Gastrointestinal Kanalın Karsinoid Tümörleri

Dr. Cemil Ekinci* **Dr. Kadri Bacacı****

Karsinoid tümör ilk önce 1888 de Lubarsch tarafından tarif edilmiş olup 1907 de Oberndorfer tarafından diğer birçok karsinomalardan daha az agreziv olan ince barsağın küçük neoplastik gelişmeleri için kullanılmıştır. 1949 da Pearson ve Fitzgerald tarafından metastazı bildirilene kadar daima beniğn kabul edilirdi.[5,6]

Barsaktaki Lieberkühn kriptlerindeki enterokromaffin hücrelerden köken alan ve yavaş gelişen bir neoplasmdır. Bu hücreler ahtapot tükrük, bazı amfibi deri glandları ve memelilerde gastrointestinal traktus, safra kanalı epiteli arasında, teratoid over ve tümörlerinde, pankreas kanal epiteli arasında, bronş ve trakea mukozasında normal olarak bulunur. Ayrıca Feyrter isimli müellif bu hücrelerin bütün endokrin organlarda bulunabileceğini söylemektedir.[7, 18, 17, 21]

Histolojik olarak enterokromaffin hücreler, midede bazal lamina ve zymogen hücreler arasında tek tek dağınık halde, ince barsakta Lieberkühn glandlarını döşeyen epitel arasında sıklıkla bulunur. Ençok duodenumda olmak üzere midede, jejunum ve ileumda rastlanır, ama apandikste hepsinden çoktur. Stoplasmaları gümüş veya krom tuzları ile boyanabilen küçük granülalarla doludur. Granülalar bakımından iki tip hücre dikkati çeker: Granülleri gümüş tuzlarını direkt olarak indirgeyen Argentaffin hücreler ve granülleri redükte edici bir madde ile gümüş tuzlarını indirgeyen Argyrophil hücreler.

Karsinoid tümörler önbarsak (bronş, mide, proksimal duodenum, pankreas), orta barsak (jejunum, ileum, çekum, apandiks,

* A. Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsü Asistanı.
** A. Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsü Doçenti.

sağ kolon) ve son barsak (sol kolon, rektum) karsinoidleri diye üç lokalizasyonda incelenir ve bunlarda hücre dizilişi, granül şekilleri ve sayısı, sekretuar fonksiyonları bakımından bazı farklar izlenir. Ön barsak karsinoidleri daha çok argyrofiliktir, argentaffin reaksiyon zayıftır ve seratonin prekürsörü olan 5 - hydroxytriptophan (5 - HPT) salgılar. Orta barsak karsinoidleri şiddetli argentaffin reaksiyon verirler ve bol seratonin salgılarla. Son barsak karsinoidleri nonreaktiftir ve sekretuar yetenekleri az veya yoktur. Bu granulalardan seratonin (5 - HT) ve 5 - HTP dan başka bradykinin, histamin, catecholamin'ler, ACTH, MSH ve insülin gibi tümörün lokalizasyonuna bağlı olmak üzere bir çok potent humoral ajanlar sekrete edilir. Bu nedenle klasik karsinoid sendromun birçok farklı şekilleri oluşabilmektedir.[1, 4, 12, 18, 19, 21]

Gastrointestinal sistemin karsinoid tümörleri % 75 oranda 1 cm.den küçük olup ekserisi multipldir ve % 60 apandikste lokalizasyon gösterir. Apandiks karsinoidleri bazı araştırıcılara göre diğer karsinoidlerden 6 kat fazlalık gösterir. Tümör submukozada plak şeklinde gelişir ve potansiel olarak maliğn kabul edilir. İnce barsaktakiler genellikle derin invazyon gösterir ve apandikse göre daha sık metastaz yaparlar. Metastaz sıklıkla karaciğere ve kemiklere, daha az olarakta akciğer, dalak, over, pankreas ve adrenale olur. Tümörün çapı 2 cm. den büyükse muhtemelen metastaz yapmış kabul edilir ve adeleye invazyon maliğnitede ilk basamaktır. Tümör çevresinde ve serozada fibröz doku artımına sebep olduğundan özelikIle ince barsakta lümeni çepeçevre daraltarak progressif tıkanmaya bağlı semptomlar gösterir, bazen perforasyona yol açar ve apandikstekiler genellikle akut apandisit tablosu verirler.[8, 4, 19, 11, 15, 10]

MATERYAL VE METOD

1947 - 1975 yılları arasında A.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsünde gastrointestinal kanalda karsinoid tümör tanısı alan 18 vakanın retrospektif analizi yapılmış, bunlara ait preparatlar yeniden gözden geçirilmiş ve son bilgilerin ışığı altında değerlendirilmiştir. 18 vakadan 3 ünde morfolojik özellikler karsinoid tümöre kesin bir uyum göstermediği için değerlendirme dışı bırakılmıştır. Geriye kalan 15 vakaya ait hematoksilen ve eozinle boyanmış preparatlar ışık mikroskopu ile incelenmiştir.

BULGULAR. :

Kürsümüzde karsinoid tümör tanısı alan 15 vakanın 1 tanesi midede, 3 tanesi metastatik olarak lenf bezinde ve geri kalan 11 tanesi (% 73.3) apandikste lokalizasyon göstermektedir.

Seks dağılımı : 15 vakanın 6 sı kadın (% 40), 9 u erkeklerde (% 60) bulunmuştur.

Apandiks vakalarının 6 sı kadın (% 55) 5 i erkek (% 45) lerde tespit edilmiştir.

Yaş dağılımı : En küçük yaş 17, en büyük 65 olup yaş ortalaması 36 dır. 11 apandiks karsinoidi vakasında yaş ortalaması 27.6 olup bunlardan 7 tanesinde yaş 30 un altında bulunmaktadır. Lenf bezindeki karsinoid tümör metastazı vakalarında hastalar 60 yaşın üzerinde olup yaş ortalaması 72.3 dür. Bir tane mide karsinoidi vakası 51 yaşındadır (Tablo 1).

	Yaş	Kadın	Erkek
	10 — 19	2	—
Apandiks	20 — 29	2	3
	30 — 39	2	1
	40 — 49	—	1
Mide	50 — 59	—	1
Lenf bezi	60 — 69	—	3

Tablo : Karsinoid vakalarının yaşa ve lokalizasyona göre dağılımı

Makroskopi : Gros tarifi yapılanlar genellikle apandiks duvarını bir sahada anüler şekilde kalınlaştırmakta, sert ve kesiti hafif sarımsı olarak bildirilmektedir. 2 cm den büyük çapta olanlar intizamsız kanama ve nekroz sahaları göstermektedir.

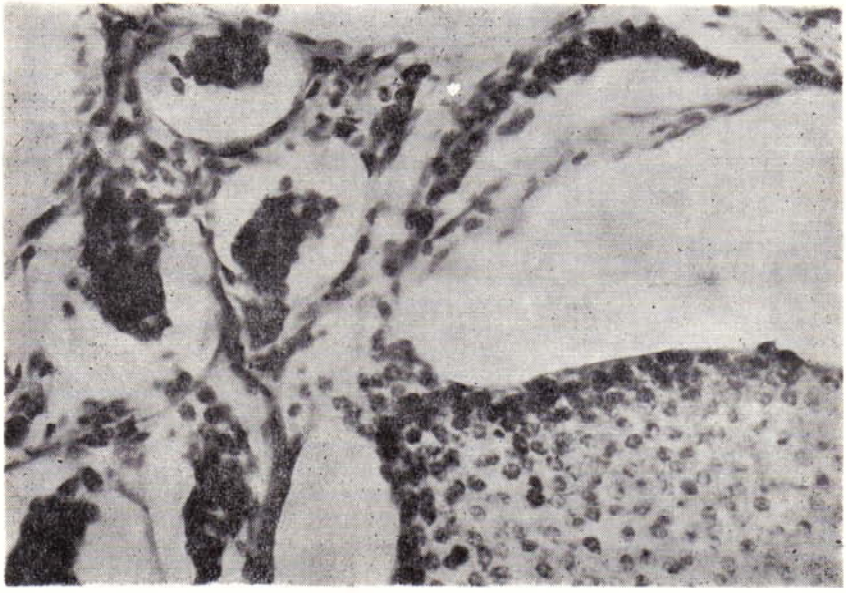
Mikroskopi : Hemen her vakada tümör hücreleri üniform bir görünüş vermekte, genellikle yuvarlak veya poligonal şekilli olup küçük, koyu boyanan yuvarlak nüve, az veya çok, eozinofilik, bazısında granüle sitoplazma ihtiva etmektedir. Lenf bezinde lokalize olanlar hariç, diğerlerinde mitoz oldukça nadirdir.

Tümör hücreleri değişik dizilişler oluşturmakta, bazı sahalarda ince fibrovasküler stroma ile çevrili geniş hücre kümeleri, solid yuvalanmalar (Şekil 1, 2, 3), trabeküler dizilişler, bazen fibroblastik geniş stroma içinde küçük guruplar veya kordon şeklin-

de dizilişler (Şekil 4, 5, 6), küçük hücre toplulukları (Şekil 7), yer yer anostomozlar yapan şeritler halinde yerleşmeler göstermekte, bazı sahalarda ise adenoid, rozet formasyonu ya da tübüler dizi-

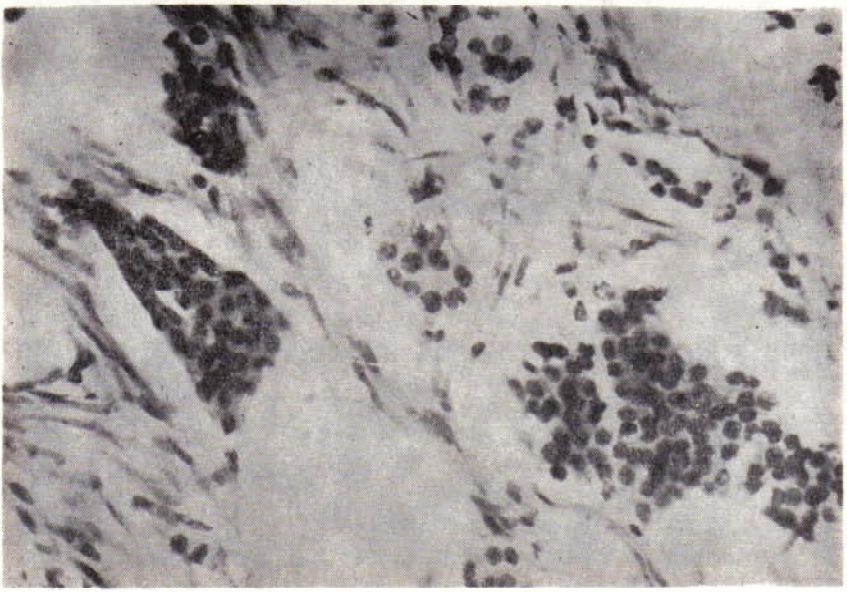


Şekil 1 — İnce fibrovasküler stroma arasında geniş solid yuvalanmalar, üniform görünüş (100 X)

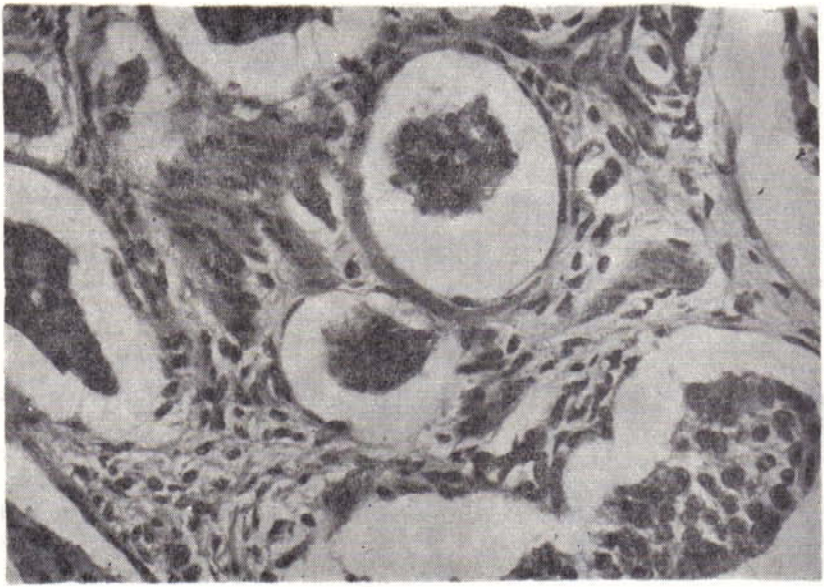


Şekil 2 — Resim 1 in daha büyütülmüşü (250 X)

lişler yapmaktadır. Bir vakada, apendikste, silindirik görünüşte hücrelerin tümörü oluşturduğu ve adenoid dizilişler meydana getirdiği tespit edilmiştir.

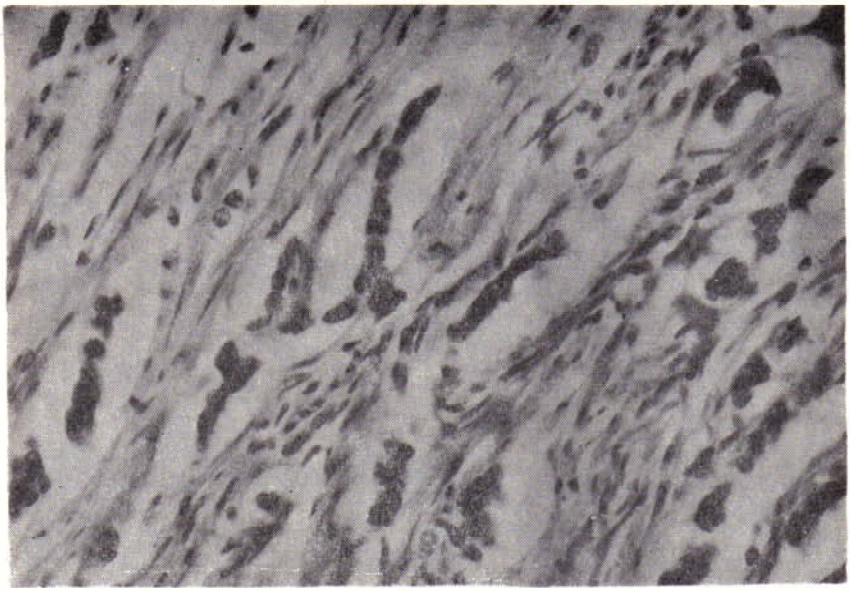


Şekil 3 — İnce fibrovasküler stroma içinde hücre kümelenmeleri (250 X)

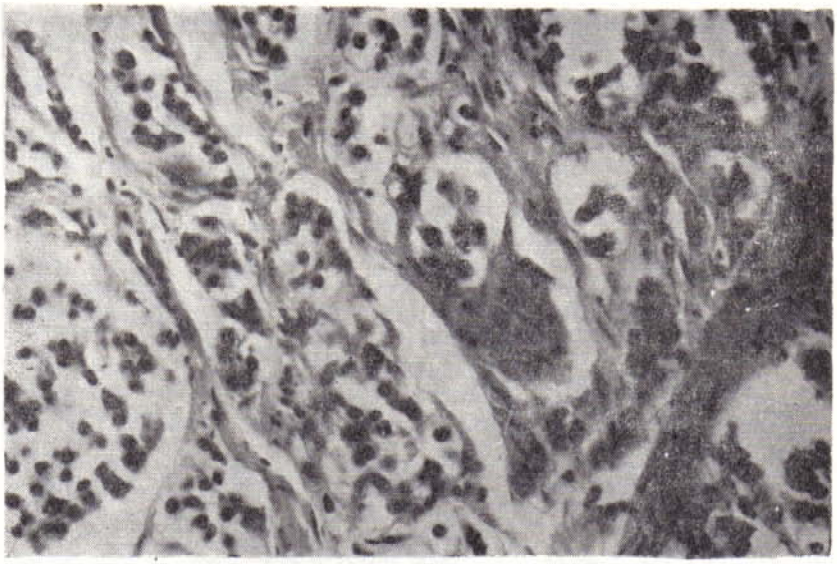


Şekil 4 — Geniş fibröz doku arasında hücre yuvalanmaları (250 X)

Bütün vakalarda müsküler tabakaya infiltrasyon bulunmuştur. Ayrıca apandikste 5 vakada, ki bunlardan 3 tanesi makrosko-

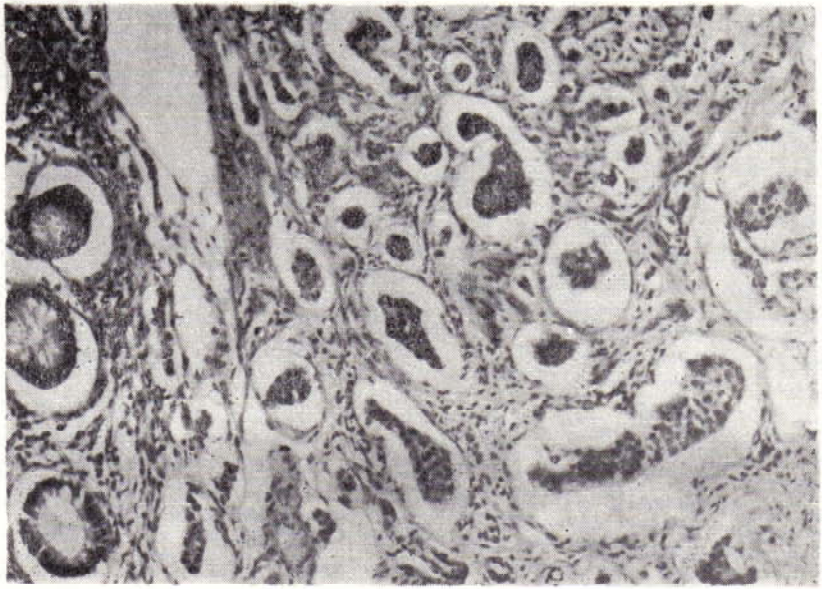


Şekil 5 — Geniş fibroblastik stromaya kordonlar halinde tümör hücrelerinin dağılışı (250 X)

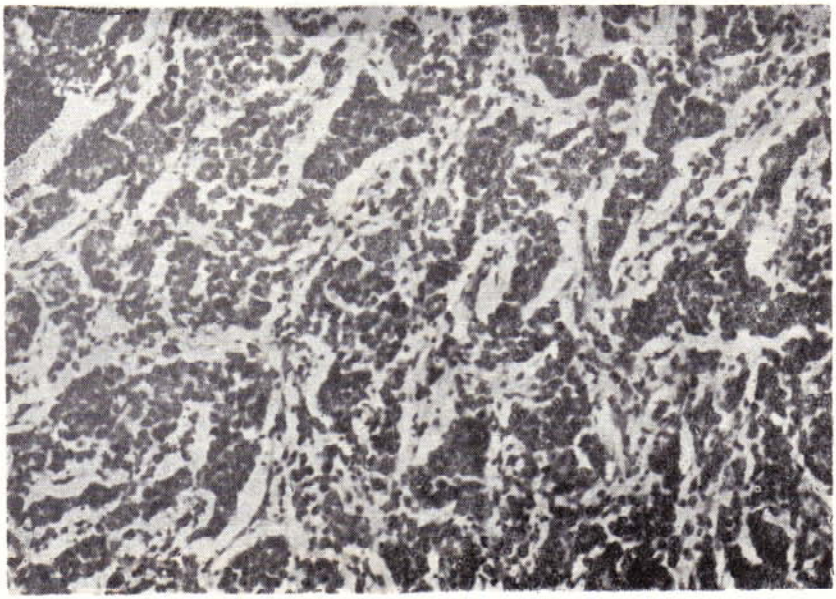


Şekil 6 — Fibroblastik stroma içinde daha geniş ve soluk sitoplazmalı hücrelerin yuvalanmaları. Nüvelere genellikle küçük, koyu boyanmış ve yuvarlak görünmektedir (250 X)

pik olarak 1 cm den küçük idi, serozaya infiltrasyon tespit edilmiştir. Vakalarımızda tümör hücre dizilişleri bazen tek tip, ince fib-

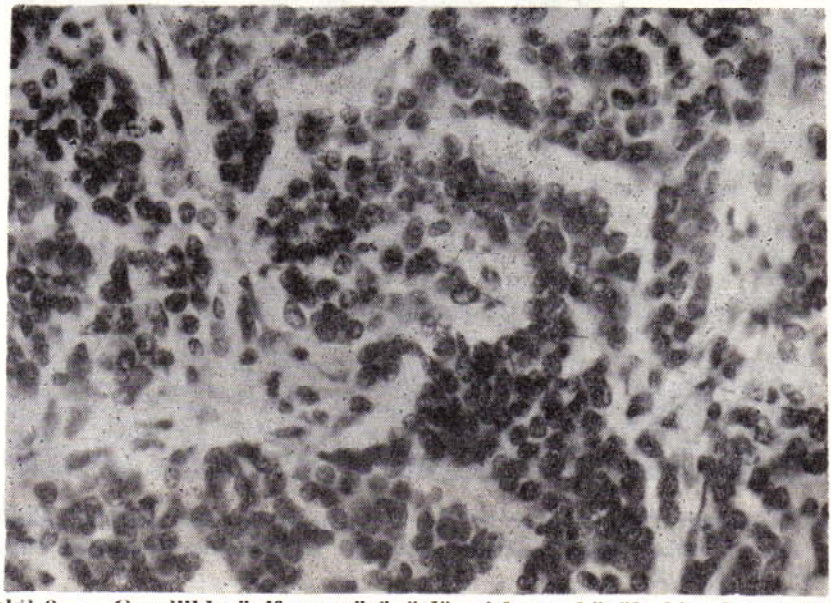


Şekil 7 — Tümör hücreleri adale demetleri arasında irili ufaklı yuvalanmalar oluşturmakta; bir tarafta apandiks mukozası görülmektedir (100 X)

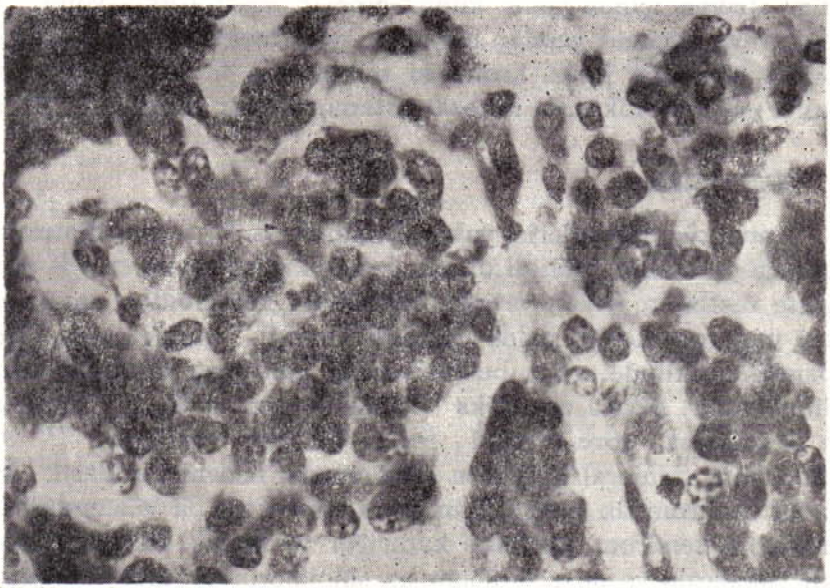


Şekil 8 — Lenf bezinde üniform görünüşlü sinüsleri dolduran ve genişleten Karsinoid Tümör metastazı (100 X)

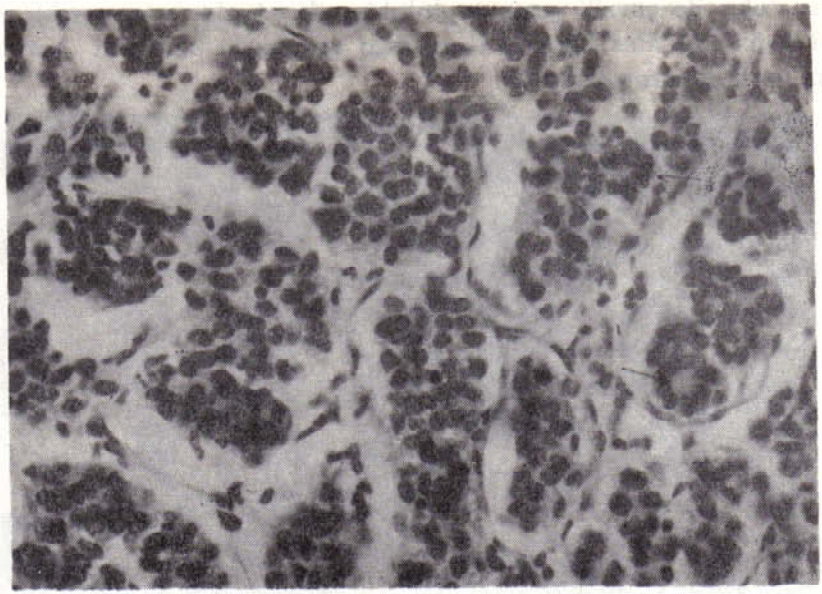
röz doku ile çevrili geniş topluluklar, kordonlar veya anostomozlar yapan şeritler halinde iken, bazı vakalarda bunların karışımı bir tablo oluşturmaktadır.



Şekil 9 — Genellikle üniform görünüşlü, nisbeten büyük, hiperkromatik ve yuvarlak nüveye sahip metastatik Karsinoid Tümör (250 X)



Şekil 10 — Şekil 9 un daha büyük büyütmesi; hücrelerde nisbeten büyüklük farkı ve atipik mitozlar görülmektedir. (400 X)



Şekil 11 — İnce fibrovasküler stroma oluşturan ve yuvalanmalar, tübüler yapılar şeklinde diziliş gösteren metastatik Karsinoid Tümör (250 X)

Primeri bilinmeyen lenf bezi karsinoid tümör metastazı olarak teşhis edilen 3 vakada tümör hücreleri ayni şekilde fibrovasküler stroma içinde geniş kümelenmeler, rozet formasyonu, tübüler veya adenoid yapılar meydana getirmekte, ancak bazı hücrelerde büyüklük farkı, kromatin miktarında farklılık göze çarpmakta ve fazla miktarda mitoza rastlanmaktadır (Şekil 8, 9, 10, 11)

TARTIŞMA :

Karsinoid tümörlerin yaklaşık olarak % 90 ı gastrointestinal kanalda genellikle mültipl olarak kendini gösterir ve en sık apandikste rastlanır. Kolon ve ince barsaktaki karsinoidler daha çok ileri yaşlarda olduğu halde apandikstekiler muhtemelen akut apandisit şeklinde erken belirti verdiği için genç yaşlarda tespit edilmektedir. Ayrıca apandiks karsinoidlerine daha çok kadınlarda (bazılarına göre 6 misli fazla olarak) rastlanır.[6, 7, 11] Çeşitli potent humoral ajanların salgılanması nedeni ile klasik karsinoid sendromdan başka, bunun varyantlarını da gösterebilirler. Karsinoid sendrom, özellikle karaciğer ve kemik metastazı bulunan vakalarda ve en çok ileum karsinoidlerinde görülür. Tümör önce submukozada plak halinde başlar ve adaleye doğru invazyon

gösterir. Adaleye invazyon ve tümör çapının 2 cm den büyük oluşu metastaz ihtimalini ve tümörün maliğn karakter kazandığını telkin eder. İnce barsaktakiler sık, apandikstekiler ise nadiren metastaz yaparlar.[3, 4, 10, 14, 20] Vakalarımızda yeterli labratuvar ve klinik bilgi, hasta takibi yapılamamış olması nedeni ile bu yönden değerlendirmeye gidilememiştir. Tümörlerin büyük çoğunlu ğunun apandikste ve genç yaşlarda oluşu literatür bulgularına uymaktadır. Lenf bezi metastazı görülenler hariç, diğer karsinoid tümör vakalarının hepsinde de tümör hücrelerinin adale tabakasına invazyonu ve apandiksteki 5 vakada, bunlardan 3 tanesi makroskopik olarak 1 cm den küçük çapta olmasına rağmen, serozaya infiltrasyonu dikkati çekmiştir. Tümörün serozaya kadar ilerlemesi metastaz yapmış olabileceği ihtimalini düşündürmekte ve literatür bilgilerinin aksine, apandiks karsinoidlerinin seyrek olmayarak metastaz yapabileceğini telkin etmektedir.

Karsinoid tümörde hücreler yuvarlak veya oval nüveli, üniform görünüşte olup anizokaryozis ve mitoz göstermezler. Ön barsak karsinoidleri (Argyrophil hücreler) trabeküler, glandüler yapılar veya anastomozlar yapan şeritler halinde ve genellikle tek tip diziliş gösterirler. Orta barsak karsinoidleri (Argentaffin hücreler) nodüler solid adacıklar halinde yerleşir ve ince fibrovasküler bağ dakusu ile kuşatılır. Son barsak karsinoidleri bunların karışık bir dizilişini gösterir ve non-reaktiftirler. Ayrıca bazı vakalarda üniform hücre yapıları arasında diferansiye adenokarsinomadan ayırt edilemeyecek şekilde adenoid yapılar, yer yer intrasitoplazmik mukus ve taşlı yüzük görünümünde hücreler bulunabilmektedir.[5, 8, 11, 16, 19] Bir çok araştırıcılar tarafından, pankreasın bazı adacık hücreli tümörlerinin gerek ışık mikroskopik, gerek ültrastrüktürel, granül ve sekretuvar fonksiyonları bakımından özellikle bronş karsinoidleri ve diğer ön barsak karsinoidlerine ve diğer ön barsak karsinoidlerine çok benzediği tespit edilmiştir. Bu nedenle bunlara «karsinoid adadan, bunların farklı diferansiasyonu ile geliştiğine inanılmakta, ya da adacık hücreli tümörün pankreatik orijinli enterokromaffin hücrelerden köken aldığı ileri sürülmektedir.[1, 12, 18, 21] Bazı mide adenokarsinomalarında, hatta bunların lenf bezi metastazlarında bile enterokromaffin hücrelerin bulunduğu, ancak bunların bazılarının tümöral karakterde olmayıp tümör hücreleri ile beraber taşındığı sanılmaktadır. Tümöral karakterde olan hücrelerin, muhtemelen ayni primitif hücrenin iki yönde diferansiasyon göstermesi suretiyle meydana geldiği söylenmektedir.[6] Vakala-

rımızda hücre yapısı ve dizilişleri bakımından, bildirilen literatür bulguları ile benzerlik izlenmekte olup ayrıca bir vakada tümör hücre grupları arasında geniş, yer yer şeffaf sitoplazmalı silindirik epitele benzer hücrelerin diferansiye adenokarsinoma yapısında bir diziliş gösterdiği de tespit edilmiştir. Lenf bezi metastazı vakalarının nereden orijin aldığı bilinmediği gibi, barsak kökenli, ya da pankreas kökenli karsinoid mi? yoksa adacık hücreli tümör mü? olduğu hakkında da kesin bir kanaatimiz yoktur.

ÖZET :

A.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsünde 1947 - 1975 yılları arasında Gastrointestinal Sistemi tutan 15 karsinoid tümör vakası tespit edilmiştir. Bunlardan 1 tanesi midede, 3 tanesi metastatik olarak lenf bezinde, geri kalan 11 tanesi apandikste lokalizasyon göstermektedir. Apandikstekiler için ortalama yaş 27.6 olup, bütün vakalarda tümörün adale tabakasına invazyonu bulunmuştur. Ayrıca, bunlardan 3 tanesi makroskopik olarak 1 cm den küçük çap arzetmesine rağmen, apandiksin serozasına tümör hücre infiltrasyonu tespit edilmiştir. Literatürde bildirilenlerin aksine, apandiks karsinoidinin maliğnite kriterinde tümör çapının önemi olmadığı, tümör erkenden adale tabakası ve serozaya kadar ilerlediğinden hemen daima maliğn kabul edilmesi icap ettiği ileri sürülebilir.

SUMMARY :

15 Carcinoid Tumors of GI tract have been found in the material submitted to our Department of Pathology, between the years of 1947 - 1975. Their localisations were as follows : One in the stomach, 3 in the lymph nodes, and 11 in the Appendix. Average age was found as 27.6 years for the cases of appendix in which tumoral invasion into the muscular layers has been found. In 5 cases, tumoral invasion has also been found in the serosal layer, in spite of three of these have had a diameter of tumor less than 1 cm. It seems that, contrary to the knowledge of the literature, there is no importance of the tumor diameter as a criteria of malignancy of those cases located in appendix, and it is claimed that, these cases almost always must be accepted as malignant, because of the early invasion of the tumor cells into the muscular and also serosal layers of appendicular wall.

KAYNAKLAR

1 — Aronsen, K.F., Boquist, L., Falkmer, S., Hagerstrand, I., Steiner, H. and Studnitz, V.W.: Hyperinsulinism and Carcinoid Syndrom. Acta Path. Microbiol. Scand. Sec. A 78: 265, 1970

2 — Bloom, W., Fawoett, D.W.: A Texbook of Histology. W.B. Saunders, Philadelphia, 1968

3 — Case, T.: Large Carcinoid Tumor of the Transverse Colon. J. Am. Geriatrics soc. 17: 1113, 1969

4 — Genre, C.F., Roth, L.M. and Reed, R.J.: Benign Rectal Carcinoids. Am. J. Clin. Pathol. 56: 750, 1971

5 — Goldenberg, D.M. and Fisher, E.R.: Histogenetic relationship between carcinoids and mucin-secreting carcinomas of colon as revealed by heterotransplantation. Brit. J. Cancer 24: 610, 1970

6 — Hajdn, S.I., Winawer, S.J., Myers, W.P.L.: Carcinoid tumors. Am. J. Clin. Path. 61: 251, 1974

7 —Harrison: Principles of Internal Medicine, McGraw Hill, New York, 1974

8 — Klen, H.Z.: Mucinous Carcinoid Tumor of the Vermiform Appendix. Cancer 33: 770, 1974

9 — Mc Neal, J.E.: Mechanism of Obsruction in Carcinoid Tumors of the Small Intestine. Am. J. Clin. Pathol. 56: 452, 1971

10 — Orloff, M.J.: Carcinoid Tumor of the Rectum. Cancer 28: 175, 1971

11 — Özkan, A.U.: Patoloji Ders Notları, 1975

12 — Patchefsky, A.S., Gordon, G., Harrer, W.V. and Hoch, W.S.: Carcinoid Tumor of the Pancreas. Cancer 33: 349, 1974

13 — Persand, V. and Valrond, E.R.: Carcinoid Tumor and Cystadenoma of the Pancreas Arch. Path. 92: 28, 1971

14 — Robbins, S.L.: Pathologic Basis of Disease. W.B. Saunders, Philadelphia 1974

15 — Robboy, S.J., Scully, R.E., Norris, H.J.: Carcinoid Metastatic to the Ovary. Cancer 33: 798, 1974

16 — Toker, C.: Observations on the Composition of Certain Colonic Tumors. Cancer 24: 256, 1969

17 — Trevenen, C., Banerjee, R., Lanchlan, S.C.: The Ovarian Carcinoid. Cancer 31: 482, 1973

18 — Soga, J., Tazawa, K.: Pathologic Analysis of Carcinoids. Cancer 28: 990, 1971

19 — Soga, J., Tazawa, K., Aizawa, O., Wada, K., Tuto, T.: Argentaffin Cell Adenocarcinoma of the Stomach: An Atypical Carcinoid? Cancer 28: 999, 1971

20 — Luse, S.A., Lacy, P.E.: Electronmicroscopy of A Malignant Argentaffin Tumor. Cancer 13: 334, 1960

21 — Weichert, R.F., Roth, L.M., Harkın, J.C.: Carcinoid-Islet Cell Tumor of the Duodenum and Associated Multipl Carcinoid Tumors of the Ileum. Cancer 27: 910, 1971