: Karsinoma in situ/displazi (tümör boyutu <0.5 mm), mukozaya sınırlı
___ pT1: Tümör lamina propria ya da submukozaya invaze ve boyutu ≤1 cm
___ pT2: Tümör muskularis propriaya invaze ya da boyutu >1 cm
___ pT3: Tümör subserozaya invaze
___ pT4: Tümör visseral peritona (seroza) ya da diğer organlar ve komşu yapılara invaze
• Bölgesel lenf nodları (pN)
___ pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
___ pN1: Bölgesel lenf nodlarına metastaz var
___ Lenf nodu örneklenmedi ya da bulunmadı
• Uzak metastaz (pM)
___ Bilinmiyor
___ pM1: Uzak metastaz

TNM Evrelemesi "AJCC/UICC TNM" 7. baskıya göre aşağıdaki şekildedir:

Evre 0 :Tis N0 M0

Evre I :T1 N0 M0

Evre IIa :T2 N0 M0

Evre IIb :T3 N0 M0

Evre IIIa :T4 N0 M0

Evre IIIb :Herhangibir T N1 M0

Evre IV :Herhangibir T herhangibir N M1

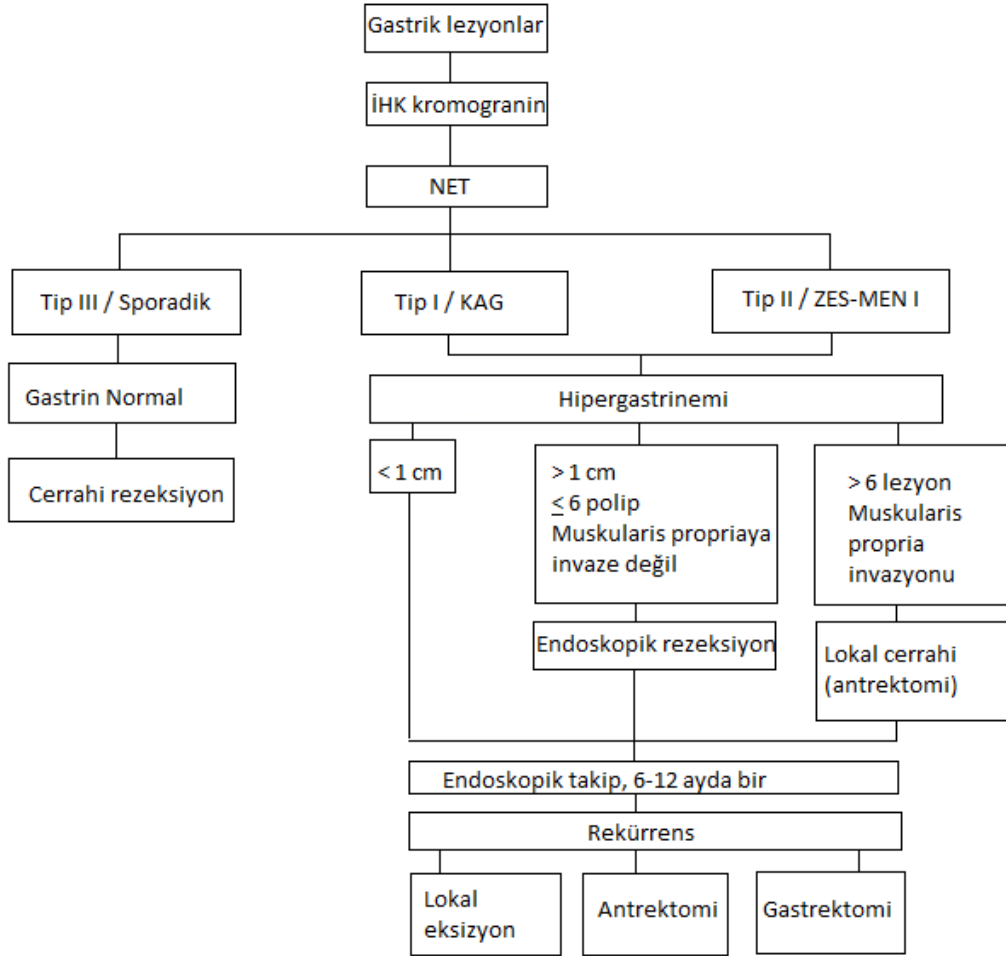
2.5.3.9. Mide Nöroendokrin Tümörlerinin Klinik Özellikleri

Gastrik nöroendokrin tümörler en sık dispeptik şikayetlerle endoskopi yapılan hastalarda insidental olarak saptanmaktadır. Genellikle asemptomatik vakalarda, endoskopide görülen atrofik gastrit ve nodül/polip varlığı nöroendokrin bir lezyon varlığını telkin etmektedir.

Klinik olarak mide ağrısı, kusma, anemi ve endokrin semptomlarla kendini göstermektedir. Beraberinde atrofik gastrit (%67), pernisyöz anemi (%58), hipotiroidizm (%39), diabetes mellitus (%19), Addison hastalığı (%6) ve hiperparatiroidizm (%6) gibi otoimmün ve endokrin anormallikler eşlik edebilmektedir (42). Biyokimyasal bulgu olarak dolaşımdaki yüksek gastrin seviyesi NET tanısı için uyarıcı niteliktedir. Ayrıca serum Kromogranin-A, serotonin veya üriner 5-hidroksiindol asetik asit (5-HIAA) artışı tanı koydurucudur (43).

Tip III NEC'ler mide adenokarsinomuna benzer dispepsi, gastrik hemoraji, obstrüksiyon, kilo kaybı veya metastaz gibi semptomlarla ortaya çıkabilir. Bunun yanı sıra "atipik karsinoid sendrom" olarak adlandırılan endokrin semptomlarda gözlenebilir. "Atipik karsinoid sendrom" özellikle yaygın karaciğer metastazı olan olgularda yüksek miktarda histamin ve 5-hidroksitriptofan salınımına bağlı olarak görülen; yamasal tarzda veya jeneralize eritrodermi, fasial ödem, baş ağrısı ve bronkokonstrüksiyon bulgularıyla karakterizedir (44).

2.5.3.10. Mide Nöroendokrin Tümörlerinin Tedavisi



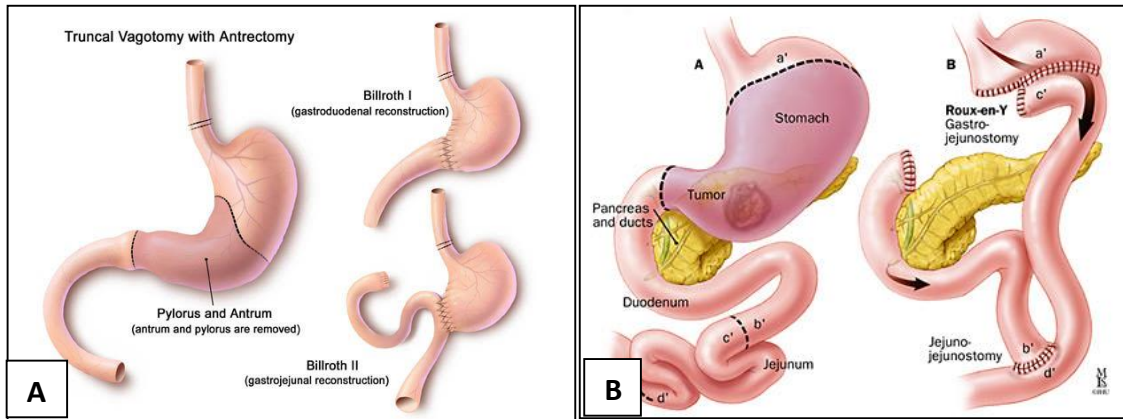
Şekil 2.9. Mide nöroendokrin tümörlerinin tedavi algoritması (45, 46)

➤ Endoskopik ve Cerrahi Tedaviler

Tip I gastrik NET'lerde, 1 cm'den küçük lezyonlar için invazyon ve metastaz riski çok düşük olduğundan genel olarak kabul gören yaklaşım endoskopik takip ve rezeksiyondur. Buna rağmen parsiyel ve total gastrektomiler de önerilmektedir. Bu lezyonlar küçük olduğundan ve endoskopik olarak görülmediğinden hastaların izleminde mide gövde ve fundus kesiminden çok sayıda biyopsinin alınması gerekmektedir.

1 cm'den büyük lezyonların lenf nodu metastaz riski bulunduğundan rezeke edilmesi önerilmektedir. Mideye sınırlı, 2 cm'den küçük, 6 veya daha az sayıda lezyonu bulunan olgularda da endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) önerilmektedir.

Tip I NET'lerde 1 cm'den büyük ve endoskopik ultrasonografi ile muskularis propria invazyonu izlenen ve/veya lokal lenf nodu metastazı saptanan olgularda cerrahi rezeksiyon endikasyonu mevcuttur. Bunun yanı sıra midede 6'dan fazla lezyon mevcut ve 3-4 lezyon 1 cm'den büyük ise ya da tek lezyon mevcut olup 2 cm'den büyük ise antrektomi önerilmektedir.



Şekil 2.10. A) Antrektomi (47) B) Distal subtotal gastrektomi (48)

Antrektomi ile midenin distal 1/2'si; distal subtotal gastrektomide ise distal 2/3'ü rezeke edilmektedir. Antrektomi ve distal subtotal gastrektomi G-hücre bağımlı hipergastrinemiye ortadan kaldırarak lezyonların regresyonunu sağlamaktadır.

Tip II NET'lerde artmış lenf nodu tutulumu ve metastaz riski mevcut olduğundan tüm lezyonlar rezeke edilmelidir. Lokalize lezyonlarda endoskopik rezeksiyon, invaziv ve metastatik lezyonlarda ise cerrahi rezeksiyon önerilmektedir. Fakat lezyonların multipl oluşu endoskopik rezeksiyonu güçleştirmektedir. Daha önemlisi altta yatan neden ortadan kaldırılmalı ve gastrinoma odağı rezeke edilmelidir.

Tip III NEC'ler kötü prognoza sahip, metastaz riski yüksek tümörlerdir ve gastrik adenokarsinom gibi tedavi edilmelidir. Bu tümörlerde parsiyel ya da total rezeksiyon ve lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir (29).

Kötü diferansiye Tip IV NEC'lerde tanı anında genellikle uzak organ metastazı görüldüğünden cerrahi rezeksiyon yerine kemoterapi önerilmektedir (49).

➤ Medikal Tedaviler

NET'lerin tedavisinde cerrahi tedaviler yanı sıra somatostatin analogları, büyüme faktör inhibitörleri, interferon (IFN), çeşitli kinaz inhibitörleri farmakoterapötik olarak kullanılmaktadır (50). En sık kullanılan medikal tedaviler:

- Somatostatin analogları (SSA): G hücrelerinden gastrin sekresyonunu inhibe ederek ECL hücreleri üzerindeki aktivasyonu azaltmaktadır. SSA kullanan Tip I ve Tip II NET tanılı olgularda lezyonların sayısında ve boyutunda azalma saptanmıştır. Fakat bazı çalışmalar SSAtedavisinin kesilmesiyle ECL hücrelerinde geri tepen bir büyüme olduğunu göstermektedir (29).
- Gastrin (CCK-B) antagonisti: Periferik CCK-B (gastrik) inhibitörü gastrik asit sekresyonunun hızlı ve uzun süreli güçlü bir inhibitörüdür. CCK-B reseptörünün inhibisyonu hipergastrinemiye bağlı G hücre hiperplazisini önleyerek ECL hücre inhibisyonuna neden olmaktadır (51).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Olgu Seçimi

Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2000-Ekim 2015 tarihleri arasında mide endoskopik biyopsi ve/veya cerrahi rezeksiyon materyalinden nöroendokrin hücre hiperplazisi, nöroendokrin hücre displazisi ve nöroendokrin neoplazm/tümör/karsinom tanısı almış vakalar, hastanemiz veri tabanından taranmıştır. Tarama yaparken anahtar kelime olarak "karsinoid", "nöroendokrin", nöroendokrin neoplazi", "nöroendokrin tümör", "nöroendokrin karsinom" terimleri kullanılmıştır. "Mikst adenonöroendokrin karsinom" grubu farklı histopatolojik ve klinik özelliklere sahip olduğundan çalışmaya dahil edilmemiştir.

Yapılan tarama sonucunda, arama kriterlerine uygun endoskopik biyopsisi bulunan 104 hasta ile cerrahi rezeksiyon materyali bulunan 41 hasta saptanmıştır.

Endoskopik biyopsisi olan 104 hastaya ait 256 adet endoskopik biyopsi raporu yeniden incelenmiştir. Tanısı WHO 2010 sınıflandırmasına uygun olmayan vakaların preparatları anabilim dalı arşivimizden çıkarılarak yeniden değerlendirilmiştir. Hastalara ait klinik bilgi, prognoz ve hasta takipleri ile ilgili veri toplamak için HÜTF Hastaneleri Bilgisayar Ağı Veri Giriş Sistemi kullanılarak bu hastalara ait bilgiler hastane veri tabanından retrospektif olarak araştırılmıştır.

Cerrahi rezeksiyon (antrektomi, distal subtotal gastrektomi ve total gastrektomi) materyali bulunan 41 hastanın rezeksiyon materyaline ait preparatlar anabilim dalı arşivinden çıkarılarak bir patolog tarafından histopatolojik olarak yeniden değerlendirilmiştir. Tanısal zorluk yaşanan olgular uzman patologa danışılmıştır. Bu vakaların klinik takip ve prognozları hastanemiz veri tabanından retrospektif olarak araştırılmıştır.

Aynı zamanda Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Bölümü'nde 2000-2015 yılları arasında nöroendokrin tümör nedeniyle

opere olan 17 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu 17 hastanın cerrahi rezeksiyon materyallerinin tümör kesitine ait parafin bloklar ve preparatlar bölümümüze gönderilmiştir. Olgulara ait H&E kesitler ve Ki-67 immünohistokimya boyalı preparatlar yeniden incelenmiştir. Vakaların klinik takip ve prognozları Yüksek İhtisas Hastanesi veri tabanı ve arşiv dosyalarından retrospektif olarak araştırılmıştır.

3.2. Histomorfoloji

Mide cerrahi rezeksiyon materyaline ait kesitler ışık mikroskopunda şu özellikler açısından değerlendirilmiştir:

- 1- Histolojik patern
- 2- Mitoz sayısı
- 3- Ki-67 proliferasyon indeksi
- 4- WHO 2000 ve 2010 sınıflamasına göre tümör derecesi
- 5- Lenfovasküler invazyon
- 6- Nekroz
- 7- TNM (Tümör derinliği, lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı)
- 8- Mide mukozasındaki diğer patolojiler

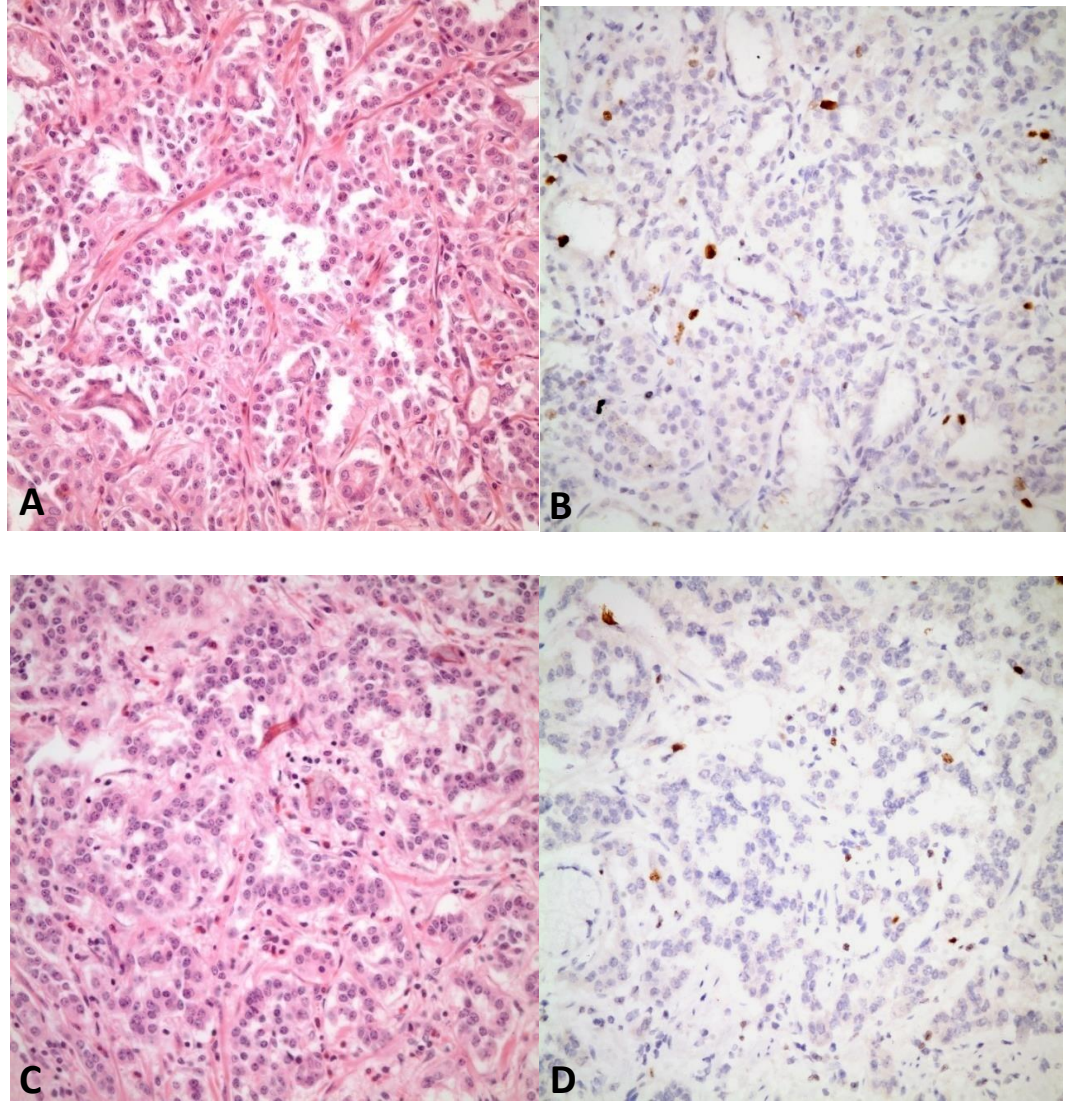
Vakalara ait patoloji ve klinik endoskopi raporlarından aşağıdaki bilgilere ulaşılmıştır;

- 1- Hastanın yaşı
- 2- Hastanın cinsiyeti
- 3- Cerrahi operasyonun şekli (antrektomi/distal subtotal gastrektomi/total gastrektomi)
- 4- Tümörün yerleştiği mide bölümü
- 5- Tümörün odak sayısı
- 6- Tümör çapı
- 7- Cerrahi rezeksiyon öncesi endoskopik biyopsi yapılan olguların biyopsi tanıları

3.3. İmmünohistokimyasal Boyaların Değerlendirilmesi

Rezeksiyon materyallerine ait Ki-67 immünohistokimyasal boyasının değerlendirilmesinde arşivde bulunan boyalı preparatlar esas alınmıştır.

Preparatlar incelenip Ki-67 ile “hot spot” boyanma alanları saptandıktan sonra bu alanların fotoğrafı çekilerek dijital ortama aktarıldı. Dijital ortamda fotoğraf üzerinden 500-2000 hücre sayımı yapılarak Ki-67 ile boyanma yüzdesi tespit edildi. Ki-67 proliferasyon indeksinin saptanmasında boyanan hücrelerin nöroendokrin hücre olup olmamasına (lenfosit, epitelyal hücre ayırımı yapılarak) dikkat edilerek, boyanma şiddetinden bağımsız şekilde boyanan tüm hücreler sayıma dahil edildi (Şekil 3.1). Mitoz sayımı, ışık mikroskopunda 10 adet büyük büyütme alanı sayılarak yapıldı. Mitoz sayısı ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında uyumsuzluk olan durumlarda yüksek olan derece dikkate alındı.



Şekil 3.1. Ki-67 proliferasyon indeksini belirlerken epitelyal hücreler ve lenfositlerdeki boyanmalar dikkate alınmamıştır. A) Epitelyal hücrelerle iç içe geçmiş nöroendokrin hücreler (HE, 400x) B) Ki-67, 400xC) Lenfositlerle iç içe geçmiş nöroendokrin hücreler (HE, 400x) D) Ki-67, x400

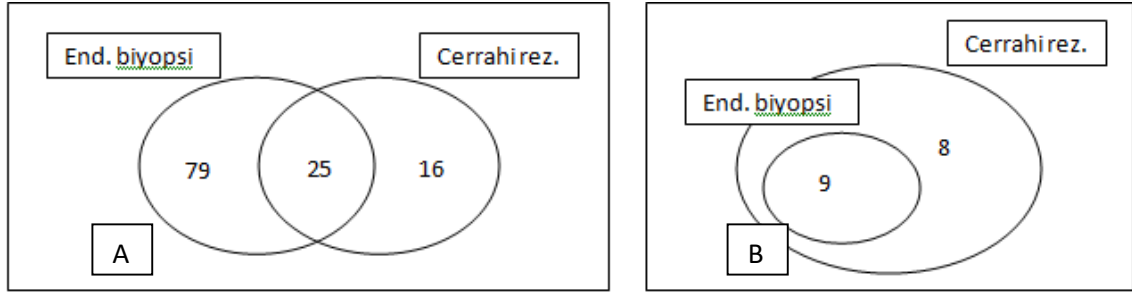
3.4. İstatistiksel Analiz

Tümör derecesi ile “lenf noduna metastaz” ve “uzak organ metastazı” arasındaki ilişkinin ölçülmesinde Ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistik

sonuçlarının değerlendirilmesinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Erdem Karabulut danışmanlık yapmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda endoskopik biyopsi yapılan 104 olgu ve cerrahi rezeksiyon yapılan 58 olgu değerlendirilmiştir. Rezeksiyon materyali bulunan 58 olgudan 41'i Hacettepe Üniversitesi'nde, 17'si Yüksek İhtisas Hastanesi'nde opere olmuştur (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. A) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde endoskopik biyopsi ve cerrahi rezeksiyon yapılan olguların sayısal dağılımı B) Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde endoskopik biyopsi ve cerrahi rezeksiyon yapılan olguların sayısal dağılımı

Endoskopik biyopsi yapılan 104 olguya ait 256 adet patoloji raporu incelenmiştir. WHO 2010 sınıflaması çerçevesinde 104 olgunun ilk endoskopik biyopsi raporlarına bakıldığında, 45 (%43) olgu nöroendokrin hiperplazi, 49 (%47) olgu "Grade"1 nöroendokrin tümör, 7 (%7) olgu "Grade"2 nöroendokrin tümör, 3 (%3) olgu "Grade"3 nöroendokrin karsinom tanısı almıştır. Olguların ilk tanılarının yıllara göre dağılımı aşağıdaki şekildedir (Bkz:Tablo 4.1). Bu tabloya göre nöroendokrin tümör olgularının %54,2'si son 5 yılda tanı almıştır.

Tablo 4.1. 2000-2015 yılları arasında verilen endoskopik biyopsi tanılarının sayısal olarak yıllara göre dağılımı

İlk Tanı Yıllar	Hiperplazi	G1 NET	G2 NET	G3 NET	Toplam Vaka Sayısı
2001	1	1	1		3
2002		1			1
2003		2			2
2004		2			2
2005	2	4			6
2006	3	1	1	1	6
2007		3			3
2008	3	2			5
2009		2		1	3
2010	2	4	1		7
2011	2	5			7
2012	1	4			5
2013	3	7			10
2014	15	8	3		26
2015	13	3	1	1	18
Toplam	45	49	7	3	104

Endoskopik biyopside nöroendokrin hiperplazi/tümör tanısı alan 104 olgudan 48'inin (%46) izlemi mevcut değildir. İzlemi olan 56 olgudan 25'ine (%44,6) cerrahi işlem uygulanmış, 30'u (%53,5) yalnızca endoskopik biyopsi ile takip edilmiştir. Uzak organ metastazı olan bir olgu yalnızca kemoterapi almıştır. Cerrahiye giden 25 olgudan 16'sına (%48) total gastrektomi, 10'una (%40) distal subtotal gastrektomi, 3'üne (%12) antrektomi uygulanmıştır.

30 olgu endoskopik biyopsi ile takip edilmiştir. Ortalama takip süresi 25 aydır (5 ay-7 yıl). En uzun süre takip edilen olgu 7 yılda 17 adet endoskopik biyopsi ile değerlendirilmiştir. Endoskopik takibi bulunan 30 olgunun 29'unda (%96,6) tümör progresyonu gözlenmemiştir. Olguların yalnız birinde (%3,3) 2014-2015 yılları arasında G1'den G2'ye progresyon izlenmiş; ancak hastaya ek işlem henüz yapılmamıştır.

Yüksek İhtisas Hastanesi'nde endoskopik biyopsi ile tanı alan ve sonrasında cerrahi rezeksiyon yapılan 9 olgu mevcuttur. Bu 9 olgunun 5'ine total gastrektomi, 4'üne distal subtotal gastrektomi uygulanmıştır. Ancak hastaların cerrahi sonrası takiplerine ulaşamamıştır.

Cerrahi rezeksiyon materyali incelenen toplam 58 olgudan 34'ünün (%58) rezeksiyon öncesi endoskopik biyopsi tanılarına ulaşılmıştır. Olguların endoskopik biyopsi tanıları ile rezeksiyon tanıları karşılaştırıldığında tanı ve tümör dereceleri arasında yüksek derecede uyum gözlenmiştir (Bkz:Tablo 4.4).

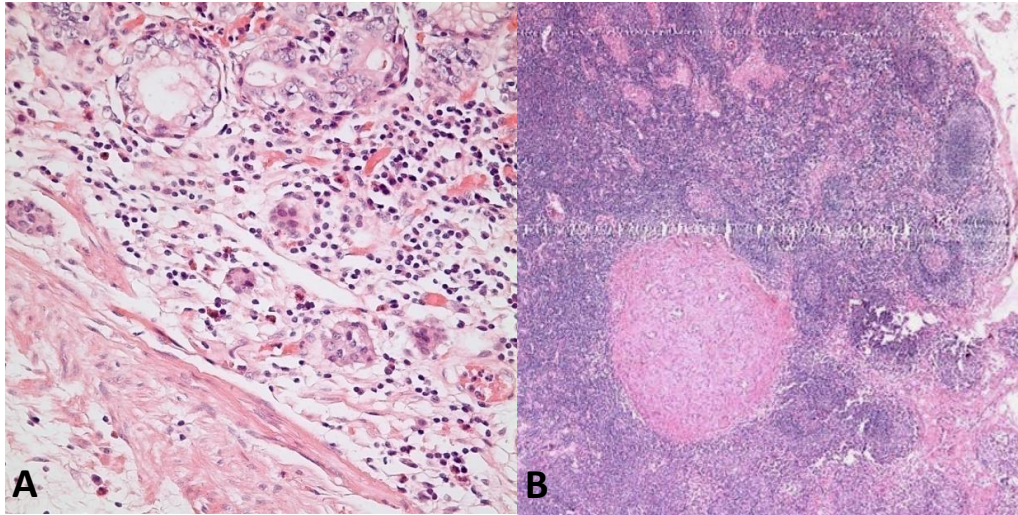
Endoskopik biyopside malign epitelyal tümör tanısı alan 3 (%8,8) olgu rezeksiyon materyalinde G3 NEC tanısı almıştır.

Tablo 4.2. Endoskopik biyopsi ile rezeksiyon materyalinde verilen tanıların karşılaştırılması

Endoskopik biyopsi tanıları	Rezeksiyon Tanıları				
	Hiperplazi	G1 NET	G2 NET	G3 NEC	Toplam
Hiperplazi	2	1			3
G1 NET	4	16 (%76)	1		21
G2 NET		1	4 (%80)		5
G3 NEC				2 (%100)	2
Malign Epit. Tm.				3	3
Toplam	6	18	5	5	34

Distal subtotal gastrektomi ve antrektomi yapılan 17 olgunun 7'sinde (%41,1) gastrin supresyonu nedeniyle cerrahi sonrası izlemde regresif değişiklikler gözlenmiştir. İki (%11,7) olguda cerrahi sonrası kontrol biyopside regresyon gözlenmezken, 8 (%47) olgunun klinik takibine ulaşılamamıştır.

Endoskopik biyopside G1 NET tanısı ile total gastrektomi yapılan 11 olgudan 8'inde (%72,7) tümör evresi T1N0M0, 1'inde (%9) T2N0M0 olup 2 (%18,1) olguda rezidü tümör saptanmamıştır. Total gastrektomi materyalinde rezidü tümör saptanmayan olgulardan birinde lenf nodunda nöroendokrin tümör metastazı izlenmiştir (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. A) Total gastrektomi materyalinde mikronodüler hiperplazi (HE, 400x)
B) Lenf nodunda nöroendokrin tümör metastazı (HE, 200x)

Histopatolojik olarak tekrar değerlendirilen 58 olgunun 33'ü (%56) kadın, 25'i (%44) erkektir (K/E : 1,32). Yaşları 27 ile 94 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 54,3'tür.

30 (%51,7) olguya total gastrektomi, 22 (%37,9) olguya distal subtotal gastrektomi, 4 (%6,8) olguya antrektomi, 1 (%1,8) olguya distal özafagektomi ve proksimal gastrektomi işlemi uygulanmıştır. Bir olguda yapılan işlem bilgisine ulaşılamamıştır.

Olguların 50'si (%86) rezeksiyon materyalinde nöroendokrin tümör tanısı alırken, 8'inde (%14) rezidü tümör saptanmamıştır. Rezidü tümör saptanmayan 8 olgunun 3'üne (%37,5) total gastrektomi, 3'üne (%37,5) distal subtotal gastrektomi ve 2'sine (%25) antrektomi işlemi uygulanmıştır.

Olgular 2010 WHO sınıflamasına göre derecelendirildiğinde; nöroendokrin tümör tanısı alan 50 olgunun 30'u (%60) G1, 10'u (%20) G2, 10'u (%20) G3'tür.

Nöroendokrin tümör tanısı alan 50 olguda; tümörün odak sayısına bakıldığında 27 (%54) olgu tek odak, 7 (%14) olgu iki odak, 16 (%32) olgu çok sayıda (>2 odak) odak halinde gelişim göstermiştir.

Tümör lokalizasyonuna bakıldığında tümör, olguların 27'sinde (%54) korpusta, 5'inde (%10) antrumda, 2'sinde (%4) fundusta ve 3'ünde (%6) kardiada yerleşmiştir. Odak sayısı birden fazla olan 7 olguda fundus + korpus, 1 olguda kardial + fundus, 4 olguda kardial + korpus, 1 olguda kardial + fundus + korpus bölgelerinde tümör yerleşimi gözlenmiştir.

Mide mukozasındaki diğer patolojilere bakıldığında 42 (%84) olguda çevre mide mukozasında kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi mevcuttur. Sekiz olguda çevre mukozada yalnızca kronik gastrit ile uyumlu değişiklikler gözlenmiştir.

Klinikopatolojik sınıflandırmaya göre 31 (%62) olgu Tip I NET; 19 (%38) olgu Tip III NET grubunda yer almaktadır. Tip II ve Tip IV NET grubuna giren olgu mevcut değildir.

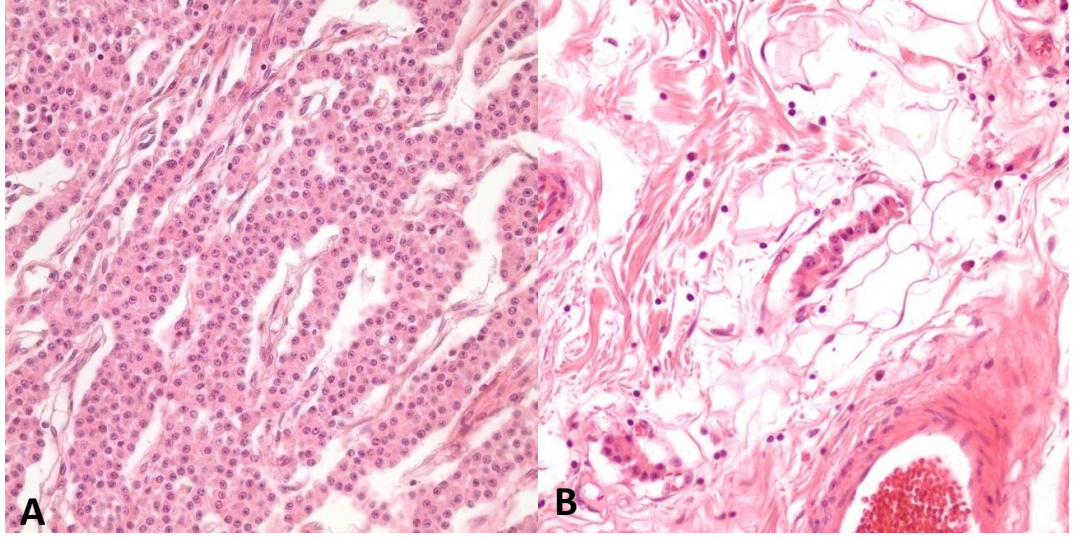
Tip I NET'lerin 16'sına (%51,6) total gastrektomi, 13'üne (%41,9) distal subtotal gastrektomi, 1'ine antrektomi, 1'ine proksimal gastrektomi yapılmıştır. 31 olgunun 29'u (%93,5) "Grade" 1; 2'si (%6,5) "Grade"2'dir. Olguların 3'ünde (%9,6) lenf nodu metastazı, 1'inde (%3,2) uzak organ metastazı izlenmiştir.

Tip III NET'lerin 11'ine (%57,8) total gastrektomi, 7'sine (%36,8) distal subtotal gastrektomi yapılmıştır. Olguların birinde yapılan işlem bilgisine ulaşılamamıştır. 19 olgunun 1'i (%5,2) "Grade" 1; 8'i (%42,1) "Grade" 2; 10'u

(%52,6) “Grade” 3’tür. Olguların 10’unda (%52,6) lenf nodu metastazı; 6’sında (%31,5) uzak organ metastazı gözlenmiştir.

Rezeksiyon materyalinde “Grade” 1 nöroendokrin tümör tanısı alan 30 olgu mevcuttur. Otuz olgunun 21’i (%70) kadın, 9’u (%30) erkek olup “Grade” 1 NET kadınlarda daha sık olarak izlenmektedir (kadın/erkek oranı: 2,3). Tanı anındaki yaş ortalaması 49,7’dir (27-72). Tümör 10 (%33) olguda tek odak, 5 (%17) olguda iki odak, 15 (%50) olguda multipl (> 2) odak şeklinde gelişim göstermiştir. Tümör 30 olgunun 18’inde (%60) korpusta, 5’inde (%16) korpus+fundusta, 2’sinde (%6) fundusta, 2’sinde (%6) korpus+kardiada, 1’inde (%3) kardial+fundusta, 1’inde (%3) kardiada, 1’inde (%3) antrumda lokalizedir. Otuz olgunun 28’inde çevre mukozada kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi ile uyumlu değişiklikler izlenmiştir. Tümörlerde belirgin bir histolojik patern hakimiyeti dikkati çekmemiştir. Olguların hiçbirinde tümör nekrozu saptanmamıştır.

İki (%6,6) olguda lenfovasküler invazyon izlenmiş olup lenf nodu metastazı saptanmamıştır (Şekil 4.3). Her iki olguya da total gastrektomi yapılmış olup; tümör bu olguların birinde en büyüğü 5 mm çapta 3 odak, diğerinde en büyüğü 6 mm çapta 2 odak şeklinde submukozal yerleşim göstermektedir.



Şekil 4.3. A) “Grade” 1 NET (HE, 200x) B) Submukozada lenfovasküler invazyon (HE, 400x)

G1 NET'lerin “AJCC/UICC TNM”, 7. baskıya göre evrelemesine bakarsak 30 olgunun 22'si (%73) T1N0; 4'ü (%13) T2N0 evresindedir. Bir olgu T1N1; bir olgu T2N1; bir olgu T3N1 ve bir olgu T4N1M1 evresine sahiptir.

Tablo 4.3. “Grade” 1 NET’lerin histopatolojik özellikleri

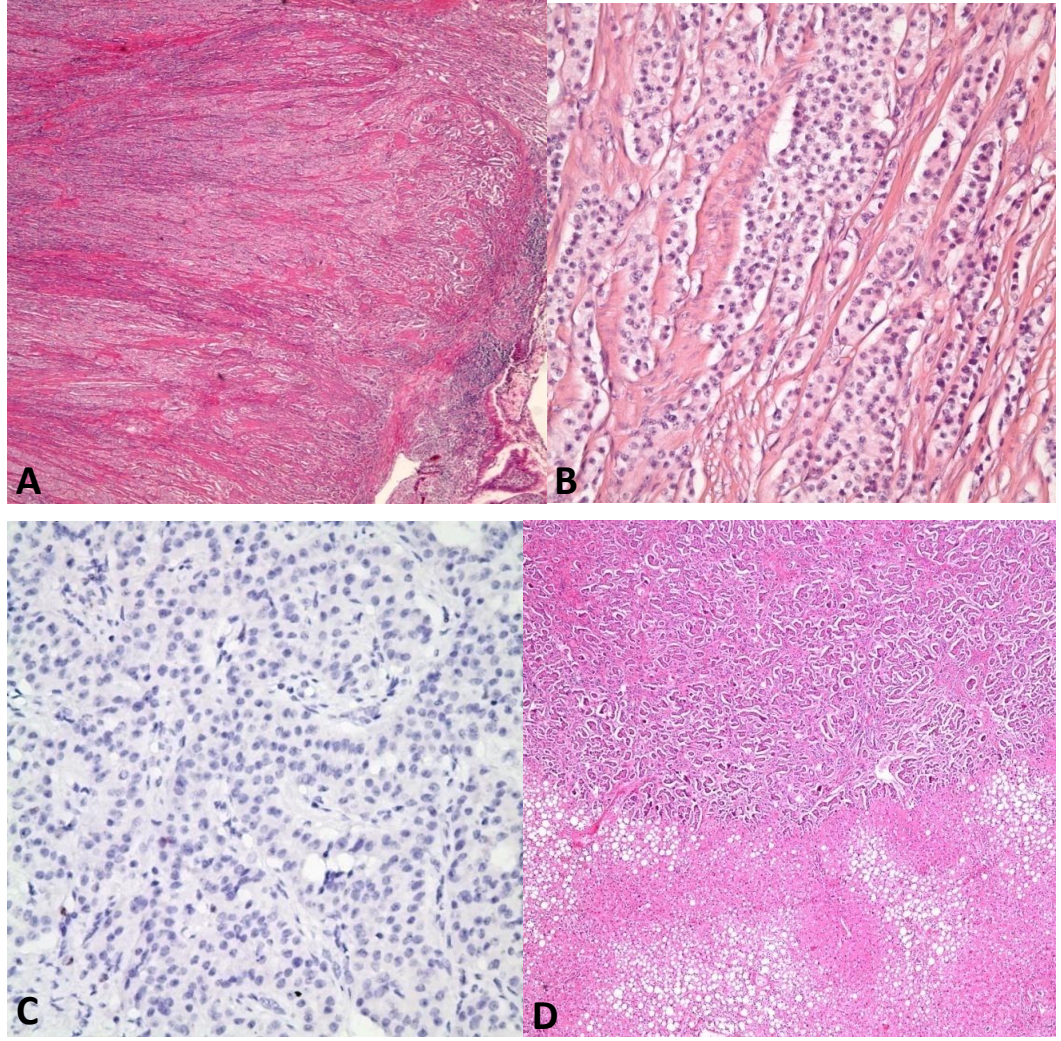
No	Yaş	Cinsiyet	İşlem	Bölge	Odak sayısı	Boyut	Çevre mukoza	Patern	İnvazyon	Evre
1	72	K	TG	Fundus	Multipl	Eb 5 mm	KAG+IM	T	SM	T1N0
2	53	K	TG	Fundus	Tek	5 mm	KAG+IM	S+T	İM	T1N0
3	70	K	DSG	Fundus+korpus	Multipl	Eb 3 mm	KAG+IM	S+G	İM	T1N0
4	40	E	DSG	Fundus+korpus	Tek	3 mm	KAG+IM	S+T	İM	T1N0
5	58	E	TG	Fundus+korpus	Tek	6 mm	KAG+IM	G	SM	T1N0
6	27	K	TG	Kardia	Multipl	Eb 3 mm	KAG+IM	G	SM	T1N0
7	28	E	TG	Kardia+fundus	Multipl	Eb 0,8 mm	KAG+IM	G+S	İM	T1N0
8	50	K	TG	Kardia+korpus	Multipl	Eb 2 mm	KAG+IM	S	İM	T1N0
9	32	K	A	Korpus	Tek	4 mm	KAG+IM	G	SM	T1N0
10	44	E	DSG	Korpus	2 odak	Eb 3 mm	KAG+IM	S	İM	T1N0
11	54	K	DSG	Korpus	Tek	1,5 mm	KAG+IM	S	İM	T1N0
12	53	K	DSG	Korpus	Multipl	Eb 3 mm	KAG+IM	G+S	İM	T1N0
13	36	K	DSG	Korpus	Multipl	Eb 4 mm	KAG+IM	S+G+T	SM	T1N0
14	65	E	DSG	Korpus	Tek	8 mm	KAG+IM	G	İM	T1N0
15	63	K	DSG	Korpus	Tek	1 cm	KG	S+T	SM	T1N0
16	54	K	TG	Korpus	Multipl	Eb 0,8 mm	KAG+IM	S	İM	T1N0
17	37	K	TG	Korpus	Multipl	Eb 5 mm	KAG+IM	T	SM	T1N0
18	52	K	TG	Korpus	Tek	1 mm	KAG+IM	G	İM	T1N0
19	42	K	TG	Korpus	Multipl	Eb 1 mm	KAG+IM	S+T	İM	T1N0
20	40	K	TG	Korpus	Multipl	Eb 1 cm	KAG+IM	G	SM	T1N0
21	65	E	DSG	Korpus	Tek	8 mm	KAG+IM	S	İM	T1N0
22	34	K	TG	Korpus+fundus	2 odak	Eb 6 mm	KAG+IM	G+T	SM	T1N0
23	38	E	DSG	Korpus	2 odak	Eb 8mm	KAG+IM	S	MP	T2N0
24	50	K	DSG	Korpus	2 odak	Eb 2,5 cm	KAG+IM	S+G	SM	T2N0
25	36	E	TG	Korpus	Multipl	Eb 2,8 cm	KAG+IM	S+G	SM	T2N0
26	56	K	TG	Kardia+korpus	Multipl	Eb 1,5 cm	KAG+IM	T	MP	T2N0
27	65	K	DSG	Korpus	Multipl	Eb 8 mm	KAG+IM	S+T+G	SM	T1N1
28	70	K	DSG	Korpus	Multipl	Eb 1,5 cm	Normal	S	SM	T2N1
29	59	E	DSG	Antrum	Tek	3,5 cm	KAG+IM	S	SS	T3N1
30	49	K	TG	Fundus+korpus	2 odak	Eb 3,5 cm	KAG+IM	G+T	S	T4N1M1

K: Kadın, E: Erkek; DSG: Distal subtotal gastrektomi, TG: Total gastrektomi; KAG+IM: Kronik atrofik gastrit-intestinal metaplazi, S: solid patern, T: trabeküler patern, G: glandüler patern; SM: submukoza, MP: muskularis propria, SS: subseroza, S: seroza.

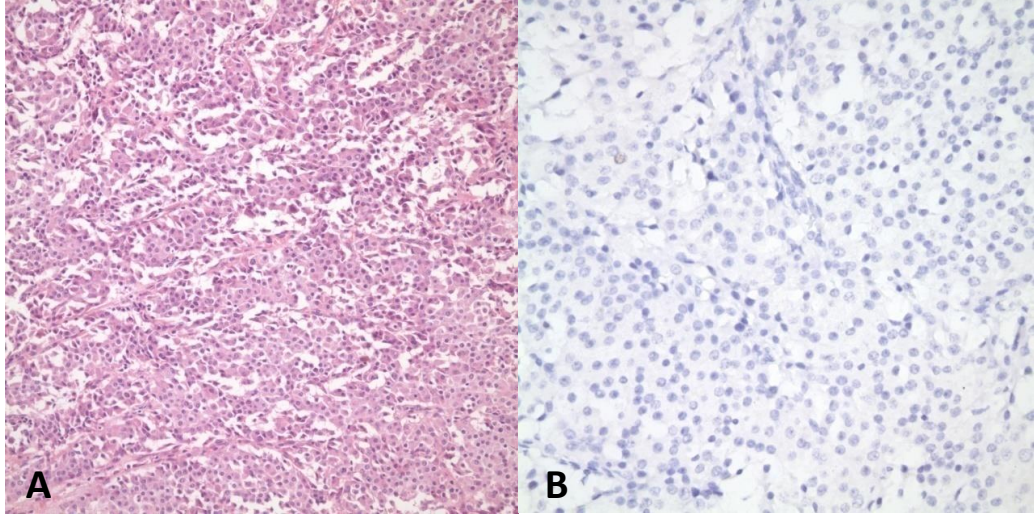
Lenf nodu metastazı gösteren “Grade” 1 NET’ler histopatolojik olarak değerlendirildiğinde 4 olgunun 3’ünde tümörün 1 cm’den büyük olduğu dikkati çekmiştir. Olgulardan biri antrumda tek odak olarak gelişim göstermiştir.

T2N0 evresine sahip dört olgunun ikisi muskularis propriaya invazedir. Üç olgunun 1 cm’den büyük olduğu görülmüştür.

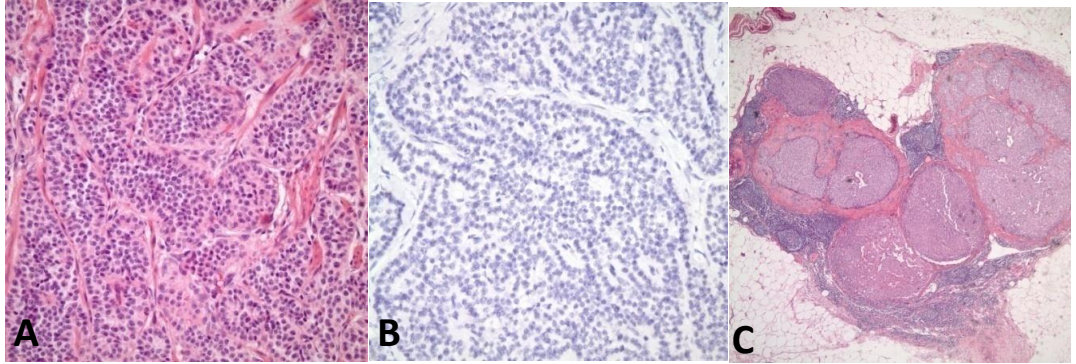
Lenf nodu metastazı göstermeyen intramukozal (Evre 1) “Grade”1 NET’ler ile ileri evre “Grade” 1 NET’ler karşılaştırıldığında, tümör lokalizasyonu, odak sayısı, histolojik patern ve çevre mukozal değişiklikler açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. T1N0 evresiyle giden 22 olgunun tümünde tümör boyutu 1 cm ve altında iken daha yüksek evreyle seyreden 8 olgudan 6’sında (%75) tümör boyutu 1 cm’den büyüktür.



Şekil 4.4. T4N1M1 evresine sahip 3,5 cm çapta “Grade” 1 NET A)Tümörün serozaya invazyonu(HE, 40x) B)Mitotik aktivite göstermeyen “Grade” 1 NET (HE, 200x), C) Ki-67 proliferasyon indeksi <%1 (Ki-67, 400x), D) Karaciğer metastazı (HE, 40x)



Şekil 4.5. T3N1 evresine sahip 3,5 cm çapta “Grade” 1 NET A) Hücre kordonları yapan monoton hücrelerin oluşturduğu nöroendokrin tümör (HE, 200x) B) Ki-67 proliferasyon indeksi <%1 (Ki-67, 400x). **T3B0**



Şekil 4.6. T2N1 evresine sahip 1,5 cm çaplı “Grade” 1 NET A) Hücre adaları yapan monoton hücrelerin oluşturduğu “Grade” 1 nöroendokrin tümör (HE, 200x) B) Ki-67 proliferasyon indeksi <%1 (Ki-67, 200x), C) Lenf nodu metastazı (HE, 40x).

“Grade” 2 nöroendokrin tümör tanısı alan 10 olgu mevcuttur. On olgunun 3’ü (%30) kadın, 7’si (%70) erkek olup yaş ortalaması 62,8’dir (42-94). 7 olguya total gastrektomi, 2 olguya distal subtotal gastrektomi, 1 olguya distal özefajektomi + proksimal gastrektomi uygulanmıştır. Tümör 6 olguda

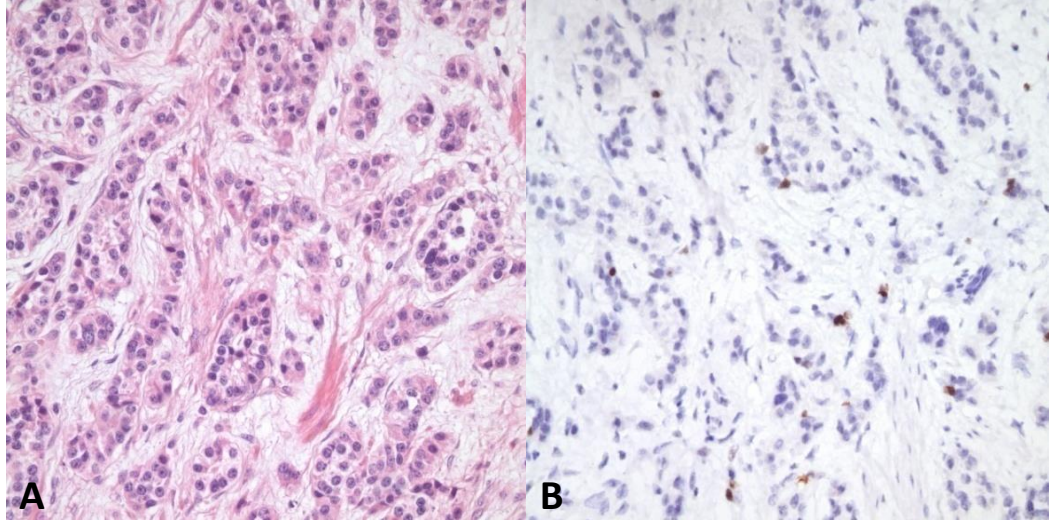
korpusa, 2 olguda korpus+kardiada, 1 olguda korpus+fundusta, 1 olguda antrumda yerleşim göstermiştir. Tümör 7 olguda tek odak, 2 olguda iki odak, 1 olguda multipl (> 2) odak olarak gelişim göstermiştir. İki odak halinde izlenen tümörlerden birinde odaklardan biri "Grade" 2 iken diğeri "Grade" 1'dir. Tümörlerde histopatolojik olarak solid patern hakimdir.

Çevre mide mukozasına bakıldığında 6 olguda kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi, 4 olguda yalnızca kronik gastrit ile uyumlu değişiklikler izlenmiştir. Bir olguda tümör nekrozu, altı olguda lenfovasküler invazyon mevcuttur. 5 olguda lenf nodu metastazı, 3 olguda uzak metastaz gözlenmiştir.

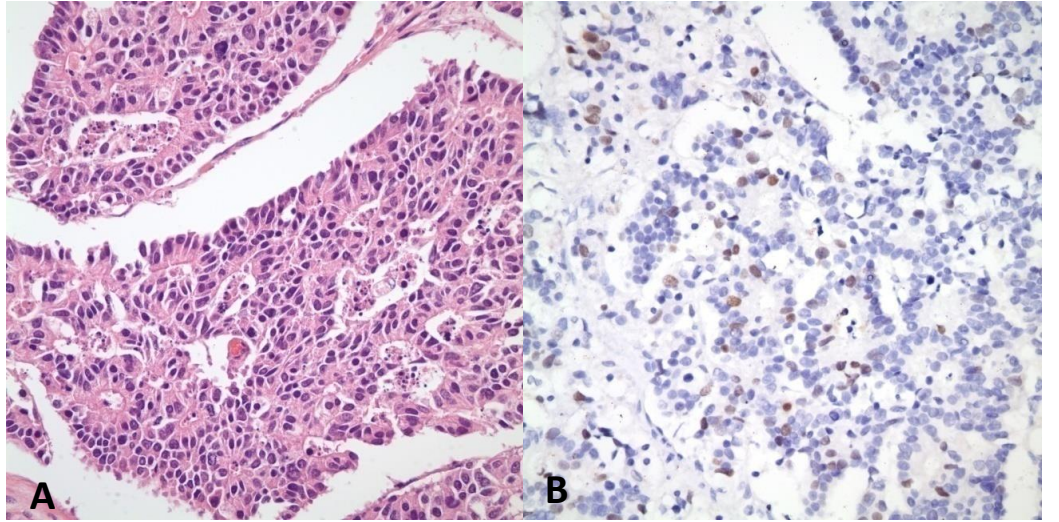
Tablo 4.4. "Grade" 2 NET'lerin histopatolojik özellikleri

No	Yaş	Cinsiyet	İşlem	Bölge	Odak sayısı	Boyut	Çevre mukoza	Patern	İnvazyon	Evre
1	94	E	DSG	Korpus	Tek	6 mm	Kr.gastrit	G	SM	T1N0
2	51	K	TG	Korpus	Tek	1 cm	KAG+IM	G+T	SM	T1N0
3	42	E	TG	Antrum	2 odak	Eb 9 mm	KAG+IM	G+T	SM	T1Nx
4	80	K	PG	Korpus+Fundus	Multipl	Eb 2 cm	KAG+IM	S+T	SM	T2N0
5	66	E	TG	Kardia+Korpus	Tek	4,5 cm	KAG+IM	S+T+G	SS	T3N0
6	62	E	TG	Kardia+Korpus	Tek	12 cm	KAG+IM	S	SS	T3N1
7	51	K	TG	Korpus	2 odak	Eb 7 cm	Kr.gastrit	S+T+G	SS	T3N1
8	67	E	TG	Korpus	Tek	5 cm	Kr.gastrit	S+T+G	SS	T3N1M1
9	43	E	DSG	Korpus	Tek	4 cm	Kr.gastrit	S	SS	T3N1M1
10	72	E	TG	Korpus	Tek	6 cm	KAG+IM	S+G	S	T4N1M1

K: Kadın, E: Erkek; DSG: Distal subtotal gastrektomi, TG: Total gastrektomi; KAG+IM: Kronik atrofik gastrit+intestinal metaplazi, S: solid patern, T: trabeküler patern, G: glandüler patern, SM: submukoza, MP: muskularis propria, SS: subseroza, S: seroza



Şekil 4.7. T1N0 evresine sahip “Grade” 2 NET A) Solid adalar yapan NET (HE, 400x) B) Ki-67 proliferasyon indeksi %3 (Ki-67, 400x),



Şekil 4.8. T3N1M1 evresine sahip “Grade” 2 NET A) Glandüler patern gösteren NET (HE, 400x) B) Ki-67 proliferasyon indeksi %16 (Ki-67, 400x).

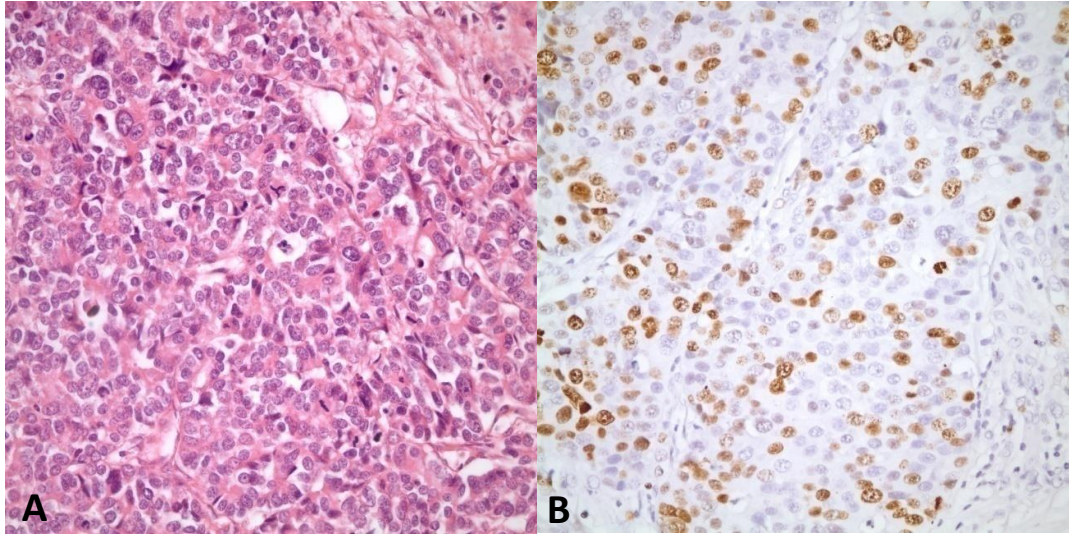
“Grade” 3 nöroendokrin karsinom tanısı alan 10 olgu mevcuttur. On olgunun 4’ü (%40) kadın, 6’sı (%60) erkek olup yaş ortalaması 62,8’dir (51-80). 5 olguya total gastrektomi, 4 olguya distal subtotal gastrektomi uygulanmıştır. Bir olguda yapılan işlem bilgisine ulaşamadık. Tümör

olguların tümünde tek odak olarak gelişim göstermiştir. Tümör 2 olguda korpusta, 2 olguda kardiada, 4 olguda antrumda, 1 olguda korpus+fundusta, 1 olguda kardial+fundus+korpusta yerleşim göstermiştir. Çevre mide mukozasına baktığımızda 8 olguda kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi ile uyumlu değişiklikler izlenmiştir. Olguların dördünde yalnızca solid patern görülmüştür. Beş olguda ise solid patern hakim olup yanı sıra diğer histolojik paternler de mevcuttur. Dokuz olguda tümör nekrozu, sekiz olguda lenfovasküler invazyon gözlenmiştir. Dört olguda lenf nodu metastazı, üç olguda uzak metastaz mevcuttur.

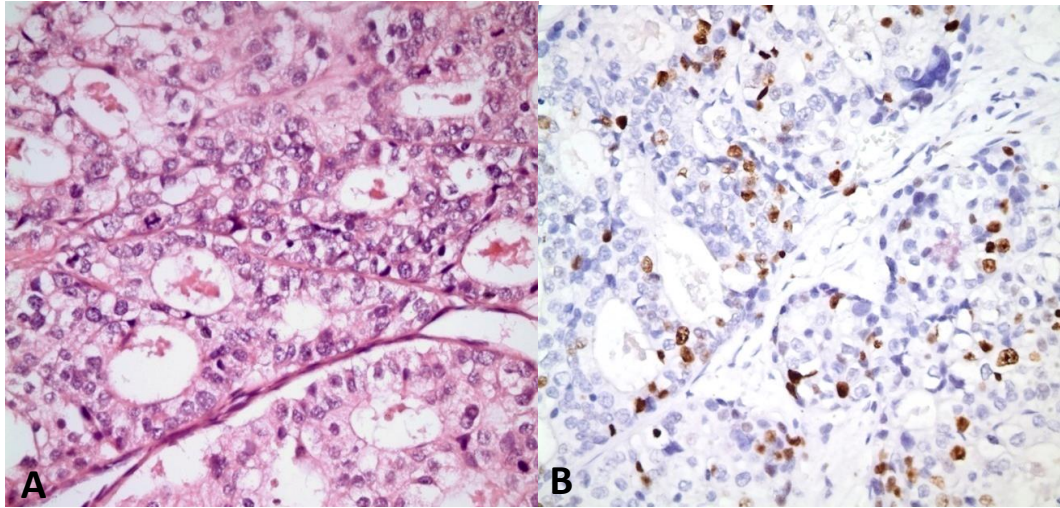
Tablo 4.5. “Grade” 3 NEC’lerin histopatolojik özellikleri

	Yaş	Cinsiyet	İşlem	Bölge	Odak sayısı	Boyut	Çevre mukoza	Patern	invazyon	Evre
1	80	K	DSG	Antrum	Tek	10 cm	KAG+IM	S+G	SS	T3N0
2	67	K	DSG	Antrum	Tek	6 cm	KAG+IM	S+T+G	SS	T3N0
3	72	E	DSG	Antrum	Tek	3,5cm	KAG+IM	G	SS	T3N0M1
4	57	K	TG	Kardia	Tek	5,5 cm	KAG+IM	S	SS	T3N0M1
5	62	E	DSG	Antrum	Tek	4,5 cm	KAG+IM	S	SS	T3N1
6	53	K	TG	Kardia	Tek	8 cm	Normal	S	SS	T3N1
7	55	E	TG	Korpus	Tek	6,5 cm	KAG+IM	S+T	SS	T3N1
8	51	E	TG	Fundus+Korpus	Tek	10 cm	KAG+IM	S+T	SS	T3N1M1
9	63	E	?	Korpus	Tek	?	Normal	S	SS	T3Nx
10	68	E	TG	Kardia+Fundus+Korpus	Tek	11 cm	KAG+IM	S+T+G	S	T4N0

K: Kadın, E: Erkek; DSG: Distal subtotal gastrektomi, TG: Total gastrektomi; KAG+IM: Kronik atrofik gastrit+intestinal metaplazi, S: solid patern, T: trabeküler patern, G: glandüler patern, SM: submukoza, MP: muskularis propria, SS: subseroza, S: seroza



Şekil 4.9. T3N1M1 evresine sahip “Grade” 3 NEC A) Solid patern gösteren NEC (HE, 400x) B) Ki-67 proliferasyon indeksi >%20 (Ki-67, 400x),



Şekil 4.10. T3N0M1 evresine sahip “Grade” 3 NEC A) Glandüler patern gösteren NEC (HE, 400x) B) Ki-67 proliferasyon indeksi >%20 (Ki-67, 400x).

2010 WHO sınıflamasına göre tümör derecesi ile TNM evresi ve parametreleri karşılaştırıldığında “Grade” 1 tümörlerin %86,6’sı düşük evreli (evre 1 + 2) iken; “Grade” 2 tümörlerin %50’si; “Grade” 3 tümörlerin ise %30’u düşük evrelidir. “Grade” 1 NET’lerde de lenf nodu metastazı ve uzak metastaz

görülebilmekle birlikte bu oran “Grade” 2 NET ve “Grade” 3 NEC’lerde daha yüksektir. Olgu sayılarının tümör derecesi ve TNM parametrelerine göre dağılımı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Bkz:Tablo 4.8).

Tablo 4.6. 2010 WHO’ya göre nöroendokrin tümörlerin derecesi ile AJCC evrelemesine göre T, N, M parametrelerinin karşılaştırılması

	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Toplam
G1	22	4	3	1	30
G2	3	2	2	3	10
G3	-	3	4	3	10

	T1	T2	T3	T4	Toplam
G1	23	5	1	1	30
G2	3	1	5	1	10
G3	-	-	9	1	10

	Nx	N0	N1	Toplam
G1	-	26	4	30
G2	1	4	5	10
G3	1	5	4	10

	M0	M1	Toplam
G1	29	1	30
G2	8	2	10
G3	7	3	10

NET derecesi ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiye bakıldığında G1 NET'lerin %13,3'ünde, G2 NET'lerin %50'sinde, G3 NEC'lerin %40'ında lenf nodu metastazı saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.9).

Tablo 4.7. Tümör derecesi ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki

Crosstab

			N			Total
			N0	N1	Nx	
Grade1	G1	Count % within Grade1	26 86,7%	4 13,3%	0 0,0%	30 100,0%
	G2	Count % within Grade1	4 40,0%	5 50,0%	1 10,0%	10 100,0%
	G3	Count % within Grade1	5 50,0%	4 40,0%	1 10,0%	10 100,0%
Total		Count % within Grade1	35 70,0%	13 26,0%	2 4,0%	50 100,0%

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	10,868 ^a	4	,028	,026
Likelihood Ratio	11,572	4	,021	,022
Fisher's Exact Test	11,505			,007
N of Valid Cases	50			

a. 5 cells (55,6%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,40.

NET derecesi ile uzak organ metastazı arasındaki ilişkiye bakıldığında G1 NET'lerin %3,3'ünde, G2 NET'lerin %30'unda, G3 NEC'lerin %30'unda uzak organ metastazı saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.10). Tümör derecesi ile lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı arasındaki ilişki anlamlıdır.

Tablo 4.8. Tümör derecesi ile uzak organ metastazı arasındaki ilişki

			M		Total
			M0	M1	
Grade1	G1	Count	29	1	30
		% within Grade1	96,7%	3,3%	100,0%
	G2	Count	7	3	10
		% within Grade1	70,0%	30,0%	100,0%
	G3	Count	7	3	10
		% within Grade1	70,0%	30,0%	100,0%
Total	Count	43	7	50	
	% within Grade1	86,0%	14,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	7,087 ^a	2	,029	,050
Likelihood Ratio	7,293	2	,026	,052
Fisher's Exact Test	7,350			,015
N of Valid Cases	50			

a. 3 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,40.

Çalışmamızda incelenen olguların klinik takiplerine baktığımızda, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde opere olan 17 hastadan 6'sının (%35) vefat ettiği öğrenilmiş; ancak bu olguların ölüm nedenlerinin bilgisine ulaşılamamıştır. Rezeksiyon materyalinde bu olgulardan 3'ü G2 NET, 3'ü ise G3 NEC tanısı almıştır. Olgulardan biri malign epitelyal tümör tanısı ile distal subtotal gastrektomi, biri az diferansiye adenokarsinom tanısı ile total gastrektomi operasyonu geçirmiştir. Diğer vakalardan üçüne total gastrektomi, birine distal özefajektomi + proksimal gastrektomi uygulanmıştır.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde izlenen 41 olgudan 12'si 2014-2015 yıllarında opere olmuştur, kısa süreli takiplerinde hastaların sağ olduğu bilgisine ulaşılmıştır. Diğer 29 olgudan 17'sinin klinik takiplerine ulaşılamamıştır. Klinik takiplerine ulaşılan 12 olgunun tümünün sağ olduğu

bilgisi mevcuttur. Olgulardan birinde operasyona ikincil komplikasyonlar gelişmiştir. Olguların hiçbirinde rekürrens ya da metastaz saptanmamıştır. Bu olguların 11'i G1 NET, 1'i G3 NEC tanısı ile takip edilmektedir.

5. TARTIŞMA

Gastrik nöroendokrin tümörler; nöral ve endokrin sisteme ait morfolojik ve fizyolojik özellikler gösteren nöroendokrin hücrelerin oluşturduğu küçük ve heterojen bir tümör grubunu temsil etmektedir (51). Gastrik nöroendokrin tümörlerin GEP-NET'ler içindeki yüzdesi %5-14,6'dır (52). Ancak son 50 yılda İngiltere ve Amerika'nın verilerine göre gastrik NET insidansında 6-10 kat artış izlenmiştir (27, 53, 54). Bizim çalışmamızda da nöroendokrin hiperplazi ve tümör vakalarının sayısında her geçen yıl artış izlenmiştir. Nöroendokrin tümör olgularının %54,2'si son 5 yılda, hiperplazi olgularının %70'i ise son 3 yılda tanı almıştır. Bu artışın esas olarak endoskopik uygulamaların sıklığı ve duyarlılığındaki artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir (55). Özellikle hiperplazi tanısında son 3 yıldaki dramatik artışta patologların bu konudaki farkındalığının artması yanında immünohistokimyasal yöntemlerin rutinde yaygın olarak kullanılması da etkili olabilir. Aynı zamanda hasta kayıt ve takip sistemlerinin gelişiyor olması da retrospektif olarak vakalara ulaşma oranını artırmaktadır. Bununla birlikte proton pompa inhibitörlerinin yaygın kullanımının etyopatogeneizde neden olduğu asit supresyonu ve hipergastrineminin tümör gelişme sıklığını artırdığı da bilinmektedir (56). Bizim çalışmamızda hastaların ilaç kullanma bilgisine ulaşamadığından etyopatogeneiz konusunda bu açıdan daha ileri yorum yapılamamıştır.

Mide NET'lerinin insidansındaki artış bu tümörlerin önemini artırmaktadır. Mide NET'leri çok farklı davranış gösterebilen heterojen bir tümör grubudur ve endoskopik takipten, tümör rezeksiyonuna kadar uzanan farklı tedavi yöntemleri önerilmektedir. Bu nedenle olgunun doğru yönlendirilmesinde histopatolojik ve klinik parametrelerin net olarak ortaya konması önem taşımaktadır. Bu amaçla NET'ler WHO 2010'da yeniden sınıflandırılmıştır. Tedavi prensipleri ise klinikopatolojik sınıflandırmaya göre oluşturulmuştur. Çalışmamızda her iki sınıflandırma da prognoz, klinik ve

histopatolojik özellikler açısından karşılaştırmalı olarak yeniden değerlendirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda Tip I gastrik NET'ler için endoskopik takip veya rezeksiyon önerilmektedir (57-59). Çalışmamızda klinik sınıflandırmada Tip I gruba giren nöroendokrin hiperplazi ve "Grade" 1 NET tanılı 30 olgu endoskopik biyopsilerle takip edilmiştir. Endoskopik takibi bulunan 30 olgunun 29'unda (%96,6) tümör progresyonu gözlenmemiştir. Progresyon gösteren bir olgunun da takip şeması değiştirilmemiştir. Bu oran özellikle küçük çaplı Tip I NET'lerin takibinde endoskopinin güvenli yol olduğunu göstermektedir. Bu takibin 6 ay-1 yıllık aralıklarla yapılması önerilmektedir.

Buna rağmen çalışmamızda 31 adet Tip I NET vakasına cerrahi rezeksiyon uygulanmıştır. 31 vakanın 16'sına (%51,6) total gastrektomi, 13'üne (%41,9) distal subtotal gastrektomi, 1'ine antrektomi, 1'ine distal özefajektomi+proksimal gastrektomi yapılmıştır. Cerrahi öncesi endoskopik biyopsi materyaline ulaşılan distal subtotal gastrektomi veya antrektomi yapılmış 13 olgunun 7'sinin (%54) cerrahi sonrası izleminde tümör saptanmamıştır. Tip I gastrik NET'lerde kronik atrofik gastrite ikincil artan gastrin seviyesi antrektomi ve distal subtotal gastrektomi ile azalarak ECL hücreleri üzerindeki uyarının ortadan kalkmasını ve ECL hücre tümörlerinin gerilemesini sağlamaktadır (60).

Cerrahiye giden bu 31 olgunun %9,6'sında lenf nodu metastazı saptanmıştır. Benzer şekilde literatürde Spampatti ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada Tip I NET'lerin genellikle benign seyretmekle birlikte malign potansiyeli olabileceği belirtilmiştir. İnceledikleri 724 Tip I gastrik nöroendokrin tümör olgusunun 3'ünde tümör metastazına bağlı ölüm bildirilmiştir (4). Borch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 51 Tip I NET hastasının 4'ünde (3 lenf nodu metastazı, 1 karaciğer metastazı) metastaz izlenmiştir (59).

Tip I NET grubunda incelenen 31 olgunun 29 (%93,5)'u "Grade" 1, 2 (%6,5)'si "Grade" 2 NET'dir. İki "Grade" 2 olgusu klinikopatolojik sınıflandırmada Tip I NET grubunda yer almaktadır. Bu olgularda lenf nodu

metastazı ya da uzak organ metastazı izlenmemiştir. Dolayısıyla “Grade”i düşük de olsa Tip I NET’lerin 1/10 oranında lenf nodu metastaz potansiyelinin mevcut olduğu anlaşılmaktadır. Bu durum bize “Grade” dışında başka faktörlerin de metastatik potansiyeli belirlemede gerekli olduğunu düşündürmektedir. Bu açıdan yola çıktığımızda bizim vakalarımızdan Tip I NET olan ve metastaz yapan 3 olgunun 2’sinde tümör çapının 1 cm’nin üzerinde olduğu dikkati çekmiştir. Bir olgu 0,8 cm çapta olmasına rağmen bu olguda da tümör submukozaya invaze olmuştur. Endoskopik takip prosedüründe tümör çapı ve muskularis mukoza ya da submukoza invazyonu dikkat edilmesi gereken faktörlerdir. Tümör lokalizasyonu, odak sayısı, histolojik paterni ve çevre mukozal değişiklikler ile tümörün metastaz yapması arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Thomas ve ark.’nın yaptığı çalışmada benzer şekilde 104 karsinoid tümör (G1-NET) araştırılmış, hipergastrinemi ve pernisiyöz anemi ile ilişkili 2 cm’den küçük tümörlerin iyi gidişli olduğu bildirilmiştir (61). Borch ve ark.’nın yaptığı çok merkezli çalışmada 51 Tip I gastrik NET vakası incelenmiş; tümör çapı ve invazyon derinliği ile tümörün metastaz yapma durumu arasında bulunan pozitif ilişki, odak sayısı ile metastaz durumu arasında bulunamamıştır (62). Grozinsky-Glasberg ve ark.’nın yaptığı çalışmada 1 cm’nin üzerindeki tümör çapı ile metastatik yayılım arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır; ancak metastatik yayılımı öngörececek radyolojik parametre, odak sayısı ya da somatostatin reseptör sintigrafisinde spesifik bir tutulum paterni saptanmadığı bildirilmiştir (63). Literatürde ve bizim çalışmamızda odak sayısı ile prognoz arasında bir ilişki gösterilmemekle beraber multipl tümör odağı olan olgularda endoskopik rezeksiyon güçleştiğinden bu olgularda antrektomi önerilmektedir.

Aynı zamanda evre 1 Tip I NET’lerde yaş ortalaması 48,3 iken ileri evre tümörlerde yaş ortalaması 55,5’e kadar çıkmaktadır. Metastatik olguların yaş ortalamasının ise 61,3’e kadar ulaştığı; metastatik olan ve olmayan olgular arasında yaklaşık 13 yaş fark olduğu dikkati çekmiştir. Tip I NET’lerden metastaz yapanların yaş ortalamasının 60 civarında olması hasta yaşı

faktörünün de özellikle tedavi stratejisi belirlemede etkili olduğunu düşündürmektedir.

Klinikopatolojik sınıflandırmada Tip III NET'lere baktığımızda, "Grade" 3 olguların tümü ve "Grade" 2 tümörlerin büyük kısmı bu grupta yer almaktadır. Klinik sınıflandırmada Tip III kategoride bulunan NET'lerin %52,6 oranında G3 olduğu, %42,2'sinin G2 olduğu ve %5,2'sinin G1 olduğu görülmektedir. Bu grupta tek bir G1 olgu olmasına rağmen onun da lenf nodu metastazı yaptığı izlenmiştir. Bu da Tip III tümörlerin "Grade"den bağımsız olarak cerrahi endikasyon taşıdığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda Tip I gastrik NET'lerin cinsiyet dağılımı Kadın:Erkek = 2,3:1 olarak bulunmuştur. Literatürde de benzer şekilde Tip I NET'lerin kadınlarda erkeklerden yüksek olduğu belirtilmektedir. Bu durum cinsiyet bağımlı farklılıklar, çevresel risk faktörlerine maruziyet oranı, genetik faktörler ya da cinsiyet hormonlarının tümöre özgün biyolojik etkilerine bağlanabilir (53). Aynı zamanda Tip I gastrik NET etyolojisinde rol oynayan otoimmün atrofik gastritin kadınlarda daha sık görülmesi tümör gelişme riskini artırmaktadır.

Tip III NET'lerde kadın:erkek oranı Tip I NET'lerin tersine dönmektedir ve cinsiyet dağılımı kadın:erkek =1:2,16 şeklindedir. Erkek cinsiyetin agresif formlarda yüksek olması bunun olumsuz prognostik bir işaret olabileceğini göstermektedir.

Rezeksiyon materyalinde "Grade" 1 NET'lerin %96,6'sı klinik sınıflandırmada Tip I NET grubunda yer almış olup %73,3'ü evre 1 olarak kabul edilmiştir. "Grade" 1 NET'lerin ortalama tümör çapı 0,87 cm'dir (<1 cm). "Grade" 3 NET olgularının ise tümü klinikopatolojik sınıflandırmada Tip III NET kabul edilmiş olup olguların tümünün evre 2b'den başladığı dikkati çekmiştir. Tüm olgular tek odak şeklindedir ve ortalama tümör çapı 7,2 cm'dir. "Grade" 3 tümörlerin G1 ve G2 tümörlerle kıyaslandığında daha büyük çapta olduğu izlenmektedir. G3 hastaların epidemiyolojik olarak daha yaşlı hastalar olduğu (ort. yaş 62,8) görülmüştür. Bu bulgular ışığında klinikopatolojik

sınıflandırmadan bağımsız olarak G3 olguların tedavi algoritmasındaki yeri radikal cerrahi ve ek tedaviler olarak düşünölmektedir.

“Grade” 2 NET’lerin çap ve hasta yaşlarına bakıldığında yüksek evreli ve metastatik tümörler ile düşük evreli tümörler arasında belirgin çap farkı olduğu dikkati çekmiştir. Evre 1 tümörler 0,8 cm ortalama çapa sahip iken daha ileri evre ve metastatik olanların ortalama çapı 5,8 cm’dir. İleri evreye sahip olgularda en küçük çapın 2 cm olduğu görölmektedir. İstatistiksel açıdan direkt anlamı olmamakla birlikte 1 cm’den büyük G2 tümörler klinik sınıflandırmadan bağımsız olarak daha ileri evreye sahip olarak görölmektedir. Bu da bu olgularda geniş veya radikal cerrahinin endike olduğunu düşöndürmektedir.

WHO 2010 sınıflamasına göre tümör derecelendirmesi mitotik indeks ve Ki-67 proliferasyon indeksine göre yapılmaktadır (64). Ki-67 proliferasyon indeksinin NET davranışını belirlemede etkili olduğu bildirilmiştir (65). Sonrasında gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerin prognozunu ve tedavi prensiplerini belirlemede Ki-67 proliferasyon indeksinin önemi ve güvenilirliği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (66-68). Ki-67 indeksinin doğru değerlendirilmesi ve bu konuda objektif kriterlerin belirlenmesi önem teşkil etmektedir. Mengel ve ark.’nın yaptığı çok merkezli çalışmada 172 laboratuvarıda 30 örnek incelenmiş; gözlemciler arası uyum yüksek bulunurken, laboratuvarlar arasında Ki-67 boyanma şiddeti ve yüzdesinde farklılıklar olduğu görölmüştür. Bu durumun “antigen retrieval” ve boyama tekniklerindeki farklılıklarla ilgili olduğu düşünölmüştür (69). Ki-67 proliferasyon indeksinin belirlenmesinde göz kararı sayımlar yerine, hücre sayımı ve dijital tekniklerle yapılan sayımların daha objektif ve güvenilir olduğu bildirilmiştir (41, 70). Çalışmamızda tümörlerin Ki-67 ile boyanan “high-spot” alanları saptanıp fotoğrafları çekildikten sonra hücre sayımı fotoğraf üzerinden dijital ortamda yapılmıştır. Sayım yaparken glandüler epitel ya da lenfoid hücrelerle iç içe geçmiş nöroendokrin tümörlerde Ki-67 ile reaksiyon veren hücrelerin belirlenmesinde ve proliferasyon indeksinin saptanmasında zorluklar yaşanmıştır. Ayrıca küçük tümör odaklarında yeterli sayıda hücre

bulunmadığından Ki-67 proliferasyon indeksini belirlemek için gerekli kriterler sağlanamamıştır.

Endoskopik biyopsilerde 2010 WHO sınıflamasına göre derece vermek için, mitoz sayımını yapmaya ve Ki-67 proliferasyon indeksini değerlendirmeye yetecek tümör alanı ve hücre sayısı mevcut olmamasına rağmen çalışmamızda endoskopik biyopsi materyalinde verilen tümör dereceleri ile rezeksiyon materyalinde verilen tümör dereceleri birbiriyle uyumlu olarak bulunmuştur. Özellikle "Grade" 3 grupta tanı zorluğu yaşandığı ve endoskopik biyopside bazı nöroendokrin tümörlerin "malign epitelyal tümör" tanısı aldığı görülmüştür.

Goodell ve ark.'nın yaptığı çalışmada Ki-67 proliferasyon indeksi "high spot" alanlarında sayıldığında derecelendirme için %2 eşik değeri saptanmıştır (71). 2010 WHO tümör derecelendirmesinde G1-G2 NET ayrımı için kullanılan bu eşik değer dar kapsamlıdır. Bizim çalışmamızda "Grade" 2 NET tanısı olup düşük evreyle seyreden dört olgunun evreleri T1Nx, T2N0, T1N0, T1N0 olup Ki-67 proliferasyon indeksleri sırasıyla %3, %3, %5 ve %5'tir. Ki-67 proliferasyon indeksi eşik değeri olan %2'ye yaklaştıkça "Grade" 2 tümörlerin klinik evresi düşmektedir. Bunun dışındaki G2 olgular klinik olarak G3 gibi davranma eğilimindedir. Bizim olgularımızda G1-G2 NET ayrımındaki eşik değer %5 olarak bulunmakatdır. Bu nedenle G2 olgularının çok merkezli çalışmalarla, daha büyük bir örneklemede detaylı olarak incelenmesi uygun eşik değerinin saptanması açısından önemlidir."Grade" 2 olguların bir kısmının G1 bir kısmının G3 gibi biyolojik davranış göstermesi bu tümör grubunda kullanılan mitoz ve Ki-67 eşik değerinin gözden geçirilmesi gerektiğini göstermektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Endoskopik biyopside verilen nöroendokrin tümör ve hiperplazi tanılarında son 3 yılda dramatik artış izlenmiştir. Bu durum endoskopik girişimlerin sıklığında artış, klinikopatolojik duyarlılığın artması ve rutin immünohistokimyasal yöntemlerin yaygınlaşmasıyla ilişkilidir. Aynı zamanda proton pompa inhibitörü kullanımının yaygınlaşması gibi çevresel etyolojik faktörlerin etkisi de yadsınamaz.
2. “Grade” 1 NET tanısı ile endoskopik olarak takip edilen olguların %96,6’sında tümör progresyonu gözlenmemiştir. Progrese olan bir tümörde ise tedavi şeması değişmemiştir. Bu da özellikle küçük çaplı “Grade” 1 tümörlerde endoskopik takibin uygun olduğunu göstermektedir.
3. Endoskopik takip, küçük çaplı ve düşük dereceli mide NET’lerde yeterli olmakla birlikte takip prosedüründe yaş, tümör çapı ve muskularis mukoza ya da submukoza invazyonu, algorithmada dikkat edilmesi gereken faktörler olarak ortaya çıkmaktadır.
4. “Grade” 1 NET tanısıyla distal subtotal gastrektomi ve antrektomi yapılan olguların cerrahi sonrası takiplerinde %41,1’inde gastrin supresyonuna bağlı regresif değişiklikler gözlenmiştir. Bu da küçük çaplı Tip I NET’lerde tedavi seçeneği olarak başarılı bir yöntem olduğunu göstermektedir.
5. Endoskopik biyopsilerde tümör derecesi vermek için yeterli tümör alanı bulunmamakla beraber endoskopik biyopsi ve rezeksiyon materyalinde verilen tanı ve tümör derecesi arasında yüksek derecede uyum gözlenmiştir. Endoskopik biyopside tümör derecesi verilmesi uygundur.
6. 2010 WHO sınıflamasında “Grade” 1 ve “Grade” 2 NET ayrımı yapmak için kullanılan mitoz sayısı ve Ki-67 proliferasyon indeksine ait eşik değerler dar kapsamlıdır. 2010 WHO sınıflamasında Ki-67

proliferasyon indeksini kullanmak doğru bir yaklaşım olmakla beraber eşik değerlerin yeniden gözden geçirilmesi ve tedavi prosedürlerinin buna göre yeniden düzenlenmesi uygun olabilir.

7. "Grade" 3 tümörler diğer faktörlerden bağımsız olarak radikal cerrahi ve ek tedaviler için adaydır.
8. Klinikopatolojik sınıflamadaki Tip III NET grubunun tedavi algoritmasında önemi olmakla birlikte bu sınıflamada farklı bir grup olarak yer alan Tip IV NET varlığının rutinde kullanımı sorgulanabilir.
9. Nöroendokrin tümörlerin klinik davranış ve tedavi yöntemleri kendi içinde büyük farklılıklar göstermektedir. Gelecekte hasta takipleri ve gelişen moleküler bilgilerle birlikte nöroendokrin tümör derecelendirme ve evreleme şemalarında yeni düzenlemeler yapılması gerekecektir.

KAYNAKLAR

1. Oberg K, Casanovas O, Castano JP, Chung D, Delle Fave G, Deneffe P, et al. Molecular pathogenesis of neuroendocrine tumors: implications for current and future therapeutic approaches. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013;19(11):2842-9.
2. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*. 2010;39(6):707-12.
3. Ruzniewski P, Delle Fave G, Cadiot G, Komminoth P, Chung D, Kos-Kudla B, et al. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2006;84(3):158-64.
4. Spampatti MP, Massironi S, Rossi RE, Conte D, Sciola V, Ciafardini C, et al. Unusually aggressive type 1 gastric carcinoid: a case report with a review of the literature. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2012;24(5):589-93.
5. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11(1):1-18.
6. 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(12):1743-6.
7. Schimmack S, Svejda B, Lawrence B, Kidd M, Modlin IM. The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie*. 2011;396(3):273-98.
8. Schonhoff SE, Giel-Moloney M, Leiter AB. Minireview: Development and differentiation of gut endocrine cells. *Endocrinology*. 2004;145(6):2639-44.
9. McDonald SA, Greaves LC, Gutierrez-Gonzalez L, Rodriguez-Justo M, Deheragoda M, Leedham SJ, et al. Mechanisms of field cancerization in the

- human stomach: the expansion and spread of mutated gastric stem cells. *Gastroenterology*. 2008;134(2):500-10.
10. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M. Siegfried Oberndorfer: origins and perspectives of carcinoid tumors. *Human pathology*. 2004;35(12):1440-51.
 11. Cockburn AN, Morgan CJ, Genta RM. Neuroendocrine proliferations of the stomach: a pragmatic approach for the perplexed pathologist. *Advances in anatomic pathology*. 2013;20(3):148-57.
 12. Heitzmann D, Warth R. No potassium, no acid: K⁺ channels and gastric acid secretion. *Physiology (Bethesda, Md)*. 2007;22:335-41.
 13. Mills SE. *Histology for pathologists*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012. xxi, 1331 p. p.
 14. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology*. 1993;104(4):994-1006.
 15. Solcia E, Bordi C, Creutzfeldt W, Dayal Y, Dayan AD, Falkmer S, et al. Histopathological classification of nonantral gastric endocrine growths in man. *Digestion*. 1988;41(4):185-200.
 16. Solcia E, Fiocca R, Villani L, Luinetti O, Capella C. Hyperplastic, dysplastic, and neoplastic enterochromaffin-like-cell proliferations of the gastric mucosa. Classification and histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1995;19 Suppl 1:S1-7.
 17. Solcia E, Rindi G, Larosa S, Capella C. Morphological, molecular, and prognostic aspects of gastric endocrine tumors. *Microsc Res Tech*. 2000;48(6):339-48.
 18. Vanoli A, La Rosa S, Luinetti O, Klersy C, Manca R, Alvisi C, et al. Histologic changes in type A chronic atrophic gastritis indicating increased risk of neuroendocrine tumor development: the predictive role of dysplastic and severely hyperplastic enterochromaffin-like cell lesions. *Human pathology*. 2013;44(9):1827-37.

19. Solcia E, Fiocca R, Villani L, Gianatti A, Cornaggia M, Chiaravalli A, et al. Morphology and pathogenesis of endocrine hyperplasias, precarcinoid lesions, and carcinoids arising in chronic atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1991;180:146-59.
20. Solcia E, Capella C, Fiocca R, Rindi G, Rosai J. Gastric argyrophil carcinoidosis in patients with Zollinger-Ellison syndrome due to type 1 multiple endocrine neoplasia. A newly recognized association. *Am J Surg Pathol.* 1990;14(6):503-13.
21. La Rosa S, Inzani F, Vanoli A, Klersy C, Dainese L, Rindi G, et al. Histologic characterization and improved prognostic evaluation of 209 gastric neuroendocrine neoplasms. *Human pathology.* 2011;42(10):1373-84.
22. Annibale B, Azzoni C, Corleto VD, di Giulio E, Caruana P, D'Ambra G, et al. Atrophic body gastritis patients with enterochromaffin-like cell dysplasia are at increased risk for the development of type I gastric carcinoid. *European journal of gastroenterology & hepatology.* 2001;13(12):1449-56.
23. Rindi G, Capella C, Solcia E. Cell biology, clinicopathological profile, and classification of gastro-enteropancreatic endocrine tumors. *J Mol Med (Berl).* 1998;76(6):413-20.
24. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003;97(4):934-59.
25. Levy AD, Sobin LH. From the archives of the AFIP: Gastrointestinal carcinoids: imaging features with clinicopathologic comparison. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2007;27(1):237-57.
26. Cives M, Strosberg J. An Update on Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Oncology (Williston Park).* 2014;28(9).
27. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinology and metabolism clinics of North America.* 2011;40(1):1-18, vii.

28. Hofler H, Stier A, Schusdziarra V, Siewert JR. [Classification of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas and its therapeutic relevance]. *Chirurg*. 1997;68(2):107-15.
29. Basuroy R, Srirajaskanthan R, Prachalias A, Quaglia A, Ramage JK. Review article: the investigation and management of gastric neuroendocrine tumours. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;39(10):1071-84.
30. Scherubl H, Cadiot G, Jensen RT, Rosch T, Stolzel U, Kloppel G. Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems? *Endoscopy*. 2010;42(8):664-71.
31. Delle Fave G, Capurso G, Milione M, Panzuto F. Endocrine tumours of the stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(5):659-73.
32. Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery E. *Gastrointestinal and liver pathology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2012. xvi, 713 p. p.
33. Oberg K. The genetics of neuroendocrine tumors. *Semin Oncol*. 2013;40(1):37-44.
34. Bosman FT, World Health Organization., International Agency for Research on Cancer. *WHO classification of tumours of the digestive system*. Lyon: IARC Press; 2010. 417 p. p.
35. Debelenko LV, Emmert-Buck MR, Zhuang Z, Epshteyn E, Moskaluk CA, Jensen RT, et al. The multiple endocrine neoplasia type I gene locus is involved in the pathogenesis of type II gastric carcinoids. *Gastroenterology*. 1997;113(3):773-81.
36. Capelli P, Fassan M, Scarpa A. Pathology - grading and staging of GEP-NETs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(6):705-17.
37. Soga J, Tazawa K. Pathologic analysis of carcinoids. Histologic reevaluation of 62 cases. *Cancer*. 1971;28(4):990-8.
38. Bordi C. Neuroendocrine pathology of the stomach: the Parma contribution. *Endocr Pathol*. 2014;25(2):171-80.
39. Rindi G, Azzoni C, La Rosa S, Klersy C, Paolotti D, Rappel S, et al. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach:

- prognostic evaluation by pathological analysis. *Gastroenterology*. 1999;116(3):532-42.
40. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *Journal of cellular physiology*. 2000;182(3):311-22.
 41. 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(12):1761-70.
 42. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. Carcinoid tumors of the stomach. *Surg Oncol*. 2003;12(2):153-72.
 43. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology*. 2005;128(6):1717-51.
 44. Carney JA, Go VL, Fairbanks VF, Moore SB, Alport EC, Nora FE. The syndrome of gastric argyrophil carcinoid tumors and nonantral gastric atrophy. *Annals of internal medicine*. 1983;99(6):761-6.
 45. Massironi S, Sciola V, Spampatti MP, Peracchi M, Conte D. Gastric carcinoids: between underestimation and overtreatment. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2009;15(18):2177-83.
 46. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, Rindi G, Kos-Kudla B, Knigge U, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):74-87.
 47. <http://amphionmedical.com/>.
 48. <https://www.jhmicall.org/>.
 49. Knigge U, Hansen CP. Surgery for GEP-NETs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(6):819-31.
 50. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;31(2):169-88.

51. O'Toole D, Delle Fave G, Jensen RT. Gastric and duodenal neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(6):719-35.
52. Fraenkel M, Kim MK, Faggiano A, Valk GD. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2012;26(6):691-703.
53. Ellis L, Shale MJ, Coleman MP. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(12):2563-9.
54. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem? *Am J Gastroenterol*. 2004;99(1):23-32.
55. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *The Lancet Oncology*. 2008;9(1):61-72.
56. Mulkeen A, Cha C. Gastric carcinoid. *Current opinion in oncology*. 2005;17(1):1-6.
57. Gladdy RA, Strong VE, Coit D, Allen PJ, Gerdes H, Shia J, et al. Defining surgical indications for type I gastric carcinoid tumor. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(11):3154-60.
58. Merola E, Sbrozzi-Vanni A, Panzuto F, D'Ambra G, Di Giulio E, Pillozzi E, et al. Type I gastric carcinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrence rate. *Neuroendocrinology*. 2012;95(3):207-13.
59. Thomas D, Tsolakis AV, Grozinsky-Glasberg S, Fraenkel M, Alexandraki K, Sougioultzis S, et al. Long-term follow-up of a large series of patients with type 1 gastric carcinoid tumors: data from a multicenter study. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2013;168(2):185-93.
60. Guillem P, Vlaeminck-Guillem V, Leteurtre E, Kornhauser R, Cortot A, Wemeau JL, et al. [Fundic endocrine tumors and atrophic gastritis: the value of antrectomy]. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2002;26(8-9):782-5.

61. Thomas RM, Baybick JH, Elsayed AM, Sobin LH. Gastric carcinoids. An immunohistochemical and clinicopathologic study of 104 patients. *Cancer*. 1994;73(8):2053-8.
62. Borch K, Ahren B, Ahlman H, Falkmer S, Granerus G, Grimelius L. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Annals of surgery*. 2005;242(1):64-73.
63. Grozinsky-Glasberg S, Thomas D, Strosberg JR, Pape UF, Felder S, Tsolakis AV, et al. Metastatic type 1 gastric carcinoid: a real threat or just a myth? *World journal of gastroenterology*. 2013;19(46):8687-95.
64. Landry CS, Brock G, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC, 2nd. A proposed staging system for gastric carcinoid tumors based on an analysis of 1,543 patients. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(1):51-60.
65. Sokmensuer C, Gedikoglu G, Uzunalimoglu B. Importance of proliferation markers in gastrointestinal carcinoid tumors: a clinicopathologic study. *Hepato-gastroenterology*. 2001;48(39):720-3.
66. Pape UF, Berndt U, Muller-Nordhorn J, Bohmig M, Roll S, Koch M, et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocrine-related cancer*. 2008;15(4):1083-97.
67. Plockinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology*. 2004;80(6):394-424.
68. Nadler A, Cukier M, Rowsell C, Kamali S, Feinberg Y, Singh S, et al. Ki-67 is a reliable pathological grading marker for neuroendocrine tumors. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2013;462(5):501-5.
69. Mengel M, von Wasielewski R, Wiese B, Rudiger T, Muller-Hermelink HK, Kreipe H. Inter-laboratory and inter-observer reproducibility of immunohistochemical assessment of the Ki-67 labelling index in a large multi-centre trial. *The Journal of pathology*. 2002;198(3):292-9.

70. Elie N, Plancoulaine B, Signolle JP, Herlin P. A simple way of quantifying immunostained cell nuclei on the whole histologic section. *Cytometry Part A : the journal of the International Society for Analytical Cytology*. 2003;56(1):37-45.
71. Goodell PP, Krasinskas AM, Davison JM, Hartman DJ. Comparison of methods for proliferative index analysis for grading pancreatic well-differentiated neuroendocrine tumors. *American journal of clinical pathology*. 2012;137(4):576-82.