

Akciğerin Nöroendokrin Tümörleri

Dr. Handan ZEREN*

ÖZET

Akciğerin nöroendokrin tümörleri, Arrigoni'nin atipik karsinoidi (AK) tanımlaması ile birlikte 3 kategoride sınıflandırılmaya başlanmıştır. Yeni çalışmalar, bu sınıflandırmaya 4. bir kategori eklemiş ve bu lezyonlar, histolojik özellikleri ve biyolojik davranışları açısından çeşitli farklılıklar gösteren dört grup altında toplanmışlardır: Tipik karsinoid (TK), atipik karsinoid (AK), küçük hücreli karsinom (KHAK) ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK). Tipik karsinoid, en iyi prognozlu grubu oluştururken KHAK ve BHNEK son derece kötü bir prognoz gösterirler. Histopatolojik olarak bazı olgularda ayırıcı tanıya gitmek zor olmaktadır. Bu zorluk özellikle AK ve BHNEK'un ayırımında belirgin şekilde ortaya çıkmaktadır. Akciğerin nöroendokrin karsinomlarının yeni klasifikasyonuna değinmeyi ve bu tümörleri tek tek klinik, histopatolojik, immünohistokimyasal, ultrastrüktürel ve flow sitometrik özellikleri yönünden ele almayı amaçladım.

Anahtar kelimeler: Nöroendokrin tümörler, Akciğer

Akciğerin nöroendokrin (NE) tümörlerinin klasifikasyonu uzun yıllar karsinoid tümör ve küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) olarak yapılmış ve 1972 yılında Arrigoni isimli araştırmacının "atipik karsinoid tümör"ü (AK) tanımlaması ile başlıca üç kategoride sınıflandırılmaya başlanmıştır (1): tipik karsinoid (TK), atipik karsinoid (AK), ve KHAK. Son yıllarda ise pulmoner NE neoplazilerin spektrumunun daha geniş olduğu ortaya konulmuş ve bazı tümörlerin bu üç kategorinin hiçbirine tam olarak uymadığı görülmüştür. Diğerlerine ek olarak pek çok isim altında, farklı kategoriler ortaya atılmıştır. Bunlara örnek olarak büyük hücreli nöroendokrin karsinom (2), periferik karsinoid benzeri küçük hücreli akciğer tümörü (3), intermediyer differansiasyon gösteren nöroendokrin karsinom (4) verilebilir. Terminolojinin çeşitliliği ve histopatolojik kriterlerin tam tanımlanmamış olması malign NE tümörlerin tanısında karmaşaya neden olmuştur ve hala aynı sorun yaşanmaktadır.

1989 yılında Hammar ve arkadaşlarının, 1992 yılında ise Travis ve arkadaşlarının kullandıkları ve önerdikleri klasifikasyon ise kapsamına büyük hücreli nöroendokrin karsinomu (BHNEK) da alan 4 kategorili bir klasifikasyondur (5, 6). BHNEK, morfolojik özellikleri KHAK ve AK arasında olan, biyolojik davranışı ise KHAK'a benzeyen bir grup lezyonu içermektedir. Bu sınıflama bazı araştırmacılar tarafından benimsenmiş olsa da kullanım alanı henüz sınırlıdır. Bazı araştırmacılar ise bu tümörleri karsinoidler (KT), iyi ve kötü dife-

SUMMARY

Although the neuroendocrine tumors of the lung have been classified as a 3-category scheme since Arrigoni's definition of atypical carcinoid (AC), more recently, a fourth category has been described: Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC). Typical carcinoid (TC) is a low, LCNEC and small cell carcinoma (SCLC) are high grade tumors, whereas AC shows a better prognosis than the two latter tumors. It is important to recognize these tumors which is a challenging problem especially for AC and LCNEC because of their confusing histopathological features and significantly different clinical behaviors. In this study, regarding the new classification of the pulmonary neuroendocrine tumors, the histopathological, immunohistochemical, ultrastructural, and flow cytometric features of TC, AC, SCLC, and LCNEC were discussed.

Key words: Neuroendocrine tumors, Lung

ransiye nöroendokrin karsinomalar (İDNEK, KDNEK) olarak sınıflamayı tercih etmektedirler (7). Bu sınıflamada karsinoid, tipik karsinoid, İDNEK atipik karsinoid, KDNEK ise küçük hücreli karsinoma eşanlamlı kullanılmakta, ancak BHNEK'a yer verilmemektedir. Oysa histopatolojik özellikleri ve biyolojik davranışları diğerlerinden farklı olan bir dördüncü grubun varlığı bir gerçektir. Akciğerin nöroendokrin tümörleri ile ilgili yapılan p53 çalışmalarında BHNEK ve KHAK'larında diffüz ve şiddetli boyanma, AK olgularında fokal ve zayıf boyanma saptanmış, TK'lerde ise boyanma izlenmemiştir (8). Şüphesiz, dört kategorili sınıflama tüm tanı zorluklarını ortadan kaldırmayacaktır, ancak bu uygulama ile yanlış tanı alan KHAK ve AK olgularında azalma olması beklenebilir.

ATİPİK-TİPİK KARSİNOİD TÜMÖRLER (AK-TK):

Bu tümörlerin histopatolojik ve klinik özellikleri karşılaştırmalı olarak Tablo 1'de verilmiştir.

Patolojik Özellikler:

Her iki tümörde de spindle hücre, trabeküler, papiller, glandüler, folliküler, veya infiltratif paternler görülebilir. Tümör hücreleri onkositik, asinik hücre benzeri, taşlı yüzük, melanositik özellikler içerebilirler. Stromada amiloid birikimi veya ossifikasyon saptanabilir. TK'de ortalama lezyon çapı 2.4 cm iken AK daha büyük çapa ulaşabilir (ort. 3.6 cm) (9). Arrigoni ve arkadaşlarının (1) tanımlamış olduğu AK kriterleri şöyledir (Resim 1-2):

1. Artmış mitotik aktivite (5-10 mitoz/10 HPF),
2. Nükleer pleomorfizm, hiperkromazi, anormal nükleer-sitoplazmik oran,

* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Adana

TABLO 1: Tipik ve Atipik Karsinoid Tümörler Ayırıcı Özellikler

Histolojik veya Klinik Özellikler	Tipik Karsinoid (TK)	Atipik Karsinoid (AK)
Histolojik Patern:	Karakteristik	Karakteristik
Organoid, Trabeküler, Palizatlanma, Spindle hücre		
Mitoz	Az sayıda veya yok	Artmış, <10/10 HPF
Nekroz	Karakteristik değil	Karakteristik, sıklıkla fokal
Nükleer pleomorfizm,	Sıklıkla mevcut değil, ancak tek başına AK tanısı için yetersiz	Genellikle mevcut
Bölgesel lenf nodu metastazı	% 5-15	% 40-45
Uzak metastaz	Ender	% 20
5 yıllık hastalıksız yaşam	% 100	% 60
On yıllık hastalıksız yaşam	% 87	% 52

3. Hücresel zenginlik ve düzensizlik,

4. Tümör nekrozu.

TK'de de fokal pleomorfizm görülebilir, ancak nekroz mevcut değildir ve mitotik figürler az sayıdadır.

KLİNİK ÖZELLİKLER

TK'in prognozu oldukça iyidir ve hastalar nadiren tümöre bağlı olarak kaybedilirler. Metastaz varlığı TK'i AK'den ayırma kriteri olarak kullanılmamalıdır, çünkü % 5-20 TK olgusunda bölgesel lenf nodlarında tutulum saptanabilir (9). Uzak metastazlar TK'de enderdir.

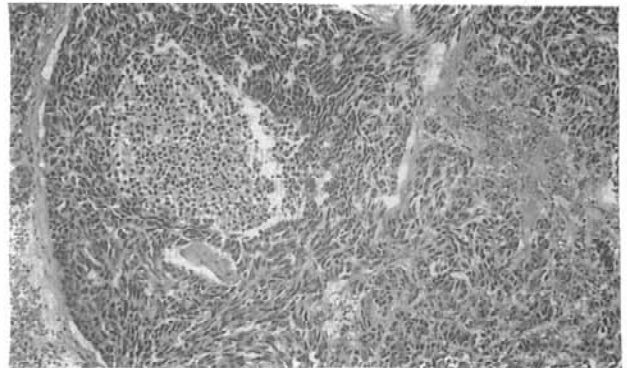
AK, total karsinoid olgularının % 11-24'ünü oluştururlar (8). Bu tümörlerde metastaz oranı daha yüksek, yaşam süresi ise belirgin oranda düşüktür (9). Bir araştırmaya göre 5 veya 10 yıllık hastalıksız dönem TK için % 100 ve % 87, AK için % 69 ve % 52'dir (10).

Ultrastrüktür, immünohistokimya ve flow sitometri:

Elektron mikroskopik olarak tipik karsinoid (TK), çok sayıda, şekil ve boyutları birbirinden farklı nöroendokrin granül içermektedir. Onkositik karsinoidler, nöroendokrin granüller yanısıra çok sayıda mitokondrium içerirler. Tüm NE akciğer tümörlerinin içinde immunohistokimyasal (IHK) olarak nöroendokrin ve hormonal belirleyiciler en yüksek oranda TK'lerde pozitifdir. Kromogranin en faydalı NE belirleyicidir. Bunu sırasıyla sinaptofizin ve Leu 7 izler (11). TK'lerin büyük çoğunluğu diploiddir.

TABLO 2: Küçük hücreli Akciğer karsinomunu (KHAK) Büyük Hücreli NE Karsinomdan Ayıran Işık Mikroskopik Özellikler

Histolojik Özellik	Küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK)	Büyük hücreli NE karsinom (BHNEK)
Hücre boyutu	Daha küçük (3 lenfositin çapından daha küçük)	Daha büyük
Nükleus/sitoplazma oranı	Daha büyük	Daha küçük
Nükleer kromatin	İnce granüler, üniform	Kaba granüler veya veziküler, daha az üniform
Nükleolus	Yok veya soluk	Genellikle mevcut. Belirgin veya soluk olabilir.
Nükleer molding	Karakteristik	Karakteristik değil.
Füsiform şekil	Sık	Ender
Polygonal şekil ve pempe sitoplazma	Karakteristik değil	Karakteristik
Nükleer yayma	Sık	Sık değil
Damarlar ve stromada bazofilik boyanma	Çok ender	Ender

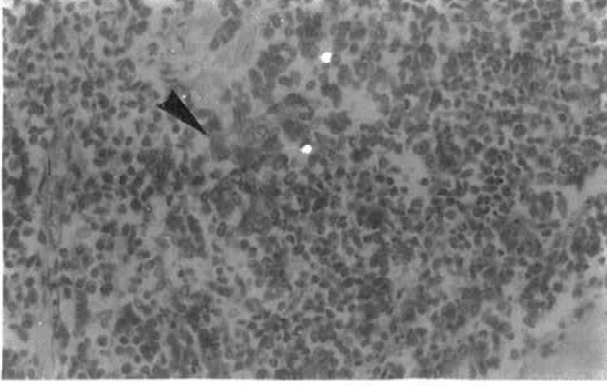


Resim 1: Atipik karsinoid (AK) olgusu. Tümör, morfolojik olarak nöroendokrin görünümünü korumakla birlikte, pleomorfizm ve nekroz içermekte (HE X165).

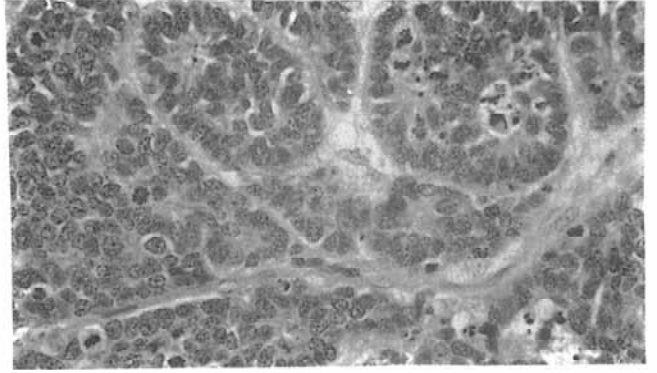
AK'in içerdiği nöroendokrin granüller daha küçük ve daha az sayıdadırlar. Bunlarda boyut ve şekil farkı daha az belirgindir ve sitoplazmada diffüz yayılım gösterirler. IHK boyamalarda daha düşük oranlarda NE ve hormonal belirleyici pozitifliği gösterirler. Genellikle aneuploid tümörlerdir (10).

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KARSİNOMU (KHAK): PATOLOJİK ÖZELLİKLER

Işık mikroskopunda KHAK, küçük, yuvarlak-füsiform, dar sitoplazmalı, ince granüler kromatin paternine sahip hücrelerden oluşmaktadır. Nükleolus mevcut değildir, veya



Resim 2: Mikst büyük (ok) ve küçük hücreli karsinom olgusu (HE X250).



Resim 3: Büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK) olgusu. Hücrelerdeki palizatik dizilim ve yüksek mitotik aktivite (HE X265).

çok küçüktür. Son yıllarda International Association for the Study of Lung Cancer'ın önerdiği klasifikasyona göre KHAK, üç histolojik kategoriye ayrılmaktadır: 1) Küçük hücreli karsinom, 2) Mikst küçük/büyük hücreli karsinom, 3) Kombine KHAK (skuamöz hücreli karsinom veya adenokarsinom ile birlikte) (Resim 3).

Klinik Özellikler:

KHAK'lu hastaların yaş ortalamaları 60 civarındadır ve tümörün sigara içimi ile sıkı bir ilişkisi mevcuttur. Tedavi edilmeyen hastalarda yaşam süresi erken evre olgularda 3 ay, geç evre olgularda 1.5 ay olarak saptanmıştır. Kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu ile bu süreler erken evrede 10-16 aya, geç evrede 6-11 aya çıkartılabilmektedir (11). Kombinasyon terapi ile KHAK'unda tam remisyon sağlanabileceği bildirilmiştir, bu nedenle en önemli görev, küçük hücreli-büyük hücreli akciğer karsinomlarının ayırıcı tanısında patoloğlara düşmektedir.

Ultrastrüktür, İmmünohistokimya, Flow sitometri:

KHAK, sıklıkla keratin (AE1/AE3) ve CEA pozitifdir, ancak TK ve AK ile karşılaştırıldığında NE belirleyiciler daha düşük oranlarda pozitif bulunmuşlardır. KHAK'larının çoğu aneplodidir. % 33 olguda elektron mikroskopunda nörosekretuar granül saptanmaz ve immünohistokimyasal olarak NE belirleyiciler negatif bulunurken, invitro çalışmalarda tüm klasik KHAK olgularında Kromogranin A mRNA veya yüksek düzeylerde L-Dopa dekarboksilaz aktivitesi de dahil olmak üzere NE özellikler saptanmıştır (12).

Ayırıcı Tanı:

Küçük-büyük hücreli karsinomlara benzer şekilde, KHAK ve BHNEK'un morfolojik ayırımı her zaman kolay olmayabilir. İki grup tümör arasındaki morfolojik farklılıklar Tablo 2'de verilmiştir. Tecrübeli pulmoner patoloğlar arasında dahi fikir ayrılığı % 5-7 arasında değişmektedir. Biyopsi spesmeninin boyutları, KHAK'da hücre boyutunu etkilemekte, açık akciğer biyopsisi gibi büyük dokularda hücreler daha büyük görülmektedir (11).

Yapılan çalışmalar, KHAK'dan BHNEK'a kadar geniş bir morfometrik spektrumun varlığını göstermiştir (11). İki veya üç lenfosit çapı, KHAK hücre boyutu için kullanılabilecek pratik ve faydalı bir morfometrik kriterdir.

Küçük hücreli-büyük hücreli karsinomların ayırıcı tanısında kullanılmaya yönelik bazı antikorlar geliştirilmiştir. Bunlardan epidermal growth faktör reseptör (EGFR) büyük hücreli, nöral hücre adhezyon molekülü (NCAM) ise küçük hücreli olguların çoğunda pozitif bulunmuştur (13).

BÜYÜK HÜCRELİ NÖROENDOKRİN KARSİNOM (BHNEK):

Patolojik Özellikler:

BHNEK, şu histopatolojik özelliklerle karakterizedir: 1) sıklıkla NE tümörlerde izlenen organoid, palizatik, veya trabeküler büyüme paterni; 2) büyük çaplı, poligonallı hücreler, düşük nükleus/sitoplazma oranı, kaba kromatin, sık nükleolus; 3) yüksek mitotik aktivite (>10/10 HPF) ve sık nekroz; 3) immünohistokimya ve elektron mikroskopik olarak saptanan NE özellikler (6).

Klinik Özellikler:

Hasta yaş ortalaması 64 olup (35-75) sigara ile sıkı bir ilişki gözlenmiştir (6). Prognoz oldukça kötü olup hastaların çoğu 18 ay içinde yaygın metastazlar ile kaybedilmektedir. Bazı Stage I ve II olgularda daha iyi bir prognoz görülebilir (14).

Ultrastrüktür, İmmünohistokimya, Flow sitometri:

Elektron mikroskopik olarak BHNEK, AK'den daha az sayıda, fokal veya yama tarzında dağılım gösteren nöroendokrin granüller içermesi ile ayrılır. KHAK'undakinin aksine, sitoplazmik uzantılarda granül görülmez. İyi gelişmiş sitoplazmik lumina (glandüler diferansiasyonu anımsatan) ve skuamöz diferansiasyonu çağrıştıran belirgin desmosomlar yine KHAK'dan ayırıcı özelliklerdir. İmmünohistokimyasal olarak NE ve hormonal belirleyiciler daha az, CEA ve keratin ise TK ve AK'e oranla daha fazla sıklıkla pozitif boyanırlar. Bir

çalışmada CEA pozitifliği gösteren AK tümörlerde prognozun daha kötü olduğu bildirilmiştir: belki de bu çalışmada yer alan tümörlerin bir kısmı AK tanısı almış BHNEK olgularıydı (15).

Ayırıcı Tanı:

Mitotik sayım, BHNEK'u AK'den ayıran en önemli özelliklerden biridir (6). Vurgulanması gereken bir diğer nokta da BHNEK'ların % 10-15 büyük hücreli karsinomlardan ayrılması gereğidir ki, bu tümörlerde NE differansiasyonun saptanması ancak elektron mikroskobu ve/veya immünohistokimya ile mümkün olabilmekte, ışık mikroskobu seviyesinde NE bulgu izlenmemektedir. Histolojik olarak adenokarsinom, indifferansiye büyük hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom bulguları içerirler. Bu tümörler için kullanılabilecek en uygun terim NE özellikler içeren büyük hücreli karsinomlar olabilir. Bazı yazarlar bu iki grup tümörü aynı başlık altında toplamayı tercih etmektedirler (16).

PULMONER NEOPLAZİLERE EŞLİK EDEN ENDOKRİN SENDROMLAR:

Endokrin sendromlar, akciğerin NE neoplazilerine eşlik edebilirler. Karsinoid sendrom, % 2-7 bronşial karsinoid olgusunda görülebilir ki bu oran ince barsak karsinoidlerinden daha düşüktür. Bu olguların % 86'sı karaciğere metastaz

yapmış olgulardır. Cushing's sendromu TK, AK ve KHAK olgularında bildirilmiş, ancak BHNEK olgularında saptanmamıştır (6). Pulmoner karsinoidlerde klinik olarak Cushing's sendromu bulguları olmaksızın immünohistokimyasal olarak ACTH yapımı saptanabilir.

SONUÇ

İmmünohistokimyasal olarak en önemli NE belirleyici kromogranindir. Bunu sırasıyla sinaptofizin ve Leu-7 izlerler. Tek bir belirleyiciden ziyade panel şeklinde bir uygulama daha verimlidir (6). NSE, tüm pulmoner NE tümörleri boyar, ancak non-NE tümörlerin de % 57-66'sını boyadığı bildirilmiştir (17); bu nedenle güvenilir bir NE belirleyici olarak kabul edilemez.

Yapılan çalışmalar, pulmoner NE neoplazilerin klasifikasyonunda, immünohistokimya, elektron mikroskobu ve DNA analiz tekniklerinin ışık mikroskobu üstünlüğü olmadığını göstermiştir. Prognozu belirleme açısından ise hücresel özelliklere ek olarak p53 gibi belirleyicilerin saptanması önemli bir bulgudur (8). Ancak, iyi bir şekilde tespit ve takip işlemleri uygulanmış, ince kesitler elde edilmiş dokuların dikkatli ışık mikroskobik incelenmeleri, bu lezyonların subklasifikasyonu açısından hala en geçerli yöntem olma özelliğini korumaktadır.

KAYNAKLAR

1. Arrighi MG, Woolner LB, Bernatz PE: Atypical carcinoid tumors of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg 1972; 64:413-421.
2. Hammond ME, Sause WT: Large cell neuroendocrine tumors of the lung. Clinical significance and histopathologic definition. Cancer, 1985; 56:1624-1629.
3. Mark EJ, Ramirez JF: Peripheral small-cell carcinoma of the lung resembling carcinoid tumor. Arch Pathol Lab Med 1985; 109: 263-269.
4. Warren WH, Faber LP, Gould VE: Neuroendocrine neoplasms of the lung. A clinicopathologic update. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 98:321-332.
5. Hammar S, Bockus D, Remington F, Cooper L: The unusual spectrum of neuroendocrine lung neoplasms. Ultrastructural Pathology, 1989; 13:515-560.
6. Travis WD, Linnoila I, Tsokos MG, Hitchcock CL, Cutler G, Nieman L et al.: Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large cell neuroendocrine carcinoma: an ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. Am J Surg Pathol 1991; 15:529-553.
7. Gould VE, Warren WH: Neuroendocrine neoplasms of the bronchopulmonary tract. Lung Cancer 1994;11(Supp 2):199-200.
8. Przygodzki R, Finkelstein S, Zeren H, Guinee D, Gal AA, Fishback N et al.: p53 analysis of neuroendocrine (NE) tumors: discriminating factors in atypical carcinoid within the NE spectrum. Mod Pathol 1994;7:153A (Abstract).
9. McCaughan BC, Martini N, Bains MS: Bronchial carcinoids. Review of 124 cases. J Thorac Cardiovasc Surg 1985;89: 8-17.
10. Jones DJ, Hasleton PS, Moore M: DNA ploidy in bronchopulmonary carcinoid tumours. Thorax 1988;43:159-199.
11. Travis WD: Unusual tumors and tumor-like conditions of lung. Short course, United States and Canadian Academy of Pathology, Atlanta, GA, USA, 1992.
12. Carney DN, Gazdar AF, Bepler G, Guccion JG, Marangos PJ, Moody TW et al.: Establishment and identification of small cell lung cancer cell lines having classic and variant features. Cancer Res 1985;45:2914-2923.
13. Franklin WA: Immunocytochemistry of neoplastic respiratory epithelium. Lung Cancer 1994;11 (supp 2):18-19.
14. Travis WD: Classification of neuroendocrine tumors of the lung. Lung Cancer 1994;11(supp 2):197-198.
15. Bishopric GA, Ordonez NG:CEA in primary carcinoid tumors of the lung. Cancer 1986;58:1316-1320.
16. Dail DH, Hammer SP: Pulmonary Pathology, second edition, Springer-Verlag, 1994.
17. Said JW, Vimadala S, Nash G, Shintaku IP, Heusser RC, Sasso AF et al.: Immunoreactive neuron-specific enolase, bombesin, and chromogranin as markers for neuroendocrine lung tumors. Hum Pathol 1985;16:236-240.