

# **PANKREASIN NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİ**

**Dr. Fazilet KAYASELÇUK**  
**Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Patoloji Anabilim Dalı**

# SUNUM PLANI

- **Olgu sunumu**
- **Pankreas NE tümörleri- Sınıflama**
- **Morfolojik bulgular**
- **Raporlama**

# OLGU SUNUMU- 1

- 40 yaşında bayan hasta
- 70 kg, 160cm
- Yaklaşık 15 gündür devam eden mide yanması vb. şikayetler
- CT de pankreasda kitle
- Öz ve soygeçmişinde özellik yok.
- Flashing, diare, kusma ve kilo kaybı yok
- Fizik muayenede özellik yok
- Lab. testlerinde özellik yok

## OLGU SUNUMU-2

MRI: Dorsal agenezis

Pankreasda 18x11 mm multilokule kistik kitle.

Kitlenin pankreatik duktusla belirgin bir iliřkisi yok

Safra kesesi duvarı ve intrahepatik safra yolları normal

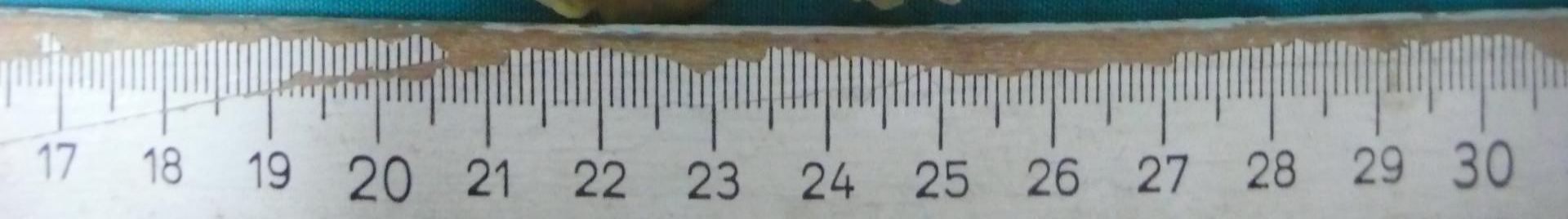


## OLGU SUNUMU- 3

distal pankreatotomi.

- Mak: 350 gr ve 12x8x4 cm pankreas materyali.
- Mak. olarak belirgin yağlı görünüm. Lipomatö pankreas içinde 1.8x1.5x1.5 cm gri-beyaz bir alan izlendi.

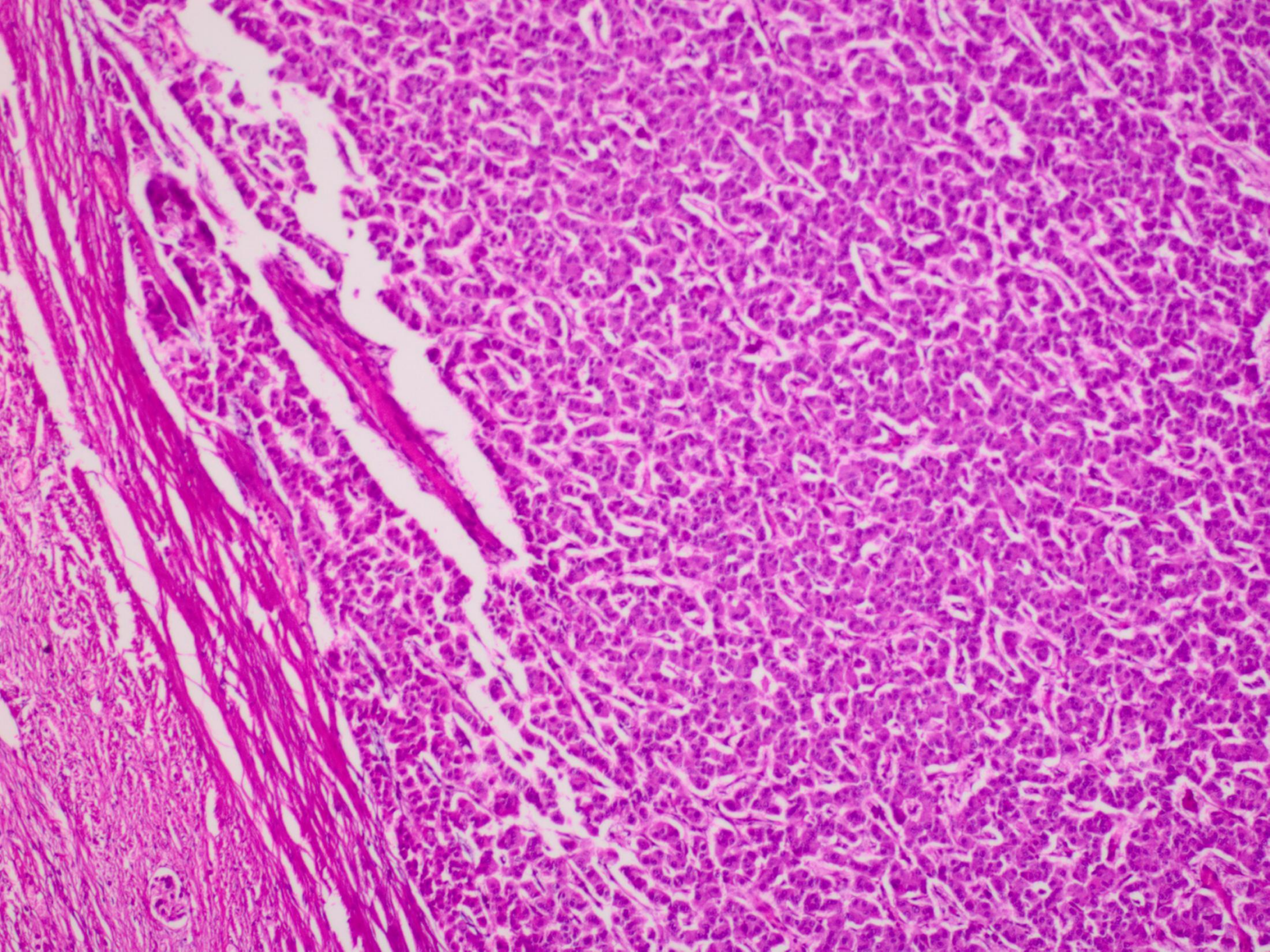
FK  
B-1244/III

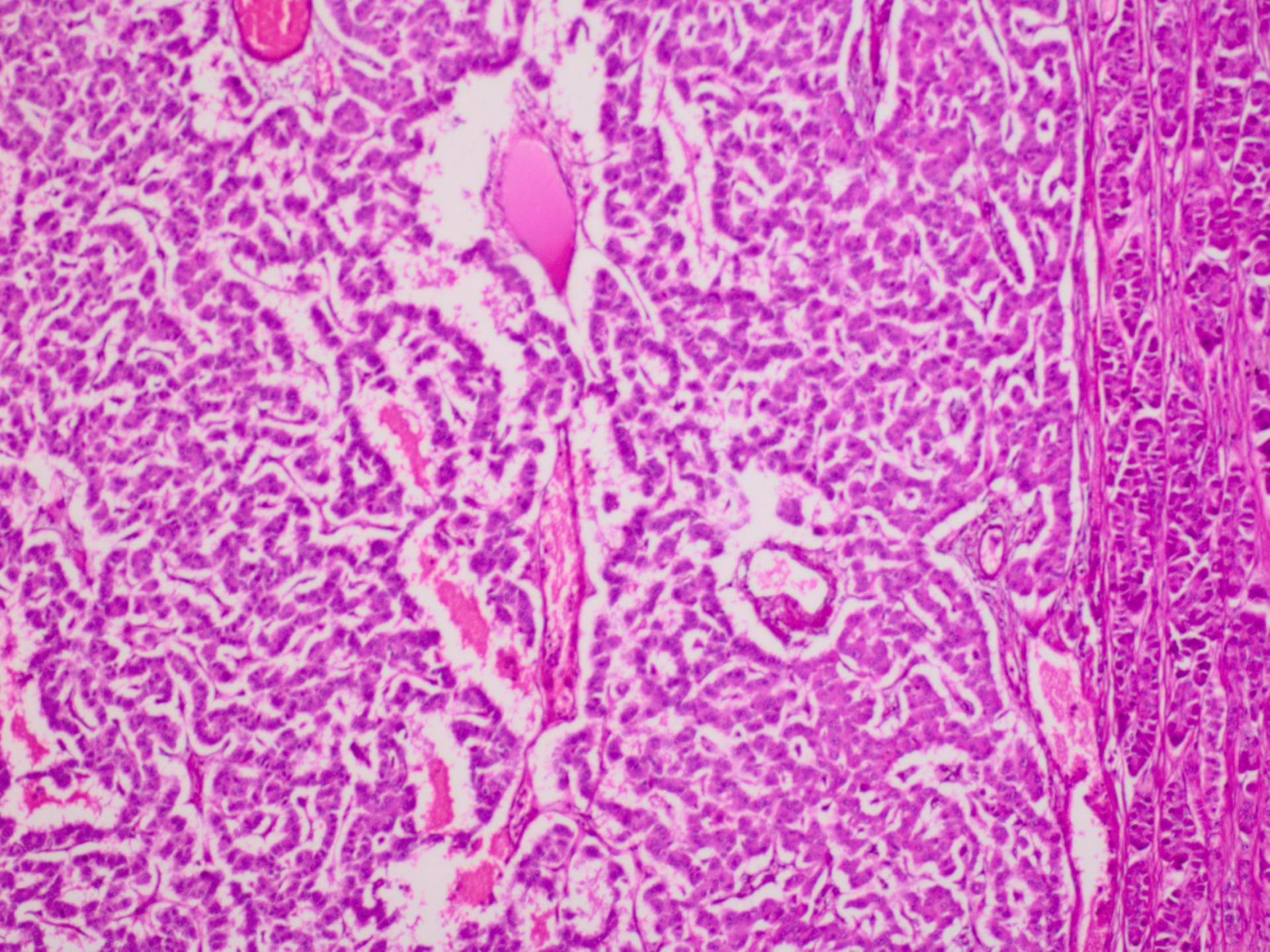


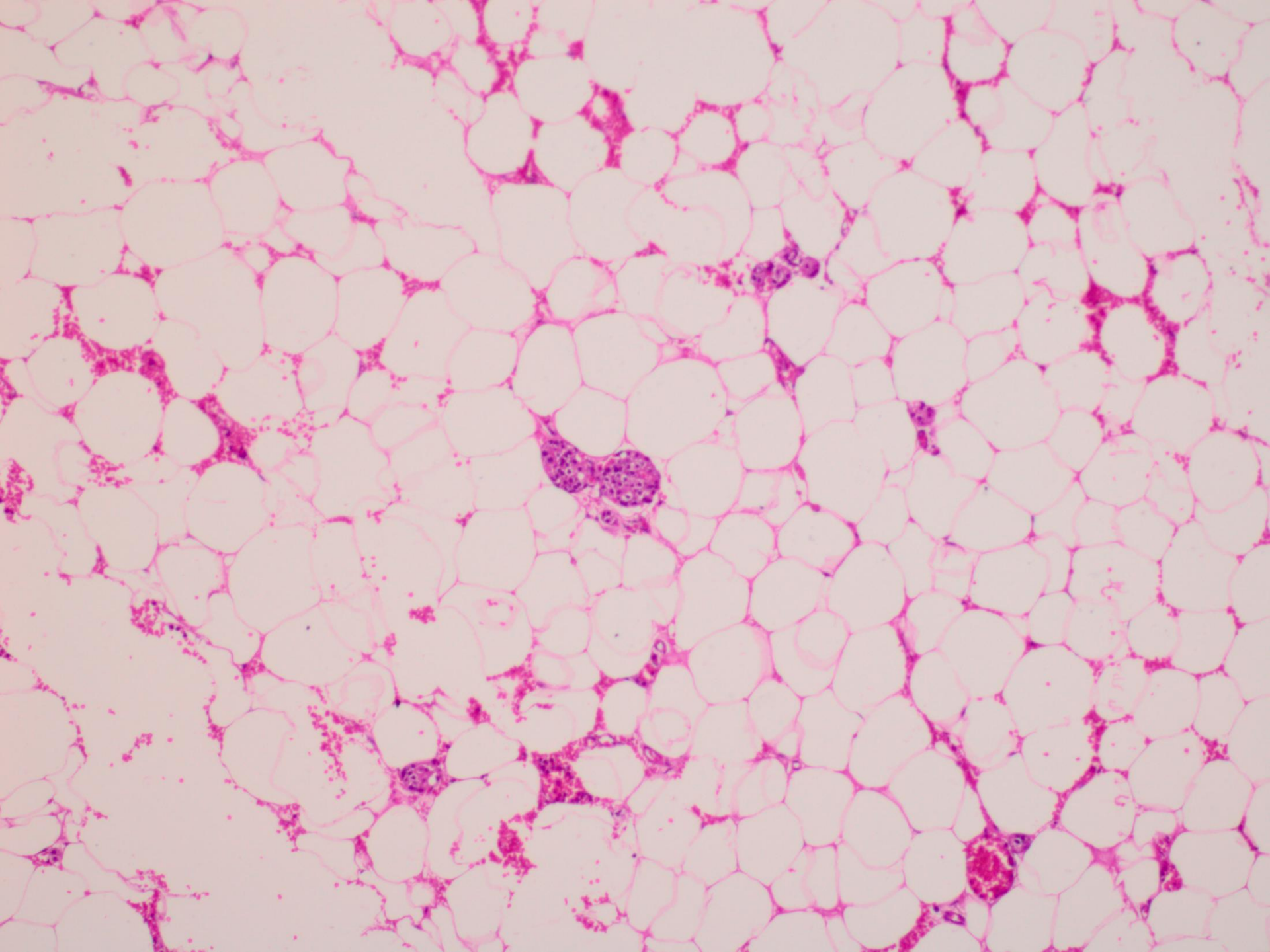
## OLGU SUNUMU- 4

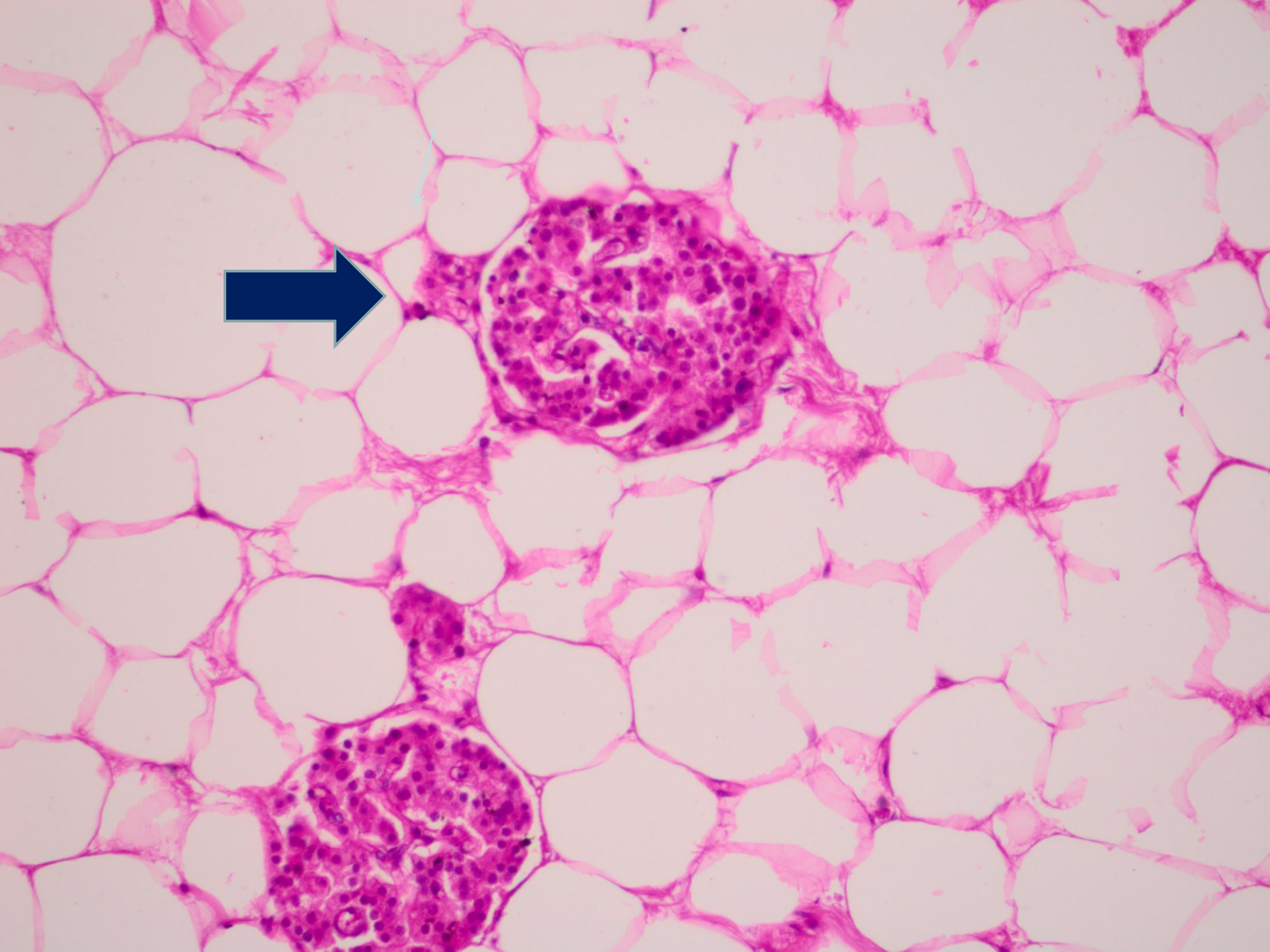
- Histolojik incelemede tümör monoton görünümlü yuvarlak oval nükleuslu hücrelerden oluşmakta
- Vasküler invazyon, mitoz ve nekroz izlenmedi.
- Az sayıda psammamö cisimleri benzeri Pas + globoid materyal mevcut.

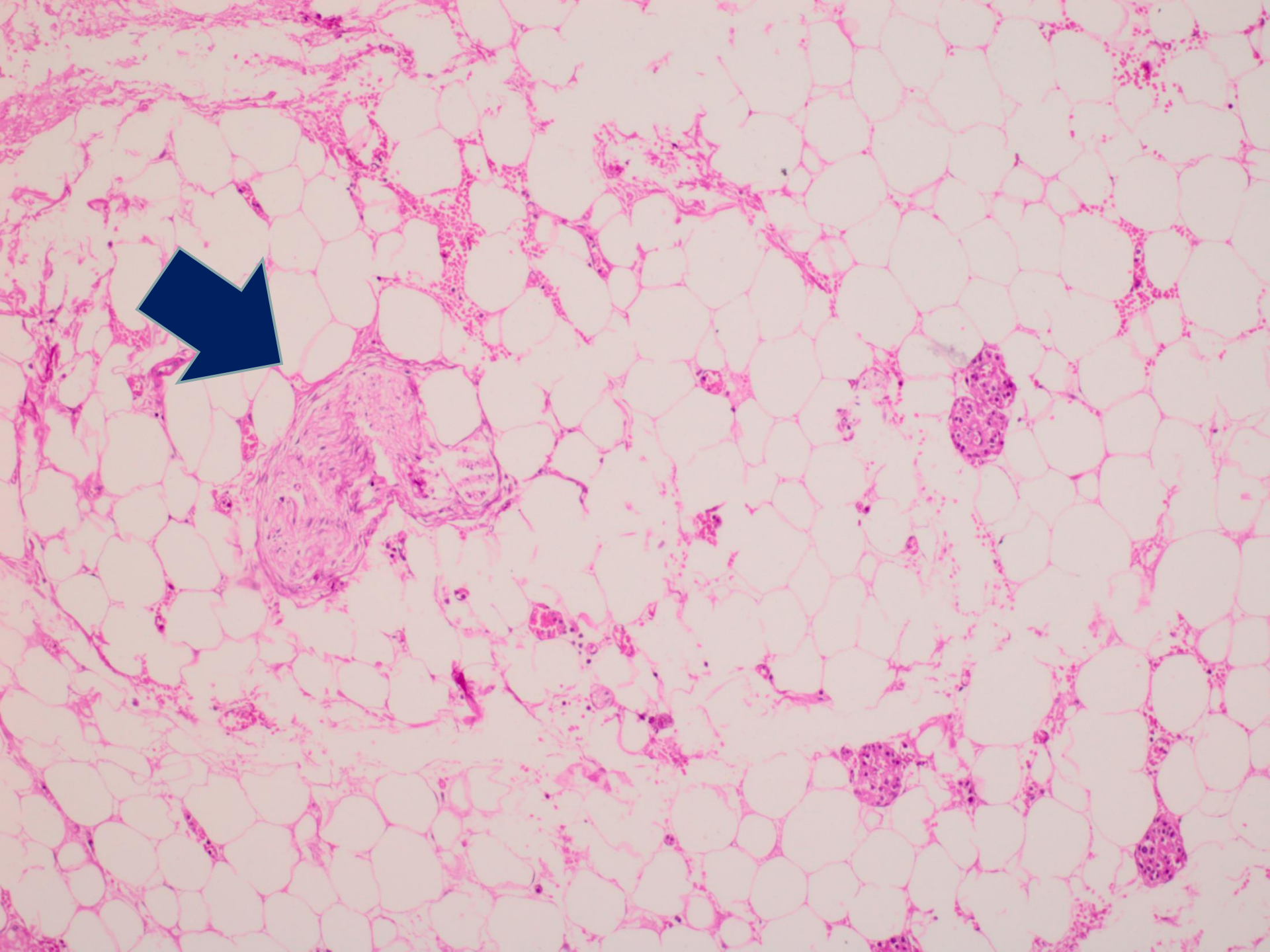




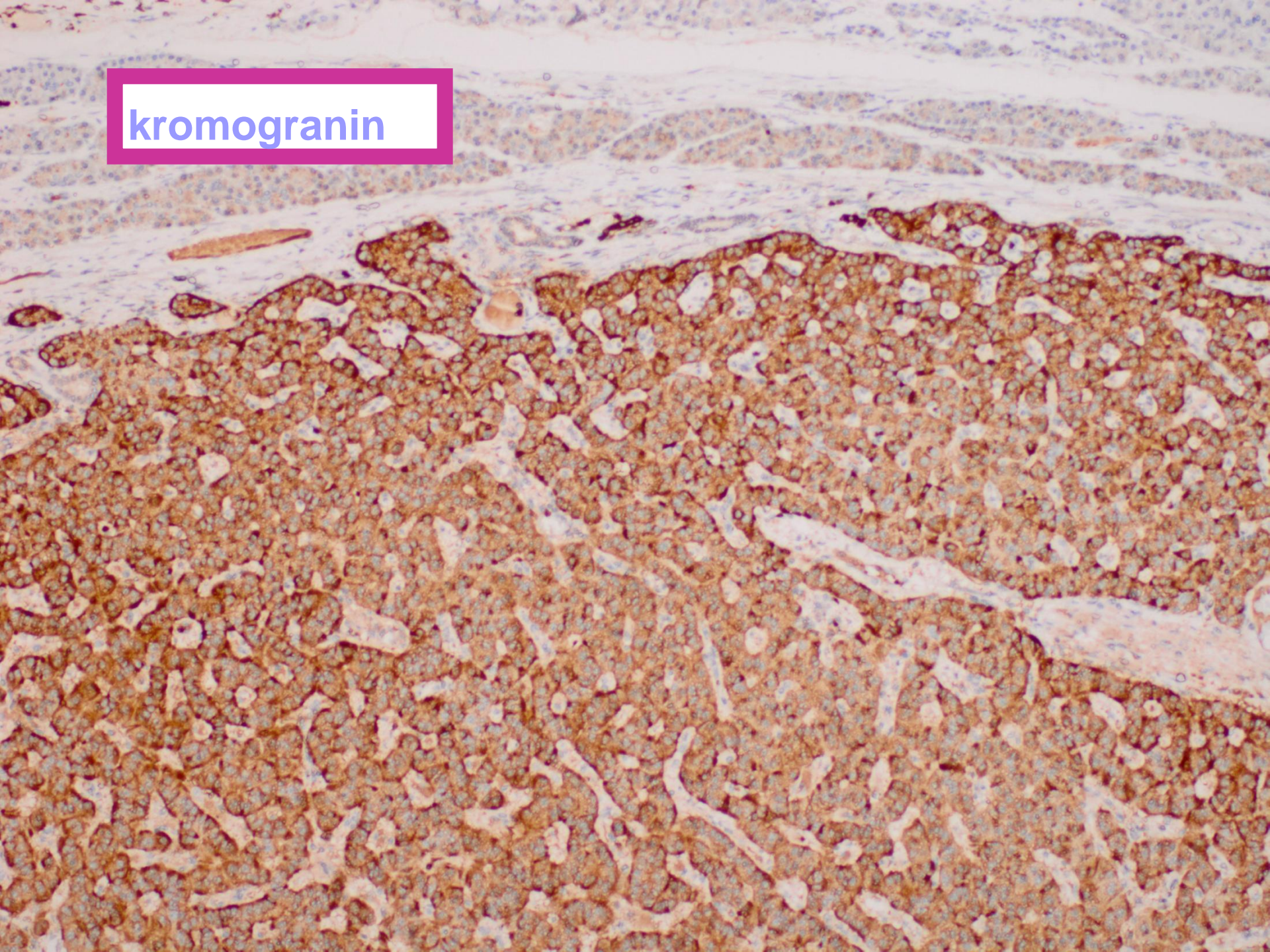




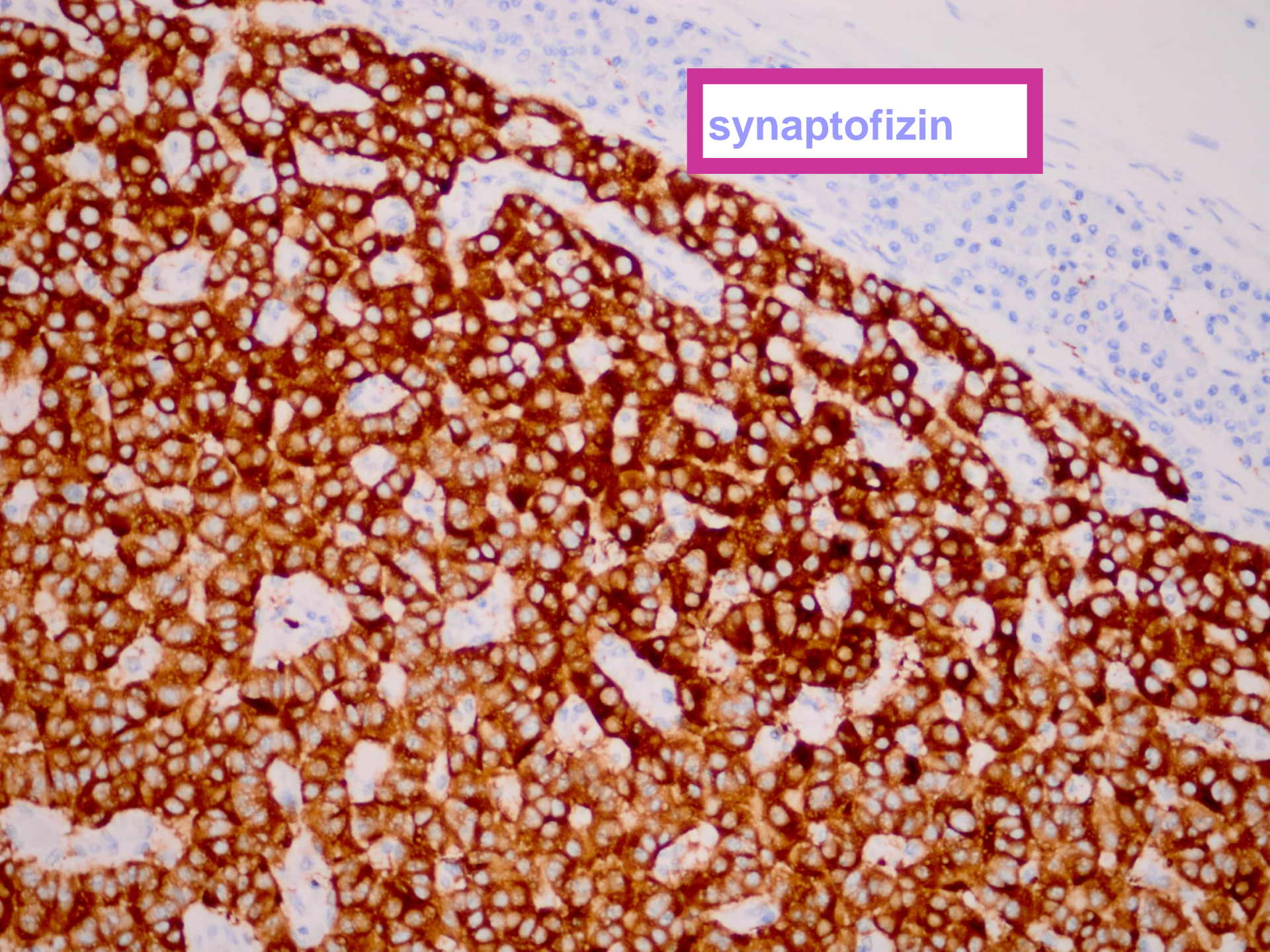




kromogranin



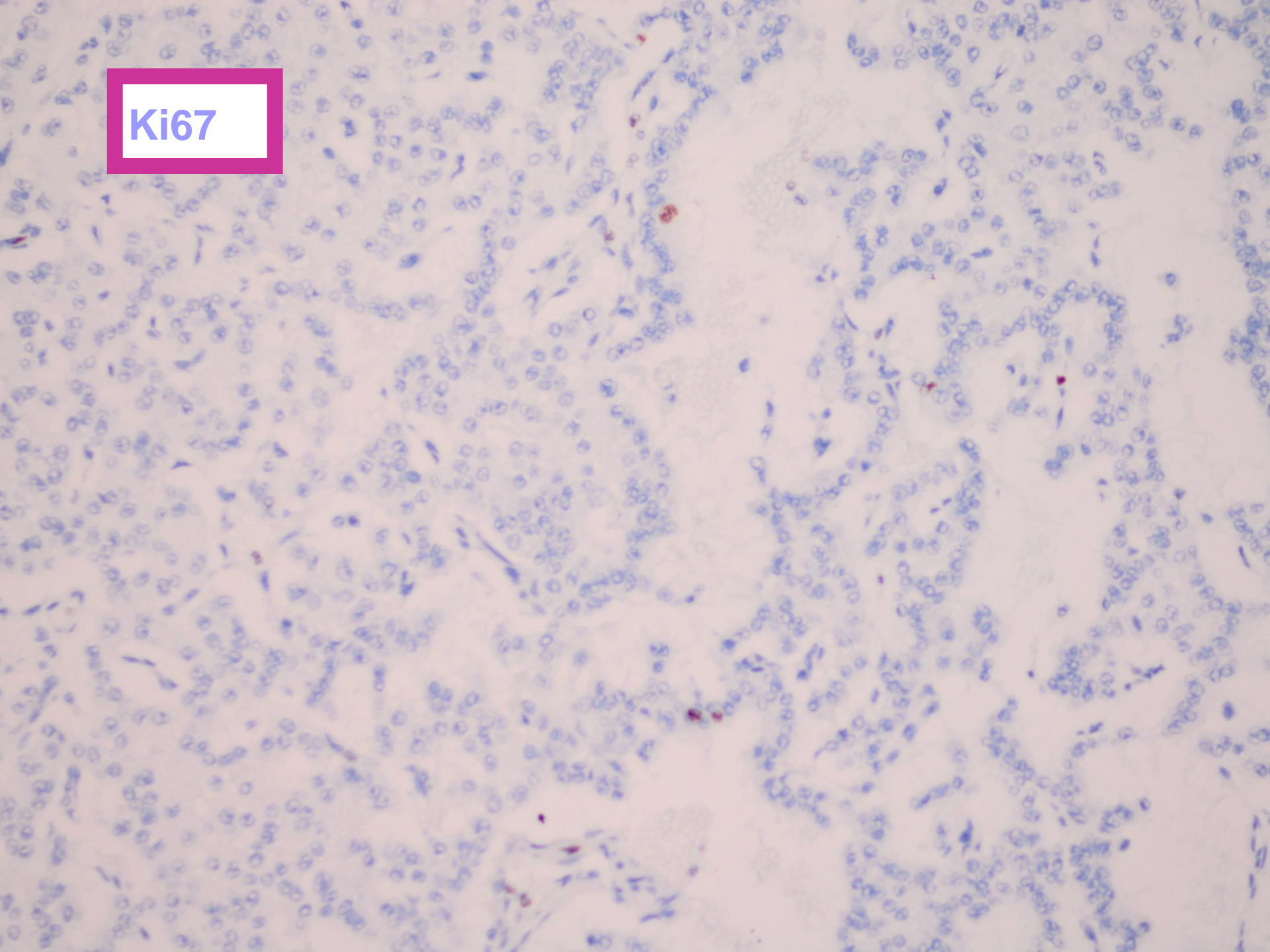
synaptofizin



- İHK: Tümörde synap, kromogranin, CD56 pozitif,
- vimentin, CD10 negatif
- Ki-67 index 1%.



Ki67



- Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör (GEP-NET) hücreleri fenotipik olarak benzedikleri **diffüz endokrin sistem (DES) hücrelerinden** köken almışlardır.
- Nöroendokrin terimi bu tümörlerin nöral hücrelerle ilişkili **sinaptofizin, nöron spesifik enolaz ve kromogranin A gibi proteinleri** eksprese etmesinden dolayı verilmiştir.

- GEPNET'ler farklı sekretuar ve fonksiyonel özelliklere, farklı patolojik görünümlere ve patogenetik mekanizmalara, değişik klinik presentasyona ve prognoza sahip **heterojen bir gruptur.**
- Bu heterojenite aslında bu tümörlerin farklı fonksiyonel karakteristikleri olan endokrin hücrelerden kaynaklanmasından dolayıdır.
- GIS de en az **15 farklı endokrin hücre** bulunmaktadır.

# GEPNET- Terminoloji - Karsinoidden- Nöroendokrin

## Tümöre

- *Oberndorfer* ilk defa 1907 yılında ***karsinoid tümör*** terimini, rölatif olarak monoton yapı sergileyen ve karsinomlardan daha az agresif seyreden epitelyal tümörler için kullanmıştır.
- 1963 yılında *Williams ve Sandler* karsinoid tümörleri embriyolojik orijinlerine göre
- ***foregut*** (akciğer, mide, duodenum, proksimal jejunum ve pankreas),
- ***midgut*** (distal jejunum, ileum, appendiks, çekum) ve
- ***hindgut*** (kolon, rektum) karsinoidleri olarak sınıflandırmıştır.
- Bu klasifikasyon GEP-NET'leri oluşturan tümör grupları arasındaki ***linikopatolojik*** farklılıkları ilk defa vurgulamıştır.

## 19.yy ortalarından bu yana NE tümörler

### A) Hücre tipine göre;

EC hücreli, ECC hücreli, somatostatinoma, insülinoma vb.

### B) Patolojik özelliklerine ve klinik bulgularına göre;

Trabeküler, solid vb.

### C) Tüm yerleşim yerleri için uygulanabilecek bir sınıflama ile:

Tüm önceki sınıflama ve prognozu kapsayan WHO sınıflaması

1980 - 2000 - 2010

## ▪ 1980 WHO:

▪ pankreas, tiroid NE tümörleri, paraganglioma, akciğer KHK, cilt Merkel cell karsinoma dışında NET ler için karsinoid terimi kullanılıyordu.

▪ 1980 sınıflamasının dezavantajı: patoloğların nöroendokrin özellik gösteren tüm tümörlere karsinoid tümör tanısı vermesi, klinisyenlerin de karsinoid tümörleri, serotonin üreten, dolayısıyla karsinoid sendroma yol açan tümörler olarak anlamasıydı.

## ■ 2000 WHO:

### ■ nöroendokrin tümör ve nöroendokrin karsinom

terimi kullanılıyor.

#### ■ *ilk basamak:* biyolojik davranış

■ Benign davranış gösteren veya malignite potansiyelleri belli olmayanlar

**iyi diferansiye nöroendokrin tümör; (WDET)**

■ Düşük derecede malignite potansiyeli olanlar **iyi diferansiye**

**nöroendokrin karsinom; (WDEC)**

■ Yüksek dereceli malignite gösterenler **az diferansiye nöroendokrin**

**karsinom** olarak gruplandırılmıştır **(PDEC)**

## WHO SINIFLAMASI

- **İkinci basamak** : tümör lokalizasyonuna göre ayrıldı.
- **Üçüncü basamak**: hormonal aktivite ve bazı klinik sendrom ve hastalıklarla ilişkiler temel alındı.
- 2000 WHO sınıflamasında amaç  
NE tümörlerin
  - heterojenitesinden kaynaklanan sıkıntıları azaltmak,
  - prognoz ve tedavi seçenekleri için yorum şansı yapmaktır



# ▪ TANIMLAMAYI BELİRLEYEN MORFOLOJİK KRİTERLER

- Tümör yeri, çapı
- Angio invazyon
- Proliferatif aktivite
- Histolojik diferansiasyon
- Metastaz varlığı
- Komşu organ invazyonu
- **MİTOZ VE Ki67**

## İYİ DİFERANSİYE NÖROENDOKRİN TÜMÖR

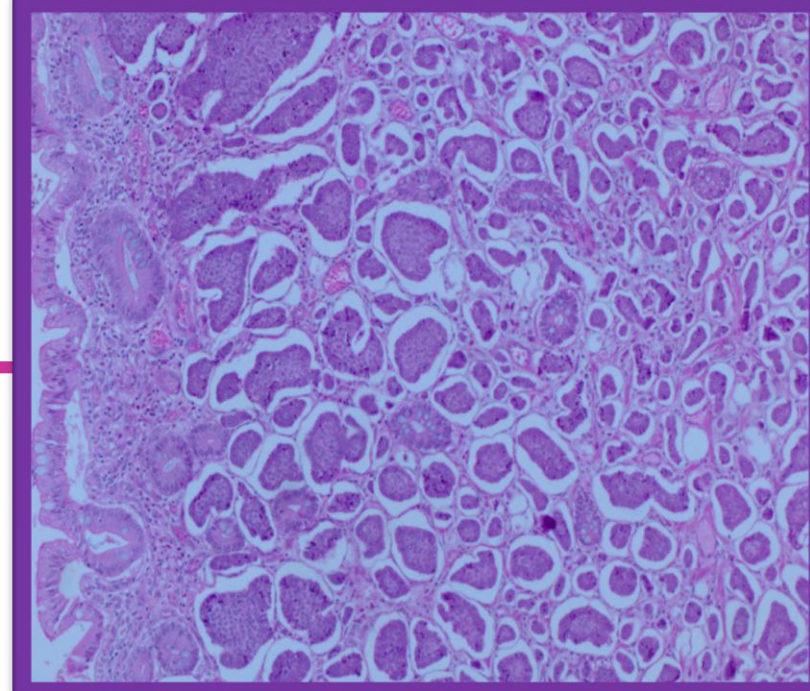
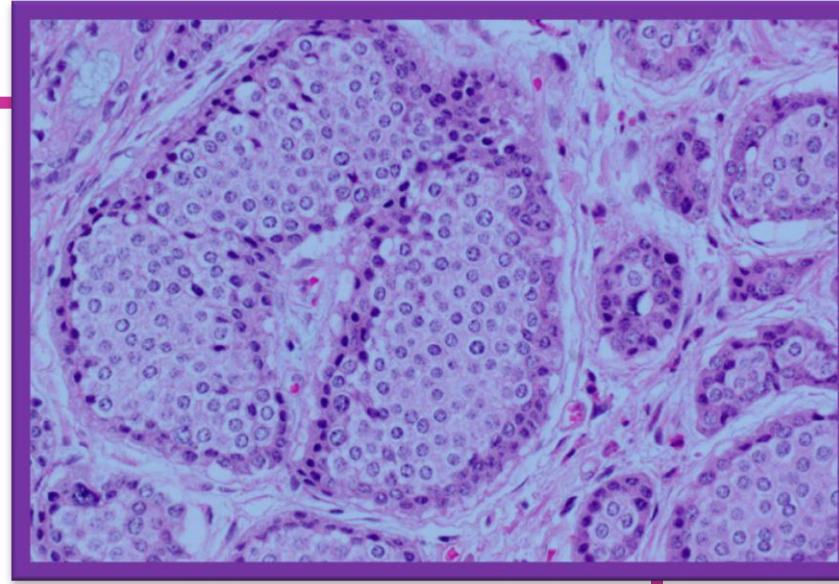
Atipi: yok/ hafif

Patern: Solid ada, trabekül, psödogland

İnvazyon derinliği: Mukozada- submukozada sınırlı

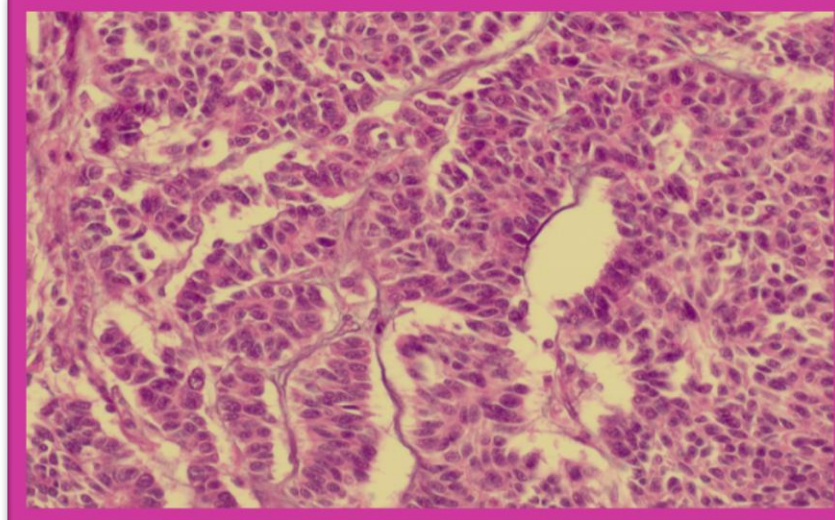
Benign: çapı:  $\leq 1$ cm veya altında

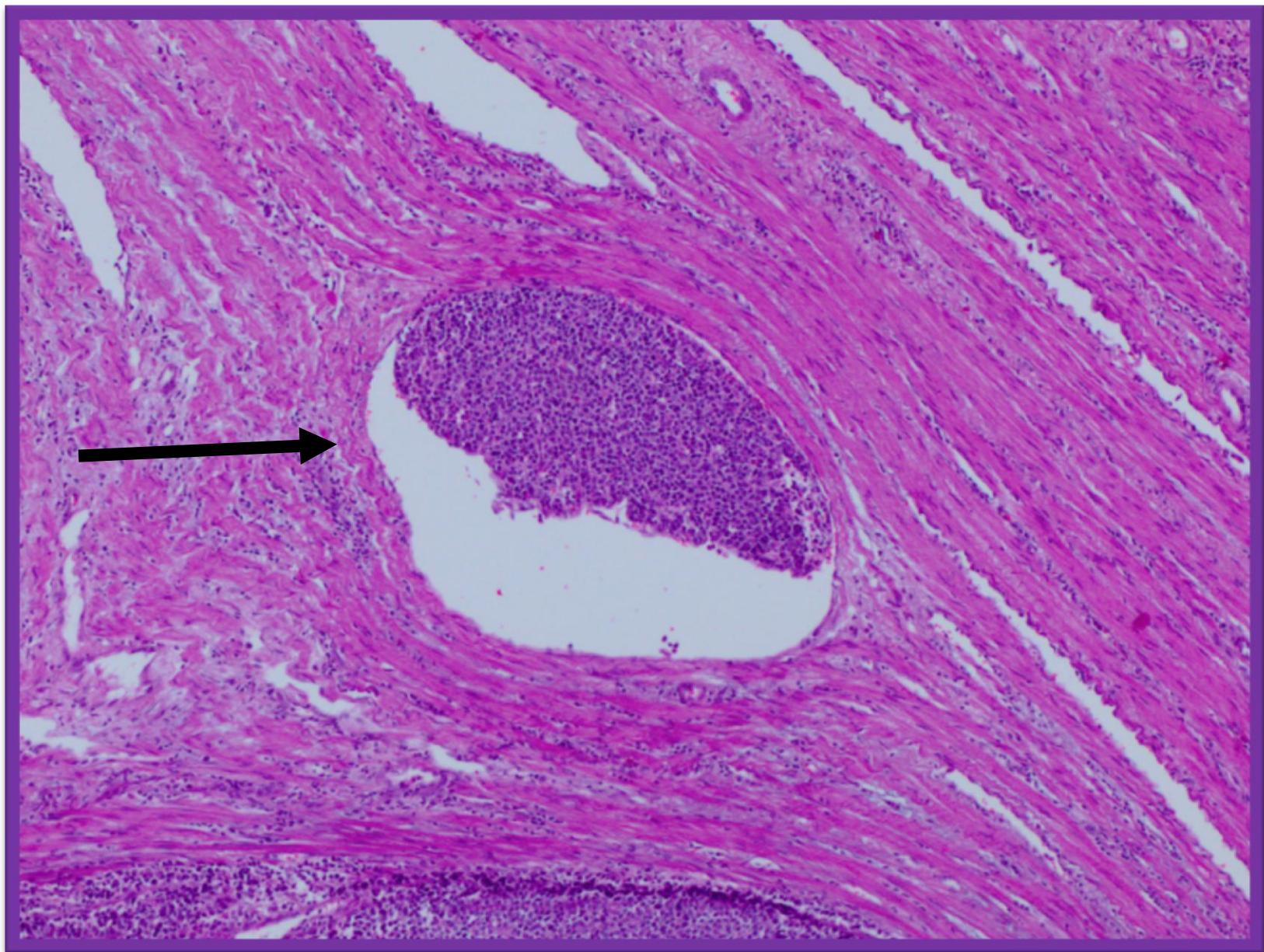
Mitoz:  $\leq 2/10$  BBA



# İYİ DİFERANSİYE ENDOKRİN KARSİNOM

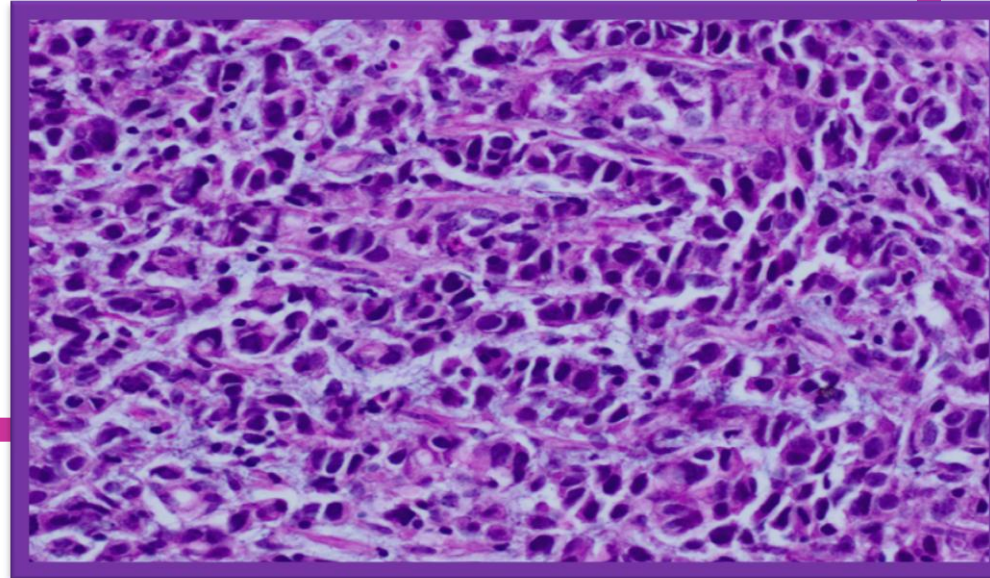
- **Atipi: orta**
- **Patern: Solid ada, trabekül, kitle**
- **İnvazyon derinliği: Müsküler tabaka veya derin invazyon**
- **Lenf nodu, karaciğer metastazı**
- **Çap:> 1cm**
- **Mitoz: > 2/10 BBA**
- **Ki67: >%2**

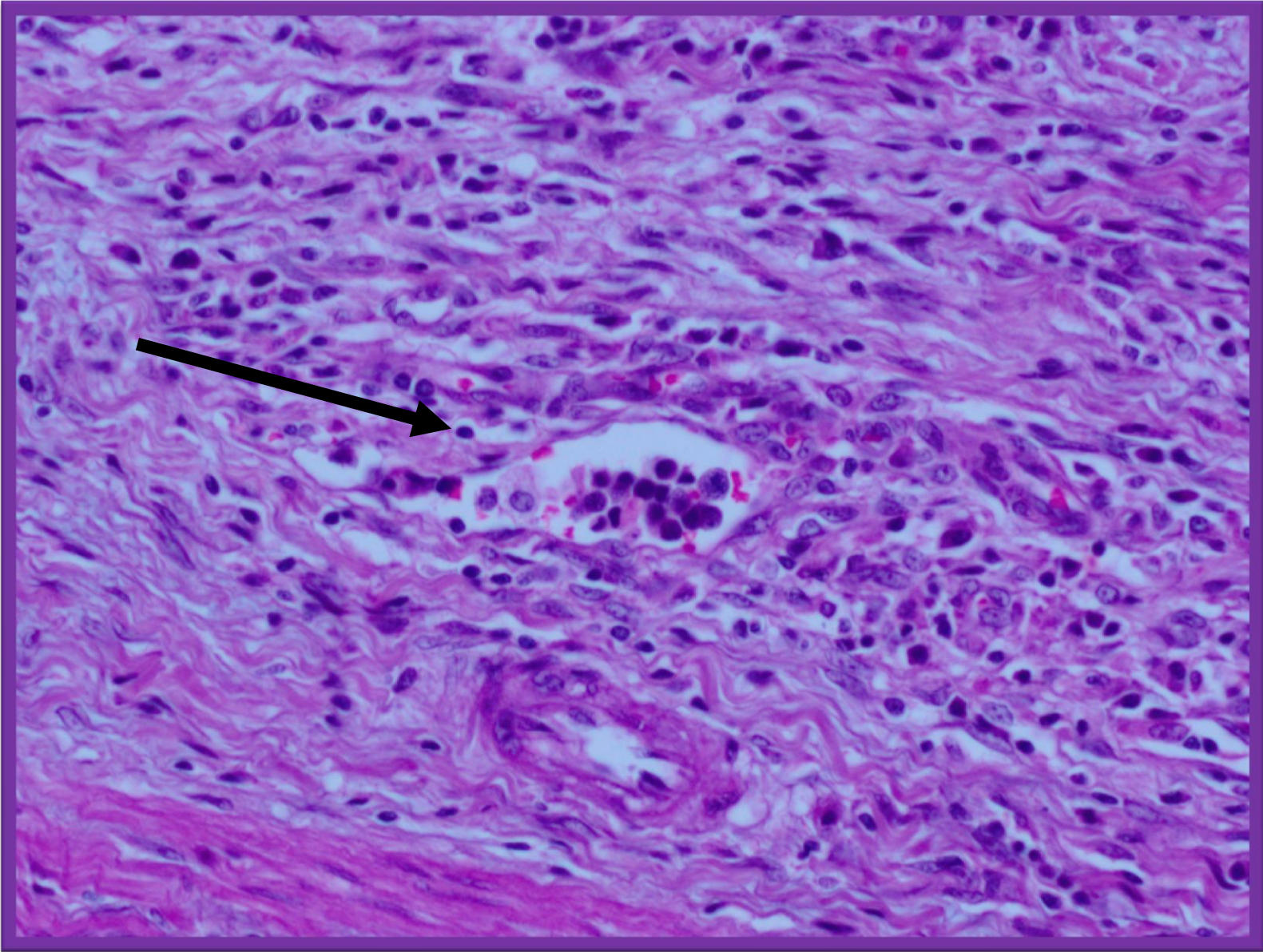




# AZ DİFERANSİYE ENDOKRİN KARSİNOM

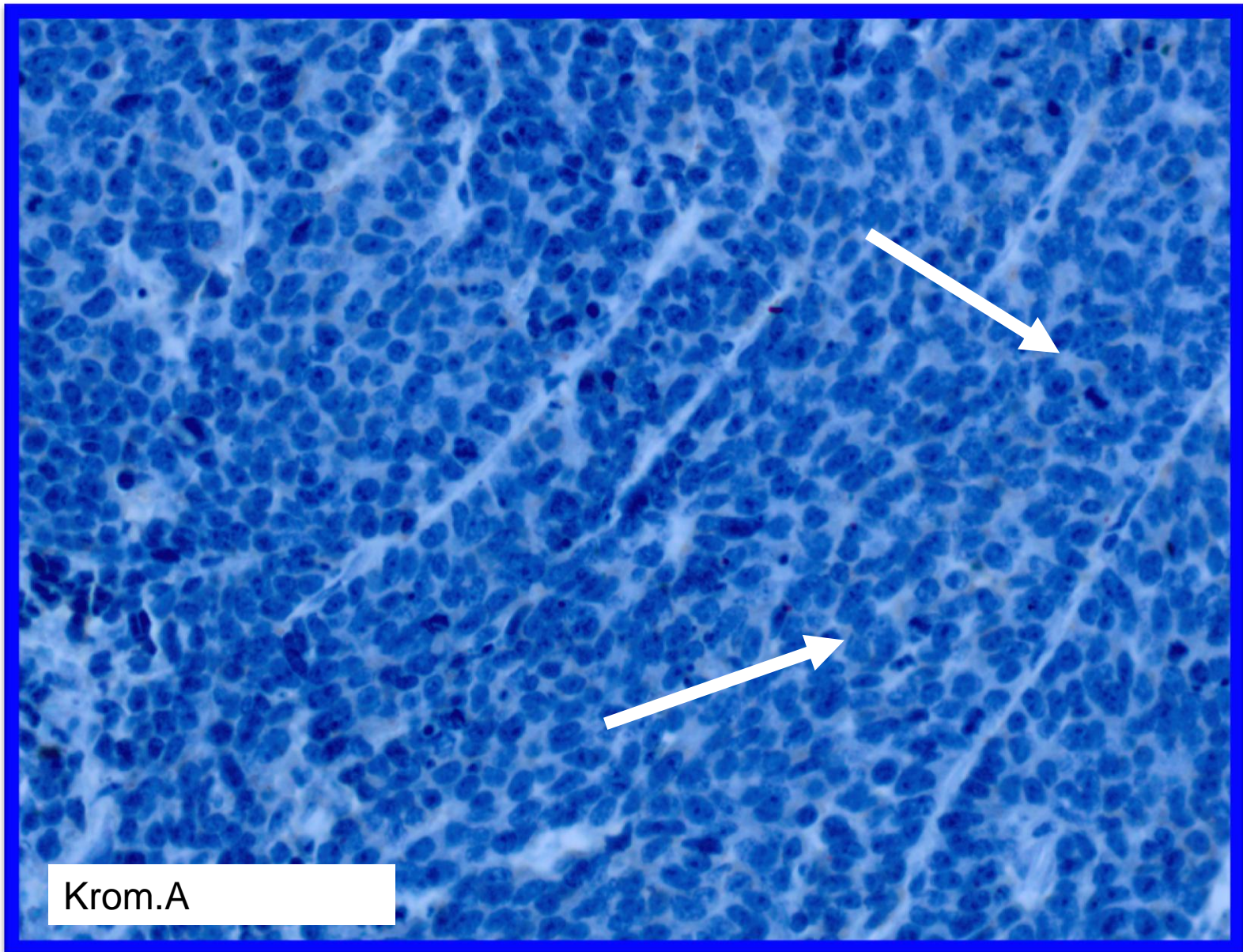
- **Atipi: belirgin**
- **Küçük- orta- büyük hücre**
- **Patern: solid/ büyük, belirsiz sınırlı kitle**
- **Nekroz: var**
- **Angioinvazyon/ perinöral yayılım: var**
- **Mitoz: >10/10 BBA**
- **Ki67: >%15**
- **P53:+**
- **Lokal –uzak metastaz**





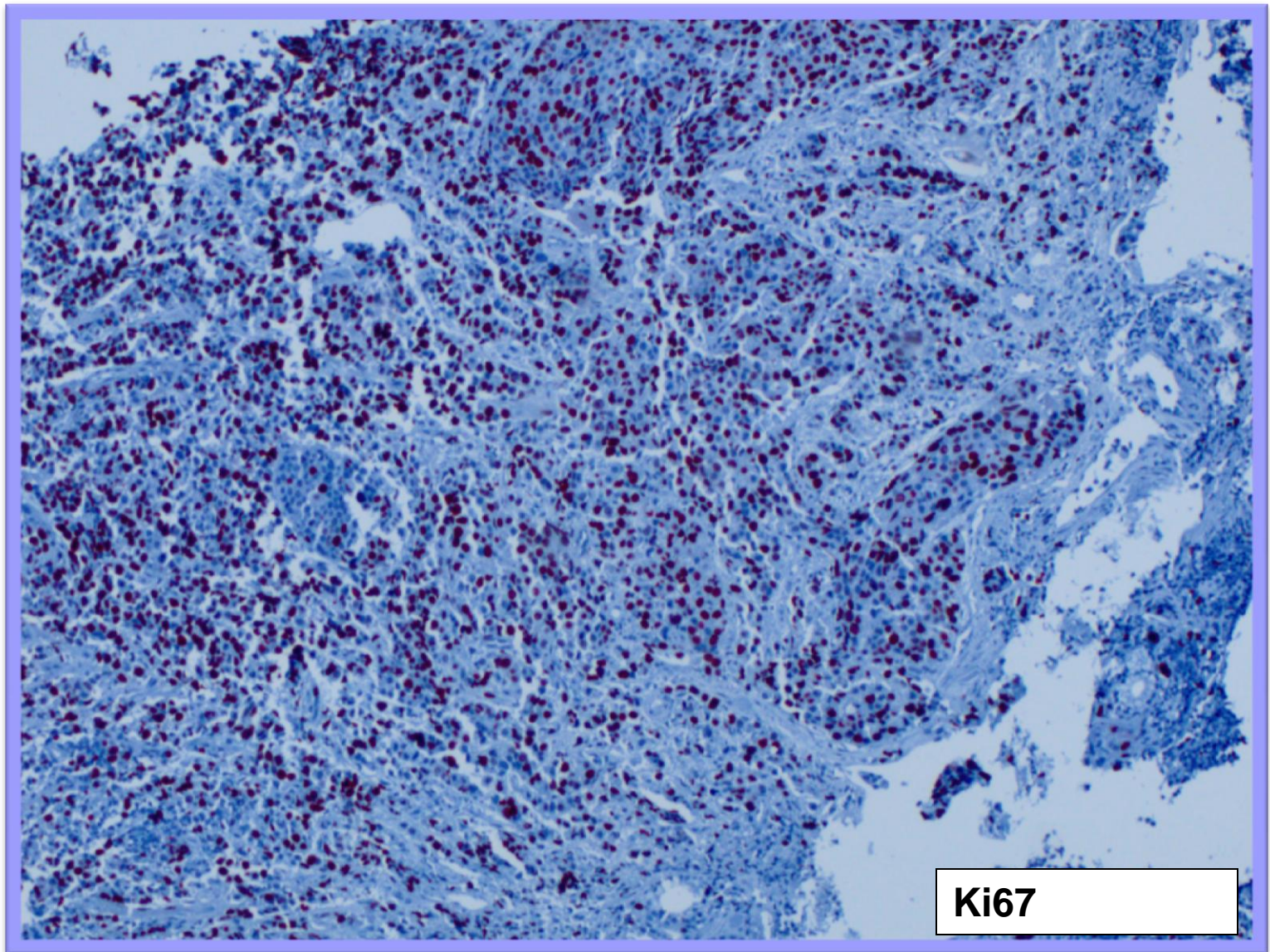
## GEPNET'TE AZ DİFERANSİYE NET

- Akciğerdekinin tersine genellikle intermedier-büyük hücreli tipte,
- Küçük hücreli karsinoma seyrek.
- NSE, Synaptofizin, PGP9.5 (+)
- **Kromogranin negatif veya çok fokal**
- Sıklıkla **mide/ ampulla/ kalın barsakda**
- Genellikle organoid bir patern oluşturmayan **SOLİD tm. Nekroz SIK**
- **Mitoz fazla -- Ki 67 indeksi genellikle %16-70-80 e kadar uzanır.**
- Sıklıkla **p53 +, (WDET' lerde negatif)**
- Dediferansiasyonla veya de nova geliştikleri kabul edilir.



Krom.A





**Ki67**

## Pankreasın NET leri- 2000 WHO

### •İyi diferansiye nöroendokrin tümör

•**Selim:** pankreasa sınırlı,

Çapı <2cm , mitoz  $\leq 2/10$  HPF ve Ki67 LI  $\leq 2\%$ , angioinvazyon

YOK

- 1) Fonksiyonel: insilunoma
- 2) Nonfonksiyonel

•**Belirsiz malignite potansiyeli:** pankreasda sınırlı,

Çapı  $\geq 2$ cm veya angioinvazyon VAR

mitoz > 2/ 10 HPF ve Ki67 LI > 2%

- 1) Fonksiyonel: gastrinoma, glukagonoma, insulinoma, VIPoma, somatostatinoma
- 2) Nonfonksiyonel

## Pankreasın NET' leri- 2

- İyi diferansiye nöroendokrin karsinoma

- Komşu organ invazyonu veya METASTAZ

- 1) Fonksiyonel: gastrinoma, insulinoma, glukagonoma, VIPoma, somatostatinoma

- 2) Nonfonksiyonel

- Az diferansiye NE Karsinoma

- High grade malign, small cell karsinoma

- **Mikst tümörler:** Endokrin+ ekzokrin (en sık adenokarsinoma ile birlikte)

# 2010 SINIFLAMASI

## GEPNET'lerde GRADE

Grade I:	MİTOZ <2/10 HPF	ve/veya	Ki67: $\leq$ %2
Grade II:	2-20/10 HPF		%3-20
Grade III:	>20/ 10HPF		> %20

Mitoz: 50 BBA'da SAYILMALI

Ki67: 500- 2000 hücrede

İkisi arasında farklılık varsa en yüksek değer kayda alınmalı

## **GEPNET -2010**

Gradeleme ile yer- spesifik evreleme sistemi kombine edilmeli

## **2010 GEPNET SINIFLAMASI**

- 1)NÖROENDOKRİN TÜMÖR (NEOPLAZİ, NET)
- 2)NÖROENDOKRİN KARSİNOMA (NEC)
- 3)MİKST ADENONÖROENDOKRİN KARSİNOMA (MANEC)- her bir komponent %30 'dan fazla olmalı

## **Nöroendokrin tümör –NET(2010 WHO):**

**İyi diferansiye, hücreleri orjin aldığı dokunun endokrin hücrelerine benzeyen;**

**Genel nöroendokrin markerları sentezleyen;  
hormon+/-, (gerekli değil)**

**Atipi: hafif-orta**

**Mitoz: 20 den az**

**Ki67 <%20**

**‘GRADE 1 VE 2’**

## **Nöroendokrin karsinoma –NEC(2010):**

**Kötü diferansiye, yüksek dereceli atipi içeren, küçük, büyük veya intermedier hücreli**

**Genel nöroendokrin markerlardan synaptofizini sentezleyen;  
kromogranin genelde fokal veya yok  
hormon+/-, (gerekli değil)**

**Atipi: belirgin**

**Mitoz: 20 den fazla**

**Nekroz: multifokal**

**‘GRADE 3’**



**Pankreas tümörlerinin %1-2 si NET.**

**% 30-40 nonfonksiyone (nonsendromik terimi daha doğru) - insidansda artma (görüntüleme ?)**

**30-60 YAŞ K=E**

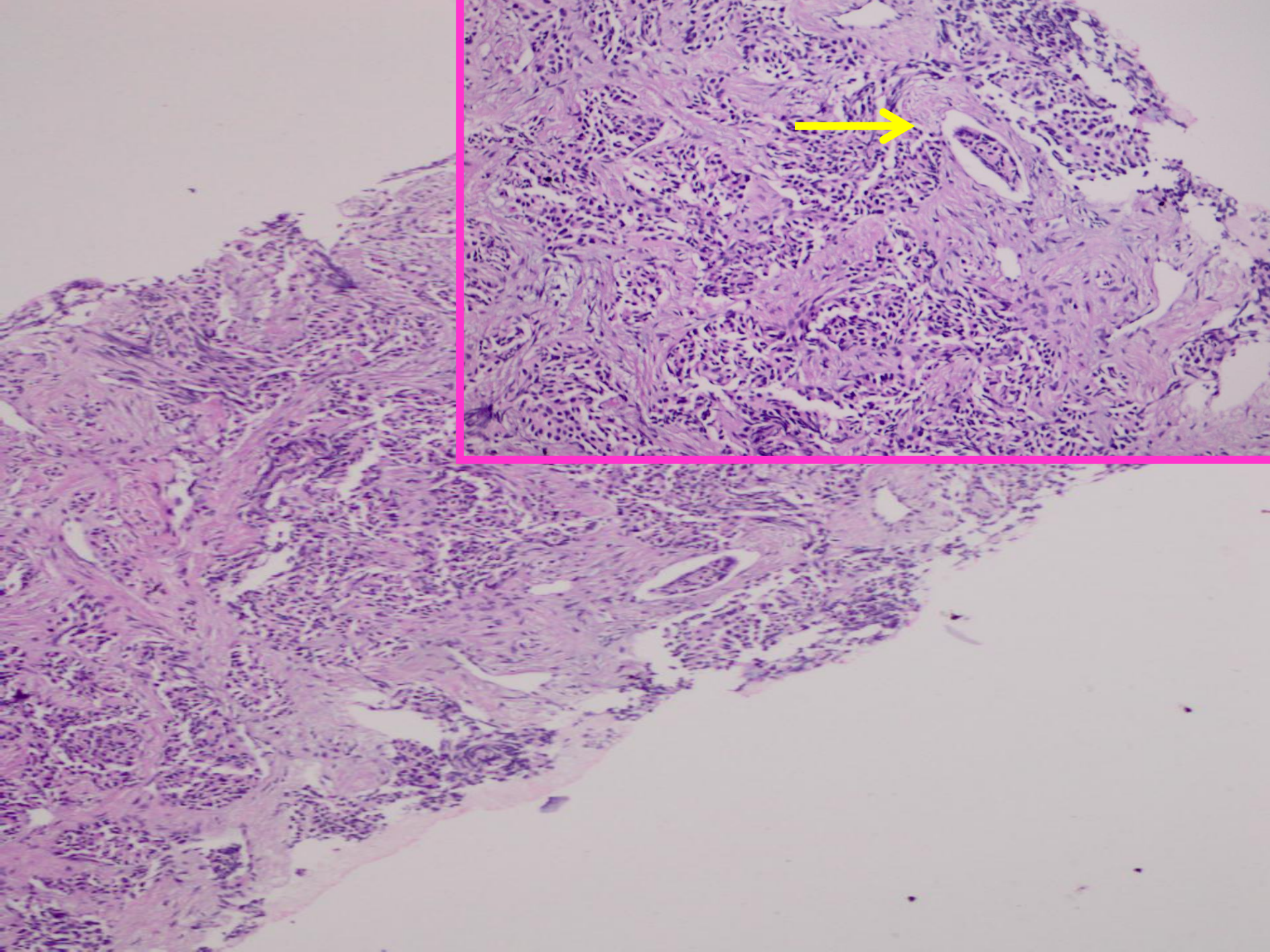
**Mikroadenomalar genellikle otopside saptanır (%1.5)**

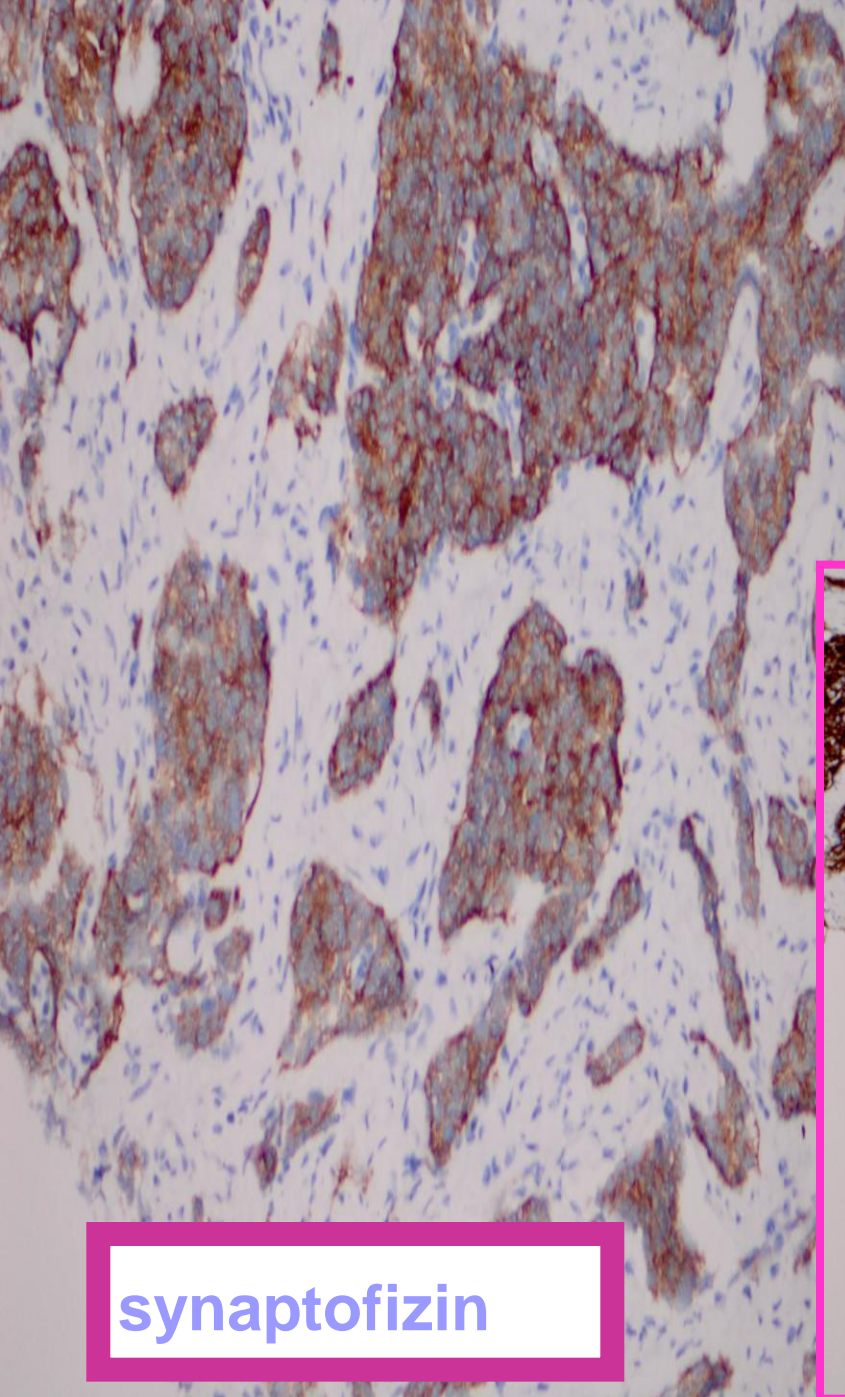
**Pankreatik NEC: %1 den az**

**Tüm pankreatik NETlerin % 2-3'ü NEC**

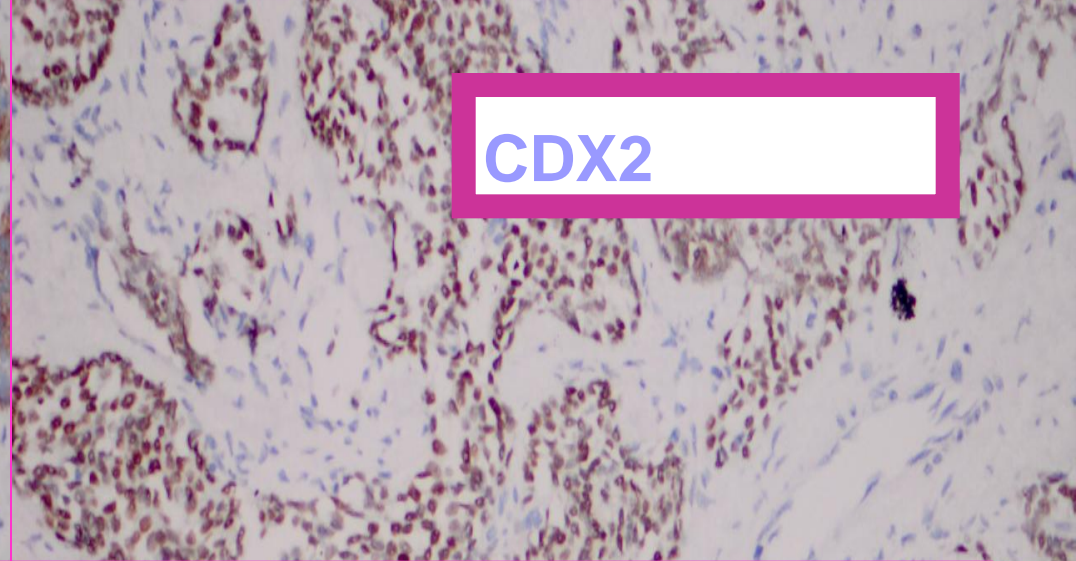
**Sigara içimi ile pankreatik NEC ilişkili**

**> 40 YAŞ VE ERKEKLERDE DAHA FAZLA**

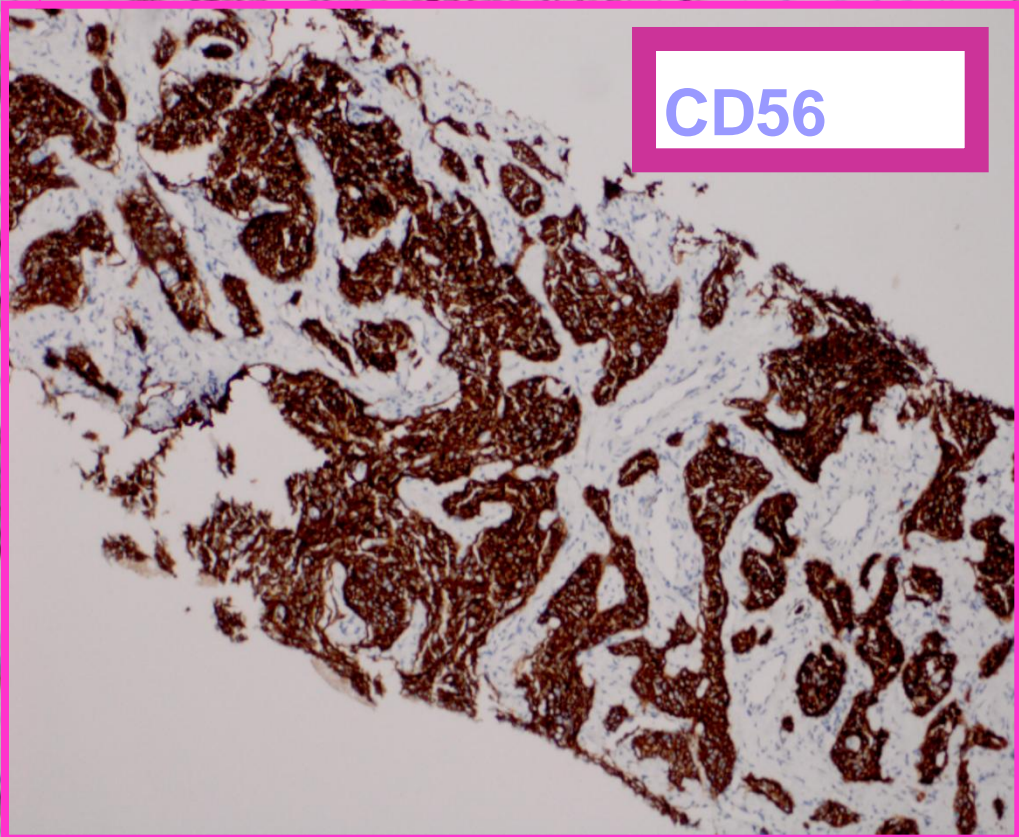




synaptofizin



CDX2



CD56

**Bazı fonksiyonel tipler için lokalizasyon önemli**

**İnsulinoma: Gövde ve kuyruk**

**Gastrinoma: daha çok baş**

**VIPOMA: daha çok pankreas kuyruğu**

**Nonfonksiyone olanlar: 2/3 ü baş**

**NEC: sıklıkla baş kısmında**

**KLİNİK: Nonsendromik olanlarda lokalizasyona bağlı kitle etkisi**

## Fonksiyonel tümörler:

**İnsulinoma: %40, K ↑ , %90 BENİGN, %92 survival**

**Glukogonoma:%5-10, K↑**

**Gastrinoma: %20, E ↑**

**Somostatatinoma:%1, K ↑**

**VIPOMA: % 5-10, K ↑**

**%50- 70 rekürrens  
veya metastaz**

## **Pankreatik NET:**

**Beta hücreli: En sık, sıklıkla soliter**

**Fonksiyonel: insulinoma**

**$\alpha$  hücreli tümörler: Glukogonoma** 

**nonsendr.**

**sendromik**

**G hücreli tümörler: Gastrinoma**


**VIP – Üreten tümörler: VIPOMA**

**Delta hücreli tümörler: Somatostatinoma**

**PP hücreli tümör:**

## **Pankreas NET lerinde prognostik faktörler:**

**Tümör çapı: 2cm'den küçük –** 

**Mitotik oran: 50 BBA'da 2 den fazla mitoz** 

**Nekroz** 

**Vasküler yayılım**

**Ekstrapankreatik yayılım**

**Ki67**

**DNA ploidy**

**METASTAZ: Bölgesel lenf nodları veya karaciğere metastaz**

**Çoğu Pankreatik NET SPORADİK**

**Bir kısmı MEN I ile ilişkili- bu hastalarda MULTİPL  
tümör olasılığı fazla**



**nonfonk/ fonksiyone**

**von Hipel Lindau sendromu**



## **MİKROADENOM:**

**0.5 cm den küçük nöroendokrin tümör**

**Sıklıkla otopside saptanır**

**Klasik paternde ve genellikle mitoz içermez**

**Çoğu  $\alpha$  hücrelerinden köken alır.**

## Pankreatik NET: GRADE I- II:

İyi diferansiye , kapsülsüz

Stroma **nadiren DESMOPLASTİK**, sıklıkla **VASKÜLER**

Hyalinize- amiloid benzeri stroma : İnsulinomada

Psammoma cisimcikleri: Somatostatinoma da



Nadiren kistik dejenerasyon / müsin/ Lipitten zengin varyant

Şeffaf hücre değişikliği: von H.Lindau sendromu

Pleomorfizm: seyrek  AT: Adenokarsinoma

EN ÖNEMLİ AYIRICI TANI: Solid pseudopapiller tümör:  
kromogranin daima negatif

## Pankreatik NEC: GRADE III

Genellikle az diferansiye

Çoğu küçük hücreli tipte, bir kısmı large cell

Nekroz genellikle yaygın

Diffüz infiltratif patern

Mitoz sıklıkla her 10 BBA'da 10 'dan fazla

Vasküler yayılım ERKEN

AT: Akciğerden KHK metastazı

PNET: CD99 pozitif

**Raporda:**

**Lezyonun klasifikasyonu: NET/NEC**

**Grade 1-2-3**

**Rezeksiyon ise TNM evresi**

**Hücre tipi ve fonksiyonel aktivitesi\***

# Bir NET Rapor Ederken Gerekli Minimum Bilgiler

## Primer tümör rezeksiyonu

- Tümörün anatomik yeri
- **Tanı** (fonksiyonel durum gerekli değil)
- **3 boyutlu tümör çapı**
- Alışılmamış histolojik özellik: onkositik, clear cell vb.
- **Multisentrik hastalık varlığı**
- İHK boyanma sonuçları: NSE, synap, krom. A, peptid hormonlar
- **Mitoz sayısı ve Ki67 LI**
- Noniskemik tümör nekrozunun varlığı
- Diğer patolojik komponentlerin varlığı
- **Grade**
- **Vasküler ve perinöral invazyon**
- **Lenf nodu metastazı/lenf nodu sayısı**
- **TNM evresi**
- **Cerrahi sınırlar**
- **İnvazyon derinliği**

## GEP-NET EVRELEME

### Primer tümör

**Tx:** primer tümör değerlendirilemedi

**T0:** primer tümör yok

**Tis:** karsinoma insitu

**T1:** Pankreasda sınırlı, <2cm

**T2:** Pankreasda sınırlı, > 2cm

**T3:** Pankreas dışına yayılmış, çölyak aks veya S. mezenterik arter intakt

**T4:** An rezektable primer tümör

*AJCC 2010*

## GEP-NET EVRELEME

**Bölgesel lenf nodu**

**Nx:** lenf nodu değerlendirilemedi

**N0:** Lenf nodu metastazı yok

**N1:** Metastatik lenf nodu

**Stage 1A, 1B, 2A:** T1-2-3, N0, M0

**Stage 2B:** T1-2-3, N1M0

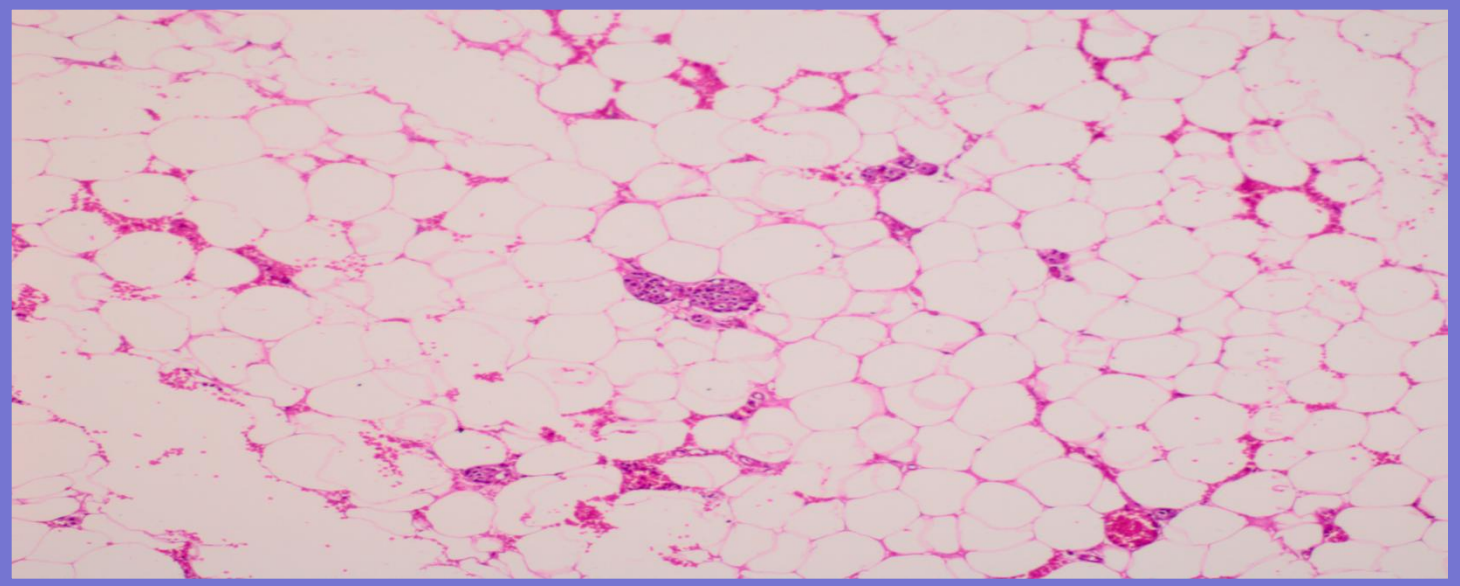
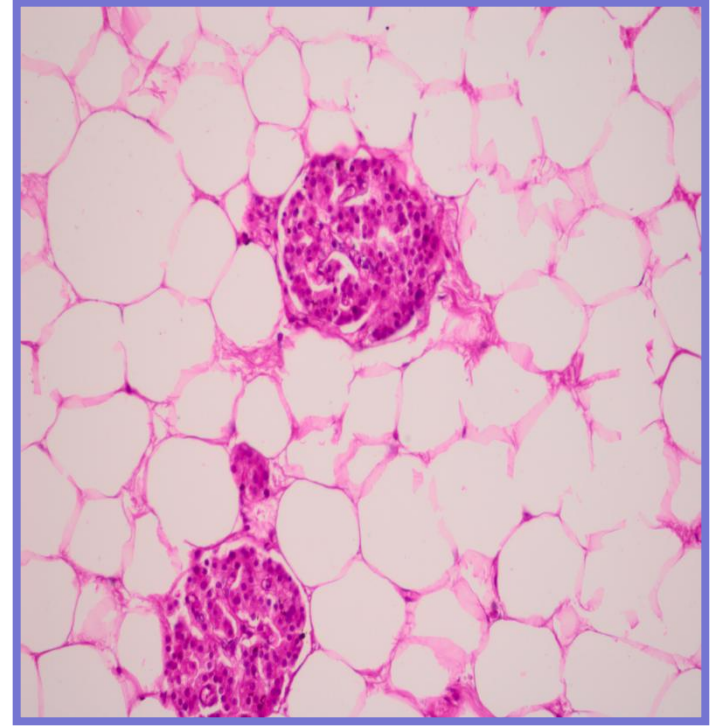
**Stage 3:** T4, M0

**Stage 4:** M1

## Lipomatous pseudohypertrophy

pankreasda nadir

Pankreatik asiner hücrelerin matür yağ dokusu ile yer deęiřtirmesi ile karakterize

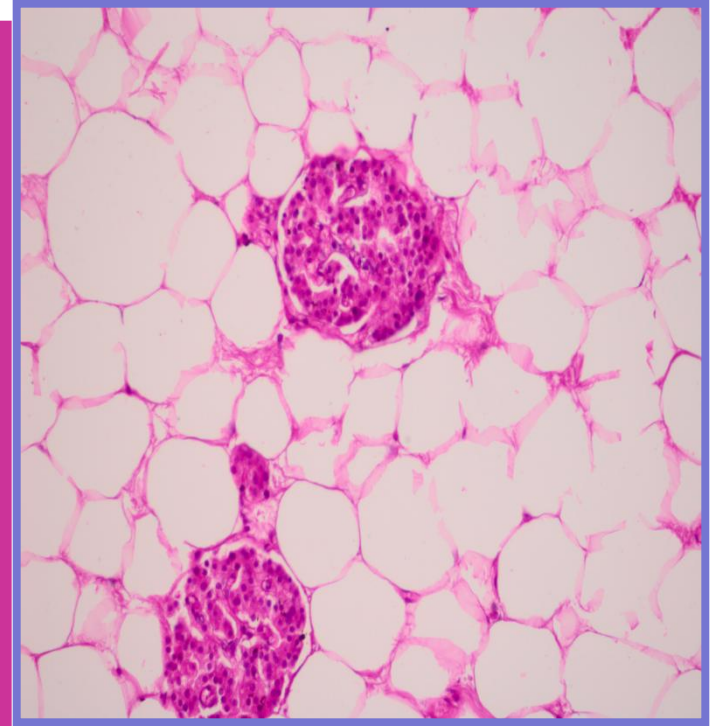




- Pseudohypertrophy bir organ veya vücut yapısının yağ veya fibröz doku ile anormal büyümesi, genişlemesi
- Lipomatous pseudohypertrophy progressive muscular dystrophy'li hastalarda kas dokusunda görülür.
- Pankreasda bu terminolojiyi kullanmak için obesite, DM veya pankreatitis yokluğunda organın yağ doku ile büyümesi ( boyut artımı) ve ağırlaşması gerekli

1974, Sieglar pankreasda lipomatous pseudohypertrophy kriterlerini belirlemiř:

- pankreas ağırlığında ve boyutunda artma ve morfolojik olarak pankreasın üniform genişlemesi
- Pankreatik ekzokrin dokunun yağ doku ile yer deęiřtirmesi
- Duktus sisteminin ve adacıkların korunması

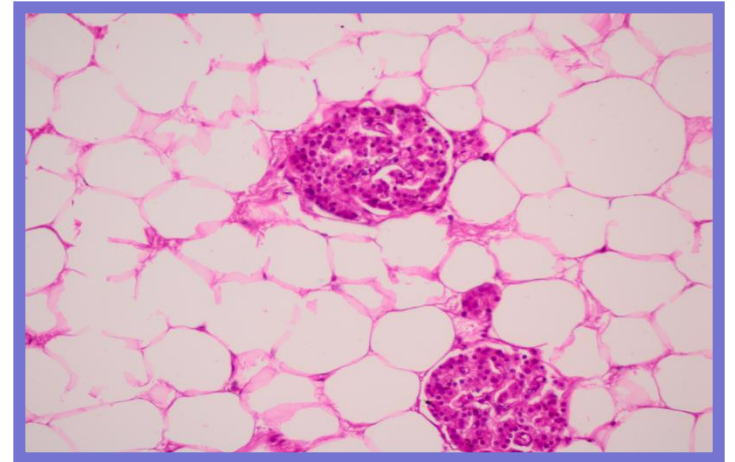
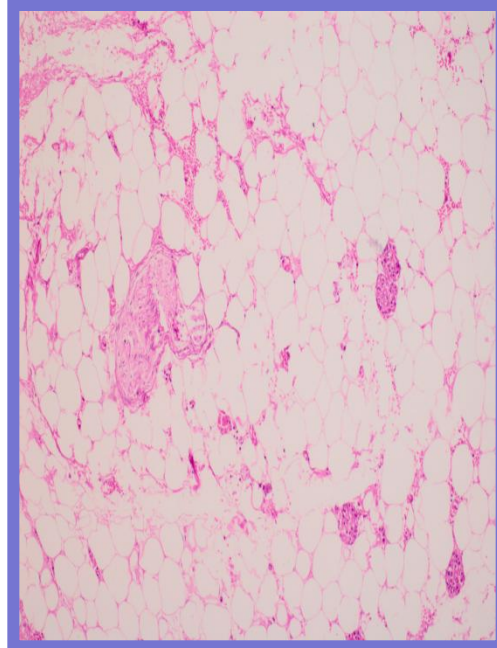


**Benign ancak bazen tümör ile beraber görülebilir  
pankreas adenokarsinoma**

**SCC**

**Leiomyosarkoma (pankreas)**

**Nöroendokrin tümör ile bildirilen vaka yok**



KONGRE DÜZENLEME KURULUNA, EPD, PDF,  
ENDOKRİN ÇALIŞMA GRUBU ve TÜM  
KATILIMCILARA TEŞEKKÜR EDERİM.

