



**T.C.**  
**MERSİN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GASTROİNTESTİNAL NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERDE  
SİKLOOKSİJENAZ-2 (COX-2) VE CD98 EKSPRESYONU VE  
KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

**Dr. CANAN PORĞALI ONAN**  
**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Yrd. Doç. Dr. Tuba KARA**

**MERSİN-2014**



**T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GASTROİNTESTİNAL NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERDE  
SİKLOOKSİJENAZ-2 (COX-2) VE CD98 EKSPRESYONU VE  
KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

**Dr. CANAN PORĞALI ONAN  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Yrd. Doç. Dr. Tuba KARA**

**Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi  
tarafından BAP-TF CTB (CP) 2013-4 TU no'lu proje olarak  
desteklenmiştir.**

**MERSİN-2014**

## TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında her türlü bilgi ve desteği esirgemeyen, yol gösterici olan, tezimin her aşamasında sabırla bana destek olan tez danışmanım Yrd. Dr Tuba KARA'ya,

Eğitimimde emeği geçen, bilgi ve tecrübelerini paylaşarak iyi bir hekim olma yolunda desteklerini esirgemeyen, yol gösterici olan sevgili hocalarım Prof. Dr. Ayşe POLAT'a, Prof. Dr. Duygu DÜŞMEZ APA'ya, Prof. Dr. İclal Gürses'e, Doç. Dr. Ebru SERİNSÖZ LİNKE'ye, Yrd. Doç. Dr. Rabia BOZDOĞAN ARPACI'ya, Yrd. Doç. Dr. Yasemin YUYUCU KARABULUT'a,

Uzmanlık eğitimi boyunca beraber çalıştığım, iyi günümde ve kötü günümde her zaman desteklerini esirgemeyen, arkadaşlıktan öte kardeş bildiğim Dr. Marina ÇEKİRDEK'e, Dr. Esen Özyedek'e, Dr. Özlem GÜBÜR'e, Dr. Didar GÜRSOY'a, Dr. Gül Emek YÜKSEK'e ve Dr. Neslihan ETİ'ye,

Beraber çalıştığım laboratuvardaki teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma,

Tez çalışmamda, sonuçların istatistik değerlendirmesinde sabırla bana yardımcı olan H. Didem OVLA'ya

Bana desteklerini hiç bir zaman esirgemeyen, yanlarında olamasam da varlıklarını yanımda hep hissettiğim, sevgili annem, babam ve canım aileme,

Varlığı her zaman bana huzur veren, hayatıma anlam katan sevgili eşim H.Bilen Onan ve ailesine,

Teşekkür ederim...

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ ve AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
Nöroendokrin Hücre tanımı	
Gastrointestinal Nöroendokrin Hücrelerin Özellikleri	9
Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümör Tanım, Tarihçe ve Sınıflandırma	13
Gastrointestinal Nöroendokrin Tümörlerin Genel Histopatolojik Özellikleri	20
Genel İmmunohistokimyasal Nöroendokrin Belirteçler	20
Gastrointestinal Nöroendokrin Tümörleri	21
Özofagus Nöroendokrin Tümörleri	21
Mide Nöroendokrin Tümörleri	23
Duodenum ve proksimal jejunum Nöroendokrin Tümörleri	26
Distal Jejunum ve İleum Nöroendokrin Tümörleri	27
Apendiks Nöroendokrin Tümörleri	28
Kolon Rektum Nöroendokrin Tümörleri	31
Pankreas Nöroendokrin Tümörleri	34
Siklooksijenaz (COX) Enzim Sistemi	37
COX-2 ve Karsinogenez	38
COX-2 ve Anjiogenez	39
COX-2 ve Apoptoz	39
CD 98 ve Kanser	40
Kanserde CD98 Amino Asit Taşınımı	41
Kanserde CD98 İntegrin Sinyal İşlevi	41
GEREÇ VE YÖNTEM	44
BULGULAR	47
TARTIŞMA	51

SONUÇLAR ve ÖNERİLER	57
KAYNAKLAR	58
KISALTMALAR	74
ŞEKİLLER, RESİMLER ve GRAFİKLER DİZİNİ	76
TABLolar DİZİNİ	77

## ÖZET

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler (GEP NET) nöroendokrin fenotipindeki hücrelerden oluşan nadir görülen tümörlerdir. GEP NET'lerde prognostik parametreleri belirlemeye yönelik çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen bu tümörlerde çok sayıda bilinmeyen mevcuttur. Prostaglandin sentezinde görevli ana enzim olan siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimi bir çok kanser tipinde eksprese edilir. COX-2 inhibitörlerinin kanser önleyici etkisi özellikle gastrointestinal kanserlerde gösterilmiştir. Bir membran proteini olan CD98 ekspresyonunun pek çok tümörün karsinogenezinde rolü olduğu kanıtlanmış ve bir çok tümörde kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı COX-2 ve CD98 ekspresyonun varlığını gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerde araştırmak ve bu ekspresyonun çeşitli klinikopatolojik değişkenlerle ilişkisini incelemektir.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD'da 2007-2013 yılları arasında NET tanısı alan 23 hastaya ait parafin bloklar yeniden değerlendirildi. İmmunohistokimyasal olarak uygulanan COX-2 ve CD98 ekspresyonu ve bunların klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi değerlendirildi. HE preparatlar yeniden değerlendirilerek WHO 2010 NET sınıflamasına göre yeniden derecelendirildi.

:Çalışma grubumuzda vakaların %39'unda (9/23) COX-2 ekspresyonu, %52'sinde (12/23) CD98 ekspresyonu saptandı. COX-2 ve CD98 ekspresyonu ile cinsiyet, tümör lokalizasyonu, tümör çapı, vasküler invazyon, lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı, mitoz sayısı ve Ki-67 proliferasyon indeksi gibi klinikopatolojik parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Çalışmamızda elde edilen bulgular CD98 ve COX-2 ekspresyonunun GEP-NET gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu rolün öneminin ve prognoza etkisinin ortaya çıkarılması ve COX-2 ve CD98 inhibitörlerin bu tümörlerin tedavisindeki yerinin hedef olup olmayacağını gösterilebilmesi için daha geniş serilerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** COX-2, CD98, GEP NET

## ABSTRACT

### **The relationship between clinicopathological parameters and expression of COX-2 and CD98 in gastrointestinal neuroendocrine tumors**

Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP NET) are rare tumors occurring in the phenotype of neuroendocrine cells. Although there are numerous studies to determine the prognostic parameters of GEP NET, there is limited information about these tumors. Cyclooxygenase-2 (COX-2), the main enzyme involved in prostaglandin synthesis is expressed in many types of cancer. Anti-cancer effects of COX-2 inhibitors has been shown particularly in gastrointestinal cancers. It has been proven that expression of CD98, which is a membrane protein has a role in carcinogenesis and associated with poor prognosis for many tumors. The aim of this study is to investigate COX-2 and CD98 expression in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and to examine the relationship of its expressions with various clinicopathological parameters.

From 2007 of 2013 in Mersin University faculty of Medicine, at pathology department, NET diagnosed 23 patients' paraffin blocks were re-evaluated. immunohistochemical applied COX-2 and CD98 expression and their relationship with clinicopathological parameters were evaluated.

In our study group, COX-2 expression was detected in 39% of the cases (9/23) and CD98 expression was detected in 52% of the cases (12/23). There were no significant relationship between COX-2 and CD98 expression and gender, tumor location, tumor size, vascular invasion, lymph node metastasis, distant metastasis, mitotic count, Ki-67 proliferation index and clinicopathologic parameters.

The findings of our study with CD98 and COX-2 expression may play a role in the development of GEP-NET. The importance of this role and to reveal the impact on prognosis and COX-2 and CD98 inhibitors in the treatment of these tumors, more studies are needed in larger series.

**Keywords:** COX-2, CD98, GEP NET

## GİRİŞ ve AMAÇ

Nöroendokrin tümörler (NET) uzun zamandır bilinen heterojen yapıya sahip bir grup tümördür. Gastrointestinal (Gİ) sistemin ve pankreasın endokrin hücreleri diffüz nöroendokrin sistem (DNES)'e aittir. Bu hücreler Gİ sistemin mukozası boyunca bulunur pankreasta ise Langerhans adacıklarını oluştururlar. Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör (GEP NET) ise bu sistemin olası immatür kök hücrelerinden kaynaklanan tümörlere denir. Gİ NET'ler farklı sekretuar ve fonksiyonel özelliklere, farklı patolojik görünümlere ve patogenetik mekanizmalara, değişik klinik presentasyona ve prognoza sahip heterojen bir grup tümördür. Bu tümörler nöral hücrelerle ilişkili sinaptofizin, nöron spesifik enolaz (NSE) ve kromogranin A gibi proteinleri eksprese etmelerinden dolayı "Nöroendokrin Tümör" olarak isimlendirilir. Bu proteinler genellikle hücreye özgü hormon üretiminden bağımsız ve ortak olarak eksprese edildikleri için Gİ NET'lerin klinik ve morfolojik tanısında genel belirleyiciler olarak kullanılabilir<sup>1</sup>. Gİ NET'ler nadir tümörlerdir. Son 3 dekatta insidanslarının arttığı saptanmıştır. NET insidansı 0.2/100.000 kişi olup NET'ler tüm kanserlerin %0,5'ini oluşturur. Gİ NET'lerin nadir görülmesi, bu tümörler hakkında yeterli sayıda prospektif klinik çalışmanın yapılmasını ve evrensel olarak kabul edilmiş tanı ve tedavi standartların oluşmasını engellemiştir<sup>2</sup>.

Siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunun başta kolorektal kanserlerde olmak üzere meme, tiroid, prostat, baş-boyun, özofagus, mide, mesane gibi organ tümörlerinde arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda COX-2 ekspresyonun ileri tümör evresi, metastaz ve azalmış sağ kalım ile korele olduğu ve dolayısıyla kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır<sup>3</sup>. Aynı zamanda COX-2 ekspresyonunun apoptozisi ve hücrelerarası adezyonu azaltan; angiogenezi ve proliferasyonu arttıran etkileri vardır<sup>4</sup>.

CD98 hücre proliferasyonu, transformasyonu, L tip amino asit transport (LAT) sisteminde füzyon ve adezyon, integrin aktivasyonunda rol alan bir membran glikoproteinidir. Bu proteinin sellüler transformasyon, metastaz ve



tümör progresyonunda etkileri bulunmakta olup, kötü prognozla ilişkilidir<sup>5</sup>.

Çalışmamızın amacı Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 2007-2013 yılları arasında tanı konmuş Gİ NET'lerde COX-2 ve CD98 ekspresyonunu immunhistokimyasal olarak araştırmak ve bu ekspresyonun klinikopatolojik değişkenlerle ilişkisini incelemektir.

## GENEL BİLGİLER:

### Nöroendokrin Hücre Tanımı

Elli yılı aşkın süredir yapılan çok sayıda çalışma sonucunda bazı endokrin hücreler ile nöronlar arasında benzerlikler görülmüştür. Endokrin hücreler ve nöral hücreler bazı özel uyarılar sonucunda diğer hücrelerdeki özelleşmiş reseptörlerle reaksiyona giren kimyasal maddeler salgılar. Daha ötesi moleküler ve biyokimyasal araştırmalar bu biyosentetik ürünlerin klasik hormon, nörotransmitter, parakrin ve otokrin faktör olarak etki gösterdiklerini ortaya koymuşlardır. Bu bilgiler sonucunda hücreler "nöroendokrin hücre" olarak isimlendirilirler<sup>6</sup>

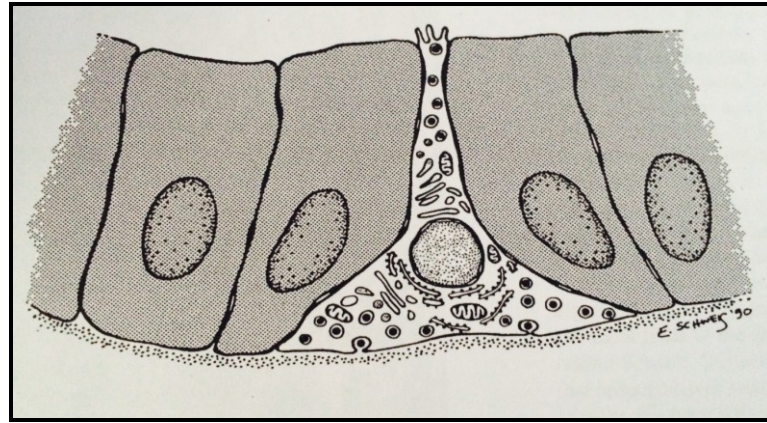
### Gastrointestinal Nöroendokrin Hücrelerin Özellikleri

Gİ sistem vücudumuzun en büyük endokrin yapılanması olan DNES'in en önemli parçasıdır. Bu hücrelere tüm gastrointestinal kanal dışında, ürogenital kanal ve bronşiyal epitelde de rastlamak olasıdır<sup>7</sup>. İlk olarak 1870 yılında Heidenhain tarafından tanımlanan, daha sonra da Kultschitzky hücreleri olarak isimlendirilen Gİ sistemin nöroendokrin hücreleri, adrenal medullanın kromaffin hücrelerine benzerlikleri ve kromyum tuzlarını indirgemesinden dolayı entorokromaffin (EC) hücreler olarak tanımlanmıştır. Masson tarafından 1914 yılında bu hücrelerin sitoplazmalarındaki granüllerinde gümüş tuzlarını indirgeme özelliğinin saptanmasıyla "arjentaffin hücre" terimi kullanılmaya başlanmıştır. Hamperl 1932 yılında ikinci bir grup olan "arjinofil hücreleri" tanımlanmıştır. Feyrter 1938 yılında Gİ sistem mukozasında endokrin ve parakrin fonksiyonlara sahip hücreler için "Helle Zellen" (clear hücreler) terimini kullanırken, Pearse bu sisteme dayanarak APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) tanımlamasını geliştirmiştir. APUD hücreleri ile bilinen nöral hücreler karşılaştırıldığında amin depolanması yanı sıra kolinesterazın bulunması ortak bir nöral soya işaret etmiş ve bu hücrelerin nöral krest orjinli

olduğu düşünölmüştür. Günümüzde bu hücrelerle nöronlar arasında benzerlik saptanması nedeniyle “nöroendokrin hücre” olarak isimlendirilirler<sup>7</sup>.

Işık mikroskopisinde Hematoksilen-Eozin (HE) boyalı kesitlerde diğer hücreler ile karışık halde olduklarından zorlukla seçilen nöroendokrin hücreler, ancak bir küme ya da ada oluşturduğunda tanınabilmektedir. Hücreler yuvarlak, uniform nükleuslu, geniş ve granüllü, şeffaf sitoplazmalı, sınırları belirsiz olup nöroendokrin hücrenin bazali komşu epitelyal bazal membrana tutunmuştur. Hücrenin apeksi direk olarak glandüler lümene açılabilir (Açık hücre tipi) ya da komşu epitelyal hücrenin sitoplazması ile sarılmıştır (Şekil-1). Gİ sistemde lamina propriada dağınık bir şekilde bulunan yüzeydeki epitel ile ilişkisiz nöroendokrin hücreler mevcuttur. Bu hücreler schwann hücreleri ve myelinsiz sinir lifleri ile çevrili olup EC-sinir lifi kompleksini oluştururlar. Özellikle apendikte kronik inflamasyon ve nöral hiperplazi sonucunda belirginleşirler<sup>6</sup>.

Şekil-1: Tipik bazale yerleşimli gastrointestinal nöroendokrin hücre (Açık hücre tipi)<sup>6</sup>



Tanınması güç olan nöroendokrin hücreler için birçok histokimyasal yöntem bulunmaktadır. Bu yöntemler gümüş tuzlarını indirgeme esasına dayanmaktadır. Bazı nöroendokrin hücreler Masson-Fontana boyama yöntemiyle gümüş tuzlarını indirgemeleri sonucunda arjentaffin hücre olarak isimlendirilir. Gİ sistemdeki nöroendokrin hücredeki kromaffin ve arjentaffin reaksiyonlar özellikle özellikle serotonin varlığında gerçekleşir. Arjentaffin

hücrelerden daha sonra bulunmuş olan arjinofilik hücreler ise direkt olarak gümüş tuzlarını indirgeyemezler. Ortama indirgeyici bir madde konulduğunda gümüş tuzlarını indirgeyebilen bu hücreler için Grimellius ve Sevier Munger boyama yöntemleri geliştirilmiştir. Ayrıca ürettikleri peptid hormonlardan elde edilen belirleyicilere uygulanan floresan histokimya yönteminde, nöroendokrin hücreler frozen kesitlerde kuvvetli reaksiyon vermektedir<sup>8</sup>. Histokimyasal teknikler önceleri yaygın olarak kullanılmış olsalar da kullanılan kimyasal maddelerin lipofussin, glikojen ve alfa-Laktalbumin gibi bazı maddelerde reaksiyon vermeleri nedeniyle spesifiteleri tartışmalıdır. Spesifitesi daha yüksek olan immünohistokimyasal yöntemlerin rutine girmesi ile konvansiyonel yöntemlerden uzaklaşmıştır<sup>6</sup>.

Elektron mikroskopisi ile nöroendokrin hücrelerin ince yapısal özelliklerini tespit etmek mümkündür. Ultrastrüktürel düzeyde nöroendokrin hücrelerde çok sayıda 50-200 nm arasında değişen büyüklüklerde santral veya ekzantrik kora sahip sitoplazmik geniş dens kor vezikülleri (GDKV) görülür. Bu hücreler aynı zamanda nöronların sinaptik veziküllerine cevap veren, küçük berrak 40-80 nm çapında sinaptik-benzeri mikrovezikülleri de (SBMV) içerirler<sup>9</sup>. Gastrointestinal sistemde tanımlanmış çok çeşitli endokrin hücre tipi bulunmaktadır. Bu hücrelerdeki granüller, çap, dansite, miktar ve dağılım açısından çeşitlilik göstermektedir. Normal nöroendokrin hücrelerdeki sekretuar hücrelerin granüllerinin morfolojik özellikleri de hücre tiplerini ayırt etmekte kullanılabilir. Ancak oldukça zahmetli olan yöntem daha çok araştırma amaçlı nöroendokrin hücrelerin kaynağını belirlemede kullanılmaktadır<sup>8,10</sup>.

Günümüzde histokimyasal yöntemlere göre spesifitesi daha fazla olan immünohistokimyasal olarak pannöroendokrin belirleyiciler kullanılmaktadır. Kromogranin/sekretogranin, sinaptofizin, NSE'e, nöral hücre adhezyon molekülü (NCAM/CD56), protein gene product 9.5 (PGP 9.5)'e karşı gelişmiş antikolar ile güçlü boyanma görülür. Bu hücrelerin immünohistokimyasal boyanma özelliği, sahip oldukları granüllerin sayısına ve içeriklerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenlik özellikle kromogranin/sekretogranin

ailesinde bulunan ve adrenal medulladan elde edilen 6 farklı asitik tip protein ile tanınırlar. Bunlar kromogranin A, kromogranin B (sekretogranin I), sekretogranin II (kromogranin C), sekretogranin III, sekretogranin IV ve sekretogranindir. Kromogranin A en çok kullanılan nöroendokrin belirleyicidir. Uzun formalin fiksasyonunda negatif sonuç verebilir. Bunun yanı sıra NSE, nöron ve nöroendokrin hücrelerde lokalize olan sitozolik eriyebilir bir proteindir. Ancak nöronal ve nöroendokrin hücre olmayan düz kas, myoepitelyal hücreler ve lenfositlerde de boyanma gösterebilmektedir. Küçük sinaptik veziküller membranlarında sinaptofizin ve ilişkili proteinler izlenir. Bunlar santral ve periferel sinir sisteminin sinir terminallerinde ve peptid hormon salgılayan nöroendokrin hücrelerde bulunur. Nöronlarda noktasal patern izlenirken nöroendokrin hücrelerde diffüz sitoplazmik dağılım sergiler.

Gİ sistemde en az 14 değişik endokrin hücre tipi vardır ve bu hücreler buldukları bölgeye göre çeşitli hormonlar üretirler (Tablo-1). Gastrointestinal endokrin hücreler bazı genel endokrin belirteçler ile tanınırlar. Spesifik endokrin hücre tipleri ise eksprese ettikleri hormonlara göre tanımlanır. Endokrin hücre özellikleri olan yeni hücrelerin diferansiyasyonu ve bu ara hücrelerin dokuya özel fizyolojik stimulus ve transforme edici ajanlar vasıtasıyla modifiye olması sonucunda bu hücre farklı hormonlar salgılar<sup>11</sup>.

Tablo-1: GEP-NET endokrin hücreler, salgıladıkları peptidler ve lokalizasyonları<sup>12</sup>

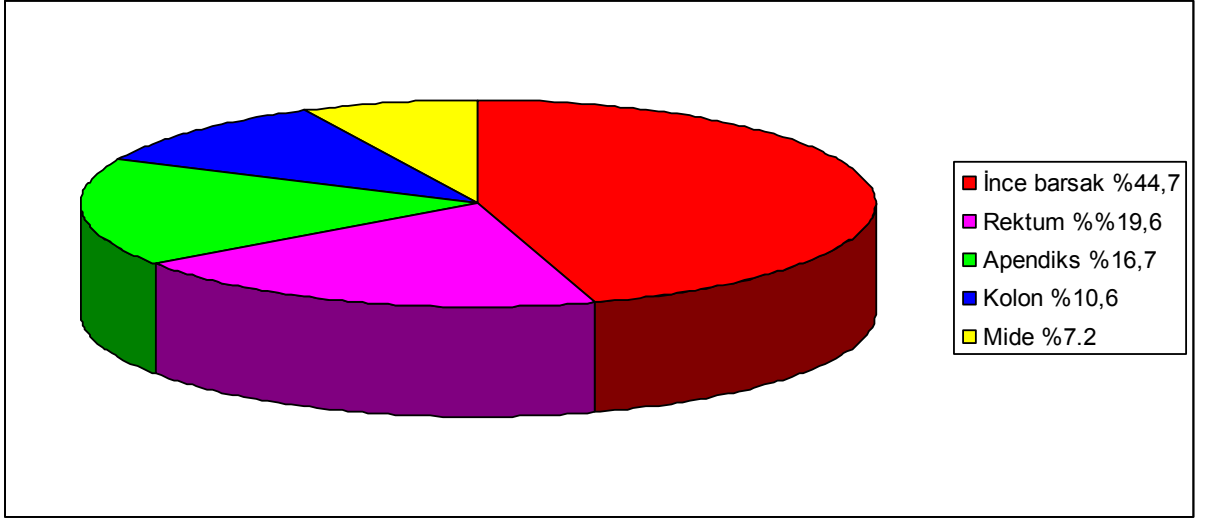
Lokalizasyon	Peptid	Hücre tipi
Mide	Gastrin	G
	Somatostatin	D
Duodenum/jejunum	Sekretin	S
	Kolesistokinin	I
	Gastrik inhibitör peptid	K
	Somatostatin	D
İleum/kolon	Enteroglukagon	L
	Peptid YY	L
	Somatostatin	D
Pankreas	İnsülin	B
	Glukagon	A
	Pankreatik polipeptid (PP)	D1
		D
	Somatostatin	

### **Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümör (GEP NET) Tanım, Tarihçe ve Sınıflandırma**

Gİ sistem ve pankreas DNES'den kaynaklanan tümörlere "Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörler" (GEP NET) denilmektedir. Gİ NET'lerle ilgili bilinen epidemiyolojik özellikler oldukça sınırlıdır. Bu tümörlerin nadir görülmesi, patolojik tanılarında ortak tanı kriterleri kullanılmaması ve sıklıkla asemptomatik seyretmesi epidemiyolojik çalışmaları güçleştirmiştir. Buna ek olarak yapılan çalışmaların çoğuna az diferansiye nöroendokrin karsinomlar dahil edilmemiştir<sup>11</sup>.

GEP-NET'ler batılı ülkelerde nispeten nadir olarak görülürler. İnsidansları 1-2/100.000 civarındadır. Kadınlarda üreme çağında GI NET görülme sıklığı erkeklerden biraz daha fazladır. İlerleyen yaşla birlikte her iki cinsiyette de görülme sıklıkları artar. GI NET'ler farklı serilerde değişmekle beraber en sık ince barsakta ve kolorektumda bulunur, bunu appendiks takip eder. Midede diğer lokalizasyonlara göre daha nadirdir<sup>2</sup>(Grafik-1). Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsünün SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) programına ait analizlerde, karsinoid tümörlerin anatomik lokalizasyonları değerlendirilmiştir. Bu analize göre tüm karsinoid tümörlerin % 74'u gastrointestinal sistemde, % 25'i ise bronkopulmoner sistemde lokalizedir. Geri kalan % 1'i ise vücudun diğer (over, safra kesesi, timus, testis, karaciğer, serviks, dalak, meme, larinks) herhangi bir organında olabilir<sup>13</sup>. Geniş kapsamlı bir otopsi çalışmasında ise karsinoid tümör insidansı 8.4/100000 olarak saptanmıştır. Bu vakaların % 90'ı otopsi ile tanı konan insidental olgulardır<sup>2</sup>. Semptomatik GEP-NET'li olgularda abdominal ağrı, bulantı, kusma, kilo kaybı, gastrointestinal kan kaybı gibi nonspesifik şikayetler görülebilir. Bazen olgular tümör tarafından sekrete edilen hormonların etkisiyle ortaya çıkan karsinoid sendrom kliniğiyle prezente olur. Bu hastalarda tipik olarak sulu diyare, flushing, bronkospazm ve trikuspit regürjitasyonu gibi semptomlar bulunur. Karsinoid sendrom genellikle primer tümörün karaciğere metastazı ile ilişkilidir. Bu durumda metastatik tümörün sentezlediği serotonin, 5-hidroksitriptofan, histamin gibi sekresyonlar metabolize olmadan kana karışmakta ve tipik karsinoid sendroma bulguları ortaya çıkmaktadır.

Grafik-1: GI NET'lerin dağılımı<sup>2</sup>:



Oberndorfer ilk defa 1907 yılında karsinoid tümör terimini, relatif olarak monoton yapı sergileyen ve karsinomlardan daha az agresif seyreden epitelyal tümörler için kullanmıştır<sup>14</sup>.

1963 yılında Williams ve Sadler'in bu tümörleri embriyolojik orijinlerine göre 3 grupta sınıflandırmıştır;

- Foregut (ön barsak): Akciğer, mide, duodenum, proksimal jejunum ve pankreas
- Midgut (orta barsak) : Distal jejunum, ileum, apendiks, çekum
- Hindgut (arka barsak): Kolon, rektum

Bu sınıflandırma GI NET'leri oluşturan tümör grupları arasındaki klinikopatolojik farklılıkları ilk defa vurgulamıştır. Ancak bu sınıflandırma rutin pratikte çok fazla kabul görmemiştir. Çünkü zamanla tümör gruplarından her birinin kendi içinde de biyolojik özelliklerinin birbirinden çok farklı olduğu gözlenmiştir<sup>15</sup>. Örnek olarak foreguta ait nöroendokrin tümörler kendi içlerinde morfolojik, fonksiyonel ve biyolojik olarak oldukça farklılık gösterirler.

Endokrin tümörler için yapılan ilk Dünya sağlık örgütü (World Health Organization; WHO) sınıflaması 1980 yılında yayınlanmıştır. Bu sınıflandırmada



çoğu nöroendokrin tümör için karsinoid terimi kullanılmıştır. Pankreasın ve tiroidin endokrin tümörleri, paragangliomalar, küçük hücreli akciğer karsinomları ve merkel hücreli deri tümörleri karsinoidlerden farklı olarak gruplandırılmıştır. 1980 WHO terminolojisi uygulanırken klinisyenler ve patoloğlar arasında yanlış anlaşılmalarda sonucu bazı sıkıntılar ortaya çıkmıştır. Yanlış anlaşılmalarda başlıca nedenlerinden biri patoloğların nöroendokrin özellik gösteren tüm tümörlere karsinoid tümör tanısı vermesi, klinisyenlerin de karsinoid tümörleri, serotonin üreten, dolayısıyla karsinoid sendroma yol açan tümörler olarak anlaması idi. Daha sonra yapılan çalışmalarda bu tümörlerin heterojeniteleri daha fazla vurgulanmıştır. Bunun sonucunda midenin karsinoid tümörleri ile, ileum ya da rektumun karsinoidlerini ayrı olarak gruplandırma ve atipik özellikler gösteren, morfolojisi klasik karsinoid morfolojisinden oldukça farklı olan tümörleri klasik karsinoidden ayırma gereksinimi ortaya çıkmıştır. Bu gelişmeler sonucunda WHO 2000 yılında tüm endokrin tümörleri yeniden sınıflandırılmıştır; klinik ve patolojik parametreler (tümör boyutu, anjioinvazyon, proliferatif aktivite, metastaz varlığı ve invazyon derinliği ) birlikte kullanılmıştır. Bu sınıflandırmada GEP-NET'ler için nöroendokrin tümör ve nöroendokrin karsinom terimi kullanılmıştır<sup>16</sup>. Benign davranış gösteren ya da malignite potansiyelleri belli olmayanlar, iyi diferansiye nöroendokrin tümör; düşük derecede malignite potansiyeli olanlar, iyi diferansiye nöroendokrin karsinom; yüksek dereceli malignite gösterenler az diferansiye (genellikle küçük hücreli) nöroendokrin karsinom olarak gruplandırılmıştır. WHO 2000 sınıflandırmasında yanlış anlaşılmalardan kaçınmak için karsinoid tümör terimi terminolojiden tamamen çıkarılmamıştır. Gİ NET'lerde karsinoid terimi iyi diferansiye nöroendokrin tümörle, malign karsinoid terimi ise iyi diferansiye nöroendokrin karsinom ile eşanlamlı olarak kullanılmıştır Ancak klinisyenler arasında bu sınıflandırmanın klinik seyirdeki yeterliliği sorgulanmıştır. WHO 2000 sınıflandırmasındaki en önemli sınırlayıcı faktör sadece cerrahi rezeksiyon materyallerinde tam olarak değerlendirme yapılabilmesidir<sup>17</sup>. Bunun üzerine 2006 yılında Avrupa Nöroendokrin Tümör Topluluğu (European Neuroendocrin Tumor Society;

ENETS) organ spesifik klinikopatolojik farklılıkların olabileceğini ve NET'lerin her zaman potansiyel malign hastalıklar olarak kabul edilmesi gerektiğini savunarak yeni bir derecelendirme sistemi ve organ spesifik evreleme sistemi oluşturmuştur. Bu sistemler ile cerrahi rezeksiyona gerek kalmadan küçük biyopsilerde ve sitolojik materyallerde tümör derecesi belirlenirken tümör evrelemesi radyolojik ve klinik bulgular ile yapılabilmektedir. WHO 2010 yılında ENETS tarafından ortaya konan evreleme ve derecelendirme sistemi ile büyük oranda örtüşen yeni bir NET sınıflaması yayınlamıştır. Yıllara göre GEP NET WHO sınıflaması tablo-2'de özetlenmiştir.

WHO 2010 NET sınıflamasında mitoz sayısı ve ki-67 proliferasyon indeksi değerlendirilerek NET'ler Grade1 (G1), Grade (G2), Grade 3 (G3) şeklinde derecelendirilmiştir (Tablo-3). Bu iki antite arasında farklılık var ise yüksek olan göz önünde bulundurulmalıdır<sup>18, 19</sup>.

Tablo-2: WHO 2010 GEP-NET sınıflanmasının daha önceki WHO sınıflanmaları ile karşılaştırılması:

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
i. Karsinoid	1. İyi differansiye endokrin tümör (İDET) 2. İyi differansiye endokrin karsinom (İDEK) 3. Az differansiye endokrin karsinom/ küçük hücreli karsinoma (PDEK)	1. Nöroendokrin Tümör (NET) G1 (karsinoid) 2. NET G2 3. Nöroendokrin karsinom (NEK) (NET G3) -Büyük hücreli tip -Küçük hücreli tip
ii. Mucokarsinoid	4. Mikst ekzokrin-endokrin karsinom (MMEK)	4. Mikst adeno-nöroendokrin karsinom (MANEK)
iii. Mikst form karsinoid-adenokarsinom		
iv. Psödötümör lezyonlar	5. Tümör benzeri lezyonlar	5. Hiperplastik ve preneoplastik lezyonlar

Tablo-3: WHO 2010 GEP NET derecelendirmesi

DERECE "GRADE"	Mitoz Sayısı / 10 BBA	Ki-67 indeksi (%)
NET –G1	< 2	≤2
NET –G2	2-20	3-20
NET –G3 (NEK)	> 20	> 20

Ancak WHO ve ENETS sınıflaması arasında bazı farklılıklar göze çarpmaktadır. WHO sınıflamasında mitotik indeksi belirlemek için 40x büyütmede mitoz sayısının yüksek olduğu en az 50 alan gerekmektedir ve 10BBA'da mitotik indeks verilir. ENETS'te ise mitotik indeksi belirlemek için mitoz sayısının yüksek olduğu 40 alan yeterlidir. Ki-67 indeksi ise WHO sınıflamasında 500-2000 tümör hücresinde en yoğun boyanmanın ("hot spots") izlendiği alanlarda belirlenmekte olup ENETS derecelendirme sisteminde en az 2000 tümör hücresi gerekmektedir. Ancak bu iki sınıflama arasında TNM sınıflamasında apendiks ve pankreas tümörlerinde evrelemede farklılıklarda mevcuttur<sup>18</sup>. (Tablo4-Tablo 6).

Tablo-4: Mide NET'lerinde ENETS ve UICC arasındaki farklılık

ENETS	UICC
Tx Primer tümörün belirlenmemesi/değerlendirilmemiş olması	Tx Primer tümörün belirlenmemesi/değerlendirilmemiş olması
T0 Primer tümör bulgusu yok	T0 Primer tümör bulgusu yok
Tis Karsinoma in situ (<0,5mm)	Tis Karsinoma in situ (<0,5mm)
T1 Tümörün lamina propriya ya da submukoza invazyonu (1 cm'den küçük)	T1 Tümör mukozaya sınırlı 0,5-1cm ya da submukoza'da 1 cm'den küçük
T2 Tümörün muskularis propriya invazyonu veya subseroza ya da > 1cm	T2 Tümör muskularis porpria yada 1cm'den büyük
T3 Tümörün seroza invazyonu	T3 Tümörün subseroza invazyonu
T4 Tümörün komşu yapıları invazyonu	T4 Seroza perforasyonu, komşu yapı invazyonu

Tablo-4: Apendiks NET'lerinde ENETS ve UICC arasındaki farklılık

ENETS	UICC
Tx Primer tümörün belirlenememesi/değerlendirilmemiş olması	T- Primer tümör TX Primer tümör değerlendirilemedi.
T0 Primer tümör yok	T0 Primer tümör yok
T1 Tümör 1cm'den küçük submukoza ve muskularis propria invazyonu	T1 Tümör 2cm ya da daha küçük T1a Tümör 1 cm veya daha küçük T1b Tümör >1-2 cm
T2 Tümör 2 cm'den küçük, submukoza, muskularis propria ve/veya minimal (3mm'ye kadar) subseroza/mezoapendiks invazyonu	T2 Tümör >2-4cm ya da çekuma uzanmış
T3 Tümör >2 cm ve/veya 3 mm'den daha fazla subseroza/mezoapendiks invazyonu	T3 Tümör 4 cm'den büyük ya da ileuma uzanmış
T4 Tümörün periton ya da komşu organ invazyonu	T4 Tümör periton perforasyonu ya da komşu organ ya da doku invazyonu (abdominal duvar yada kas)

Tablo-5: Pankreas NET'lerinde ENETS ve UICC arasındaki farklılık

ENETS	UICC
Tx Primer tümörün belirlenememesi/değerlendirilmemiş olması	Tx Primer tümörün belirlenememesi/değerlendirilmemiş olması
T0 Primer tümör bulgusu yok	T0 Primer tümör bulgusu yok
T1 <2cm pankreasa sınırlı	Tis Karsinoma in situ PanIN-3 T1 <2cm pankreasa sınırlı
T2 2-4cm pankreasta sınırlı	T2 2-4cm pankreasta sınırlı
T3 >4cm pankreasta sınırlı, ya da duodenum veya safra duktus invazyonu	T3 Peripankreatik yayılım ancak vasküler invazyon yok
T4 Büyük damar ya da komşu organ invazyonu gösteren peripankreatik yayılım	T4 Vasküler invazyon (turunkus çöliakus, süperior mezenterik arter)

## **Gastrointestinal Nöroendokrin Tümörlerin Genel Histopatolojik Özellikleri**

Histolojik özellikler GI Nöroendokrin neoplazilerin (NEN) anatomik bölgesine ve endokrin özelliğine bağlıdır, ancak karakteristik histopatolojik özellikler genellikle benzerdir. Genel olarak NET'ler (G1-G2 NET'ler) makroskopik olarak beyaz-sarı-gri renkte nodüler ya da polipoid gelişim gösteren solid tümörlerdir. Yüzeyleri genellikle intakt olup fokal ülserasyon görülebilmektedir. NEK'lar (G3 NET) genellikle büyük, yüzeysel kitlelerdir. Mikroskopik olarak G1-G2 NET'lerde tümör hücreleri, oval-yuvarlak nükleuslu, tuz-biber kromatinli ve eozinofilik granüler sitoplazmalıdır. Tümör kümeleri trabeküler, insular ya da tabaka benzeri patern gösterir. NEK'lar büyük hücreli ve küçük hücreli olarak sınıflandırılırlar<sup>20</sup>. GI sistemin küçük hücreli ve büyük hücreli karsinomlarının temel histolojik özellikleri akciğerdekine benzer özelliktedir<sup>21</sup>. Küçük hücreli karsinomlar küçük, yuvarlak ovoid ya da iğsi görünümde ve dar sitoplazmalı olup tabaka tarzında gelişim paterni gösterirler. Nükleuslarında granüler kromatin görülmekte olup nükleol belirginliği genellikle yoktur. Büyük hücreli karsinomlarda ise orta-büyük boyutlu tümör hücreleri, büyük atipik nükleus ve belirgin nükleol izlenir. Nükleus sitoplazma oranı küçük hücreli karsinomdan daha azdır. Mikst Adeno-Nöroendokrin Karsinomlarda aynı tümör içinde adenokarsinom ve nöroendokrin komponentinin her biri tümörün en az %30'unu oluşturması gerekmektedir<sup>20</sup>. Skuamöz hücreli karsinomlarında özofagus ve duodenum NEK'lerine eşlik ettiği bildirilmiştir<sup>22,23</sup>.

## **Genel immünohistokimyasal Nöroendokrin Belirteçler**

NEN'lerin histolojik tanısı genel immünohistokimyasal nöroendokrin belirteçlerle gösterilmektedir<sup>21,24,25</sup>. Genel nöroendokrin markerlar kromogranin, sinaptofizin, PGP 9.5, NCAM/CD56 ve NSE'dir. Kromogranin A ve sinaptofizin pozitifliği çoğu endokrin kökenli neoplastik hücrede görülmektedir. Kromogranin A, NEN'lerde önemli bir belirteç olup NET'lerde güçlü ve yaygın boyanırken NEK'lerde zayıf boyanmakta ya da hiç boyanmamaktadır<sup>18,26</sup>.

## **Gastrointestinal Nöroendokrin Tümörler**

### **Özofagus Nöroendokrin Tümörleri**

Oldukça nadir tümörler olup GI NET'lerinin % 0,05'ini oluşturur<sup>27</sup>. Çoğunlukla özofagus alt 1/2 'de lokalize olurlar. Erkeklerde kadınlardan 6 kat daha fazla görülürler. Görülme yaşı oldukça değişkendir, genellikle 6. 7. dekatta olup yaş aralığı 30-82'dir<sup>28,29</sup>. Hormonal sendroma yol açmazlar. Genellikle tesadüfen saptanırlar. Disfaji, kilo kaybı, göğüs ağrısına neden olabilirler. Özofagus NET, NEK ve MANEK'lerine eşlik eden Barret özofagusu bildirilmiştir<sup>30</sup>. Sigarada NEK'lerde etiyolojide yer almaktadır<sup>31</sup>.

NET G1 (Karsinoid): Küçük, polipoid lezyonlardır. Ülser görülmez. Genellikle tesadüfen saptanır. Barret özofagusu adenokarsinomlara eşlik edebilir. Kromogranin-A, sinaptofizin güçlü boyanma gösterir.

NET G2: Daha sık görülür. Literatürde büyük, malign, ülserle lezyona eşlik eden derin invaziv ve senkron metastaz yapan karsinoidler bildirilmiştir<sup>32</sup>.

NEK (Az Diferansiye Endokrin Karsinom):

Özofagusun en sık görülen endokrin tümördür. Tanı anında genellikle 5 cm üzerindedirler. Histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak akciğer küçük hücreli karsinomuna benzer. Prognozu oldukça kötüdür, sağkalım yaklaşık olarak 3 aydır.

Büyük hücreli NEK'ler literatürde atipik karsinoid olarak tanımlanmıştır<sup>32</sup>. Bu tümörler solid ve asiner yapıların eşlik ettiği organoid patern sergileyen fokal nekroz ve yüksek mitotik aktivite gösteren G3 sınıfı neoplazmlardır. Grimelius ile pozitif reaksiyon verirler. İmmünohistokimyasal olarak kromogranin A, sinaptofizin ve NSE pozitiftir.

Özofagusun küçük hücreli NEK'leri histolojik ve immünohistokimyasal olarak akciğerden ayırt edilemez. Arjirofil granüller, grimellus boyası ile KDKV'ler elektron mikroskopu ile gösterir. İmmünohistokimyasal olarak kromogranin A, sinaptofizin, NCAM1/CD56 ve NSE ile pozitifdir<sup>28</sup>. Çoğu vakada TTF-1 (tiroid transkripsiyon faktör 1) pozitifliği bildirilmiştir<sup>33</sup>.

**Mikst Adeno-Nöroendokrin Karsinom:**

Oldukça nadirdir. Barrett özofagusu zemininde gelişmiş adenokarsinom ile birliktelik gösterir<sup>34</sup>. Çok seyrek skuamöz hücreli karsinom eşlik edebilir. Prognoza etkisi yoktur, prognozu adenokarsinom komponenti belirler.

### **Özofagus TNM sınıflaması:**

#### **Primer Tümör (T)**

Tx Primer tümörün belirlenememesi/değerlendirilmemiş olması

T0 Primer tümör bulgusu yok

Tis Karsinoma in situ

T1 Tümörün lamina propria ya da submukoza invazyonu

T1a Tümörün lamina propria ya da muskularis mukoza invazyonu

T1b Tümörün submukoza invazyonu

T2 Tümörün muskularis propria invazyonu

T3 Tümörün adventisya invazyonu

T4 Tümörün komşu yapıları invazyonu

- T4a Tümörün plevra, perikard ya da diafram invazyonu
- T4b Tümörün aort, vertebra korpusu ve trakea gibi başka komşu dokulara invazyonu

#### **Bölgesel Lenf Nodları (N)**

Nx Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 Bölgesel lenf nodu metastazı var

## **Uzak Metastaz (M)**

Mx Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

## **Mide Nöroendokrin Tümörleri**

GI NET'lerinin %2-4'lik kısmını oluştururlar<sup>27</sup>. Midede üç farklı tip NET bulunur.

### **Tip I Gastrik Nöroendokrin Tümör**

Midedeki tüm NET'lerin %74' ünü oluşturur. Otoimmün kronik atrofik gastrit ile ilişkilidir. Ortalama görülme yaşı 63'dür. Kadınlarda görülme oranı erkeklere göre (K/E: 2,5) daha siktir<sup>35</sup>. Küçük, multifokal, yuvarlak, geniş tabanlı polipoid görünümde mukozal tümörlerdir, genellikle 0,5-1 cm boyutlarında multifokal ve multisentriktir. Çoğunlukla korpusta yer alır ve semptom oluşturmayabilirler. Bu tümörler iyi diferansiye, mukoza ve submukozada lokalize enterokromafin benzeri (ECL) hücre kümelerinden oluşmaktadır. Korpus mukozasında bulunan parietal hücrelerin otoimmün olarak zarar görmesi sonucunda, parietal hücre sayısında azalma yanı sıra, intrinsik faktörün üretiminde ve B12 vitaminin emiliminde azalma ve aklorhidri oluşur. Antral G hücreleri buna cevap olarak gastrin üretmek için stimüle olur ve persistent hipergastrinemi meydana gelir. Hipergastrinemi ile beraber korpustaki gastrin, ECL hücrelerinin çoğalmasını uyardığı, böylece diffüz veya mikronodüler ECL hücre hiperplazisi gibi öncü lezyonların geliştiği düşünülmektedir<sup>36</sup>. Ayrıca tümörde TGF- $\alpha$ , bFGF ve bcl-2 gibi büyüme faktörlerinin saptanması bu tümörlerin gelişiminde, hipergastrinemiden başka faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir<sup>37</sup>. Genel olarak hormonal sendroma yol açmaz. Bazı tümörler serotonin, gastrin, somatostatin, pankreatik polipeptit ve alfa hCG eksprese edebilir. Çok nadiren ECL hücreli tümörler histamin ve 5 hidroksitriptofan



salgılayıp, karaciğer metastazı yaparak atipik karsinoid sendroma yol açabilir. Tip 1 nöroendokrin tümörlerin prognozu iyidir.

#### Tip II Gastrik Nöroendokrin Tümör

Zollinger Ellison Sendromu (ZES) ve otozomal dominant geçişli herediter bir hastalık olan Multipl Endokrin Neoplazi tip1 (MEN 1) ile ilişkilidir. Tüm gastrik NET'lerin %6'nı oluşturur. Tip II mide NET her iki cinste eşit olarak görülmekte olup ortalama görülme yaşı 50'dir<sup>38</sup>. Çoğunlukla korpusta yerleşim gösteren tümörler genellikle multifokaldir. Çapları 1,5 cm'den küçüktür. Hipergastrineminin tetiklediği ECL hücre hiperplazisi ve tümörleri görülebilir. Genetik incelemelerde 11q13 kromozomundaki MEN 1 geninde mutasyon tespit edilmiş olup bunun gastrinoma ilişkili hipergastrinemiye, hipergastrineminin ise Tip II mide NET gelişimine sebep olduğu düşünülmektedir<sup>39</sup>.

#### Tip III Gastrik Nöroendokrin Tümör

Bu tümörler MEN 1 ya da kronik atrofik gastrit ile ilişkili olmayıp sporadik olarak görülür. Tüm gastrik NET'lerin %13'ünü oluşturur. Ortalama yaş 55'dir. Erkeklerde kadınlara göre (E/K:2,8) daha sıktır<sup>38</sup>. Midede özel bir yerleşim yeri yoktur ve çoğunlukla soliterdir. Vakaların 1/3'ünde tanı anında lezyon boyutu 2 cm'nin üzerindedir. Gastrin veya serotonin salgılayan hücreler nadirdir. Klinik olarak obstruksiyon, kanama, ağrı gibi kitle etkileri ile ortaya çıkabileceği gibi atipik karsinoid sendroma da sebep olabilir. İki cm'den büyük tümörlerde muskularis propria ve damar invazyonu ile beraber metastaz beklenir. Bu tümörler % 80 agresif seyirlidir Cerrahi tedavi sonrasında hastaların %71'inde lenf nodu tutulumu saptanmıştır<sup>40</sup>.

Mikst adeno-nöroendokrin karsinom (MANEK) ve Nöroendokrin karsinomlar (NEK)

Midede MANEK ve NEK oldukça nadir görülmektedir. Tümörün mikst olarak tanımlanabilmesi için aynı tümör içinde glandüler ve endokrin komponentinin her biri tümörün en az %30'unu oluşturması gerekmektedir. MANEK'larda sinaptofizin pozitifliği izlenirken kromogranin çoğunlukla negatiftir. Saf nöroendokrin tümörlere göre daha agresif seyirlidir. Prognozu adenokarsinom komponenti belirler. Gastrik karsinom gibi tedavi edilir. Vakaların seyri 3/4'ü ilk yıl içinde yaygın metastaza bağlı olarak ölüme sonuçlanır<sup>41</sup>.

### **Mide TNM sınıflaması:**

#### **Primer tümör (T)**

Tx Primer tümörün belirlenememesi/değerlendirilmemiş olması

T0 Primer tümör bulgusu yok

Tis Karsinoma in situ (<0,5 mm)

T1 Tümör mukozaya sınırlı 0,5-1 cm ya da submukoza'da 1 cm'den küçük

T2 Tümör muskularis propria ya da 1 cm'den büyük

T3 Tümörün subseroza invazyonu

T4 Seroza perforasyonu, komşu yapı invazyonu

#### **Bölgesel Lenf Nodları (N)**

Nx Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 Bölgesel lenf nodu metastazı var

#### **Uzak Metastaz (M)**

Mx Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

### **Duodenum ve Proksimal Jejunum Nöroendokrin Tümörleri**

Duodenum ve proksimal jejunum NET'leri GI NET'lerinin % 5,7-7,9'unu oluşturur. Jejunal neoplazmlar tüm NET'lerin sadece %1'ni oluşturmaktadır<sup>42</sup>. Erkeklerde daha sık görülürken (E/K: 1.5/1) ve ortalama görülme yaşı 59'dur<sup>43</sup>. İnce barsaktan köken alan NET'ler 5 gruba ayrılır<sup>44</sup>.

- 1- Gastrin üreten NET (G hücreli) (%62)
- 2- Somatostatin üreten NET (%18-21)
- 3- Gangliositik paraganglioma (%9)
- 4- Tanımlanmamış (undefined) neoplazm (%5,6)
- 5- Pankreatik polipeptid (PP) üreten NET (%1,8)

Gastrin üreten NET (G hücreli NET):

Gastrin üreten NET'ler ince barsak NET'lerinin en büyük grubunu oluşturur. Sporadik ya da MEN 1 ile ilişkili ve ZES ile birlikte olabilir<sup>45,46</sup>. Bu tümörler en sık duodenum'un 1.kısımında yer alır ve genellikle 1 cm'in altındadır. Bu tümörler immunohistokimyasal olarak kromogranin A ve gastrin pozitifdir. Ayrıca somatostatin reseptörü (SSTR2A-SSTR5) pozitifliği görülebilir<sup>47,48</sup>. MEN 1 ilişkili gastrinomalarda multipl tümör olabilir<sup>49</sup>. Tanı sırasında tümör çapı 1 cm altında olmasına rağmen bu hastaların % 30'unda lenf nodu metastazı ve çoğunda da anjioinvazyon saptanır<sup>50,51</sup>.

Somatostatin üreten NET

Duodenal NET'lerin %20'sini oluşturan bu tümörler en sık papilla wateride yerleşir. Somatostatin üreten NET'lerde tipik olarak glandüler patern tipik olarak görülür ve psammom cisimcikleri izlenebilir. İmmunohistokimyasal olarak sinaptofizin pozitif, kromogranin A ise vakaların %50'sinde pozitifdir. Ayrıca immünohistokimyasal olarak ile SSTR pozitifliği de mevcuttur. Pankreasın tersine somatostatinomaya göre somatostatin sendromu (diabetes mellitus, kolelityazis, diare) duodenal NET'lerde beklenen bir bulgu değildir. Bu tümörlerin 1/3'ü Nörofibromatozis tip 1 (NF 1) ile beraber bu durumda adrenal

bezlerde bilateral feokromasitoma izlenebilir<sup>52</sup>. Muskularis propriayı invaze eden tümörlerde paraduodenal lenf nodu metastazı mevcuttur<sup>44</sup>.

**Gangliositik Paraganglioma:**

Bu neoplazmlar nöroendokrin hücre, schwannian differansasyon gösteren iğsi görünümde hücre ve ganglion hücrelerden oluşan trifazik hücresel differansasyon gösterir<sup>53</sup>. Ortalama çapları 1,7 cm olup duodenal lümene polipoid büyüme izlenir. Çoğunlukla papilla wateride lokalizedir<sup>54</sup>. İmmunohistokimyasal olarak nöroendokrin hücrelerde pankeratin, sinaptofizin ve kromogranin A ile pozitif boyanma izlenirken, iğsi hücrelerde S-100 ekspresyonu saptanır. Ayrıca immünohistokimyasal olarak somatostatin, PP ekspresyonu da görülebilir<sup>55</sup>.

### **Distal Jejenum ve İleum NET'leri**

Gİ NET'lerin ağırlıklı olarak gelişim yer ince barsaktır. Tüm Gİ NET'lerin %44,7'sini oluşturmaktadır. İnce barsak NET'lerinin %49,9'u ileumdan kaynaklanmaktadır<sup>56</sup>. Kadınlarda ve erkeklerde görülme sıklığı eşit olup 3-10. dekadlar arasında sık görülmektedir ancak 6.dekadda pik yapar. Jejeno-ilial NET'li olguların %25-30'nda çok sayıda tümör odağı (2-100) izlenir<sup>57</sup>. Çoğu vakada tanı aşamasında tümör boyutu 2 cm'den büyük olup, muskularis propriayı invaze etmiştir ve bölgesel lenf nodu tutulumu mevcuttur. İleal EC hücreli NET'leri Masson Fontana ile argentaffinasyon verirken immunohistokimyasal olarak sinaptofizin ve kromogranin A ile güçlü boyanma izlenmektedir. İleal EC hücre NET'lerinin metastazlarında CDX-2 ve membranöz SSTR2A boyanma görülmektedir. Ayrıca tümör hücrelerinde galektin-4 ve COX-2 ekspresyonu saptanır<sup>58,59,60</sup>. Bölgesel lenf nodu metastazına ek olarak %20 oranında karaciğer metastazı mevcuttur ki bu durumda karsinoid sendrom ortaya çıkabilir<sup>61</sup>.

### **İnce barsak TNM sınıflaması**

### **Primer tümör (T)**

Tx Primer tümörün belirlenememesi/değerlendirilmemiş olması

T0 Primer tümör bulgusu yok

T1 Tümörün lamina propria ya da submukoza invazyonu (1 cm'den küçük)

T2 Tümör muskularis propria invazyonu ya da 1cm'den büyük

T3 - Jejenal ya da ileal tümörlerde subseroza

-Ampullar ya da duodenal tümörlerde pankreas ya da retroperitonda

T4 Tümör perforesyonu visseral periton (seroza) ya da komşu doku invazyonu

### **Bölgesel Lenf Nodları (N)**

Nx Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 Bölgesel lenf nodu metastazı var

### **Uzak Metastaz (M)**

Mx Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

### **Apendiks Nöroendokrin Tümörleri**

NET'ler tüm apendisyal neoplazmların %50-77'sini, GI NET'lerinin %19'u oluşturur<sup>62, 63</sup>. Ortalama görülme yaşı 32-43'dür, çocuklarda da görülebilir. Kadınlarda erkeklere göre daha siktir. Genellikle semptom vermezler ve apendiks tipinde yerleşim gösterirler. Çok az bir kısmında apendiks lümenini tıkayıp apendisit kliniği yaratabilmektedir. Çoğunlukla apendisit nedeni ile opere edilenlerde apendektomi materyalinde tesadüfen saptanır. Prognozu ileum NET'lerinden daha iyidir<sup>64</sup>. İstisnasız muskularis propriayı invaze ederek mezoapendikse ulaşır, buna rağmen tümör çapı 2,5 cm olana kadar bölgesel lenf nodu metastazı beklenmez. Serotonin, substance P ve CDX-2 pozitifdir<sup>65</sup>.

Tümörlerin çoğu EC hücreli olup, serotonin üretirken daha az oranda glukagon benzeri peptid, PP/PPY üretirler. Karaciğer metastazı yapmadığından karsinoid sendrom çok nadirdir. NEK ve MANEK oldukça az görülür. Çok nadir olarak ortaya çıkan ve prognozu daha kötü olan bir MANEK tipi olan goblet hücreli karsinoidler ile tübüler karsinoid ayırımı yapılmalıdır<sup>64</sup>. Apendiks NET'leri ve özellikleri tablo-7'de kısaca özetlenmiştir

Tablo-7: Apendiksin nöroendokrin neoplazmlarının tipleri ve karakterleri<sup>65</sup>

Tip	Subtip	Karakteri
NET	EC hücreli NET	En sık görülen tip Serotonin, substance P, S-100 Musküler, perinöral ve vasküler invazyon Periton invazyonu Sinaptofizin, kromogranin A pozitif CDX-2 genellikle negatif
	L hücreli NET	Sıklığı daha az Glukagon benzeri peptid, PP/PYY Tübüler ve trabeküler patern Çoğunlukla 2-3 mm çapında
	Tubuler karsinoid	Genç yaşlarda sık (ortalama yaş 29) Küçük tübüller içinde müsin vardır ancak müsin içinde hücre grubu yok Glukagon ve serotonin S-100 negatif
MANEK	Goblet hücreli karsinoid	Yaşlılarda daha sık (ortalama yaş 52) Müsin Serotonin, somatostatin ve karsinoembriyonik antijen (CEA)
NEK	Küçük hücreli NEK	Oldukça nadir Adenokarsinomlara eşlik eder

## **Apendiks TNM sınıflaması**

### **Primer Tümör (T)**

T- Primer tümör

TX Primer tümör değerlendirilemedi.

T0 Primer tümör yok

T1 Tümör 2cm ya da daha küçük

T1a Tümör 1 cm veya daha küçük

T1b Tümör >1-2 cm

T2 Tümör >2-4cm ya da çekuma uzanmış

T3 Tümör 4 cm'den büyük ya da ileuma uzanmış

T4 tümör periton perforasyonu ya da komşu organ ya da doku invazyonu (abdominal duvar ya da kas

### **Bölgesel Lenf Nodları (N)**

Nx Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 Bölgesel lenf nodu metastazı var

### **Uzak Metastaz (M)**

Mx Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

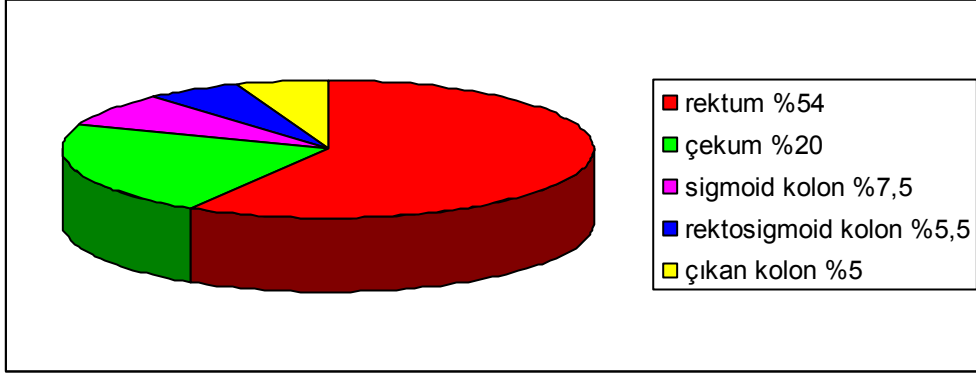
### **Kolon-Rektum NET**

Tüm kolorektal neoplazmların %0,4'ünü oluşturur. Kolon NET'leri nadirken, rektum NET'leri tüm GI NET'lerinin %20'sini oluşturur<sup>66,67</sup>. Ortalama 5.6. dekada görülür, kadın ve erkekte görülme sıklığı eşittir<sup>68</sup>. Çocuklarda oldukça nadirdir. Tüm gastrointestinal NET'lerin, %8'i çekum ve transvers kolon (midgut), %27'si inen kolon ve rektosigmoid (hindgut) NET'lerinden



oluşmaktadır<sup>27,69</sup>. Kolorektal NET'lerin çoğunluğu rektumda görülmektedir (Grafik-2). Çoğu kolorektal NEN'de ülseratif kolit ve crohn hastalığı bildirilmiştir. Bu vakalarda inflamatuvar barsak hastalığı nedeniyle ameliyat sonrasında tümörler tesadüfen bulunmuştur<sup>70</sup>.

Grafik-2: Kolorektal NET'lerin dağılımı<sup>27</sup>



Midgut yerleşimli NET'ler EC hücreli NET olup serotonin üretirken, hindgut yerleşimli NET'ler L hücreli olup glukagon benzeri peptid ve PP/PYY üretirler. Kolonik EC hücreli serotonin üreten NET'ler histolojik, sitokimyasal ve yapısal olarak jejeno-ileal EC hücreli serotonin üreten NET'lere benzer. L hücreli NET'ler histolojik olarak ağırlıklı olarak trabeküler patern sergilerler<sup>71</sup>. Kolorektal NET'lerde çok az miktarda nekroz mevcuttur. İmmünohistokimyasal olarak kolorektal NET'lerde kromogranin A, sinaptofizin, NCAM1/CD56 ve çoğu peptid hormon boyanmaktadır. Ayrıca çoğu midgut yerleşimli NET'lerde CDX-2 pozitifliği mevcut iken hindgut NET'lerde CDX-2 nadiren pozitifdir<sup>72</sup>. Kolorektal NEK'lar akciğerin büyük hücreli ve küçük hücreli NEK'larına oldukça benzemektedir<sup>73,74</sup>.

NEK'lar genellikle sağ kolonda yerleşim göstermekte ve sıklıkla minör komponent olarak adenom veya adenokarsinom ile eşlik ederken. Kolon ve rektum NET'lerinde genellikle izlenmemektedir<sup>75,76</sup>. Kolon ve rektumda %75 oranında büyük hücreli tip NEK görülmektedir. İmmünohistokimyasal olarak iki nöroendokrin marker ile (sinaptofizin, kromogranin A, CD56) diffüz pozitif

boyanma büyük hücreli NEK tanısı koydurmaktadır. Ayrıca CDX-2 genellikle eksprese edilmektedir ancak TTF-1 negatiftir<sup>77</sup>.

Küçük hücreli NEK'lar %25 oranında görülmektedir. Bu tümörlerde yaygın nekroz mevcuttur<sup>76</sup>. Tipik olarak immünohistokimyasal olarak kromogranin A, sinaptofizin ve CD56 NET'lere göre daha az diffüz boyanma göstermektedir. CDX-2 pozitif olabilir<sup>78</sup>. Bunun yanısıra küçük hücreli NEK'ların bazılarında TTF-1 ekspresyonu saptanmıştır<sup>77</sup>.

## **Kolon TNM sınıflaması**

### **Primer tümör (T)**

Tx Primer tümörün belirlenememesi/değerlendirilmemiş olması

T0 Primer tümör bulgusu yok

T1 Tümör lamina propriada ya da submukozada ve  $\leq 2$  cm

T1a Tümör  $\leq 1$  cm

T1b Tümör 1cm'den büyük ama 2 cm'den küçük

T2 Tümörün muskularis propria invazyonu ya da  $> 2$  cm

T3 Tümör subserozada ya da non-peritonize perikolik ya da perirektal dokuda

T4 Tümör periton perforasyonu ya da komşu invazyonu

### **Bölgesel Lenf Nodları (N)**

Nx Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 Bölgesel lenf nodu metastazı var

### **Uzak Metastaz (M)**

Mx Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

## Pankreas'ın Nöroendokrin Tümörleri

NET'ler oldukça nadir görülmekte olup tüm pankreas tümörlerinin %1-2'sini oluşturmaktadır. Otopsi serilerinde ise görülme oranı %0,5-1,5 arasındadır. Çok semptom vermemesinden dolayı insidansı yılda milyonda 5'dir<sup>79</sup>. Her yaşta görülebilir ancak çocuklarda oldukça nadirdir. Görülme yaşı 30-60 yaş arasında olup, ortalama görülme yaşı 50'dir<sup>80,81</sup>. Yüksek dereceli pankreatik NEK'lar tüm pankreatik karsinomların %1'den daha azını, tüm pankreatik NEN'lerin %2-3'nü oluşturmaktadır<sup>79</sup>. Genellikle etiolojide sigara içimi suçlanmaktadır<sup>82</sup>.

Pankreatik NET'lerin bir kısmı fonksiyoneldir. Bu tümörler endokrin pankreasa özgün olan (insulin, glukagon, somatostatin) ya da özgün olmayan(gastrinoma, Vazoaktif intestinal peptid [VIP], büyüme hormonu salgılatıcı faktör [GHRH], adrenokortikotropik hormon [ACTH] ) hormonlar üretirler. Çoğu Pankreatik NET sporadik olmakla birlikte NF 1, von Hippel Lindau (VHL) ve MEN 1 gibi hastalıklarda ortaya çıkabilmektedir<sup>83</sup>.

### İnsülinoma:

İnsülinoma, adacık tümörlerinin %60'nı oluşturmaktadır. Ortalama 0,5-2 cm çapında olup %90'ı benign davranış sergilemektedir ancak %8-10'u 2 cm'den büyük olup malign davranışlıdır<sup>79,83</sup>. İnsülinomalar %4-7 hastada MEN 1 ve çok nadir olarakta NF 1 ilişkilidir<sup>84,85,86</sup>. İnsülinoma, insülin hipersekresyonuna ve hipoglisemiye bağlı nöroglükopeni ve adrenerjik semptomların gelişimi ile karakterizedir. Nöroglükopeniye bağlı semptomlar, başağrısı, letarji, baş dönmesi, çift görme, görme bulanıklığı, amnezi olarak özetlenebilir. Nöroglükopeni sonucu konvülsiyonlar, koma ve kalıcı nörolojik defisit gelişebilir. Katekolamin cevabına bağlı bulgu ve semptomlar, titreme, terleme, çarpıntı, anksiyete, bulantı ve açlık hissi olarak özetlenebilir<sup>84,87</sup>. Tanı

anında %60-70 oranında lenf nodu metastazı ve karaciğer metastazı saptanmaktadır<sup>88,89,90</sup>.

#### Gastrinoma:

Gastrinoma genelde malign seyirli bir tümördür ve vakaların %22-50 si MEN 1 sendromunun bir parçasıdır<sup>91,92</sup>. Çoğunlukla 2 cm çapında olup pankreas başı yerleşimli soliter lezyon olarak izlenir<sup>93</sup>. Lenf nodu ve karaciğer metastaz riski tümör boyutu ile artış göstermektedir<sup>94</sup>.

#### Glukagonoma:

Glukagonomalar, pankreasın alfa hücrelerinden kaynaklanan nadir görülen, yavaş büyüyen tümörlerdir. Genellikle 3-7 cm çapında pankreas kuyruğunda oluşan büyük soliter lezyonlardır<sup>89,79</sup>. Üretilen glukagon ile nekrotik migratuar eritem, bozulmuş glikoz intoleransı, anemi ve kilo kaybı ile giden sendrom oluşturmaktadır. En karakteristik lezyon nekrotik migratuar eritem olarak tanımlanan deri lezyonudur<sup>95</sup>.

#### VİPoma:

VIP eksprese eden NET'ler pankreas kuyruğunda büyük ve tek bir tümör olarak izlenmekte olup genellikle tanı anında %60-80 oranında lenf nodu ve karaciğer metastazı saptanmaktadır.<sup>96,97</sup> VIP sekresyonu sulu diyare, hipokalsemi, hipoklorhidria ve alkalozise (Verner-Morrison Sendromu) sebep olmaktadır. Erişkinlerde tümör pankreasta lokalize iken çocuklarda ektrapankreatik olup ganglionöroma olarak kendini göstermektedir<sup>95</sup>.

#### Somatostatin üreten NET (somatostatinoma):

Bu tümörler pankreasta oldukça nadir olup yaklaşık %50'si malign karakterlidir<sup>98</sup>. Hastalar somatostatinin oluşturduğu inhibitör semptomlarla kendini belli eder. Somatostatin sendromu Diabetes mellitus (DM),

kolesistolithiazis, steatore, hazımsızlık, hipoklorhidri ve anemi ile karakterlidir<sup>99,100,101</sup>.

Nadir fonksiyonel pankreatik NET'ler:

Bu grup içerisinde cushing sendromuna sebep olan ACTH üreten NET<sup>102,103</sup>, akromegaliye sebep olan GHRH üreten NET<sup>104, 105 106,107</sup>, diyareye sebep olan kalsitonin pozitif NET<sup>108,109</sup> ve karsinoid sendroma sebep olan serotonin üreten NET'ler<sup>110</sup> yer alırlar. Bu tümörler soliter ve büyük olup genellikle karaciğer ve lenf nodu metastazı ile saptanırlar. Prognozları oldukça kötüdür<sup>111</sup>.

Fonksiyonel olmayan pankreatik NET'ler:

Bu gruptaki tümörler genellikle 5-6 çapında olup sıklıkla malign özelliktedir<sup>112</sup>. Son zamanlarda modern görüntüleme teknikleri nedeniyle daha küçük tümörler tespit edilebilmektedir<sup>113</sup>. Bu tümörler semptomatik boyuta geldiklerinde komşu organ invazyonu ve metastazların ortaya çıkmasıyla tespit edilmektedir. Tümörler çoğunlukla pankreas başında lokalize olup kolestaz bulgularına sebep olmaktadır. İmmünohistokimyasal olarak çeşitli hormonlar eksprese edebilirler<sup>114</sup>. Glukagon üreten NET'ler makroskopik olarak kistik değişiklikler göstermektedir<sup>115</sup>. Serotonin üreten NET'ler karakteristik olarak sklerotik stromada trabeküler patern oluşturmaktadır. Pankreatik duktusu tıkararak obstruksiyona sebep olabilmektedir<sup>116,117</sup>. Nonfonksiyonel pankreatik NET'lerin tanısında immünohistokimyasal olarak kromogranin A ile diffüz, sinaptofizin ile fokal boyanma izlenir. Ayrıca PGP 9,5 ve NCAM1/56 eksprese edilir<sup>118, 119</sup>. CDX-2 ekspresyonu görülmektedir ancak pankreas orjinine spesifik değildir<sup>120,121</sup>.

Pankreatik nöroendokrin mikroadenom

Küçük tek odak olarak izlenen 0,5 cm'den küçük tümörlerdir. Genellikle tesadüfen otopsi serilerinde ya da kronik pankreatit nedeni rezeksiyon spesmenlerinde saptanmaktadır. Histolojik olarak trabeküler patern sergiler ve genellikle glukagon eksprese eder<sup>122</sup>.

## **Pankreas TNM sınıflaması**

### **Primer Tümör (T)**

Tx Primer tümörün belirlenememesi/değerlendirilmemiş olması

T0 Primer tümör bulgusu yok

Tis Karsinoma in situ PanIN-3

T1 <2cm pankreasa sınırlı

T2 2-4cm pankreasta sınırlı

T3 Peripankreatik yayılım ancak vasküler invazyon yok

T4 Vasküler invazyon (tunkus çölyakus, süperior mezenterik arter)

### **Bölgesel Lenf Nodları (N)**

Nx Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 Bölgesel lenf nodu metastazı var

### **Uzak Metastaz (M)**

Mx Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi

M0 Uzak metastaz yok

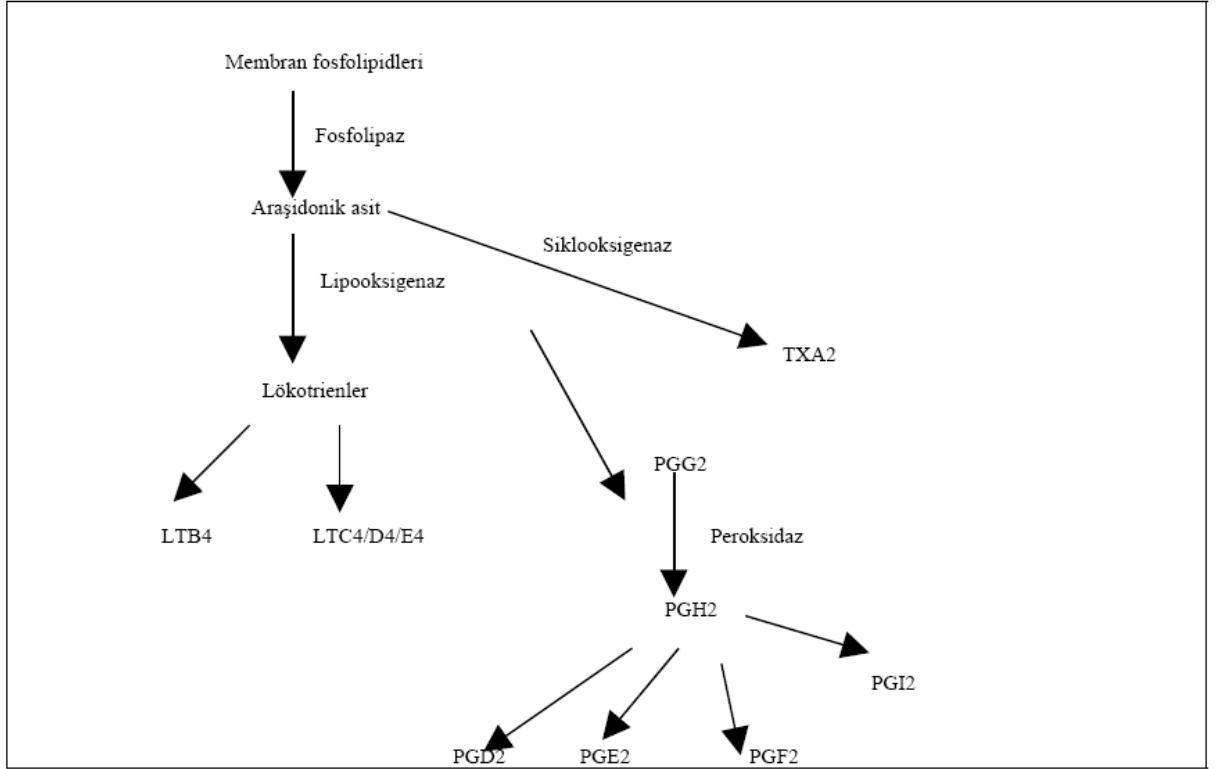
M1 Uzak metastaz var

## **Siklooksijenaz (COX) Enzim Sistemi**

COX enzimi 1971, COX-2 enzimi ise 1991 yılında tanımlanmıştır<sup>123</sup>. COX-1 ve COX-2 enzimleri her ikisi de endoplazmik retikulumda bulunur. 72 ve 74-kDa ağırlığındadırlar. Gen büyüklüğü sırayla 22 kb ve 8,3 kb'dır. COX-1 geni 9

no'lu kromozomda lokalize iken; COX-2 geni ise 1 nolu kromozomda lokalizedir<sup>124</sup>. COX-2 enzim sistemi COX-1 ve COX-2 enzimleri aracılığı ile araşidonik asitten prostaglandinler (PG) ve tromboksan A2 (T<sub>X</sub>A<sub>2</sub>) sentezini sağlarlar (Şekil-2) <sup>125</sup>.

Şekil 1:Araşidonik asidin prostoglandinlere ve diğer eikosanoidlere dönüşümü<sup>125</sup>



COX-1 tüm normal dokularda bulunur. COX-1'in temel fonksiyonu homeostatik regülasyon için PG prekürsörlerinin sağlama, trombosit agregasyonu ve tromboksan sentezi için prekürsörlerin sağlanmasından sorumludur. COX-2 ise bazal durumlarda çoğu dokuda çok az ya da saptanamayacak seviyelerdedir. İnflamatuar sitokinlerle, büyüme faktörleriyle ve endotoksinlerle ekspresyonunu pek çok hücrede (makrofaj, fibroblast, kondrosit, epitelyal ve endotel hücreleri) 10–80 misli artabilir<sup>126</sup>.

### COX-2 ve Karsinogenez:

COX-2 ekspresyonunun apoptozisi ve hücrelerarası adezyonu azaltan; anjiogenezi ve proliferasyonu arttıran etkileri vardır<sup>4</sup>. Özellikle hücre

kültürlerinde yapılan çalışmalarda yüksek COX-2 ekspresyonunun; epitelyal hücrelerin ekstrasellüler matrikse yapışmasını kolaylaştırdığı ve onları apoptoza dayanıklı hale getirerek tümörojenik potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir ve bu fenotipik değişiklikler yüksek selektif COX-2 inhibitörleri verilerek geriye döndürülmüştür<sup>127</sup>. Son yapılan çalışmalar COX-2'nin neoplastik tümör hücreleri ile ilişkili anjiogenezde de çok önemli rol oynadığını göstermiştir<sup>128</sup>. COX-2 ekspresyonu özellikle kolon kanserlerinde dikkat çekicidir. COX-2 normal kolonik mukozada saptanamazken kolorektal adenokarsinomların %85' inde artmış olarak bulunur<sup>129</sup>. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, düzenli olarak aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuar ilaçları (NSAİİ) kullanan kişilerde kolorektal karsinom rölatif riskinin %40-50 azaldığını ortaya çıkarmıştır<sup>130, 131</sup>. NSAİİ ile yapılan klinik çalışmalarda Ailevi Adenomatöz Polipozis'li (FAP) hastalarda NSAİİ tedavisi ile var olan adenomların regresyona uğradığı görülmüştür<sup>132</sup>. Kolon kanserinde çeşitli hayvan deneylerinde NSAİİ tedavisi ile tümör kitlesinde %80-90'a varan anlamlı azalma gösterilmiştir<sup>133,134</sup>.

### **COX-2 ve Anjiogenez:**

Tümör anjiogenezini önceden var olan kan damarlarının destabilizasyonu, vasküler endotel hücre proliferasyonu, ekstrasellüler matriks (ESM) içine endotelyal hücre invazyonu ve endotelyal hücrelerin migrasyonu ve yerleşmesi ile sonuçlanır<sup>135</sup>. Kronik inflamasyon, sitokinler vb. uyarılar COX-2 artışı yaparak PG artışına yol açar.  $TxA_2$ ,  $PGE_2$  ve  $PGI_2$  endotelyal hücre göçü ve yeni damar oluşumuna yol açarken, COX-2 direk olarak da anjiogenik faktörleri uyarır, vasküler geçirgenliği artırır. Tüm bunlar karsinogenezi ve metastaz potansiyelini arttıran mekanizmalardır<sup>135,136</sup>. Bununla birlikte COX-2 spesifik inhibitörlerinde tümör anjiogenezini inhibe ederek tümörde gerilemeye yol açtığı gösterilmiştir<sup>137</sup>.

### **COX-2 ve Apoptoz**



Apopitoz programlı hücre ölümüdür. Fizyolojik ve patolojik süreçler apoptotik hücre ölümünü etkiler. Tümör gelişiminde antiapoptotik mekanizmalar, önemli bir yer tutar. Proliferasyon artışı ve antiapoptotik mekanizmalar birlikte gösterilir. COX-2 ilişkili apoptoz inhibisyonu birçok tümör dokusunda gösterilmiştir<sup>138,139</sup>. PGE<sub>2</sub> proliferasyonu stimule eder ve apoptozu azaltır. Bu etkiler, COX-2'nin aşırı ekspresyonu ve yükselen Bcl-2:Bax mRNA oranı ile ilişkilidir<sup>140</sup>. COX-2 hücre döngüsünde G1 fazında yavaşlamaya neden olarak apoptozda direnç neden olur. Bcl-2 18.kromozomda lokalizedir ve genellikle apoptozun inhibisyonunda fonksiyon görür<sup>141</sup>. COX-2 PGE<sub>2</sub> nin sentezini artırır. PGE<sub>2</sub> artışı Bcl-2'yi stimule eder ve apoptozu inhibe eder. PGE<sub>2</sub> tümör metastazı ile ilişkilidir. Aynı zamanda PGE<sub>2</sub> interleükin-6 (IL-6)'yı indükler. Bu haptoglobülin sentezini artırır. IL-6 tümör hücrelerinin invazyonunda, haptoglobülin ise tümör hücrelerinin implantasyondan ve angiogenezden sorumludur<sup>142</sup>. NSAİİ tümör dokusunda apoptoz artışı ve tümör regresyonuna yol açar<sup>138</sup>.

### **CD98 ve Kanser**

CD98 (4F2, CD98hc, MDU1, 4F2hc, 4T2hc) bağlayan 145-kDa ağırlığında disülfid bağlayan heterodimerik membran glikoproteinidir. Birçok normal hücrenin yüzeyinde bulunur ve birçok tümörde eksprese edilmektedir. İlk olarak T lenfositlerin yüzeyinde tanımlanmıştır<sup>143</sup>. Hücre proliferasyonu, transformasyonu, L tip amino asit transport (LAT) sisteminde füzyon ve adezyon, integrin aktivasyonunda rol alır<sup>144</sup>. Son çalışmalar göstermiştir ki CD98 in yüksek ekspresyonu sellüler transformasyona sebep olmaktadır. CD98 birçok kanserde artmış ekspresyonu bulunmaktadır. Aynı zamanda metastazlarda ve tümör progresyonunda da etkileri bulunmakta olup hastaların prognozuna katkıda bulunmaktadır<sup>145</sup>. Çoğu tümörde eksprese edilen CD98, B hücreli lenfomalarda kötü prognozla korelasyon, neredeyse tüm çalışmalarda CD98 ekspresyonu solid tümörlerinde progresyon veya metastaz ile korelasyon göstermektedir<sup>146</sup>.

### **Kanserde CD98 amino asit taşınımı**

CD98'in tümör oluşumunu destekleme mekanizması güncel çalışmaların önemli bir alanını oluşturur. CD98'nin tümör oluşumuna besin taşınımını artırarak mı yoksa integrin uyarısını artırarak mı izin verdiği ve öyle ise her bir görevin nasıl gerçekleştirildiği gibi önemli sorular henüz cevaplanmamıştır. Hızla bölünen tümör hücrelerinin sıklıkla kati bir tümör içindeki azalan besin maddeleri gibi önemli metabolik ihtiyaçları vardır. Yapılan çalışmalarda CD98'in tümör büyümesini, amino asit taşıyıcı zincir ve bunu izleyen artan amino asit deposu ile destekleyebileceği bildirilmiştir. LAT-1 ve LAT-2 amino asit değiştiricileridir ve losin, isolosin ve arjinin gibi temel amino asitleri, dışarıdan alırken glutamini A taşıyıcıları ile dışarı atar<sup>147</sup>. Sınırlı amino asit varlığında, LAT-1 gibi CD98 zincirleri yeniden düzenlenir ve tümör hücrelerinde bu zincirlerin ekspresyonu bozulabilir<sup>148</sup>. Ayrıca, temel amino asitler varlığında CD98 aracılı glutamin değişimi ile rapamisin (mTOR) yolağında hız sınırlayıcı basamak olarak görev alır<sup>149</sup>. Bu yolak CD98'in tümör büyümesini ve çoğalmasını tetiklenmesini sağlar (Şekil-3). Kanser hücreleri glutamine oldukça bağımlıdır. Glutamin sadece nükleotid ve amino asit biyosentezinde gerekli bir madde değil aynı zamanda değişim mekanizması sayesinde temel amino asit alımını da artırır<sup>150</sup>. İlginç bir şekilde T lenfositleri de glutamine bağımlı olan diğer bir hücre çeşididir<sup>151</sup>. Bu nedenle, yüksek CD98 ekspresyonu seviyeleri glutaminin sınırlayıcı temel amino asitlerle değişimini başlatarak lenfosit ve tümörlerin hızla çoğalmasına izin verebilir.

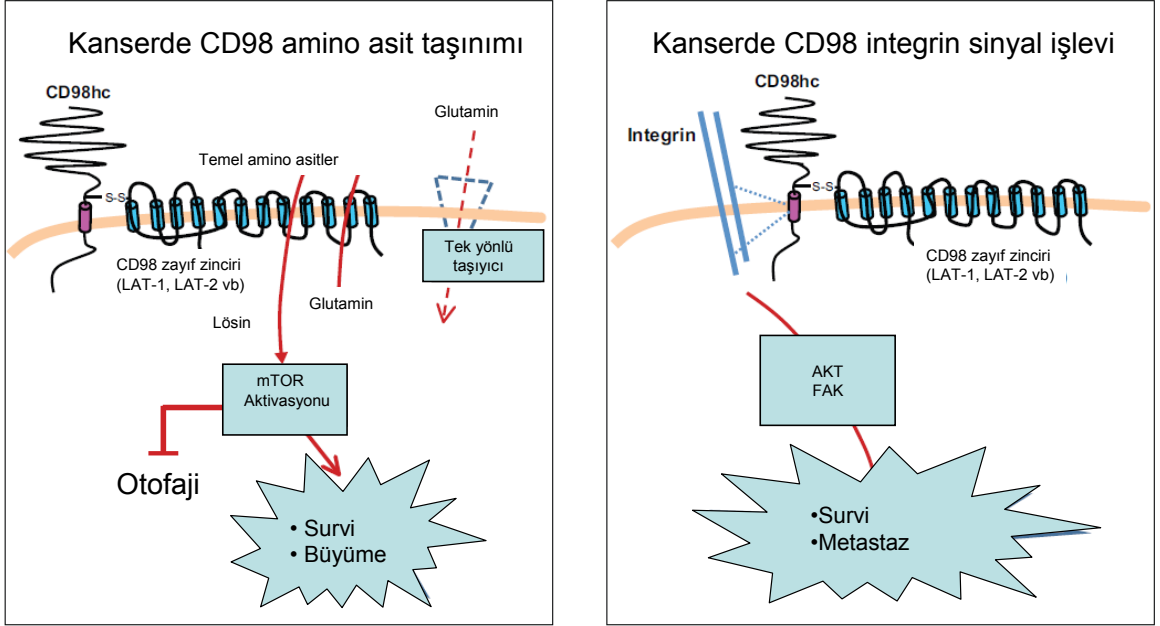
### **Kanserde CD98 integrin sinyal işlevi**

CD98 ayrıca zincirleme bağımlılığını azaltması ile sonuçlanan integrin sinyalini artırarak transformasyona katkıda bulunabilir. Integrinlerin yaydığı 'dıştan içe' sinyallerin hücre yaşaması ve çoğalmasında önemli olduğu belirtilmiştir<sup>152,153,154,155</sup>. Ayrıca integrinler ESM'in sertliğini hisseden mekanik dönüştürücüler olarak görev yapar. Artan ESM sertliği, integrin yığınları boyunca tümör ilerlemesini artırır ve bu da fokal adezyon kinaz (FAK) ve

phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) boyunca adheziv sinyale neden olur (Şekil-3)<sup>156</sup>. Bu sinyaller  $\beta$ 1 integrini ile akciğerlerde mikrometastaz oluşumunu yönetir<sup>157</sup>. Esnek ESM bileşenlerini (elastin vs.) bol miktarda bulduran daha yumuşak bir matrikste CD98'nin yüksek ekspresyonu integrin sinyaline izin vererek hücrenin yaşamasını ve büyümesini artırabilir. O halde CD98'nin ekspresyon seviyesi, hücrenin matriks uyum kapasitesini ayarlayacaktır. CD98, gerçekte sertlin hissedilmesinde temel öge olan integrin aracılı RhoA sinyali ile hücrenin kuvvet uygulamasına sağlaması nedeniyle önemlidir<sup>158,159</sup>. Zincirleme bağımsızlığı (örneğin ESM'e tutunma ile gerçekleşen integrin sinyalinden bağımsız olma) hücre dönüşümünde bir diğer önemli olgudur ve zincirleme bağımsızlığında CD98 önemlidir<sup>159</sup>. CD98 integrinler ile birlikte çöker<sup>160</sup> ve artırılmış bir sistemde  $\beta$ 1 ve  $\beta$ 3 integrin sitoplazmik bölgelerine bağlanır<sup>161</sup>. CD98'nin çapraz bağlanmasının aşırı ekspresyonu FAK ve AKT fosforilasyonunu harekete geçirir ve CD98 in devreden çıkması integrin sinyalini bozar<sup>159</sup>. CD98'in bu integrin sinyal işlevi transmembran ve sitoplazmik bölgelere bağlıdır. Bu bölgeler lenfosit üretiminde<sup>162</sup> ve CD98 in aşırı ekspresyonuna bağlı hücresel dönüşümünde önemli rol oynar<sup>160</sup>. Böylece CD98 integrin sinyalini düzenleyebilir ki integrinler tümör yayılımında hayati öneme sahiptir. CD98 ayrıca başka hastalıklara da sebep olabilir. Örneğin otoimmün bozuklukların yanısıra<sup>162</sup> CD98'in aşırı ekspresyonu diğer adaptif immün hastalıklara yol açar. Hayvanlarda arteriyel re-stenozis ve intestinal villöz inflamasyon CD98'e bağlıdır<sup>163</sup>. Omurgalıların çok tabakalı skuamöz epitelinde yüksek CD98 seviyesini ifade eden hızla bölünen keratinositler bulunur<sup>164</sup>. CD98 nin bu dokulardaki patojenitesi hakkında daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Şekil-3: CD98'in Kanserdeki rolü<sup>150</sup>

(Şekil Cantor JM & Ginsberg. CD98 at the crossroads of adaptive immunity and cancer. Journal of Cell Science 2012; 125: 1379-1382 adlı makaleden modifiye edilmiştir)



## GEREÇ-YÖNTEM

### **Olgu seçimi:**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 2007-2013 yılları arasında tanı alan 23 nöroendokrin tümör çalışma kapsamına alındı. Vakalara ait HE preparatlar iki araştırmacı tarafından yeniden incelendi. Nöroendokrin Tümörler 2010 WHO sınıflamasına göre yeniden derecelendirildi. Hastalara ait klinik bilgi ve tümöre ait klinikopatolojik parametreler patoloji raporlarından ve hastanemiz bilgisayar sisteminden sağlandı. Her olgu için tanısal olan invazyon derinliği ve en çok tümör dokusu bulunduran parafin bloklar seçildi.

Klinikopatolojik parametrelere hasta yaşı, cinsiyet, tümör boyutu, tümörün yerleşim yeri, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı, mitoz sayısı ve Ki-67 indeksi dahil edildi.

Bu çalışma Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunda 27.07.13 tarihinde 2013/254 no'lu karar ile onay almıştır.

### **İmmünohistokimyasal Boyama Tekniği:**

- Olguların tümör içeren HE boyalı preparatları tekrar değerlendirildi. Uygun olan 1 adet parafin blok seçildi.
- Seçilen parafin bloklardan 4 µm'lik kesitler poly-L-Lysin'li lamlara alındı.
- Kesitler 70 decelelik ısıda etüvde 60 dakika (dk) bekletildi.
- Deparafinizasyon işlemi için etüvden alınan kesitler 30 dk'da 3 ayrı ksilolden geçirildi.
- Absolü alkolde 1 dk, %96'lık alkolde 1dk, %90'lık alkolde 1 dk, %70'lik alkolde 1dk olacak şekilde alkolden geçirilen kesitler akan çeşme suyunda 1 dk ve distile su'da 1 dk olacak şekilde yıkandı.
- Antijen retrieval amacıyla düdüklü tencere içerisine sepetlerle yerleştirilerek preparat yüzeyindeki dokuyu örtecek şekilde PH 6 Sitrat

buffer (1/10) solusyonu içine koyuldu. Dödüklü tencere içinde basınç uygulanarak 5 dk kaynatıldı.

- Oda sıcaklığında 10 dk bekletildikten sonra preparatlar 30sn distile su ile yıkandı.
- Dokuların etrafı doku sınırlama kalemı ile çizildi.
- Kesitler Phosphate Buffered Saline (PBS) ile yıkandı.
- Dokuda endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için kesitler üzerine %3'lük hidrojen peroksidaz damlatılıp 10 dk bekletildi.
- Kesitler tekrar PBS ile yıkanıp nonspesifik boyanmaları önlemek için 5 dk blokaj (Ultra V Blok Nonspesific Blocking Reagent, Lab Vision Corporation, Westinghouse, CA, USA Kat. No: TA-060-UB) uygulandı ve sonrasında distile su ile yıkandı.
- Kesitler üzerine COX-2 antikoru (1/100, Clone=SP21, RM-9121-S1, Rabbit Monoclonal Antibody, Thermo Scientific, USA) ve CD98 (1/100, Clone=H-300, sc-9160, Rabbit polclonal Antibody, Santa Cruz Biotechnology, USA) antikoru damlatıldı ve 1 saat boyunca bekletildi.
- 3 ayrı PBS banyosunda 3 dk yıkanan kesitler link içerisinde 20 dk bekletildi.
- Kesitler 3 ayrı PBS banyosunda 3 dk yıkandıktan sonra üzerlerine streptavidin damlatılıp 20 dk bekletildi.
- PBS ile yıkanan kesitlere AEC kromojen damlatıldı ve 3 dk bekletildi.
- Akan çeşme suyunda 30 saniye (sn) yıkanan preparatlar 1 dk boyunca mayer hematoksilen ile boyandı.
- Akan çeşme suyunda 1 dk yıkanan preparatlar oda ısısında kurutuldu.
- Su bazlı kapama maddesi (Aqueous mounting medium) ile kesitler kapatıldı.

## **İmmünohistokimyasal değerlendirme**

İmmunhistokimyasal COX-2 ve CD98 ekspresyonu iki araştırmacı tarafından ışık mikroskopunda semikantitatif olarak değerlendirildi.

COX-2 ekspresyonu tümör hücrelerinde boyanma oranı ve boyanma şiddeti açısından değerlendirildi. Boyanma neoplastik hücrelerde sitoplazmik boyanma şeklinde gözlemlendi. Pozitif boyanan tümör hücrelerinin boyanma şiddeti 0: negatif, 1: hafif, 2: orta, 3: kuvvetli olarak değerlendirilirken, tümör hücre boyanma yüzdesi de 0: %0, 1: %1-25, 2: %26-50, 3: %51 ve üstü olarak skorlanıp elde edilecek toplam skor 0-4 ise negatif ya da düşük ekspresyon, 5-6 ise yüksek ekspresyon olarak değerlendirildi. Pozitif kontrol olarak normal mukoza epitel hücreleri ve iltihap hücrelerinde değişen şiddet ve oranlarda boyanma saptandı<sup>165</sup>.

CD98 ekspresyonu boyanma yüzdesi açısından değerlendirildi. Tümör hücrelerinde ağırlıklı olarak plazma membranlarında boyanması dikkate alındı, sitoplazmik boyanma non-spesifik olarak değerlendirildi. Tümörde boyanma yüzdesi 1: <%10, 2: %10-25, 3: %26-50, 4: 51-75 ve 5:>%76 hücre pozitif olarak değerlendirildi. Tümörde tümör hücrelerinde %25'den fazla boyanma pozitif olarak kabul edildi<sup>166</sup>.

### **İstatistiksel Yöntem**

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde kategorik veriler sayı (frekans) ve yüzde cinsinden, sürekli veriler ise verinin dağılım şekline bağlı olarak ortalama  $\pm$  standart sapma ya da medyan (%25-%75. yüzdellikler) minimum, maksimum değer cinsinden özetlenmiştir. Tanı kategorileri arasında sürekli değişkenler bakımından fark olup olmadığı Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmiş olup, fark çıkan sonuçlar için farkın kaynağı Dunn post-hoc testi ile tespit edilmiştir.

Kategorik değişkenler arasında istatistiksel ilişki ki-kare testi ile değerlendirilirken, fark çıkan sonuçlar için farkın kaynağı iki oran karşılaştırması ile tespit edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 12'si kadın (%52,2), 11'i erkekti (%47,8). Hastaların tanı anında yaş ortalaması 54,95±20,27 idi. Tümörlerin yerleşim yeri ve hastalara ait klinikopatolojik veriler tablo-8'de özetlenmiştir.

Tablo-8: Klinikopatolojik bulgular

	Biyopsi	Yaş	Cinsiyet	Yerleşim yeri	Tümör boyut	Vasküler invazyon	İnvazyon derinliği	Lenf nodu metastazı	Metastaz	Ki-67	Mitoz	Orijinal tanı	Yeni tanı
1	B.3647-07	81	Erkek	Kolon	10 cm	Var	Seroza	Var	Yok	1%	21	NET, az differansiye	NET G3
2	B.5511-07	63	Kadın	Rektum	6 cm	Var	Mezorektum	Var	Yok	30%	15	NET, az differansiye	NET G3
3	B.7562-07	62	Erkek	İnce barsak	7 cm	Var	Seroza	Yok	Var	1%	1	NET, iyi differansiye (atipik karsinoid)	NET G1
4	B.3038-08	55	Kadın	Appendiks	2 cm	Yok	Seroza	?	?	5%	1	NET, iyi differansiye	NET G2
5	B.488-09	88	Kadın	İnce barsak	4.5 cm	Var	Seroza	Var	Yok	1-2%	5	NET, az differansiye	NET G2
6	B.5246-09	57	Kadın	Appendiks	**	Var	Mezoappendiks	?	?	2%	1	NET, iyi differansiye	NET G1
7	B.7934-09	42	Kadın	Appendiks	0.4 cm	Yok	Lamina propria	?	?	0	1	NET, iyi differansiye	NET G1
8	B.8591-09	51	Kadın	İnce barsak	3 cm	Var	Subseroza	Var	Var	0-1%	1	NET, iyi differansiye	NET G1
9	B.3686-10	26	Erkek	Appendiks	0.8 cm	Yok	Mezoappendiks	?	?	0	1	NET, malignite potansiyeli belirsiz	NET G1
10	B.5451-10	62	Erkek	İnce barsak	2 cm	Yok	Seroza	Var	Var	1%	1	NET, az differansiye	NET G1
11	B.8514-10	65	Erkek	Mide	6 cm	Var	Subseroza	Var	Yok	1%	1	NET, iyi differansiye, adenokarsinom orta derece diferansiye	NET G1*
12	B.687-11	61	Kadın	Appendiks	1.1 cm	Yok	Subseroza	?	?	2%	1	NET, Grade 1	NET G1
13	B.1378-11	68	Erkek	İnce barsak	3 cm	Var	Subseroza	Var	Yok	70%	57	NET, Grade 3	NET G3
14	B.4916-11	76	Kadın	Kolon	4.5 cm	Var	Seroza	Var	?	35%	17	NET, Grade 3	NET G3
15	B.6935-11	73	Erkek	Rektum	7 cm	Var	Seroza	Var	Var	70%	50	NET, Grade 3	NET G3
16	B.7610-11	40	Kadın	Appendiks	0.7 cm	Yok	Mezoappendiks	?	?	1%	0	NET, Grade 1	NET G1
17	B.8782-11	25	Kadın	Appendiks	0.5 cm	Yok	Muskularis propria	?	?	1%	0	NET, Grade 1	NET G1
18	B.967-12	82	Erkek	Kolon	4 cm	Var	Seroza	Var	Yok	30%	7-10	Adenokarsinom, Grade 2 ve NET G3	NET G3*
19	B.1293-12	61	Erkek	Mide	2 cm	Var	Seroza	Var	Yok	4%	4	NET, Grade 2	NET G2
20	B.2578-12	39	Erkek	Appendiks	?	Yok	Mezoappendiks	?	?	2%	2	NET, Grade 2	NET G2
21	B.5341-12	8	Kadın	Appendiks	0.7 cm	Yok	Mezoappendiks	?	?	1%	1	NET, Grade 1	NET G1
22	B.372-14	30	Kadın	İnce barsak	3.5 cm	Var	Seroza	Var	Yok	4-6%	1-2	NET, Grade 2	NET G2
23	B.165-14	49	Erkek	İnce barsak	3.5 cm	Var	Seroza	Var	Yok	6%	1	NET, Grade 2	NET G2

\* İlgili tümörlerde %30'dan az, minör komponent olarak adenokarsinom varlığı izlenmiştir.

\*\* Tekrar değerlendirme olarak gönderilen parafin blokta ve orijinal raporunda tümör boyutuna ulaşılamadı.

? Bu bilgilere ulaşılamadı.

Vakaların 11 tanesi G1 NET, 6 tanesi G2 NET, 6 tanesi NET (G3 NET)'dir. Vakaların WHO 2010 NET sınıflamasına göre yeniden değerlendirmesinde 3 vakada tanıda uyumsuzluk mevcuttur. Vakaların 2'sinde seroza ve lenf nodu metastazı varlığı nedeniyle az differansiye nöroendokrin



karsinom tanısı almışken WHO 2010 NET sınıflamasına göre mitoz sayısı ve Ki-67 indeksi düşük saptanmış olması nedeniyle bu vakalara G1 ve G2 NET tanısı verilmiştir. Bir vakada ise morfolojik olarak iyi differansiye olan tümörde yüksek Ki-67 indeksi nedeniyle tanı değişmiş ve G2 NET tanısı almıştır.

Tümörler en çok apendikte yerleşim (9/23) gösterirken, bunu sırasıyla ince barsak (7/23), kolon (3/23), mide (2/23) ve rektum (2/23) izlemiştir. NET'lerin yerleşim yeri ve derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). NET'lerin yerleşim yerine ve derecesine göre dağılımı Tablo-9'da belirtilmiştir.

Tümör dereceleri ile vasküler invazyon arasında anlamlı ilişki varken ( $p=0481$ ), cinsiyet, yaş, tümör boyutu, lenf nodu metastazı, uzak metastaz ile anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Tablo-9: G1, G2, G3 NET'lerin yerleşim yerlerine göre dağılımı:

			Appendiks	İnce barsak	Kolon	Mide	Rektum	Toplam
TANI	G1 NET	Sayı	7	3	0	1	0	11
		Yüzde	77,8%	42,9%	,0%	50,0%	,0%	47,8%
	G2 NET	Sayı	2	3	0	1	0	6
		Yüzde	22,2%	42,9%	,0%	50,0%	,0%	26,1%
	NEK (G3 NET)	Sayı	0	1	3	0	2	6
		Yüzde	,0%	14,3%	100,0%	,0%	100,0%	26,1%
Total	Sayı	9	7	3	2	2	23	
	Yüzde	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Çalışmamızda G1 NET'lerin %36'sında (4/11), G2 NET'lerin %33'ünde (2/6), NEK (G3 NET)'ların %50'sinde (3/6) yüksek COX-2 ekspresyonu görülmüştür. COX-2 tüm vakaların %39'unda (9/23) pozitif saptanmıştır (Resim-1).

COX-2 ekspresyonu ile tümör dereceleri arasında ( $p=0,804$ ), tümör boyutu bakımından ( $p=0,101$ ), vasküler invazyon ( $p=0,428$ ), lenf nodu metastazı varlığı ( $p=0,299$ ), uzak metastaz varlığı ( $p=0,853$ ), Ki-67 indeksi ve mitoz sayısı arasında ( $p>0,05$ ) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

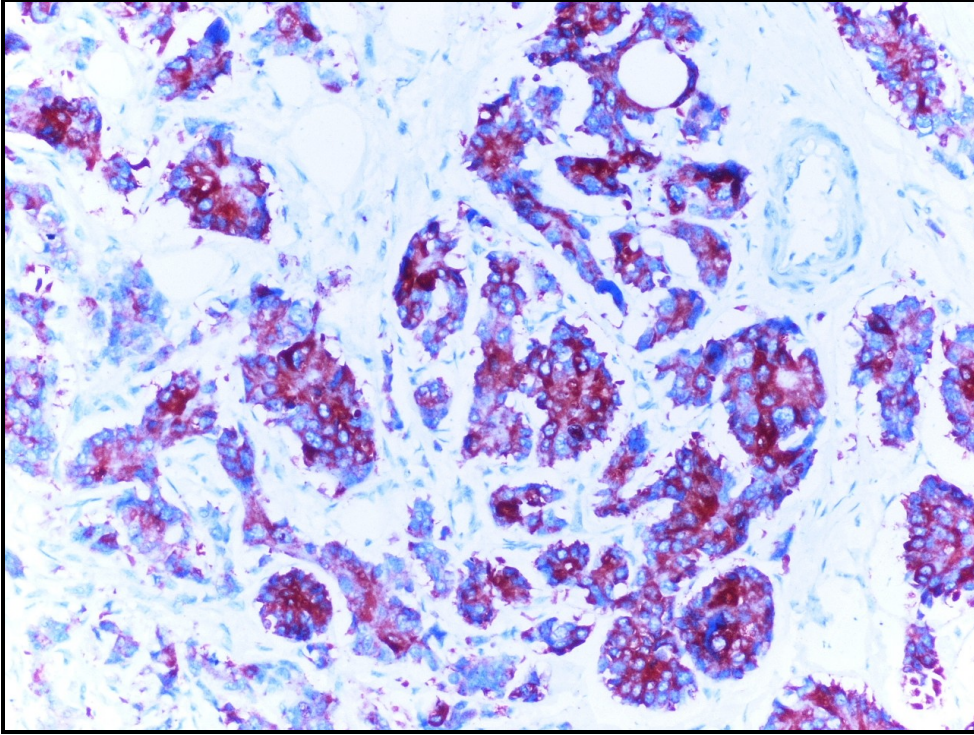
Bizim serimizde G1 NET'lerin %27'sinde (3/11), G2 NET'lerin %67'sinde (4/6), NEK (G3 NET)'ların %80'sinde (5/6) yüksek CD98 ekspresyonu görülmüştür. Toplamda tüm vakaların %52'sinde (12/23) pozitif boyanma saptanmıştır (Resim-2).

CD98 ekspresyonu ile tümör dereceleri arasında ( $p=0,052$ ), tümör boyutu bakımından ( $p=0,306$ ), vasküler invazyon ( $p=0,552$ ), lenf nodu metastaz varlığı ( $p=0,226$ ), uzak metastaz varlığı ( $p>0,05$ ), Ki-67 indeksi ve mitoz sayısı arasında ( $p>0,05$ ) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

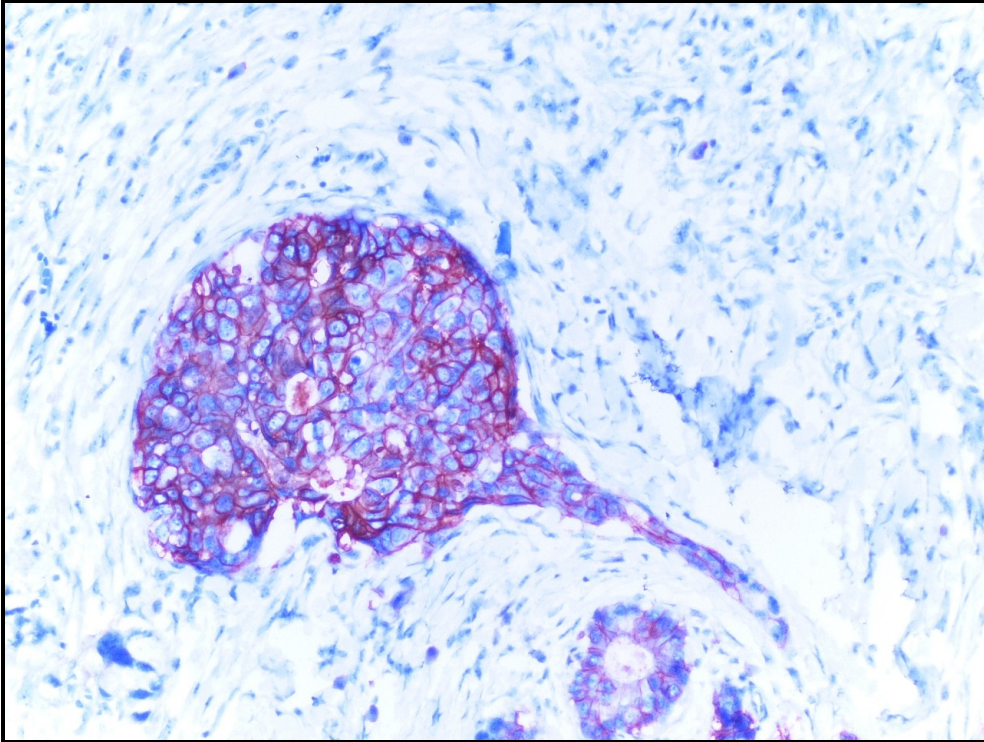
Tablo-10: Vakalardaki tanı gruplarına göre COX-2 ve CD98 ekspresyonu immünohistokimyasal değerlendirme sonuçları

	COX-2 ekspresyonu		CD98 ekspresyonu	
	Yüksek	Düşük	Pozitif	Negatif
G1 NET (n=11)	4 (%36)	7 (%64)	3 (%27)	8 (%73)
G2 NET (n=6)	2 (%33)	4 (%67)	4 (%67)	2(%33)
NEK (G3 NET) (n=6)	3 (%50)	3 (%50)	5 (%83)	1 (%17)
Toplam	9 (%39)	14 (%60)	12 (%52)	11 (%48)

Resim-1: COX-2 ekspresyonu, skor=6, X200



Resim-2: CD98 ekspresyonu, pozitif boyanma (>%75), X400



## TARTIŞMA

GEP-NET G1 sistem ve pankreasın nöroendokrin sisteminden kaynaklanan heterojen bir neoplazi grubudur. Bu tümörlerin tanısı morfolojik özellikler ve immünohistokimyasal olarak gösterilen nöroendokrin belirteçlerin ekspresyonuna dayanarak konulur.

Çalışmamızda hastaların tanı anında yaş ortalaması  $54,95 \pm 20,27$ 'dir. Vakalardan sadece 1 hasta pediatrik yaş grubunda olup tümör apendikte yerleşimlidir. Pediatrik grupta apendikte NET görülmesi literatür ile uyumludur<sup>64</sup>. Serimizde hastaların 12'si kadın (%52,2), 11'i erkekti (%47,8). NET'ler üreme çağındaki kadınlarda daha sık görülse de ileri yaşta bu oran eşitlenmektedir. Bizim vakalarımızda bu bulgu literatür ile paralellik göstermektedir.

Tümörlerden 11 tanesi G1 NET, 6 tanesi G2 NET, 6 tanesi NEK (G3 NET)'dur. Tümör derecesi ile vasküler invazyon arasında literatür ile uyumlu istatistiksel olarak pozitif korelasyon mevcuttur.

Olgu sayısı azlığı nedeniyle tümörlerin yerleşim yerine göre istatistiksel çalışma mümkün olmamıştır.

Başta kolorektal kanserlerde olmak üzere meme, tiroit, prostat, baş-boyun, özofagus, mide, mesane gibi organ tümörlerinde yüksek COX-2 ekspresyonu gösterilmiştir. COX-2 ekspresyonun bu çalışmalarda ileri tümör evresi, metastaz ve azalmış sağ kalım ile korele olduğu ve dolayısıyla kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır<sup>3</sup>. Artmış COX-2 protein ekspresyonu tümörlerde hücrelerarası adezyonu ve apoptozisi azaltıcı, angiogenezi, invazyon potansiyelini ve proliferasyonu artırıcı özellikler göstermektedir<sup>4,167,168,169</sup>. Bilindiği gibi NSAİİ'lar ve aspirinin ortak özellikleri COX-1 ve COX-2 enzimlerini bloke ederek araşidonik asidin inflamatuvar mediatörlere dönüşmesini engellemeleridir. Çoğu çalışmada NSAİİ'ların özellikle kolorektal adenokarsinomları ve FAP'lı hastalarda tümörde %80-90 gibi büyük oranlarda tümör ve premalign lezyonlarda gerileme gösterdiği ve yapılan deneysel

çalışmalarda karsinogenezi inhibe ettikleri görülmüş ve özellikle kolorektal kanserlerde COX-2 inhibitörleri tedavide yerini almıştır<sup>133,134,170,171</sup>.

COX-2 ekspresyonu sadece tümör hücrelerinde değil, bazı olgularda düz kas hücrelerinde, inflamatuvar hücrelerde, fibroblastlarda ve Gİ mukoza epitel hücrelerinde de saptanmıştır. Non-tümoral boyanma, mide adenokarsinomu ve mesane transizyonel hücreli karsinomuyla yapılmış bazı çalışmalarda da gözlenmiştir<sup>172, 173,174</sup>.

COX-2 proteini overekspresyonunun çeşitli organ kanserlerinde klinikopatolojik değişkenlerle ilişkisinin incelendiği bazı çalışmalarda COX-2 proteini ekspresyonu ile hiçbir klinikopatolojik değişken arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, bazı çalışmalarda COX-2 proteini overekspresyonu ile ilgili tümörün prognozunu kötüleştiren parametrelerle ilişkili bulunmuştur. Geçmiş yıllarda COX-2 ekspresyonu ve Gİ NET arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için yapılan çalışmalar az sayıdadır.

Tosun ve arkadaşlarının yaptığı Gİ NET tanısı alan 37 vakanın % 75'inde (27/36) COX-2 proteini ekspresyonu immunohistokimyasal olarak saptanmıştır. Ancak bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak klinikopatolojik değişkenlerden yaş, cinsiyet, tümör çapı, multipl nöroendokrin tümör varlığı, lokal lenf nodu metastazı ve tümör yerleşimi ile COX-2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada dikkat çekici olan lenfatik/vasküler invazyon olan olgulardaki COX-2 ekspresyonunun, lenfatik/vasküler invazyon olmayan olgulardaki COX-2 ekspresyonundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ( $p=0,029$ ) yüksek bulunmuştur.<sup>175</sup> Ancak bu farklılık çalışma grubunda yer alan NEK grubunun (adenokarsinom komponenti olan/olmayan) tamamında vasküler invazyon izlenmesinden kaynaklanmaktadır. Bizim alışmamızda Tosun ve arkadaşların yapmış olduğu çalışmadan daha az vaka bulunması nedeniyle diğer parametreler ile benzer sonuçlar elde edilirken vasküler invazyon ile COX-2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunamamış olabilir.

Kim ve arkadaşlarının GEP-NET'lerde COX-2 ile yapılan geniş serili çalışmasında, COX-2 ekspresyonu 234 hastadan 126'sında (%54) görülmüş

olup bu çalışmada COX-2 ekspresyonu yüksek proliferasyon, ileri evre ve lenfatik invazyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. COX-2 ve yüksek Ki-67 proliferasyon indeksinin kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır. Ki-67, foregut NET'lerde, differansyon azlığı ve lenfatik invazyon ile ilişkili görülmüştür. Toplamda 247 hasta ile yapılan bu çalışmada primer ve metastatik GEP-NET'lere ait radikal spesmenler yanı sıra endoskopik biyopsilerde çalışmaya dahil edilmiştir<sup>165</sup>. Bizim çalışmamızda endoskopik biyopsi ve primeri belli olmayan metastatik olguları çalışmaya dahil edilmeyip sadece radikal spesmenler incelenmiştir. Olgu sayısının azlığı istatistik değerlendirmeyi zorlamıştır.

COX-2 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi en ayrıntılı olarak gastrointestinal tümörlerde incelenmiştir. Lim ve arkadaşlarının yapmış olduğu 104 olgulu mide adenokarsinomu serisinde, COX-2 ekspresyonu olguların tümünde saptanmıştır. Protein düzeyi Western blotting yöntemi ile normal mukoza ile karşılaştırıldığında olguların tamamında COX-2 upregülasyonu doğrulanmıştır. COX-2 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, tümörün histolojik diferansiyasyonu, lenfatik invazyon, lenf nodu metastazi, tümör evresi, rekürrens ve ölüm oranları gibi klinikopatolojik parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmada COX-2'nin tümör oluşmasında erken dönemde yer aldığı ancak tümör progresyonunda etkisinin olmadığı düşünülmüş, bu nedenle tümör derecesi ile anlamlı bir ilişki saptanamadığı yorumu yapılmıştır<sup>176</sup>. Ancak mide adenokarsinomlarında immunhistokimyasal olarak COX-2 ekspresyonunun daha az sıklıkta görüldüğünü bildiren çalışmalar da mevcuttur. Yapılan bir çalışmada COX-2 ekspresyonu intestinal tip mide adenokarsinomlu olguların % 58'inde immunhistokimyasal olarak saptanırken, diffuz tip mide adenokarsinomlu olguların sadece % 6'sında saptanmıştır<sup>177</sup>.

Al-Maghrabi ve arkadaşlarının yaptığı 94 kolorektal karsinom içeren çalışmada vakaların %56'sında COX-2 ekspresyonu saptanmış olup bu çalışmada da benzer olarak yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu ve derecesi ile korelasyon görülmemiştir. Ancak bu çalışmada tümör evresi, uzak metastaz ve

lenf nodu metastazı ile korelasyon göstermektedir. Yüksek COX-2 ekspresyonu gösteren tümörlerin, düşük COX-2 ekspresyon gösteren tümörlere oranla daha sık rekürens gösterdiği saptanmıştır<sup>178</sup>.

Bizim çalışmamızda COX-2 proteini ekspresyonu immünohistokimyasal olarak olguların % 39'ünde (9/23) saptanmıştır. Bu sonuç COX-2 proteinin NET karsinogenezinde rol aldığını düşündürmektedir. Ancak çalışmamızda klinikopatolojik değişkenlerden yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, tümör çapı, lenf nodu metastazı, vasküler invazyon, invazyon derinliği ve metastaz varlığı ile COX-2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Tümör derecelendirmesi ve COX-2 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p=0,804$ ). Bu bulgular COX-2 proteinin NET gelişiminde etkisi olmakla birlikte tümör progresyonuna katkısının olmadığını düşündürmektedir. Yanı sıra olgu sayısının az olması da COX-2 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle istatistiksel olarak karşılaştırılmasını zorlaştırmıştır. Kullanılan farklı COX-2 antikörlerine, uygulanan standart olmayan boyama protokollerine, doku takibindeki farklılıklara, gözlemciler arası farklılıklara bağlı olarak değişik sonuçlar elde edilmiş olabilir.

CD98 ekspresyonu ilk olarak 1981 yılında lenfositlerde tanımlanmış olup monositlerden, aktive T lenfositleri ve B lenfositlerden eksprese edilmektedir. CD98'in çoğu tümörde eksprese edildiği bilinmektedir<sup>143</sup>. Literatürde ulaşabildiğimiz kadarıyla Gİ NET'lerde daha önce CD98 ekspresyonunu immunhistokimyasal olarak araştırılmamıştır. CD98 pek çok tümörün karsinogenezinde rolü olduğu kanıtlanmış olsa da, mekanizması henüz tam olarak acılanamamıştır. Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda CD98 inhibitörlerinin birçok tümörde hücrel proliferasyonu ve tümör büyümesini engellediği izlenmiştir<sup>179</sup>.

Holte ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada CD98 ekspresyonun B hücreli lenfomalarda kötü prognozla ilişkili olduğu<sup>5</sup>, Esteban ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada larengial skuamöz hücreli

karsinomlarda CD98 ekspresyonunun progresyon veya metastatik tümör ile ilişkili olduğu saptanmıştır<sup>146</sup>.

Literatürde ulaşılabildiğimiz kadarıyla var olan tek NET çalışması Kaira ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadır. Bu çalışmaya 16 büyük hücreli nöroendokrin karsinom (LHNEK), 12 küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK), 1 atipik karsinoid (AK) ve 5 tipik karsinoid (TK) dahil edilmiştir. CD98 ekspresyonu karsinoid tümörlerde immünohistokimyasal olarak (AK ve TK) saptanmamış olup LHNEK'lerin %62,5'inde, KHAK'nın %50'sinde pozitif bulunmuştur. Bu çalışmada da CD98'in vasküler invazyon, plevra invazyonu, patolojik evresi, cinsiyet ile ilişkisi bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Yapılan bu çalışmada pulmoner NET'lerde CD98 ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>180</sup>.

Ayrıca Kaira ve arkadaşlarının bir diğer çalışmasında, timik epitelyal tümörlerde, CD98 ekspresyonunun anjiogenezle çok sıkı ilişkili olduğunu, bununda kötü prognozu belirlemede faydalı olabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada 49 timik epitelyal tümör çalışmaya alınmış ve CD98 ekspresyonu düşük riskli timomaların %4'ünde (1/27), yüksek riskli timomalarda %82'inde (9/11), timik karsinomların ise %100'nde (11/11) görülmüştür. Bununla birlikte bu çalışmada anjiogenetik belirteç olan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ( $p<0.001$ ) ile pozitif korelasyon görülmüştür<sup>166</sup>.

Kaira ve arkadaşları bu iki çalışmada pulmoner NET ve timik epitelyal tümörlerde tümör derecesi ile CD98 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptamış olup CD98'in tümör gelişmesinde ve progresyonunda etkili olabileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise CD98 ekspresyonu immunhistokimyasal olarak olgularımızın %52,2'sinde (12/23) saptanmıştır. Klinikopatolojik değişkenlerden yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, tümör çapı, lenf nodu metastazı, invazyon derinliği ve uzak metastaz ile CD98 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). NEK'larda CD98 ekspresyonu %83 (5/6), NET'lerde %27 (3/11) vakada bulunmuştur. Bu bulgu orantısal olarak yüksek dereceli tümörlerde yüksek CD98 ekspresyonu gösterdiği sonucuna ulaştırmıştır. Ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır



( $p>0,05$ ). Bizim serimizde elde ettiğimiz bu sonuç gruplarda yer alan olgu sayısının az olması yanı sıra çalışmamızda kullanılan CD98 antikorunun klonunun literatür ile farklı olmasına, uygulanan farklı boyama protokollerine, doku takibindeki farklılıklara bağlı olabilir.

Çalışmamızda yapılan istatistiksel analizlerde CD98 ve COX-2 ekspresyonu arasında tümör differansiasyonu açısından anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Literatürde tümör gelişimi ile CD98 ve COX-2 ekspresyonunun bir arada araştırıldığı bir çalışma ulaşabildiğimiz kadarıyla mevcut değildir.

Sonuç olarak NET'lerin nadir görülmesi ve patogenezi ile bilinmeyenlerin olması ve heterojen bir tümör grubu olması nedeniyle araştırmacılar için cazip görülmüş olsa da olgu sayısının azlığı bunu engellemektedir. COX-2 ve CD98 ekspresyonunun NET'lerin gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmekte, bu rolün öneminin ve prognoza etkisini ortaya çıkarılması ve COX izoenziminin ve CD98 inhibitörlerinin bu tümörlerin tedavisindeki yerini göstermek için daha geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Çalışmamızın ana hedefi nadir görülen ve heterojen tümör antitelerinden oluşan gastrointestinal nöroendokrin tümörlerde (GI NET) COX-2 ve CD98 ekspresyonunu immunhistokimyasal olarak araştırmaktır. COX-2 ekspresyonu immunhistokimyasal olarak olgularımızın %39'ünde (9/23), CD98 ekspresyonu ise olgularımızın %52,2'sinde (12/23) saptanmıştır.
2. Hastaların 12'si kadın, 11'i erkekti (%47,8). Hastaların tanı anında yaş ortalaması  $54,95 \pm 20,27$  idi. Hastalardan bir tanesi pediatrik yaş grubunda olup tümör apendiksteydi.
3. Vakaların 11 tanesi G1 NET, 6 tanesi G2 NET, 6 tanesi NEK (G3 NET)'dur. Tümörler en çok apendikste yerleşim (9/23) göstermiştir. Bunu sırasıyla ince barsak (7/23), kolon (3/23), mide (2/23) ve rektum (2/23) izlemiştir.
4. Klinikopatolojik değişkenlerden yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, tümör çapı, lokal lenf nodu metastazı, invazyon derinliği, uzak metastaz, mitoz sayısı ve Ki-67 indeksi ile COX-2 ve CD98 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki ( $p > 0,05$ ) saptanmadı.
5. Tümör derecesi ile vasküler invazyon arasında literatür ile uyumlu istatistiksel olarak pozitif korelasyon mevcuttur ( $p = 0,013$ ).
6. COX-2 ve CD98 ekspresyonunun NET'lerin gelişiminde rol oynayabileceği ve bu rolün öneminin ve prognoza etkisini ortaya çıkarılması ve COX izoenziminin ve CD98 inhibitörlerinin bu tümörlerin tedavisindeki yerini göstermek için daha geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Ince AT, Tosun S. Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörler, Güncel Gastroenteroloji 2005; 3/9: 105-114.
2. Veenhof CH, de Wit R, Taal BG et al. A dose-escalation study of recombinant interferon-alpha in patients with a metastatic carcinoid tumour. Eur J Cancer. 1992; 28: 75-8.
3. Denkert C, Winzer K J, Hauptmann S. Prognostic impact of Cyclooxygenase-2 in breast cancer. Clinical Breast cancer 2004; 4: 61-63.
4. Morris CD, Armstrong GR, Bigley G, Green H, Attwood SE. Cyclooxygenase-2 expression in the Barrett's metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence. Am J Gastroenterol. 2001; 96(4): 990-996.
5. Holte H, Davies CD, Kvaloy S, et al. The activation-associated antigen 4F2 predicts patient survival in low-grade B-cell lymphomas. Int. J. Cancer 1987; 39: 590-594.
6. DeLellis RA, Dayal Y. Neuroendocrine system. In: Stenberg SS (Ed). Histology for pathologists, 2nd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ. 1997; 1133-1151.
7. Klöppel G, Peren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumours. The WHO classification. Ann NY Acad Sci 2004; 1014: 13-27.
8. Sano T. The dispersed neuroendocrine system. In: Stefanescu L, Sasano H, Kovacs K(Eds.). Molecular and cellular endocrine pathology. 1st ed. London, NewYork: Arnold, 2000:ch 14; 353-373.
9. Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G. Revised Classification of Neuroendocrine Tumors of the Lung, Pancreas and Gut. Digestion 1994; 55: 11-23.
10. Lechago J. The endocrine cells of the gastrointestinal tract. In Lechago J, Gould VE(Eds.). Bloodworth's endocrine pathology. 3rd ed. Pennsylvania: Williams & Wilkins, 1997; 12: 463-493.
11. Klöppel G, Heitz PU. Die disseminierten (diffusen) endokrinen Zellen. In Spezielle pathologische Anatomie, Bd 14. W. Doerr & G. Seifert, Springer. Berlin. Eds. 1981; 1079- 1135.

12. Miller LJ. Gastrointestinal hormones and receptors. T.Yamada (Eds.). Textbook of Gastroenterology Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2003; 4: 48.
13. Rigaud G, Missiaglia E, Moore PS et al. A. High resolution allelotype of nonfunctional pancreatic endocrine tumors: identification of two molecular subgroups with clinical implications. *Cancer Res.* 2001; 61: 285-292.
14. Oberndorfer, S. Karzinoide Tumoren des Dünndarms. *Frankf. Z. Pathol.* 1907; 1: 426-432
15. Klöppel G, Heitz PU, Capella C, et al. The spectrum and classification of gastric and duodenal neuroendocrine tumours. *Curr. Diag. Pathol.* 1995; 2: 10-14.
16. Solcia, E, Klöppel G, Sobin LH, et al. Histological typing of endocrine tumours. 2nd Ed. WHO International Histological Classification of Tumours. Springer. Berlin. 2000.
17. Ferrone CR, Tang LH, Tomlinson J et al. Determining prognosis in patients with pancreatic endocrine neoplasms: can the WHO classification system be simplified? *J Clin Oncol* 2007; 25: 5609–5615.
18. Rindi G, Klöppel G, Alhman H et al, TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchow Arch* 449; 395-401.
19. Klöppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch* 2010; 7: 456:595.
20. Bosman FT, Organization WH and Cancer, L.A.F.R.O WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon. 2010: International Agency for Research on Cancer.
21. Kajiwara H, Hirabayashi K, Miyazawa M et al. Immunohistochemical expression of somatostatin type 2A receptor in neuroendocrine carcinoma of uterine cervix. *Arch. Gynecol Obstet.* 2009; 279; 521–525.
22. Yamamoto J, Ohshima K, Lkeda S, Lwashita A and Kikuchi M. Primary esophageal small cell carcinoma with concomitant invasive squamous cell carcinoma or carcinoma in situ. *Hum Pathol*, 2003; 34: 1108–1115.

23. Nassar H, Albores-Saavedra J and Klimstra DS. High-grade neuroendocrine carcinoma of the ampulla of Vater: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 14 cases. *Am.J Surg Pathol.* 2005; 29: 588–594.
24. Hirabayashi K, Yasuda M, Osamura RY, Hirasawa T and Murakami M. Ovarian nongestational choriocarcinoma mixed with various epithelial malignancies in association with endometriosis. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 111–117.
25. Yazawa N, Imaizumi T, Okada K et al. Nonfunctioning pancreatic endocrine tumor with extension into the main pancreatic duct: report of a case. *Surg Today* 2011; 41: 737–740.
26. Rindi G, Villanacci V, Ubiali A. Biological and molecular aspects of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Digestion*, 2000; 62: 19–26.
27. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79: 813-829.
28. Maru DM, Khurana H, Rashid A et al. Retrospective study of clinicopathological features and prognosis of high-grade neuroendocrine carcinoma of the esophagus. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 1404-1411.
29. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M. An analysis of rare carcinoid tumors; clarifying these clinical conundrums. *World J Surg* 2005; 29: 92-101.
30. Briggs JC, Ibrahim NB. Oat cell carcinomas of the oesophagus: a clinicopathological study of 23 cases. *Histopathology* 1983; 7: 261-277.
31. Atar BM, Levendoglu H, Rhee H, Small cell carcinoma of the oesophagus. Report of the three cases and review of the literature *Dig Dis Sci* 35 1990; 35: 145-152.
32. Ready AR, Soul JO, Newman J, Matthews HR. Malignant carcinoid tumours of the esophagus. *Thorax*; 1989; 44: 594-596.
33. Yamamoto J, Abe Y, Nishihara K et al. Composite glandular-neuroendocrine carcinoma of the hilar bile duct: report of a case. *Surg Today* 28: 758-762.
34. Chapman RW. Risk factors for biliary tract carcinogenesis. *Ann Oncol* 1999; 4: 308-311.
35. Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric carcinoid and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg* 1996; 20: 168-172.

36. Bordi C, D'Adda T, Azzoni C, Plato FP, Caruana P. Hypergastrinemia and gastric enterocromaffin-like cells. *Am J Surg Pathol: Suppl* 1995; 19: 8-19.
37. Bordi C, D'Adda T, Azzoni C, Canavese G, Brandi ML. Gastrointestinal endocrine tumors: Recent developments. *Endocr Pathol* 1998; 9: 99-115.
38. Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric carcinoid and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg* 1996; 20: 168-172.
39. Debelenko LV, Emmert-Burck MR, Zhuang Z et al. The multiple endocrine neoplasia type I gene locus is involved in the pathogenesis of type II gastric carcinoids. *Gastroenterology* 1997; 113: 773-781.
40. Rappel S, Altendorf –Hofmann A, Stolte M. Prognosis of gastric carcinoid tumours. *Digestion* 1995; 56: 455-462.
41. Klöpffer G, Clemens A the biological relevance of gastric neuroendocrine tumors. *Yale J Biol Med* 1996; 69: 69-74.
42. Goldwin JD. Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases. *Cancer* 1975; 36: 560-569.
43. Bornstein-Quevedo L, Gamboa-Dominguez A. Carcinoid tumors of the duodenum and ampulla of Vater: a clinicomorphologic, immunohistochemical, and cell kinetic comparison. *Hum Pathol* 2001; 32: 1252-1256.
44. Solcia E, Capella C, Fiocca R, Sessa F, La Rosa S, Rindi G. Disorders of the endocrine system. In *Pathology of the gastrointestinal tract*. Ming SC, Goldman H (eds). Williams & Wilkins: Baltimore. 1998: 285-322.
45. Pipeleers-Marichal M, Somers G, Willems G et al. Gastrinomas in the duodenum of patients with multiple endocrine neoplasia type I and Zollinger Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1990; 32: 723-727.
46. Pipeleers-Marichal M, Donow C, Heitz PU, Klöpffer G. Pathologic aspect of gastrinomas in patients with Zollinger Ellison syndrome with and without multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg* 1993; 17: 481-488.
47. Kulaksız H, Eissele R, Rössler D et al. Identification of somatostatin receptor subtypes 1, 2A, 3 and 4 in neuroendocrine tumours with subtype specific antibodies. *Gut* 2002; 50: 52-60.
48. Feurle GE, Anlauf M, Hamscher G et al. Xenin –immunoreactive cells and extractable xenin in neuroendocrine tumors of duodenal origin. *Gastroenterology* 2002; 123: 1616-1626.

49. Anlauf M, Garbrecht N, Henopp T et al. Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: distinct clinico-pathological and epidemiological features. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5440-5446.
50. Donow C, Pipeleers-Marichal MA, Schoder S et al. Surgical pathology of gastrinoma Site, size, multicentricity, association with multiple endocrine neoplasia type I and malignancy. *Cancer* 1991; 68: 1329-1334.
51. Weber HC, Venzon DJ, Lin JT et al. Determinants of metastatic rate and survival in patient with Zollinger Ellison syndrome: A prospective long term study. *Gastroenterology* 1995; 108: 1637-1649.
52. Kheir SM, Halpern NB. Paraganglioma of the duodenum in association with congenital neurofibromatosis; Possible relation *Cancer* 1984; 53: 2491-2496.
53. Garbrecht N, Anlauf M, Schmitt A et al. Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types, biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 229-241.
54. Ganne-Carrie N, Chastang C, Chapel F et al. Predictive score for the development of hepatocellular carcinoma and additional value of liver large dysplasia in Western patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1996; 23: 1112-1118.
55. Hamid QA, Bishop AE, Rode J et al. Duodenal gangliocytic paragangliomas: a study of 10 cases with immunocytochemical neuroendocrine markers. *Hum Pathol*, 1986; 17: 1151-1157.
56. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors, *Ann Surg* 2004; 240: 117-122.
57. Burke AP, Thomas RM, Elsayed AM, Sobin LH. Carcinoid of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases. *Cancer* 1997; 79: 1086-1093.
58. Rumilia KM, Erickson LA, Erickson AK, Lloyd RV. Galectin-4 expression in carcinoid tumors. *Endocr Pathol* 2006; 17: 243-249.
59. Papotti M, Bongiovanni M, Volante M et al. Expression of somatostatin receptor types 1-5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumor. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Virchows Arch* 2002; 440: 461-475.

60. Reubi JC, Kvols LK, Waser B et al. Detection of somatostatin receptor in surgical and percutaneous needle biopsy samples of carcinoids and islet cell carcinomas. *Res* 1990; 50: 5969-5977.
61. Stodel WE, Talpos G, Eckhauser F, Thompson N. Surgical therapy for small-bowel carcinoid tumors. *Arch Surg* 1983; 118: 391-397.
62. Lyss AP. Appendiceal malignancies. *Semin Oncol* 15; 1988:129-137.
63. In't Hof KH, Van der Wal Hc, Kazemier G, Lange JF. Carcinoid tumor of the appendix: an analysis of 1,485 consecutive emergency appendectomies. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1436-1438.
64. Burke AP, Sobin LH, Federspiel BH, Shekitka KM, Helwing EB. Goblet cell carcinoid and related tumors of the vermiform appendix *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 27-35.
65. La rosa S, Rigoli E, Uccella S et al. CDX-2 as a marker of intestinal EC cells and related well differentiated endocrin tumors. *Virchows Arch* 2004; 445: 248-254.
66. Matsuura H, Sugimachi K, Ueo H, Kuwano H, Koga Y, Okamura T. Malignant potentiality of squamous cell carcinoma of the esophagus predictable by DNA analysis. *Cancer* 1986; 57: 1810-1814.
67. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Kotake K, Muto T, Nagawa H. Prognosis and risk factors of metastasis in colorectal carcinoid: result of a nationwide registry over 15 years. *Gut* 2007; 56: 863-868.
68. Crocetti E, Paci E. Malignant carcinoid in the USA, SEER 1992-1999. An epidemiological study with 6830 cases. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12: 191-194.
69. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-959.
70. Greenstein AJ, Balasubramanian S, Harpaz N, Rizwan M, Sachar DB. Carcinoid tumor and inflammatory bowel disease: a study of eleven cases and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 682-685.
71. Soga J. Early-stage carcinoid of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases. *Cancer* 2005; 103: 1587-1595.
72. Barbareschi M, Roldo C, Zamboni G et al. CDX-2 homeobox gene product expression in neuroendocrine tumors: its role as a marker of intestinal neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1169-1176.



73. Rindi G, Azzoni C, La Rosa S et al. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis. *Gastroenterology* 1999; 116: 532-542.
74. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451: 757-762.
75. Burke AB, Shekitka KM, Sobin LH. Small cell carcinomas of the large intestine. *Am J Clin Pathol* 1991; 95: 315-321.
76. Shia J, Tang LH, Weisser MR et al. Is nonsmall cell type high-grade neuroendocrine carcinoma of the tubular gastrointestinal tract a distinct disease entity? *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 719-731.
77. Cheuk W, Chan JK. Thyroid transcription factor-1 is of limited value in practical distinction between pulmonary and extrapulmonary small cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 545-546.
78. Erickson LA, Paouchado B, Dimashkieh H, Zhang S, Nakamura N, Lloyd RV. CDX-2 as a marker for neuroendocrine tumors of unknown primary sites. *Endocr Pathol* 2004; 15: 247-252.
79. Solcia E, Capella C, Kloppel G. 1997 Tumors of the pancreas. In *AFIP Atlas of Tumor Pathology*, 3rd series, fascicle 20. Washington, DC.
80. Venkatesh S, Ordonez NG, Ajani J et al. Islet cell carcinoma of the pancreas. A study of 98 patients. *Cancer* 1990; 65: 354-357.
81. Chetty R, Clark Sp, Piston GA. Primary small cell carcinoma of the pancreas. *Pathology* 1993; 25: 240-242.
82. Anlauf M, Garbrecht N, Schmitt A, et al. Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Virchows Archiv* 2007; 451: 29-38.
83. Stefanini P, Carboni M, Patrassi N, Basoli A. Beta islet cell tumors of the pancreas: results of a study on 1,067 cases. *Surgery* 1974; 75: 597-609.
84. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma—incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clinic Proceedings* 1991; 66: 711-719.
85. Fung JW, Lam KS. Neurofibromatosis and insulinoma. *Postgraduate Medical Journal* 1995; 71: 485-486.
86. Perren A, Anlauf M, Henopp T et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): loss of one MEN1 allele in tumors and monohormonal endocrine cell

- clusters but not in islet hyperplasia of the pancreas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92: 1118–1128.
87. Comi RJ, Gorden P. Hypoglycemic disorders in the adult. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, ed: Becker KL, third edition, Lipponcott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001;1469-1477.
88. Higgins GA, Recant L, Fischman AB. The glucagonoma syndrome: surgically curable diabetes. *American Journal of Surgery* 1979; 137: 142–148.
89. Ruttman E, Klöppel G, Bommer G, Kiehn M, Heitz PU. Pancreatic glucagonoma with and without syndrome. Immunocytochemical study of 5 tumour cases and review of the literature. *Virchows Archiv. A, Pathological Anatomy and Histology* 1980; 388: 51–67.
90. Prinz RA, Dorsch TR, Lawrence AM. Clinical aspects of glucagon-producing islet cell tumors. *American Journal of Gastroenterology* 1981; 76: 125–131.
91. Jensen RT, Norton JA. Pancreatic Endocrine Tumors. In: Feldman M, Freidman LS, Sleisenger MH (eds.): *Gastrointestinal and Liver Disease*. Vol 1, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2002: 988.
92. Roy PK, Venzon DJ, Shojanesh H et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 216 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 379.
93. Stabile BE, Morrow DJ, Passaro E Jr. The gastrinoma triangle: operative implications. *American Journal of Surgery* 1984; 147: 25–31.
94. Stamm B, Hacki WH, Klöppel G, Heitz PU. Gastrinproducing tumors and the Zollinger–Ellison syndrome. In *Endocrine Pathology of the Gut and Pancreas*, 1991; 155–194.
95. Heitz PU, Komminoth P, Perren A et al. Pancreatic endocrine tumours: introduction. In *Pathology and Genetics: Tumours of Endocrine Organs*. WHO Classification of Tumors, 2004; 177–182.
96. Capella C, Polak JM, Buffa R et al. Morphologic patterns and diagnostic criteria of VIP-producing endocrine tumors. A histologic, histochemical, ultrastructural and biochemical study of 32 cases. *Cancer* 1983; 52: 1860–1874.
97. Martin EN, Potet F. Pathology of endocrine tumors of the GI tract. *Clinical Gastroenterology* 1974; 3: 511–532.
98. Garbrecht N, Anlauf M, Schmitt A et al. Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types,

- biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity. *Endocrine-Related Cancer* 2008; 15: 229–241.
99. Larsson LI, Hirsch MA, Holst JJ et al. Pancreatic somatostatinoma. Clinical features and physiological implications. *Lancet* 1977; 1: 666–668.
  100. Krejs GJ, Orci L, Conlon JM et al. Somatostatinoma syndrome. Biochemical, morphologic and clinical features. *New England Journal of Medicine* 1979; 301: 285–292.
  101. Pipeleers D, Couturier E, Gepts W, Reynders J, Somers G. Five cases of somatostatinoma: clinical heterogeneity and diagnostic usefulness of basal and tolbutamide-induced hypersomatostatinemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1983; 56: 1236–1242.
  102. Heitz PU, Klöppel G, Polak JM, Staub JJ. Ectopic hormone production by endocrine tumors: localization of hormones at the cellular level by immunocytochemistry. *Cancer* 1981; 48: 2029–2037.
  103. Clark ES, Carney JA. Pancreatic islet cell tumor associated with Cushing's syndrome. *American Journal of Surgical Pathology* 1984; 8: 917–924.
  104. Berger G, Trouillas J, Bloch B et al. Multihormonal carcinoid tumor of the pancreas. Secreting growth hormone-releasing factor as a cause of acromegaly. *Cancer* 1984; 54: 2097–2108.
  105. Bostwick DG, Quan R, Hoffman AR, Webber RJ, Chang JK, Bensch KG. Growth-hormone-releasing factor immunoreactivity in human endocrine tumors. *American Journal of Pathology* 1984; 117: 167–170.
  106. Dayal Y, Lin HD, Tallberg K, Reichlin S, DeLellis RA, Wolfe HJ. Immunocytochemical demonstration of growth hormone-releasing factor in gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *American Journal of Clinical Pathology* 1986; 85: 13–20.
  107. Sano T, Asa SL, Kovacs K. Growth hormone-releasing hormone-producing tumors: clinical, biochemical, and morphological manifestations. *Endocrine Reviews* 1988; 9: 357–373.
  108. Drucker DJ, Asa SL, Henderson J, Goltzman D. The parathyroid hormone-like peptide gene is expressed in the normal and neoplastic human endocrine pancreas. *Molecular Endocrinology* 1989; 3: 1589–1595.

109. Kao PC, Klee GG, Taylor RL, Heath H. Parathyroid hormone-related peptide in plasma of patients with hypercalcemia and malignant lesions. *Mayo Clinic Proceedings* 1990; 65: 1399–1407.
110. Wilander E, El-Salhy M, Wille'n T, Grimelius L. Immunocytochemistry and electron microscopy of an argentaffin endocrine tumor of the pancreas. *Virchows Archiv. A, Pathological Anatomy and Histology* 1981; 392: 263–269.
111. Heitz PU, Komminoth P, Perren A et al. Pancreatic endocrine tumours: introduction. In *Pathology and Genetics: Tumours of Endocrine Organs. WHO Classification of Tumors*, 2004; 177–182.
112. Kent RB III, Van Heerden JA, Weiland LH. Nonfunctioning islet cell tumours. *Annals of Surgery* 1981; 193: 185–190.
113. Schmitt AM, Anlauf M, Rousson V et al. WHO 2004 criteria and CK19 are reliable prognostic markers in pancreatic endocrine tumors. *American Journal of Surgical Pathology* 2007; 31: 1677–1682.
114. Kapran Y, Bauersfeld J, Anlauf M, Sipos B, Klöppel G. Multihormonality and entrapment of islets in pancreatic endocrine tumors. *Virchows Archiv* 2006; 448: 394–398.
115. Yagihashi S, Yagihashi N, Nagai K. Cystic pancreatic glucagonoma in contact with insulinoma found in a hypoglycemic patient. *Pathology, Research and Practice* 1992; 188: 751–756.
116. McCall CM, Shi C, Klein AP et al. Serotonin expression in pancreatic neuroendocrine tumors correlates with a trabecular histologic pattern and large duct involvement. 2011 *Human Pathology* in "press".
117. Walter T, Hervieu V, Adham M et al. Primary neuroendocrine tumors of the main pancreatic duct: a rare entity. *Virchows Archiv* 2011; 485: 537–546.
118. Heitz PU. Pancreatic endocrine tumors. In: *pancreatic pathology*. Klöppel G, Heitz PU, eds. Churchill Livingstone: Edinburgh/New York, pp 206-232.
119. Mukai K, Grotting JC, Greider MH, Rosai J. Retrospective study of 77 pancreatic endocrine tumors using the immunoperoxidase method. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 387-399.
120. Saqi A, Alexis D, Remotti F, Bhagat G. Usefulness of CDX-2 and TTF-1 in differentiating gastrointestinal from pulmonary carcinoids. *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 394-404.

121. Srivastava A, Hornick JL. Immunohistochemical staining for CDX-2, PDX-1, NESP-55, and TTF-1 can help distinguish gastrointestinal carcinoid tumors from pancreatic endocrine and pulmonary carcinoid tumors. *Am J surg Pathol* 2009; 33: 626-632.
122. Grimelius L, Hultquist GT, Stenkvist B. Cytological differentiation of asymptomatic pancreatic islet cell tumors in autopsy material. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1975; 365: 275-288.
123. Xie WL, Chipman JG, Robertson DL, Erikson RL, Simmons DL. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88(7): 2692-2696.
124. Dannenberg AJ, Altorki NK, Boyle JO et al. Cyclooxygenase 2: a pharmacological target for the prevention of cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2(9):544-51.
125. Timothy HL, Bishop-Bailey D, Liu CH, Schaefer HJ, Trifan OC. Cyclooxygenase 1 and 2 enzymes. *The International Journal of Cell Biology and Chemistry* 1999; 31: 551-557.
126. Habib A, Creminon C, Frobert Y, Grassi J, Pradelles P, Maclouf J. Demonstration of an inducible cyclooxygenase in human endothelial cells using antibodies raised against the carboxyl-terminal region of the cyclooxygenase-2. *J Biol Chem*. 1993; 268(31) :23448-54.
127. Tsujii M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase-2. *Cell* 1995; 83; 493–501.
128. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998; 93; 705– 716.
129. Brown JR, DuBois RN. COX-2: a molecular target for colorectal cancer prevention. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2840-2855.
130. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willett WC. Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann. Int. Med.* 1994; 121: 241–246.
131. Smalley W, DuBois RN. Colorectal cancer and non steroidal anti-inflammatory drugs. *Adv. Pharmacol.* 1997; 39: 1–20.

132. Giardiello FM, Offerhaus GJA, DuBois RN. The role of nonsteroidal antiinflammatory drugs in colorectal cancer prevention. *Eur. J. Cancer* 1995; 31: 1071–1076.
133. Kawamori T, Rao CV, Seibert K, Reddy BS. Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis. *Cancer Res.* 1998; 58: 409–412.
134. Williams CS, Smalley W, DuBois RN. Aspirin use and potential mechanisms for colorectal cancer prevention. *J Clin Invest.* 1997; 100: 1–5.
135. Pradono P, Tazawa R, Maemondo M. Gene transfer of thromboxane A(2) synthase and prostaglandin I(2) synthase antithetically altered tumor angiogenesis and tumor growth, *Cancer Res.* 2002; 62: 63-66.
136. Wood WC, Muss HB, Solin LJ, Olopade OL. Cancer of the Breast: Section 2: DeVita V T. *Cancer, Principles and Practice of Oncology.* 7th. Edition, Philadelphia USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 1399-1487.
137. Leahy KM, Ornberg RL. Cyclooxygenase-2 inhibition by celecoxib reduces proliferation and induces apoptosis in angiogenic endothelial cells in vivo. *Cancer Res.* 2002; 62: 625–631.
138. Singh B, Lucci A. Role of Cyclooxygenase-2 in Breast Cancer. *Journal of Surgical Reserach* 2002; 108: 173-179.
139. Dempke W, Rie C, Grothey A, Schmoll HJ. Cyclooxygenase-2: a novel target for cancer chemotherapy?. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127: 411-417.
140. Munkarah AR, Morris R, Baumann P et al. Effects of prostaglandin E(2) on proliferation and apoptosis of epithelial ovarian cancer cells. *J Soc Gynecol Investig.* 2002 May-Jun; 9(3):168-173.
141. Hockenbery D, Nunez G, Milliman C. Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death nature, 1990; 348(6299): 334-336.
142. E Fosslie. Molecular pathology of cyclooxygenase-2 in neoplasia. *Annals of Clinical and Laboratory Science.* 2000; 30: 3-21.
143. Haynes BF, Bunn P, Mann D, Thomas C, Eisenbarth GS, Minna J, Fauci AS, Cell surface differentiation antigens of the malignant T cell in sezary syndrome and mycosis fungoides. *J Clin Invest* 1981; 67: 523-530.

144. Haynes BF, Hemler MF, Mann DL et al. Characterization of a monoclonal antibody (4F2) that binds to human monocytes and to a subset of activated lymphocytes, *J Immunol* 1981; 126: 1409-1414.
145. Taketuchi H, Kubota T, Kitai R, Nakagawa T, Hashimoto N. CD98 promotes integrin-like signaling and anchorage-independent growth. *Mol Biol Cell* 2002; 13: 2841-2852.
146. Esteban F, Ruiz-Cabello F, Concha A, Perez Ayala M, Delgado M, Garrido F. Relationship of 4F2 antigen with local growth and metastatic potential of ell carcinoma of the larinx. *Cancer* 1990; 66: 1493-1498. squamous c
147. Verrey F. System L. Heteromeric exchangers of large, neutral amino acids involved in directional transport. *Pflugers Arch* 2003; 445: 529-533.
148. Campbell WA, Sah DE, Medina MM, Albina JE, Coleman WB, Thompson NL. TA1/LAT-1/CD98 light chain and system L activity, but not 4F2/CD98 heavy chain, respond to arginine availability in rat hepatic cells. Loss of response in tumor cells. *J Biol Chem* 2000; 275: 5347-5354.
149. Nicklin P, Bergman P, Zhang B et al. Bidirectional transport of aminoacids regulates mTOR and autophagy. *Cell* 2009; 136: 521-534.
150. Cantor JM, Ginsberg MH. CD98 at the crossroads of adaptive immunity and cancer. *Journal of Cell Science* 2012; 125: 1373–1382.
151. Carr EL, Kelman A, Wu GS et al. Glutamine uptake and metabolism are coordinately regulated by ERK/MAPK during T lymphocyte activation. *J Immunol* 2010; 185: 1037-1044.
152. Huck L, Pontier SM, Zuo DM, Muller WJ. Beta1-integrin is dispensable for the induction of ErbB2 mammary tumors but plays a critical role in the metastatic phase of tumor progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 15559-15564.
153. Lahlou H, Sanguin-Gendreau V, Zuo D et al. Mammary epithelial-specific disruption of the focal adhesion kinase blocks mammary tumor progression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007; 104: 20302-20307.
154. Desgrosellier JS, Cheresch DA. Integrins in cancer: biological implications and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2010; 10: 9-22.
155. Harburger DS, Calderwood DA. Integrin signalling at a glance. *J Cell Sci* 2009; 122: 159-163.

156. Levental KR, Yu H, Kass L et al. Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling. *Cell* 2009; 139: 891-906.
157. Shibue T, Weinberg RA. Integrin beta1-focal adhesion kinase signaling directs the proliferation of metastatic cancer cells disseminated in the lungs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 10290-10295.
158. Samuel MS, Lopez JI, McGhee EJ et al. Actomyosin-mediated cellular tension drives increased tissue stiffness and beta-catenin activation to induce epidermal hyperplasia and tumor growth. *Cancer Cell* 2011; 19: 776-791.
159. Feral CC, Nishiya N, Fenczik CA, Stuhlmann H, Slepak M, Ginsberg MH. CD98hc (SLC3A2) mediates integrin signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 355-360.
160. Henderson NC, Collis EA, Mackinnon AC et al. CD98hc (SLC3A2) interaction with beta 1 integrins is required for transformation. *J Biol Chem* 2004; 279: 54731-54741.
161. Prager GW, Feral CC, Kim C, Han J, Ginsberg MH. CD98hc (SLC3A2) interaction with the integrin beta subunit cytoplasmic domain mediates adhesive signaling. *J Biol Chem* 2007; 282: 24477-24484.
162. Cantor J, Browne CD, Ruppert R et al. CD98hc facilitates B cell proliferation and adaptive humoral immunity. *Nat Immunol.* 2009; 10: 412-419.
163. Fogelstrand P, Feral CC, Zargham R, Ginsberg MH. Dependence of proliferative vascular smooth muscle cells on CD98hc (4F2hc, SLC3A2). *J Exp Med* 2009; 206: 2397-2406.
164. Lemaitre G, Stella A, Feteira J et al. CD98hc (SLC3A2) is a key regulator of keratinocyte adhesion. *J Dermatol Sci* 2011; 61: 169-179.
165. Kim HS, Lee HS, Kim WH. Clinical Significance of Protein Expression of Cyclooxygenase-2 and Somatostatin Receptors in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors *Cancer Res Treat.* 2011; 43(3):181-188.
166. Kaira K, Takahashi T, Abe M et al. CD98 expression is associated with the grade of malignancy in thymic epithelial tumors. *Oncol Rep* 2010; 24: 861-867.
167. Jones MK, Wang H, Peskar BM et al. Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat Med.* 1999 Dec; 5(12): 1418-1423.



168. Souza RF, Shewmake K, Beer DG, Cryer B, Spechler SJ. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses growth and induces apoptosis in human esophageal adenocarcinoma cells. *Cancer Res.* 2000 Oct 15; 60(20): 5767-5772.
169. Wiese FW, Thompson PA, Kadlubar FF. Carcinogen substrate specificity of human COX-1 and COX-2. *Carcinogenesis.* 2001 Jan; 22(1): 5-10.
170. Giardiello FM, Offerhaus GJA, DuBois RN. The role of nonsteroidal antiinflammatory drugs in colorectal cancer prevention. *Eur J Cancer* 1995; 31: 1071–1076.
171. Hashimoto Y, Kondo Y, Kimura G et al. Cyclooxygenase-2 expression and relationship to tumour progression in human renal cell carcinoma. *Histopathology* 2004; 44: 353-359.
172. Mohammed SI, Knapp DW, Bostwick DG, Foster RS, Khan KN, Masferrer JL, Woerner BM, Snyder PW, Koki AT. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in human invasive transitional cell carcinoma (TCC) of the urinary bladder. *Cancer Res.* 1999; Nov 15; 59(22): 5647-5650.
173. Almeida PRC, Ferreira FVA, Santos CC, et al. Immunoexpression of cyclooxygenase-2 in primary gastric carcinomas and lymph node metastases, *World J Gastroenterol* 2012 February 28; 18(8): 778-784.
174. Jang TJ. Expression of proteins related to prostaglandin E(2) biosynthesis is increased in human gastric cancer and during gastric carcinogenesis. *Virchows Arch.* 2004 Dec; 445(6): 564-571.
175. Tosun S. Gastroenteropatik Nöroendokrin Tümörlerde COX-2 ekspresyonun immünohistokimyasal olarak araştırılması, klinik ve histopatolojik değişkenlerle karşılaştırılması. T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı Uzmanlık Tezi (2005).
176. Lim HY, Joo HJ, Choi JW, Yi JW, Yang MS, Cho DY et al. Increased expression of Cyclooxygenase-2 Protein in human gastric carcinoma. *Clinical Cancer Research* 2000; 6: 519-525.
177. Saukkonen K, Nieminen, Rees BV, Vilkki S, Harkönen M, Juhola M, Mecklin JP, Sipponen P, Ristimäki A. Expression of Cyclooxygenase-2 in dysplasia of the stomach and in intestinal-type gastric adenocarcinoma. *Clinical Cancer Research* 2001; 7: 1932-1931.

178. Al-Maghrabi J, Buhmeida A, Emam E, Syrjanen K, Sibiany A, Al-Qahtani M, Al-Ahwal M. Cyclooxygenase-2 Expression as predictor of outcome in colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012; 18(15):1793-1799.
179. Imai H, Kaira K, Oriuchi N, Shimizu K, Tominaga H, Yanagitani H et al. Inhibition of L-type Amino Acid Transporter 1 Has Antitumor Activity in Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Research* 2010; 30: 4819-4828.
180. Kaira K, Ohde Y, Endo M, Nakagawa K, Okumura T, Takahashi T, Murakami H, Tsuya A, Nakamura Y, Naito T et al. Expression of 4F2hc (CD98) in pulmonary neuroendocrine tumors. *Oncol. Rep.* 2009; 26: 931-937.

## KISALTMALAR

NET: Nöroendokrin tümör

Gİ: Gastrointestinal

DNES: Diffüz nöroendokrin sistem

GEP NET: Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümör

NSE: Nöron Spesifik Enolaz

LAT: L tip amino asit transport

COX: Siklooksijenaz

EC: Entorokromoffin

APUD: Amine Precursor Uptake and Decarboxylation

HE: Hematoksilen-Eozin

GDKV: GenişDens Kor Vezikül

SBMV: Sinaptik-benzeri Mikrovezikül

NCAM/CD56: Nöral hücre adhezyon molekülü

PGP 9.5: Protein Gene Product 9.5

WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

ENETS: Avrupa Nöroendokrin Tümör Topluluğu (European Neuroendocrin Tumor Society)

G1: Grade 1

G2: Grade 2

G3: Grade 3

NEN: Nöroendokrin Neoplazilerin

NEK: Nöroendokrin Karsinom

MANEK: Mikst Adeno-Nöroendokrin Karsinom

NCAM/CD56: Nöral Hücre Adhezyon Molekülü

TTF-1 Tiroid Transkripsiyon Faktör 1

ECL: Enterokromafin Benzeri

ZES: Zollinger Ellison Sendromu

MEN 1: Multipl Endokrin Neoplazi Tip1

NF 1: Nörofibromatozis tip 1

SSTR: Somatostatin Reseptörü

VİP: Vazoaktif İntestinal Peptid

GHRH: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Faktör  
ACTH: Adrenokortikotropik hormon  
VHL: Von Hippel Lindau  
DM: Diabetes Mellitus  
PG: Prostaglandinler  
T<sub>x</sub>A<sub>2</sub>: Tromboksan A2  
FAP: Ailevi Adenomatöz Polipozis  
NSAİİ: Nonsteroid antienflamatuar ilaç  
ESM: Ekstraselüller Matriks  
FAK: Fokal Adhezyon kinaz  
PBS: Phosphate Buffered Saline  
LHNEK: Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom  
KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu  
AK: Atipik Karsinoid  
TK: Tipik karsinoid

## ŞEKİLLER, RESİMLER ve GRAFİKLER DİZİNİ

### Sayfa No

#### Şekiller:

Şekil-1: Tipik bazale yerleşimli gastrointestinal nöroendokrin hücre (Açık hücre tipi)	10
Şekil-2: Araşidonik asidin prostoglandinlere ve diğer eikosanoidlere dönüşümü	38
Şekil-3: CD98'in Kanserdeki rolü	43

#### Resimler:

Resim-1: COX-2 ekspresyonu, X200	50
Resim-2: CD98 ekspresyonu, X400	50

#### Grafikler:

Grafik-1: GI NET'lerin dağılımı	15
Grafik-2: Kolorektal NET'lerin dağılımı	32

## TABLULAR DİZİNİ

### Sayfa No

Tablo-1: GEP-NET endokrin hücreler, salgıladıkları peptidler ve lokalizasyonları	13
Tablo-2: WHO 2010 GEP-NET sınıflanmasının daha önceki WHO sınıflanmaları ile karşılaştırılması	17
Tablo-3: WHO 2010 GEP NET derecelendirmesi	18
Tablo-4: Mide NET'lerinde ENETS ve UICC arasındaki farklılık	18
Tablo-5: Apendiks NET'lerinde ENETS ve UICC arasındaki farklılık	19
Tablo-6: Pankreas NET'lerinde ENETS ve UICC arasındaki farklılık	19
Tablo-7: Apendiksin nöroendokrin neoplazmlarının tipleri ve karakterleri	30
Tablo-8: Klinikopatolojik bulgular	47
Tablo-9: G1, G2, G3 NET'lerin yerleşim yerlerine göre dağılımı:	48
Tablo-10: Vakalardaki tanı gruplarına göre COX-2 ve CD98 ekspresyonu immünohistokimyasal değerlendirme sonuçları	49