

AKCİĞERİN NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİ

NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE LUNG

İ. Ebru Çakır

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

e-mail: arabaci.ebru@gmail.com

DOI: 10.5578/tcb.2017.009

Özet

Pulmoner nöroendokrin tümörler, bronkopulmoner epiteldeki nöroendokrin hücrelerden köken alan, tüm akciğer kanserlerinin %20'sini oluşturan, heterojen bir grup kanserdir. Dünya Sağlık Örgütü'nün en son sınıflamasına göre, bu tümörler, nöroendokrin tümörler başlığı altında, tipik karsinoid tümör, atipik karsinoid tümör, büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve küçük hücreli karsinom olmak üzere dört alt tipte kategorize edilmiştir. Küçük hücreli karsinomlar ve büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar hızlı ilerleyen, kötü prognozlu ve yüksek dereceli tümörler iken, tipik karsinoid tümörler ve atipik karsinoid tümörler daha iyi prognozlu, düşük ve orta dereceli tümörlerdir. Akciğer nöroendokrin tümörlerinin tedavisi, göğüs hastalıkları uzmanı, medikal onkolog, radyasyon onkoloğu, cerrah, patolog ve radyologdan oluşan multidisipliner bir takım tarafından bireyselleştirilmelidir. Nöroendokrin tümörlerin biyoloji ve genetik karakteristikleri ile ilgili bilgilerin artması, tanı ve tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde anahtar olacaktır.

Anahtar kelimeler: Akciğer nöroendokrin tümörleri, histopatoloji, moleküler, genetik

Abstract

Pulmonary neuroendocrine tumors are a heterogeneous group of cancers originating from neuroendocrine cells in the bronchopulmonary epithelium and represent 20% of all lung cancers. According to the most current classification of the World Health Organization, these tumors have been categorized into 4 subtypes as typical carcinoid, atypical carcinoid, large-cell neuroendocrine carcinoma and small cell carcinoma under the heading of neuroendocrine tumors. Small cell carcinomas and large cell neuroendocrine carcinomas are rapidly progressive, high grade tumors with poor prognosis while typical carcinoid and atypical carcinoid tumors are low and intermediate grade tumors with a better prognosis. The management of lung neuroendocrine tumors should be individualized by multidisciplinary teams which include pulmonologists, medical oncologists, radiation oncologists, surgeons, pathologists and radiologists. Increased knowledge about the biology and genetic characteristics of pulmonary neuroendocrine tumors will be the key to the evolution of diagnosis and therapy options.

Keywords: Lung neuroendocrine tumors, histopathology, molecular, genetic

Nöroendokrin tümörler (NET), en sık akciğer ve gastrointestinal sistem olmak üzere tüm vücutta görülebilen heterojen bir grup nadir tümörlerdir (1). Bu tümörler geniş bir klinikopatolojik spektruma sahiptir ve değişken morfolojik özellikler ve biyolojik davranışlar sergilerler. Akciğer karsinomlarının %20'sini oluştururlar ve erken tanı sağlayan görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle son dekatlarda insidansı artmıştır (1-3).

Pulmoner NET'ler 1970'li yıllarda histolojik olarak üç kategoride sınıflanmıştır: tipik karsinoidler (TK), atipik karsinoidler (AK) ve daha andiferansiye bir grubu temsil eden küçük

hücreli karsinomlar (KHK) (3). 1991'de Travis ve arkadaşları yeni farklı bir kategori olarak, geniş sitoplazmalı büyük hücrelerden oluşan, nekrotik alanlar, yüksek mitotik aktivite ve nöroendokrin özellikler gösteren büyük hücreli nöroendokrin karsinomları (BHNK) tanımlamışlardır (4). 1999 ve 2004'te Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) BHNK'leri büyük hücreli karsinomların bir varyantı ve akciğer NET'lerinin dört majör tipinden biri olarak tanımlamıştır (3-5). DSÖ 2004 sınıflamasında karsinoidler, BHNK ve KHK'lerden ayrı sınıflanmıştır (5). DSÖ 2015 sınıflaması ise akciğer NET'lerinin 4 ayrı histolojik varyantı olarak TK, AK, BHNK ve KHK'leri, ayırıcı tanıyı kolaylaştırmak için tek bir kategori altında toplamıştır. Bu sınıflama

mitoz sayısı ve nekrozun değerlendirilmesi yoluyla temel olarak morfolojiye dayanır (6).

KARSİNOİD TÜMÖR

Akciğer karsinoid tümörleri, nöroendokrin morfoloji ve diferansiyasyon gösteren, pulmoner diffüz nöroendokrin sistemin matür hücrelerinden kaynaklanan, malign tümörlerdir. Kendine özgü klinikopatolojik özellikleri olan bu tümörlerin düşük dereceli olanları tipik karsinoid, orta derece olanları atipik karsinoid tümör olarak sınıflanır. Karsinoid terimi 1967'den beri tüm DSÖ sınıflamalarında mevcut olup, tipik karsinoidleri atipiklerden ayıran tanısal kriterler 1999 DSÖ sınıflamasında ortaya konmuş, 2004 ve 2015'te küçük farklarla yerini korumuştur (1-7). Bu tümörlerin yüksek dereceli BHNK ve KHK'ler ile nedensel ilişkisi veya ortak genetik/epidemiolojik/klinik özellikleri yoktur (7).

İnsidans, Epidemiyoloji, Etyoloji

Karsinoid tümörler tüm akciğer kanserlerinin %1-2'sini, tüm vücut karsinoidlerinin %20-25'ini oluşturan nadir tümörlerdir. Tahmini yaşa göre düzeltilmiş insidansı 100.000'de 0.2 ile 2 arasındadır. Nadir olmakla birlikte, kadınlarda ve erkeklerde son 30 yılda prevalansı, yıllık yaklaşık %6 oranında artmıştır (7-10). Bu artışın tanı yöntemlerinin gelişmesi ve immünohistokimyanın yaygın kullanımı ile ilişkili olabileceği söylenmektedir (7).

Çoğu 4-6. dekat arasında, tipik karsinoid ortalama 45 yaş, AK ise bundan bir dekat sonra görülme eğilimindedir. Erkeklerle göre kadınlarda, siyaha göre beyaz ırkta hafif daha siktir. Steuer ve arkadaşları çalışmalarında, AK'larda ortalama yaşın 65 olduğunu, olguların %69'unun kadın ve %87'sinin beyaz ırk olduğunu bildirmişlerdir (11). TK'lerin sigara ile ilişkisi olmayıp, AK'lar sigara içenlerde daha sık rapor edilmiştir. Genellikle sporadik lezyonlar olmakla birlikte, çoğu TK olan %5 olgu, multipl endokrin neoplazi tip 1 ile birlikte. TK, AK oranı 8-10/1 olup, atipik karsinoid tümör (AKT), akciğer NET'lerinin en az görülenidir (7-13).

Gelişim ve progresyon mekanizmaları net olmayıp çoğu denova olgulardır (6,7). Bazı olgular, diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi (DİPNHH) ve tümörlet yoluyla proliferen pulmoner nöroendokrin hücreler zemininde gelişir (13).

Klinik Özellikler, Tanı ve Evreleme

Çoğu hasta tanı anında asemptomatik veya solunum hastalıklarını taklit eden nonspesifik semptomlar göstermektedir. İyi diferansiyasyon pulmoner NET'lerin çoğu santralde ana (%10) veya lobar (%75) bronşda geri kalan olgular periferik akciğerde yerleşmiştir (8,9,12,14). AK'lar ise daha çok periferik olma eğilimindedir (15).

Santral tümörlerde, öksürük, hemoptizi, dispne, göğüs ağrısı gibi obstrüktif solunum semptomları, periferdeki tümörlerde asemptomatik insidental bulgular vardır. Olguların

%90'ından fazlası nonfonksiyonel olup, nadir olguda peptit üretimine bağlı karsinoid sendrom, Cushing sendrom ve akromegali görülmektedir (6,16).

Olguların %40'tan fazlası insidental olarak standart göğüs X-Ray'de tespit edilebilir (7). Altın standart kontrastlı bilgisayarlı tomografidir. En sık, yuvarlak veya oval şekilli, düz veya lobüler sınırlı, vaskülaritesi yüksek, yavaş büyüyen tümörler olarak izlenirler (16). Santral formlarında biyopsi alınmasını da sağlayacak bronkoskopi endikedir. Fleksibl bronkoskopi tercih edilir olsa da klinisyen kanama ihtimalinin farkında olmalıdır. Kanama riski yüksek hastalarda rijid bronkoskopi tercih edilebilir. Periferik lezyonlarda endoskopik transbronşiyal biyopsi veya daha sıklıkla transtorasik bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde biyopsi önerilir. Küçük biopsilerde tipik karsinoid AK ayırımının zor olacağı bilinmelidir (17-19).

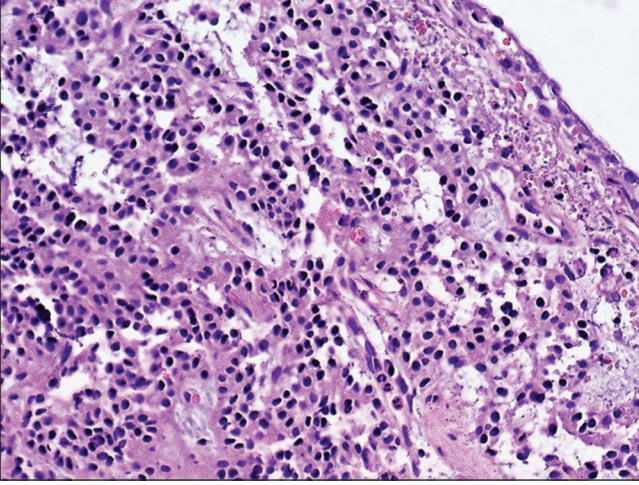
Akciğer NET'leri AJCC/IASLC TNM evreleme sistemine göre evrelenir. Doğru evreleme için konvansiyonel görüntüleme ve sintigrafi yanı sıra pozitron emisyon tomografi (PET), multifaz bilgisayarlı tomografi (CT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmalıdır (7,8,20).

Patoloji

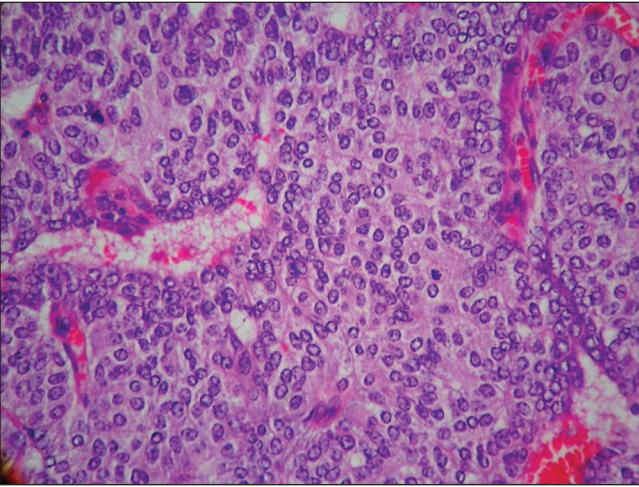
Santral karsinoid tümörler iyi sınırlı, yuvarlak-oval, sesil veya pediküle tümörlerdir. Endobronşiyal komponent tipik karsinoidlerin %54'ünde, atipik karsinoidlerin %31'inde görülür. Tümör boyutu ortalama 0.5-9.5 cm arasında olup, AK'lar tipiklerden daha büyük ve infiltratif olma eğiliminde ve genellikle 3 cm'nin üzerindedir (6,15,21).

Son DSÖ sınıflamasında TK'ler 0.5 cm boyutun üstünde, 2 mm²'de 2'den az mitozu olan ve nekroz içermeyen tümörler, AK'lar ise, 0.5 cm boyutun üzerinde, 2 mm²'de 2-10 mitoz ve/veya nekroz odağı içeren tümörler olarak tanımlanmıştır (6). Bu tümörler nöroendokrin diferansiyasyonu yansıtmak şekilde, en sık organoid ve trabeküler paternler olmak üzere rozet formasyonu, papiller, psödoglandüler ve folliküler büyüme paternleri ve ince fibrovasküler stroma gösterirler. Tümör hücreleri, uniform, poligonal şekilli, ince granüler nükleer kromatinli, orta-abondan eosinofilik sitoplazmalıdır (Resim 1) (1,6-8,20-23). Periferik tümörlerde iğsi hücreler daha baskın görülebilir. Bazı tümörlerde ise hücreler melanin içerebilir ve stromada amiloid birikimi izlenebilir. Nadiren metaplastik kemik veya kırıkta görülebilir.

AK'lar daha kaba granüler kromatinli ve daha belirgin nükleollüdür (1,6,15,21). Nükleer pleomorfizm, nükleer membran irregülaritesi bu tümörlerde tipik karsinoidlere göre daha sık olsa da bu özellikler sensitif ve spesifik olmayıp prognostik önemi de yoktur (9). AK'larda nekroz genellikle noktasaldır ancak büyük zonlar halinde de görülebilir ve rezeksiyonlarda fokal olarak bulunabileceğinden, doğru tiplendirme için dikkatle aranmalıdır. Mitoz, mitotik aktivitenin en yüksek olduğu alanda, eski DSÖ sınıflamasında



Resim 1. Tipik karsinoid tümör olgusunda, ince fibrovasküler ve miksoid stromada, uniform, eosinofilik sitoplazmalı, solid ve trabeküler patern gösteren neoplastik hücreler (HE x200).



Resim 2. Atipik karsinoid tümör olgusunda mitotik figürler (HE x200).

kullanılan 10 büyük büyütme alanında değil 2 mm²'de sayılmalıdır ve 2-10 adet olmalıdır (Resim 2). Mikroskop modellerindeki farklılıklar nedeniyle, 2 mm²'lik tümör alanını oluşturan büyük büyütme sayısı hesaplanmalıdır. 2 mm²'de 2 veya 10 sınır değerlerine yakın tümörlerde, en az 3 ayrı set halinde 2 mm²'lik alanlar sayılmalı ve ortalama alınmalıdır (6).

İğsi hücreli tümörlerin soliter fibröz tümör, sinovial sarkom, düz kas tümörleri gibi mezenkimal tümörlerden, "nested" paterni belirgin olanların paragangliomadan, rozet ve kribriform paterni belirgin olan tümörlerin ise meme karsinomu ve prostat adenokarsinom metastazlarından ayırt edilmesi gerekmektedir (9).

Karsinoid tümörler 5 mm'nin altındaysa tümörlet olarak sınıflanır. DİPNHH hava yolu mukozasına sınırlı veya tümörletler oluşturmak üzere lokal invazyon gösteren veya karsinoid tümörlere gelişim gösterebilen pulmoner nöroendokrin hücrelerin, yaygın proliferasyonudur (6). Son dönemde yapılan bir çalışmada, DİPNHH tanısı için, en az üç bronşiyolde pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisine eşlik eden üç veya daha fazla tümörlet olması gerektiği öne sürülmüştür (13).

Pulmoner karsinoidler nöroendokrin belirteçlerden kromogranin A, sinaptofizin ve CD56 ile pozitif boyanır. Olguların %80'i pansitokeratin pozittir ancak tipik olarak HMW-CK negatiftir. Az sayıda periferik olgu dışında çoğu TTF-1 negatiftir (6). Ancak farklı TTF-1 klonlarının kullanılması ile farklı oranlarda pozitiflik elde edilebildiği gösterilmiştir. Örneğin Matoso ve arkadaşları, TTF-1'in SPT24 klonunun, karsinoid olgularının %60'ını tespit ederken, 8G7G3 klonunun ise ancak %17.4'ünü tespit ettiğini bildirmişlerdir (24). Benzer şekilde La Rosa ve arkadaşları da çalışmalarında, SPT24 klonunun, 8G7G3/1 klonuna göre, çoğu periferik olmak üzere daha fazla karsinoid ve az diferansiye nöroendokrin karsinomu tespit ettiğini göstermişlerdir (25). AK'larda nöroendokrin belirteçlerin tamamı pozitif olmayabilir bu nedenle nöroendokrin belirteçlerin panel halinde uygulanması önerilmektedir (9). Tipik ve atipik karsinoidlerin %50'sinde östrojen reseptör pozitif olarak görülmüştür (9,26).

Son DSÖ sınıflamasında pulmoner NET'in tiplendirmesinde Ki67 tanısıl kriter olmamakla birlikte, mitoz ve nekroz dışında Ki-67 proliferasyon indeksinin de patoloji raporlarında bulunması önerilmektedir (7). Ki67 indeksi özellikle ezilme artefaktı gösteren biyopsi veya sitoloji örneklerinde, düşük-orta dereceli NET'leri yüksek dereceli az diferansiye nöroendokrin karsinomlardan ayırma için kullanılmaktadır (6,7,27-29). Pelosi ve arkadaşları biyopsi materyallerinde KHK'ler ile karsinoidleri ayırmak için kullandıkları parametreleri bir tablo ile özetlemişlerdir (Tablo 1) (29).

Tablo 1. Küçük biyopsilerde karsinoid tümör ve küçük hücreli karsinom arasındaki histopatolojik farklar (29)

Özellik	Karsinoid tümör	Küçük hücreli karsinom
Lokalizasyon	Santral veya periferik	Santral (daha az periferik)
Kromatin paterni	Granüler, bazen kaba	İnce ve düzgün dağılımı
Kan damarları	İnce duvarlı	Kalın duvarlı, glomerüloid patern
Mitoz	≤ 10/2 mm ²	> 10/2 mm ²
Kromogranin A ve sinaptofizin	Yüksek seviyelerde immünreaktif	Düşük seviyelerde immünreaktif
Ki67 proliferasyon indeksi	Düşük-orta (< %20)	Yüksek (> %20)

Genel olarak, Ki67 proliferasyon indeksi karsinoid tümörlerde %20'nin altında izlenirken (tipik karsinoidlerde genellikle %5'in, atipik karsinoidlerde genellikle %20'nin altında), BHNK'lerde %40-80, KHK'lerde ise %50-100 arasındadır. Pelosi ve arkadaşları Ki67'nin sıcak nokta alanlarında, 40'lık büyütme veya 2 mm² alanda en az 2000 hücre sayarak belirlenmesini önermektedir (27). Yine Fabbri ve arkadaşlarının çalışmasında, Ki67 indeksinin belirlenmesinde, 4 ayrı yöntem kullanılmış ve bunların arasında fark görülmemiştir ve Ki67 indeksi açısından, küçük biyopsi ve rezeksiyonu karşılaştırdıklarında, 2000 hücre sayımı, 2 mm² alan ve tüm biyopsi fragmanlarında sayım yapıldığında birbirleriyle uyumlu sonuçlar elde etmişlerdir. Bu çalışmada %20 eşik değeri tipik ve atipik karsinoidleri, BHNK ve KHK'lerden %100 sensitif ve spesifik olarak ayırmıştır (30).

TK ve AK'lardaki Ki67 proliferasyon indeksi için farklı çalışmalarda çok farklı sonuçlar verilmektedir (27-29). Karsinoidler için eşik değer %2.5 ile %30 arasında değişmektedir ve tipik ve atipik karsinoid için Ki67 dağılımında örtüşen sonuçlar mevcuttur. Biyolojik olarak yakın olan tümör varyantlarını, Ki67 proliferasyon indeksinin neden efektif olarak ayıramadığı ile ilgili muhtemel açıklama, mitoz sayısı ile korelasyonunun kötü olmasıdır (27,31,32). Bu nedenle tipik karsinoid-atipik karsinoid ayırımı için Ki67 güvenli olarak kullanılamaz (7,27).

Genetik Profil

Tüm akciğer ve diğer tümörler içinde pulmoner karsinoidler en düşük somatik mutasyon oranını içeren tümörlerdir (0.4/milyon baz çifti). TP53 ve RB1 mutasyon ve inaktivasyonu tipik karsinoidlerde çok nadir (< %5), atipik karsinoidlerde biraz daha siktir. Tek önemli mutasyon olarak MEN1 somatik mutasyonları, MEN1 ailesel hastalığı olmayan sporadik karsinoidlerin %40'ında ve atipik karsinoidlerde de biraz daha sık olarak izlenmektedir. Bu mutasyon BHNK ve KHK'lerde izlenmemektedir. Olguların %35'inde polycomb kompleks 1 ve 2'de, %25'inde SWI/SNF kompleks gen yolu ile ilişkili ARID1A, SMARCC1, SMARCC2, SMARCA4'de mutasyonlar, %72'sinde aday sürücü mutasyonu mevcuttur. Tipik ve atipik karsinoidlerin aynı klonal proliferasyondan geliştiğini düşündürecek şekilde aralarında genetik bir fark izlenmemiştir. Ayrıca moleküler sonuçlar, karsinoid tümörlerin yüksek dereceli tümörler olan BHNK ve KHK'lerin erken progenitörleri olmadığını, genetik ve fenotipik olarak farklı proliferasyonlar olduğunu güçlü olarak desteklemektedir (6,33,34).

Prognoz, Sağkalım ve Prediktif Faktörler

Tipik ve atipik karsinoidler sırasıyla düşük ve orta dereceli tümörler olmakla birlikte her ikisi de bölgesel lenf nodu ve uzak metastaz yapma kapasitesine sahiptirler. Garcia-Yuste ve arkadaşlarının büyük çok merkezli çalışmasında, lenf nodu metastazi, tipik karsinoidlerin %9'unda, atipik karsino-

idlerin %36'sında izlenmiştir (35). Lokal rekürrensler TK'lerin %2'sinde, AK'ların %7'sinde, uzak metastazlar TK'lerin %4'ünde, AK'ların %26'sında görülmüştür (36). Beş yıllık sağkalım oranları ise TK'de %90, AK'ta %60 olarak bildirilmektedir (6). Steuer ve arkadaşlarının çalışmasında, AK'ların %20'sinde tanı anında metastaz izlenmiş, 1 ve 3 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %86 ve %67 olarak bildirilmiştir (11). Daddi ve arkadaşlarının çalışmasında, 247 AK olgusunda yaş, sigara öyküsü ve lenf nodu tutulumu çok değişkenli analizlerde istatistiksel anlamlı prognostik faktörler olarak bulunmuştur (37).

Beasley ve arkadaşlarının çalışmasında, AK olgularında, 2 mm²'de 6-10 arası mitoz gösteren olguların, 2-5 arası mitoz olanlara göre daha agresif olduğu ve tümör boyutu 3.5 cm ve üzeri olguların da daha kötü seyirli olduğu gösterilmiştir (38). Ki67'nin özellikle düşük-orta dereceli pulmoner NET'lerde prognostik önemi ile ilgili çok sayıda çalışma vardır. Pelosi ve arkadaşları Ki67'nin, TK ve AK'ları, morfolojiden bağımsız olarak %2.5 ve %5.8 arası eşik değerleri ile doğru şekilde, farklı prognostik kategorilere ayırdığını söylemektedirler (27). Ancak bu konuda tartışmalı sonuçlar olması ve fikir birliği olmaması nedeniyle, Ki67'nin prognostik rolüyle ilgili ek çalışmaların yapılması gerektiği söylenmektedir (6,31).

Karsinoid tümörlerde, TNM sınıflaması prognozda önemli olup doğru patolojik evreleme için, cerrahi rezeksiyona giden olgularda, sistematik nodal diseksiyon önerilmektedir (6).

Tedavi

Pulmoner tipik ve atipik karsinoidlerde, cerrahi rezeksiyon, tedavi seçimi ve tek küratif opsiyondur. Santral tümörlerde, bronşiyal sleeve rezeksiyon veya sleeve lobektomi ile akciğer parankim koruyucu cerrahi, periferik tümörlerde ise lobektomi veya segmentektomi ile komplet anatomik rezeksiyon önerilmektedir. Lenf nodu diseksiyonu, IASLC önerilerine uygun şekilde R0 rezeksiyonu sağlayabilmek için üçü subkarnali içeren mediastinal olmak üzere 6 lenf nodu bölgesini kapsamalıdır (7,20,39). Radikal rezeksiyonun tüm alanlarda mümkün olduğu, limitli tutulum olan metastatik hastalıkta da, bu alanlara yönelik cerrahi önerilmektedir.

Medikal tedavi somatostatin analogları, mTOR inhibitörleri, sitotoksik kemoterapi, peptid reseptör radio-hedefli tedavi seçeneklerini içerir. Tipik ve atipik karsinoidlerin %10'u hormon üreten fonksiyonel tümörlerdir ve bu hastalarda octreotide, lanreotide gibi somatostatin analogları, semptomatik kontrol için altın standarttır (7,20,36). mTOR yoluyla inhibitörü everolimus progresif, nonfonksiyonel iyi diferansiye akciğer NET'lerinde "Food and Drug Administration (FDA)" onayı almış hedefe yönelik ajandır (7,8,20). NCCN NET kılavuzları sistemik sitotoksik kemoterapiyi ilerlemiş metastatik hastalığı olan ve diğer başka tedavi opsiyonu olmayan hastalara önermektedir. NCCN Küçük Hücreli Akciğer Kanseri kılavuzları cisplatin-etoposid rejimini ilerlemiş evre II/III AK'lar için önermektedir. ENETS kılavuzları ise sistemik

kemoterapiyi bazı durumlarda önermektedir: (1) üst sınırdaki Ki67 değeri (%15) olan AK'lar (2) 3-6 ay içinde hızlı progresif ilerleyen tümörler (3) somatostatin reseptörü negatif olanlar veya diğer tedavilere cevapsız olan olgular (20).

BÜYÜK HÜCRELİ NÖROENDOKRİN KARSİNOM

BHNC, 1999 ve 2004 DSÖ sınıflamalarında büyük hücreli karsinomun varyantı olarak yer almış olup son DSÖ sınıflamasında "Nöroendokrin Tümörler" başlığı altına alınmıştır. KHK ile bazı özellikleri paylaşırsa da, klinik karakteristikleri, histolojisi, prognoz ve sağkalımı ile farklı bir antitedir (5,6). Kombine BHNC'ler, adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, iğsi hücreli karsinom ve/veya dev hücreli karsinom komponenti içeren BHNC'lerdir. KHK ile kombine ise bu tip tümörler kombine KHK olarak sınıflanır (6).

İnsidans, Epidemiyoloji, Etyoloji

Nadir görülen tümörlerden olup insidansı serilerde değişken olmakla birlikte, cerrahi olarak rezekt edilmiş akciğer kanserleri içinde oranı %2.1-3.5 arasındadır. Sitoloji materyallerindeki tanı zorluğu nedeniyle, sıklığının tahmin edilenden daha yüksek olduğu düşünülmektedir (3,40,41). Çoğunlukla (yaklaşık %85) erkeklerde, ortalama 65.8 yaşta görülmekte olup, olguların %85-98'i sigara öyküsüne sahiptir (41-43).

BHNC, sigara içimi ile yüksek oranda ilişkilidir. Progenitor hücre orijini tam olarak karakterize edilememiş olsa da, hayvan deneylerinde, klara hücre benzeri, nöroendokrin diferansiyasyon gösteren, pluripotent epitelial hücreden geliştiği öne sürülmüştür (6). Miyoshi ve arkadaşları tarafından, moleküler etyolojide KHK'ye benzer genomik profile sahip olduğu, yüksek prevalansta TP53 ve RB1 gen mutasyonları gösterdiği belirtilmiştir (44,45).

Klinik Özellikler, Tanı ve Evreleme

Tipik ve atipik karsinoidlerin tersine sıklıkla periferik tümörlerdir. Garci-Yuste ve arkadaşlarının çalışmalarında olguların 2/3'ü periferik akciğer parankiminde rapor edilmiştir (35). Dolayısıyla öksürük, hemoptizi, postobstrüktif pnömoni daha az sıklıkta görülüp, çoğunlukla asemptomatik nodül, göğüs ağrısı, dispne ve nonspesifik semptomlar izlenir (43). Paraneoplastik sendromlar nadirdir (41). Tanı anında KHK'ler gibi, yüksek oranda lenf nodu (%60-80) ve uzak metastaz (%40) ile gelirler (3).

Konvansiyonel radyografik incelemelerde spesifik bulgusu olmayıp, sıklıkla periferik, irregüler sınırlı, ekspansiv büyüyen, %10 olguda kalsifikasyonlar içerebilen tümörlerdir (3). Tümör periferik olmakla birlikte eşlik eden plevral effüzyon nadirdir (6). Nöroendokrin tümörler sıklıkla somatostatin reseptörleri ekspresse ettikleri için, SSTR sintigrafi preoperatif evreleme ve postoperatif takip için önerilmiştir. FDG-PET görüntülemenin nöroendokrin tümörlerde yarı ile ilgili tartışmalı sonuçlar vardır (3,41). IASLC, tümör boyutu, lenf nodu

tutulumu ve metastazı içeren TNM evrelemesinin NET'lerde prognozu öngörmeye önermektedir (3).

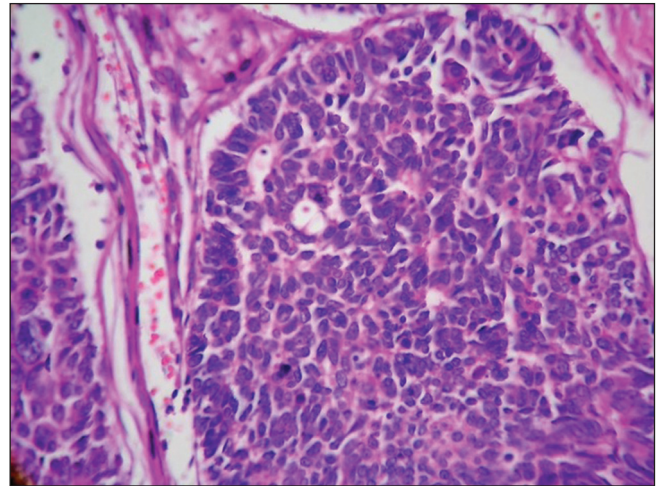
Patoloji

Sıklıkla akciğer periferinde ve üst loblarda izlenen büyük kitlelerdir. Boyutları 0.9-12 cm arasında bildirilmiş olup nekrotik, sıklıkla plevra ve göğüs duvarına invazyon gösteren tümörlerdir. Bazı olgularda hemoraji görülebilir, kavitasyon nadirdir (46).

BHNC'ler, nöroendokrin diferansiyasyonu gösteren büyüme paternlerinden, organoid, yuva, trabekül, rozet ve periferik palizatlanma yanı sıra multipl rozet benzeri yapılarla, kribriiform patern oluşturan, solid yuvalar halinde de gelişim gösterebilir (Resim 3). Tümör hücreleri, üç lenfosit boyutundan büyük, poligonol şekilli, orta-abundan sitoplazmalı, kaba granüler kromatinli, belirgin nükleollüdür. Tanı için mitoz, 2 mm²'de 10'un üzerinde olmalıdır, ortalama 70-75 nadiren 30'un altındadır. Ki67 proliferasyon indeksi %40-80 arasındadır. Nekroz genellikle büyük zonlar halinde, infarkt benzeri izlense de noktasal olarak da görülebilir (6,41,47,48).

Kombine BHNC'ler adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, iğsi hücreli karsinom ve/veya dev hücreli karsinom komponenti içeren BHNC'lerdir. Eğer bu komponentler iyi tanımlanabilir ise herhangi bir miktarı tanı için yeterlidir. Her bir komponent tanıda belirtilmelidir (6).

BHNC tanısı için nöroendokrin diferansiyasyonun konfirmasyonu gerekir. Takei ve arkadaşları CD56 (NCAM), kromogranin A ve sinaptofizin olmak üzere üçlü nöroendokrin belirteç kullanımını önermişlerdir (42). Bu belirteçlerin BHNC'lerde pozitif olma sıklığı NCAM/CD56 için %92-100, kromogranin A için %80-85, sinaptofizin için %50-60 olarak bildirilmiştir. Ancak tanı için, tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında, net olarak pozitif boyanmış, NSE



Resim 3. Büyük hücreli nöroendokrin karsinom olgusunda, periferik palizatlanma gösteren ve rozet yapıları içeren, kaba granüler kromatinli, belirgin nükleollü atipik tümör hücreleri (HE x200).

dışında, bir nöroendokrin belirteç yeterlidir (6). NCAM/CD56 akciğer kanserinde, nöroendokrin diferansiyasyon için düşük spesivitede olmakla birlikte en sensitif belirteçdir (49). Kromogranin A ve sinaptofizin de tanısıl doğruluk açısından, BHNK'leri diğer nonnöroendokrin tümörlerden ayırmak için en güvenilir boyalardır (50-52). Az diferansiye NET'lerde nöroendokrin belirteçlerin negatif olma eğilimi vardır ve üç belirtecin tamamının pozitif olmadığı BHNK'ler için az diferansiye ve kötü prognozlu tümörler oldukları yorumu yapılmaktadır (53). Tüm BHNK'lerde, pansitokeratin, düşük molekül ağırlıklı sitokeratin ve CK7 reaktivitesi vardır. Nitadori ve arkadaşları, çalışmalarında BHNK'lerin, KHK'lere göre daha yüksek oranlarda CK7, CK18, E-kaderin ve beta-katenin ekspresyonunu göstermişlerdir (48). Olguların yaklaşık yarısı TTF-1 ekspresyonu gösterir. Skuamöz diferansiyasyon olmadan p63 ekspresyon eden nadir olgu yanı sıra nadiren napsin A pozitifliği bildirilmiştir (6). Casali ve arkadaşları, BHNK'lerin %70'inden fazlasında, CD117 immünreaktivitesi göstermiş ve bu olguların azalmış sağkalım ve artmış rekürrens oranları gösterdiğini belirtmişlerdir (54).

Işık mikroskopisinde nöroendokrin morfolojisi olmayan küçük hücreli dışı karsinomların %10-20'si immünohistokimya ve/veya elektron mikroskopisinde nöroendokrin diferansiyasyon göstermektedir. Ancak bu tümörlerde sağkalım ve kemoterapi cevapları ile ilgili, sonuçlar net olmadığından ayrı olarak sınıflanmazlar. Bu nedenle nöroendokrin morfolojisi olmayan tümörlere rutinde nöroendokrin belirteç kullanımı önerilmemektedir. Nöroendokrin morfolojiye sahip ama nöroendokrin belirteçleri negatif BHK'ler nöroendokrin morfolojili BHK olarak sınıflanmalı ve immünofenotipi belirsiz BHK'ler olarak kabul edilmelidir (6).

Genetik Profil

BHNK'ler tıpkı KHK'larda olduğu gibi, sigara karsinogenleri ile ilişkili olarak, ileri derecede yüksek mutasyon oranlarına sahiptir. BHNK'lerde en sık mutasyon gösteren genler TP53 ve RB1'dir. Bunlar yanı sıra KIT, EGFR, ERBB2, FGFR1 genlerinde aktive mutasyonlar, ERBB2 ve SETBP1 genlerinde artmış kopya sayıları bildirilmiştir (6,44,55). Rekhtman ve arkadaşlarının, "next-generation" sekanslama yöntemiyle analiz ettikleri 241 BHNK olgusundaki genomik bulgulara göre BHNK'lerde en sık değişikliğe uğrayan genler sırasıyla: TP53 (%78), RB1 (%38), STK11 (%33), KEAP1 (%31), KRAS (%22)'dir. Bu çalışmada genomik profiline göre BHNK'ler 2 major 1 minör alt gruba ayrılmıştır: KHK-benzeri (TP53 + RB1 ko-mutasyonu/kayıbı), KHDK-benzeri (TP53 + RB1 birlikte değişimi olmadan KHDK tipi mutasyonlar olan olgular STK-11, KRAS, KEAP1) ve karsinoid benzeri (MEN1 mutasyonu). KHK-benzeri tipler KHDK-benzeri tipler arasında çok sayıda klinikopatolojik fark izlendiğini ve sonuç olarak BHNK'lerin biyolojik açıdan heterojen tümörler olduğunu bildirmişlerdir (55).

Prognoz, Sağkalım ve Prediktif Faktörler

BHNK'lerin biyolojik olarak KHK'ler gibi agresif olduğu, diğer KHDK'lerden daha kötü prognozlu olup 5 yıllık ortalama sağkalımlarının %13-57 arasında olduğu bildirilmektedir. Tümör rekürrens ve uzak metastazları, erken evrelerde bile komplet rezeksiyona rağmen hızlı gelişmektedir (36,41,56). Iyoda ve arkadaşları, tüm evreler için, 5 yıllık sağkalımı %35.5, 5 yıllık hastalısız sağkalım oranlarını %27.4 olarak bildirmiş ve relapsların büyük kısmının ilk 2 yıl içinde geliştiğini belirtmişlerdir (57). Limitli sayıdaki olgu nedeniyle spesifik prognostik ve prediktif belirteçler mevcut olmamakla birlikte, CD56/kromogranin A/sinaptofizin olmak üzere her üç belirtecin pozitif olmadığı BHNK'ler için kötü prognozlu tümörler oldukları yorumu yapılmıştır (53).

Tedavi

Olgu sayılarının az olması nedeniyle BHNK'lerde standart tedavi rejimleri yoktur. İleri evrelerdeki multimodal tedavi yaklaşımlarına rağmen, beş yıllık ortalama sağkalım kötüdür ve evre 1 hastalarda bile cerrahi sonrası rekürrens insidansı yüksektir (3).

Evre 1 ve 2 hastalarda primer tedavi seçimi cerrahi olmalıdır. Ancak, evre 1 olgularda bile cerrahinin tek başına yeterli olmayacağı söylenmektedir. Erken evrelerde, lenf nodu metastazı yokluğunda sağkalımı arttırabileceğinden, lobektomi veya pnömonektomi tercih edilmelidir (43). Ancak çoğu olgu lokal ve sistemik yayılım nedeniyle cerrahi rezeksiyona uygun değildir. Veronesi ve arkadaşlarının çalışmasında, 144 cerrahi çıkarılmış BHNK'de, evre 1 olgularda preoperatif ve postoperatif kemoterapinin istatistiksel olarak olmasa da daha iyi gidişi sağladığını göstermişlerdir (58). Neoadjuvan platinium temelli rejimler potensiyel olarak rezektabl tümörlerde tercih edilebilir bir opsiyondur (59). Rossi ve arkadaşları adjuvan olarak cisplatin ve etoposidin etkinliğini göstermişlerdir (60). Pek çok çalışmada, özellikle ileri evrelerde, platinium ve KHK temelli kemoterapi rejimlerinin efektif olduğu rapor edilmiştir (3,36,55). Son dönemde yayınlanan Derks ve arkadaşlarının çalışmasında ise platinium-gemcitabine kemoterapisinin, platinium-pemetrexed ve platinium-etoposid tedavisine üstün olduğu gösterilmiştir (61). Son derece nadir olan bu tümörlerde multidisipliner yaklaşımla ve prospektif çok merkezli çalışmalarla optimal multimodal tedavilerin değerlendirilmesi ve geliştirilmesi gerekmektedir (43,56-60).

KÜÇÜK HÜCRELİ KARSİNOM

KHK'ler, karakteristik klinik ve genetik özellikleri, spesifik kemoterapilere cevap verebilirliği, son derece güvenilir patolojik tanısı ile tüm onkoloji alanları içinde en belirgin malignitelerden birisidir (62). Kombine KHK, genellikle adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, BHK, BHNK veya daha az sıklıkta iğsi hücreli ve dev hücreli karsinom olmak üzere, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) histolojik tiplerinden, herhangi birini ek komponent olarak içeren,

tümörlerdir. KHK ve BHNK arasında morfolojik devamlılık izlenebildiğinden, tümörü kombine KHK ve BHNK/BHK olarak isimlendirebilmek için, en az %10'unun büyük hücrelerden oluşması gerekmektedir. Kolaylıkla tespit edilebilecek diğer komponentler için böyle bir yüzde gerekliliği yoktur (6).

İnsidans, Epidemiyoloji, Etyoloji

Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre yıllık otuz binden fazla yeni tanı alan olgu mevcuttur (62-64). İnsidansı kadınlarda ve erkeklerde 1980 ortaları ve 1990 başında pik yapmış, 2010'da erkeklerde 11.3/100.000 ve kadınlarda 6.7/100.000 olarak düşüşe geçmiştir. Akciğer kanseri tipleri içinde sigara içimi ile en güçlü ilişkisi olan kanser tipidir (6).

KHK'ler karakteristik olarak sigara ilişkili moleküler imza-yı taşır. KHK gelişimine neden olan en potent karsinojenler, polisiklik aromatik hidrokarbonlardan benzopiren ve niko-tin-derive nitrozaminoketon denilen sigara-spesifik nitroza-mindir (6,61-65).

Klinik Özellikler, Tanı ve Evreleme

KHK, tipik olarak öksürük ve dispneye neden olan büyük hiler kitle ve büyük hacimli mediastinal lenfadenopatiye neden olur. Sıklıkla hastalar, kilo kaybı, kemik ağrısı, nörolojik semptomlar, debilite gibi yaygın metastatik hastalık semptomları ile gelir (64). Çok sayıda nörolojik ve paraneoplastik sendrom KHK ile ilişkilidir. Nörolojik sendromlardan Lambert Eaton myastenik sendrom, ensefalomiyelit, sensör nöropati en sık görülenlerdir. Endokrin paraneoplastik sendromlardan ise, polipeptid hormonların üretimine bağlı, malignitenin hiponatremisi, yetersiz ADH sekresyon sendromu, Cushing sendromu görülür (63,64).

KHK, akciğer kanserinin tüm spektrumundaki radyolojik bulgularla izlenebilir. Ancak hızlı ikiye katlama zamanı nedeniyle, geliş anında diğer KHDAK'lerine göre daha büyük ve daha ileri evre olma eğilimindedir. Karakteristik radyolojik görünüm büyük hiler kitle ve hacimli mediastinal lenf nodlarıdır. Kitle sıklıkla lobüle ve endobronşiyaldır. Kavitasyon nadirdir, hiler damarların ve superior vena kavanın tutulumu KHDAK'lerden daha siktir (6,62-64). Evrelemede TNM sınıflaması kullanıldığı gibi, daha önceki yaygın hastalık (ipsilateral hemitoraksı geçen, malign plevral veya perikardiyal effüzyon veya hematogen metastaz varlığı) ve limitli hastalık (ipsilateral hemitoraksa sınırlı) olarak iki alt gruplu evreleme de kullanılmıştır (65). Ancak TNM sınıflaması limitli hastalık grubu içindeki prognostik alt grupları da ayırdığı için daha fazla tavsiye edilmektedir (66). Evrelemede göğüs, karaciğer, adrenal için BT ve beyin görüntüleme MRG veya BT önerilmektedir. KHK'ler yüksek metabolik tümörler olduğu için, PET/BT evrelemede doğruluğu artırır. Mediastinal evreleme yaygın hastalığı olan olgularda cerrahi rezeksiyon için aday olmadıklarından önerilmez. Evreleme semptomatik hastalık

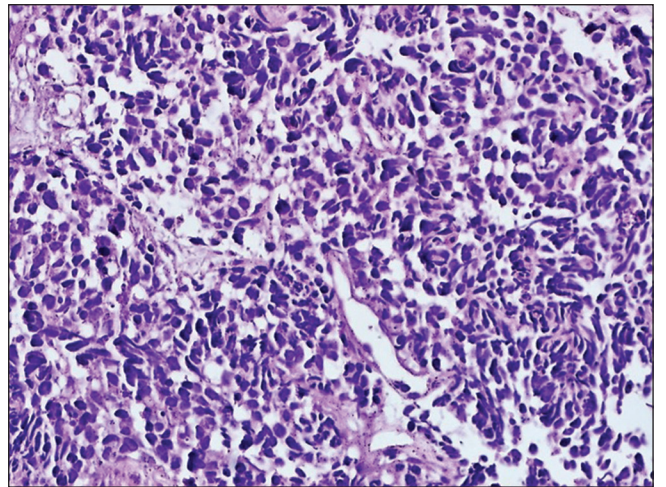
bölgelerine odaklanmamalıdır. Kemik ağrısı veya alkalin fosfataz yüksekliği olmayan hastaların %30'unda, kemik taramaları pozitifdir (64).

Patoloji

KHK'lerin büyük kısmı cerrahi rezeksiyona gitmediği için makroskopileri ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Olguların yarısından fazlası, yoğun lenf nodu tutulumlu perihiler kitle olarak izlenir. Olguların %5'i soliter periferik nodül ile gelir. Tümör bronş submukozası boyunca ilerleyerek, ekstrensek kompresyonla, bronş lümen daralmasına ve obstrüksiyonuna neden olur (66). Geniş nekroz alanları içerebilir ancak kavitasyon ve kistik dejenerasyon nadirdir (63).

Işık mikroskopisinde KHK'ler, nükleer özellikleri dışında belirgin nöroendokrin morfoloji olmadan, sıklıkla tabaka benzeri diffüz büyüme paterninde, yoğun biçimde dizilmiş, küçük boyutlu, yuvarlak işi şekilli, dar sitoplazmalı, ince granüler kromatinli, nükleolü olmayan veya belirsiz olan tümör hücrelerinden oluşur. Nükleer molding siktir ve hücre sınırları nadiren seçilir. Yuva, trabekül, periferik palizatlanma ve rozet gibi yapısal paternler daha az sıklıkta görülür (Resim 4) (62-65).

Nicholson ve arkadaşları, özellikle mediastinal yağı infiltr ettiği zaman malign lenfomaya benzer diskoheziv paternde büyümenin olabileceğini ve perivasküler tümör hücreleri canlı kalıp, geri kalan tümör dokusu nekroza gittiğinde, artefaktif bir görüntü olarak, psödopapiller paternin görülebileceğini vurgulamışlardır (63). Ezilme artefaktı, nükleer kromatinin akmasına veya yayılmasına neden olur. Nekroz siktir ve yaygındır. Nekrotik alanlarda, Azzopardi etkisi olarak adlandırılan, nekrotik tümör hücre debrislerinden kaynaklanan DNA'nın neden olduğu, damar duvarlarında bazofilik birikimler görülebilmektedir. Pelosi ve arkadaşları, küçük biyopsilerde KHK'leri karsinoid tümörlerden ayıran özellikleri inceledikleri çalışmalarında, KHK'lerin glomerüloid konfigü-



Resim 4. Küçük hücreli karsinom olgusunda, küçük boyutlu, yuvarlak işi şekilli, dar sitoplazmalı, molding gösteren, nükleolü olmayan tümör hücreleri (HE x200).

Tablo 2. Küçük hücreli karsinomu, büyük hücreli karsinom/büyük hücreli nöroendokrin karsinomdan ayırmak için ışık mikroskop kriterleri (62)

Histolojik özellik	KHK	BHK veya BHNK
Hücre boyutu	Küçük (3 lenfosit çapından az)	Büyük
N/S oranı	Artmış	Azalmış
Nükleer kromatin	İnce granüler, uniform	Kaba granüler/veziküler, daha az uniform
Nükleol	Yok veya belli belirsiz	Sıklıkla var, belirgin/belli belirsiz olabilir
Nükleer molding	Karakteristik	Karakteristik değil
İğsi şekil	Sık	Seyrek
Bol pembe sitoplazmalı poligonal	Karakteristik değil	Karakteristik
Nükleer yayma	Sık	Seyrek
Damar ve stromada bazofilik boyanma	Bazen	Nadir

KHK: Küçük hücreli karsinom, BHNK: Büyük hücreli nöroendokrin karsinom, N/S: Nükleus/sitoplazma.

rasyonlu, proliferen veya uzun kordonlar halinde kalın duvarlı vasküler kanallar içerdiğini, karsinoid tümörlerin ise, ince duvarlı dilate kan damarları içerdiğini bildirmişlerdir (29).

KHK'lerde mitoz yüksek olup en az 2 mm²'de 10 ve üzeri, ortalama 80'dir. Pelosi ve arkadaşlarının çalışmasında, KHK'lerde Ki67 indeksi %60-96 arasında bulunmuştur (ortalama \pm SD, 81.2 \pm 13.4). Kemoterapi sonrası alınmış biyopsilerde KHK'de proliferasyon hızının belirgin olarak azalacağı ve mitoz sayılarının karsinoid tümör seviyelerine düşebileceği akıldan tutulmalıdır (62).

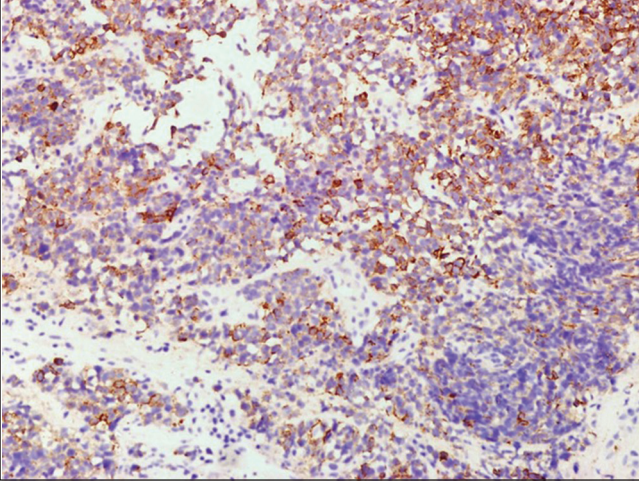
Pratik bir kural olarak KHK'de tümör hücre boyutu yaklaşık 2-3 lenfosit çapı ve altındadır. Ancak KHK'lerde hücre morfoloji, bir spektrum gösterir ve büyük hücreli karsinom boyutuna ulaşan iri hücreler görülebilir. DSÖ 1981 sınıflamasında bu tip tümörler "intermediate" alt tip olarak sınıflanmaktaydı ancak bu terminoloji son DSÖ sınıflamalarında kabul görmemiştir. Travis, morfometrik çalışmalarda, KHK'lerde hücre boyutu açısından büyük hücreliye doğru devamlılık gösteren bir spektrum olduğunu, bu nedenle de bu antiteleri ayırırken sadece hücre boyutuna göre değil çok sayıda morfolojik kriterin uygulanmasıyla ayırım yapılmasını önermektedir (62). Deneyimli akciğer patoloğları arasında bile, özellikle KHK ve BHNK'yi ayırırken, gözlemciler arası uyumsuzluğun yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır (67). Bu uyumsuzluğun nedeni bazı olgularda, küçük ezilmiş biyopsiler, iskemik değişiklikler, kötü fiksasyon, çok kalın veya fazla boyanmış kesitler olabilir. Bu nedenle iyi kalitede H&E kesit sağlanmalı ve çok sayıda morfolojik parametre ayırımında göz önüne alınmalıdır. Bu ayırımda kullanılacak morfolojik parametreleri, Travis çalışmasında bir tablo ile özetlemiştir (Tablo 2) (62).

Travis'in ve Nicholson'un çalışmalarında belirtilen bir diğer nokta da biyopsi boyutunun tümör hücre boyutuna etkisi olduğudur (62,63). Daha büyük spesmenlerde, özellikle açık akciğer biyopsisi ve rezeksiyonlarda, KHK hücreleri daha büyük görülür. Bu durumun nedeni olarak, özellikle iyi fik-

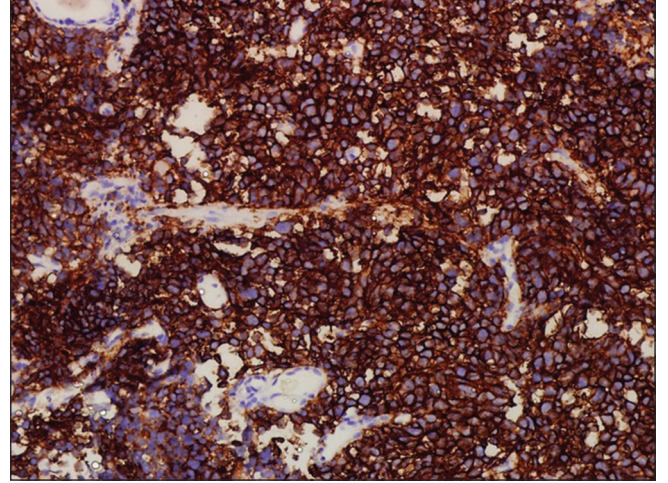
se edilmiş büyük materyallerde, ezilme artefaktının daha az olması, sitoplazmanın daha iyi korunmuş, hücre sınırlarının daha iyi tanımlanmış olması olarak açıklanmaktadır. Rezeksiyon materyallerinde, serpinti halinde KHDAK elemanlarını düşündüren nükleolü hücreler görülebilir. Eğer dominant hücre popülasyonu KHK ise, arada dağınık nükleolü büyük hücrelere dayanarak KHDAK tanısı verilmemelidir (62) KHK'lerde dağınık, pleomorfik dev tümör hücreleri dahi görülebilir. Kombine KHK ve BHNK/BHK tanısı için tümör hücrelerinin en az %10'u büyük hücreli olmalıdır (6). Kombine KHK sıklığı, örneklenen tümör boyutuna, incelenen histolojik kesit sayısına, materyal tipine göre değişir. Nicholson, olgularının %28'inde kombine KHK bildirmiş olup bunların %16'sı BHK ile, %9'u adenokarsinom, %3'ü skuamöz hücreli karsinom ile kombine olarak izlenmiştir (63).

KHK'ler, AE1/AE3 kokteyli, CAM5.2, MNF116 gibi geniş spektrumlu sitokeratin antikor karışımları ile, neredeyse olguların tamamında, nokta benzeri, paranükleer veya diffüz sitoplazmik paternde boyanma gösterir (Resim 5). Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin kokteylleri her zaman negatiftir (6). Nitadori ve arkadaşları, çalışmalarında, CK7 pozitifliğini KHK'lerin %50'sinde, BHNK'lerin %77'sinde, CK18 pozitifliğini KHK'lerin %71'inde, BHNK'lerin %97'sinde göstermiş ve CK18 için aradaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır (48).

KHK tanısında, nöroendokrin diferansiasyonun konfirmasyonu için panel halinde nöroendokrin belirteçler kullanılabilir. En az spesifik ama en sensitif belirteç NCAM/CD56'dır. Farklı serilerde yüzdeleri farklı olarak bildirilmiş olsa da KHK'lerde sinaptofizin ve CD56'nın daha diffüz güçlü, kromogranin A'nın ise daha fokal ve zayıf boyanma gösterdiği söylenebilir (6) (Resim 6,7). Sands ve arkadaşlarının çalışmasında, KHK'lerin sinaptofizin ve kromogranine göre CD56 ile daha çok boyanma gösterdiği, karsinoid tümörlerde de tersi durumun daha çok izlendiği bildirilmiştir (68). Hiroshima ve arkadaşlarının bir çalışmasında da, CD56'nın



Resim 5. Küçük hücreli karsinomda, pansitokeratin ile paranükleer nokta benzeri ve sitoplazmik boyanma (Panck, x100).



Resim 6. Küçük hücreli karsinom olgusunda, CD56 ile diffüz kuvvetli boyanma (CD56 x200).

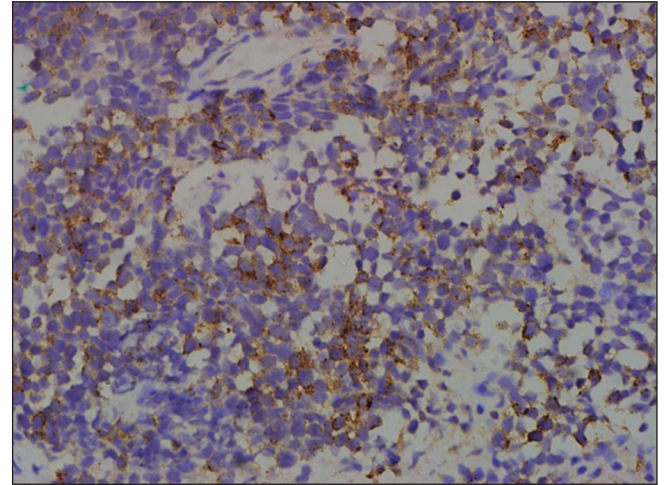
KHK'lerde boyanma sıklığının BHNK'lere göre yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada sinaptofizin ve kromogranin, KHK'lere göre BHNK'lerde daha sık pozitif boyanmış ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir (Tablo 3) (47). Travis %10'dan az olguda, tüm nöroendokrin belirteçlerin negatif olabileceğini ancak morfoloji tanısalla ise KHK tanısının verilmesi gerektiğini bildirmiştir (62).

Özellikle daha az spesifik bir klon kullanıldığında, KHK'lerin %90-95'i TTF-1 pozitifdir (6). Farklı çalışmalarda bu oran genel olarak %70-90 arasında değişmektedir. Akciğer dışı küçük hücreli karsinomların %44-80 oranlarında TTF-1 pozitif olabileceği unutulmamalıdır (62). Hiroshima ve arkadaşlarının çalışmasında, TTF-1, BHNK'lerin %24'ünde, KHK'lerin %57'sinde bildirilmiş, TTF-1 ekspresyonu kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (47).

Ki67 proliferasyon indeksi KHK'lerde son derece yüksek olup, %50-100 arasında değişen oranlarda yaklaşık ortalama %85 olarak izlenmektedir (6,27,62). Wang ve arkadaşlarının çalışmasında, Ki67 indeksi, 211 tipik karsinoid olgusunda %2.3-%4.15, 131 AK olgusunda %9-%17.8, 153 BHNK olgusunda %47.5-%70, 133 KHK olgusunda ise %64.5-%77.5 arasında bildirilmiştir (69). %25-30'a kadar olan eşik değer yüksek dereceli nöroendokrin tümörleri dışlamak için kullanılabilirken, %3'ün altı değerler düşük dereceli nöroendokrin tümörleri desteklemekte, %3-30 arası değerler ise AK'ları düşündürmelidir (27). Özellikle ezilme artefaktı yaygın olan küçük biyopsilerde, karsinoid tümörleri KHK'den ayırmak için Ki67 indeksi mutlaka kullanılmalıdır (6).

Genetik Profil

Akciğerin yüksek dereceli nöroendokrin tümörleri, karakteristik sigara karsinogen ilişkili moleküler imzayı taşırlar. TP53'ün erken inaktivasyonu genomik instabiliteye ve



Resim 7. Küçük hücreli karsinomda kromogranin A ile fokal zayıf sitoplazmik boyanma (Kromogranin A x200).

Tablo 3. Küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinomda nöroendokrin belirteçlerin dağılımı (47)

	KHK	BHNK	p
Kromogranin	%36	%59	0.1630
Sinaptofizin	%57	%77	0.1910
CD56	%96	%53	0.0018

KHK: Küçük hücreli karsinom, BHNK: Büyük hücreli nöroendokrin karsinom.

kromozom 3p, 4q, 5q, 13q, 15q kayıplarına yol açar. Rb1 inaktive eden mutasyonlar KHK'lerde BHNK'lerden daha sık görülür ve KHK'leri karakterize eder (6,44,62). PTEN mutasyonları ve FGFR1 amplifikasyonu KHK'lerin önemli bir grubunda görülür. P53 mutasyonu tipik karsinoidlerde izlenmezken, atipik karsinoidlerin %25'inde, BHNK'lerin %59'unda, KHK'lerin ise %71'inde görülür (61). Ayrıca c-kit

overekspresyonu, telomeraz aktivasyonu, RASSF1 inaktivasyonu, p14ARF kaybı da KHK'lerde bildirilmiş genomik ve epi-genomik değişikliklerdir (6).

Prognoz, Sağkalım ve Prediktif Faktörler

KHK'lerde ortalama sağkalım 12.7 ay olup, metastatik hastalıkta 2 yıllık sağkalım oranı %10, metastatik olmayan hastalıkta 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %25'tir (6). İleri evre hastalık, kötü performans statüsü (3-4), kilo kaybı, aşırı miktarda hastalık ile ilgili belirteçler (örneğin LDH yüksekliği) kötü prognostik faktörlerdir. Genç yaş, iyi performans statüsü, normal kreatinin seviyesi, normal LDH, tek metastatik bölge çalışmalarda iyi prognozla ilişkili bulunmuştur (64).

Tedavi

KHK diğer akciğer tümörleri ile karşılaştırıldığı zaman kemoterapi ve radyoterapiye daha duyarlı kanser grubunu oluşturur. Sınırlı evredeki KHK'lerde kombine kemoterapi ve torasik radyoterapi standart tedavi yaklaşımı olup, platinum-etoposid kombinasyonu en yaygın kullanılan rejimdir. Yaygın hastalığı ve beyin metastazı olan hastalarda, tüm beyin radyoterapisi öncesi ve sonrasında hastanın nörolojik semptomlarına göre kemoterapi uygulanır. 2012 yılında yayınlanan "National Comprehensive Cancer Network (NCCN)" KHK klavuzuna göre sınırlı akciğer kanseri olgularında nodal tutulum yoksa komplet rezeksiyon, kemoterapi, toraksa ve mediastene radyoterapi ve profilaktik kranial radyoterapi uygulanmaktadır. NCCN Guidelines Version 2.2014 Small Cell Lung Cancer değerlendirmesine göre evre 1 hastalık dışındaki hastalar cerrahiden fayda görmemektedir (63,64).

Sonuç

Akciğerin nöroendokrin tümörleri, değişken histopatolojik, klinik ve genetik karakteristikleri olan heterojen tümörlerdir. Tespit edilme sıklıkları son yıllarda artmakla birlikte, küçük hücreli dışı akciğer kanserlerine göre bu tümörlerle ilgili daha az sayıda çalışma yapıldığı dikkati çekmektedir. Nöroendokrin tümörlerdeki histopatolojik bulguların ve yeni tanımlanan genetik değişikliklerin bilinmesi, tanı ve tedavi seçeneklerinin çeşitlenmesi ve hedef moleküllerin geliştirilmesi için ümit veren bir adım olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Wolin EM. Advances in the diagnosis and management of well-differentiated and intermediate differentiated neuroendocrine tumors of the lung. *Chest* 2017;151:1186.
2. Galvan JA, Astudillo A, Vallina A, et al. Prognostic and diagnostic value of epithelial to mesenchymal transition markers in pulmonary neuroendocrine tumors. *BMC Cancer* 2014;14:855.
3. Fasano M, Corte CMD, Papaccio F, et al. Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma From epidemiology to therapy. *J Thor Oncol* 2015;10:1133-41.
4. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1991;15:529-53.
5. Travis W, Brambilla E, Muller-Hermelink H, Harris C. Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, France: IARC Press, 2004.
6. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2015.
7. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol* 2015;26:1604-20.
8. Hendifar AE, Marchevsky AM, Tuli R. Neuroendocrine tumors of the lung: Current challenges and advances in the diagnosis and management of well differentiated disease. *J Thor Oncol* 2017;12:425-36.
9. Rekhman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:1628-38.
10. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-59.
11. Steuer CE, Behera M, Kim S, et al. Atypical carcinoid tumor of the lung. A surveillance, epidemiology, and end results database analysis. *J Thorac Oncol* 2015;10:479-85.
12. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, et al. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008;113:5-21.
13. Marchevsky AM, Wirtschafter E, Walts AE. The spectrum of changes in adults with multifocal pulmonary neuroendocrine proliferations: what is the minimum set of pathologic criteria to diagnose DIPNECH? *Hum Pathol* 2015;46:176-81.
14. Öberg K, Hellman P, Ferolla P, Papotti M. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):vii120-vii123.
15. Leslie KO, Wick MR. Practical pulmonary pathology a diagnostic approach. Philadelphia USA: Churchill Livingstone Elsevier, 2005.
16. Dettnerbeck FC. Clinical presentation and evaluation of neuroendocrine tumors of the lung. *Thoracic Surg Clin* 2014;24:267-76.
17. Lim E, Goldstraw P, Nicholson AG, et al. Proceedings of the IASLC International workshop on advances in pulmonary neuroendocrine tumors 2007. *J Thorac Oncol* 2008;3:1194-201.
18. Rivera MP, Dettnerbeck F, Mehta AC. American College of Chest Physicians. Diagnosis of lung cancer: the guidelines. *Chest* 2003;123(1 Suppl):129S-36S.
19. Steinfert DP, Finlay M, Irving LB. Diagnosis of peripheral pulmonary carcinoid tumor using endobronchial ultrasound. *Ann Thorac Med* 2008;3:146-8.
20. Hilal T. Current understanding and approach to well differentiated lung neuroendocrine tumors: an update on classification and management. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2017;9:189-99.
21. Corrin B, Nicholson AG. Pathology of the Lungs. 3rd ed. London, England: Churchill Livingstone Elsevier, 2011.
22. Travis WD. Pathology and diagnosis of neuroendocrine tumors: lung neuroendocrine. *Thorac Surg Clin* 2014;24:257-66.
23. Hörsch D, Schmid KW, Anlauf M, et al. Neuroendocrine tumors of the bronchopulmonary system (typical and atypical carcinoid tumors): current strategies in diagnosis and treatment. Conclusions of an expert meeting February 2011 in Weimar, Germany. *Oncol Res Treat* 2014;37:266-76.

24. Mataso A, Singh K, Jacob R, et al. Comparison of thyroid transcription factor-1 expression by two monoclonal antibodies in pulmonary and non-pulmonary primary tumors. *Appl Immunohistochemical Mol Morphol* 2010;18:142-9.
25. La Rosa S, Chiaravalli AM, Placidi C, et al. TTF1 expression in normal lung neuroendocrine cells and related tumors: immunohistochemical study comparing two different monoclonal antibodies. *Virchows Arch* 2010;457:497-507.
26. Fisseler-Eckhoff A, Demes M. Neuroendocrine tumors of the lung. *Cancers* 2012;4:777-98.
27. Pelosi G, Rindi G, Travis WD, Papotti M. Ki-67 antigen in lung neuroendocrine tumors Unraveling a role in clinical practice. *J Thorac Oncol* 2014;9:273-84.
28. Aslan DL, Gulbahce HE, Pambuccian SE, et al. Ki67 immunoreactivity in the differential diagnosis of pulmonary neuroendocrine neoplasms in specimens with extensive crush artifact. *Am J Clin Pathol* 2005;123:874-8.
29. Pelosi G, Rodriguez J, Viale G, Rosai J. Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the management of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol* 2005;29:179-87.
30. Fabbri A, Cossa M, Sonzogni A, et al. Ki-67 labeling index of neuroendocrine tumors of the lung has a high level of correspondence between biopsy samples and surgical specimens when strict counting guidelines are applied. *Virchows Arch* 2017;470:153-64.
31. Walts AE, Ines D, Marchevsky AM. Limited role of Ki67 proliferative index in predicting overall short-term survival in patients with typical and atypical pulmonary carcinoid tumors. *Mod Pathol* 2012;25:1258-64.
32. Zahel T, Krysa S, Herpel E, et al. Phenotyping of pulmonary carcinoids and a Ki67 based grading approach. *Virchows Arch* 2012;460:299-308.
33. Beasley MB, Lantuejoul S, Abbondanzo S, et al. The p16/cyclin D1/Rb pathway in neuroendocrine tumors of the lung. *Hum Pathol* 2003;34:136-42.
34. Fernandez-Cuesta L, Peifer M, Lu X, et al. Frequent mutations in chromatin-remodelling genes in pulmonary carcinoid. *Nat Commun* 2014;5:3518.
35. Garcia-Yuste M, Matilla JM, Cueto A, et al. Typical and atypical carcinoid tumors: analysis of the experience of the Spanish Multi-centre Study of Neuroendocrine Tumours of the Lung. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2007;31:192-7.
36. Filosso PL, Ferolla P, Guerrera F, et al. Multidisciplinary management of advanced lung neuroendocrine tumors. *J Thorac Dis* 2015;7(Suppl 2):S163-S171.
37. Daddi N, Schiavon M, Filosso PL, et al. Prognostic factors in a multi-centre study of 247 atypical pulmonary carcinoids. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2014;45:677-86.
38. Beasley MB, Thunnissen FBI, Brambilla E, et al. Pulmonary atypical carcinoid: Predictors of survival in 106 cases. *Hum Pathol* 2000;31:1255-65.
39. Goldstraw P. International Association for The Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology. Florida, USA: Editorial Rx Press, 2009.
40. Fernandez FG, Battafarano RJ. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: an aggressive neuroendocrine lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006;18:206-10.
41. Fernandez FG, Battafarano RJ. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Cancer Control* 2006;13:270-5.
42. Takei H, Asamura H, Maeshima A, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty-seven cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:285-92.
43. Zacharias J, Nicholson AG, Ladas GP, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinomas with neuroendocrine morphology of the lung: prognosis after complete resection and systematic nodal dissection. *Ann Thorac Surg* 2003;75:348-52.
44. McCutcheon JN, Zhao X, Giaccone G. A genomic analysis of large cell neuroendocrine carcinoma versus small cell lung cancer: which is which? *Transl Cancer Res* 2016;5(Suppl 6):S1088-S1092.
45. Miyoshi T, Umemura S, Matsumura Y, et al. Genomic profiling of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Clin Cancer Res* 2017;23:757-65.
46. Oshiro Y, Kusumoto M, Matsuno Y, et al. CT findings of surgically resected large cell neuroendocrine carcinoma of the lung in 38 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:87-91.
47. Hiroshima K, Iyoda A, Shida T, et al. Distinction of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma from small cell lung carcinoma: a morphological, immunohistochemical and molecular analysis. *Mod Pathol* 2006;19:1358-68.
48. Nitadori J, Ishii G, Tsuta K, et al. Immunohistochemical differential diagnosis between large cell neuroendocrine carcinoma and small cell carcinoma by tissue microarray analysis with a large antibody panel. *Am J Clin Pathol* 2006;125:682-92.
49. Lantuejoul S, Laverriere MH, Sturm N, et al. NCAM (neural cell adhesion molecules) expression in malignant mesotheliomas. *Hum Pathol* 2000;31:415-21.
50. Iyoda A, Travis WD, Sarkaria IS, et al. Expression profiling and identification of potential molecular targets for therapy in pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma. *Exp Ther Med* 2011;2:1041-5.
51. Rossi G, Marchioni A, Milani M, et al. TTF-1, cytokeratin 7, 34betaE12 and CD56/NCAM immunostaining in the subclassification of large cell carcinomas of the lung. *Am J Clin Pathol* 2004;122:884-93.
52. Rossi G, Mengoli MC, Cavazza A, et al. Large cell carcinoma of the lung: clinically oriented classification integrating immunohistochemistry and molecular biology. *Virchows Archiv* 2014;464:61-8.
53. Tanaka Y, Ogawa H, Uchino K, et al. Immunohistochemical studies of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: A possible association between staining patterns with neuroendocrine markers and tumor response to chemotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:839-46.
54. Casali C, Stefani A, Rossi G, et al. The prognostic role of c-kit protein expression in resected large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2004;77:247-52.
55. Rekhman N, Pietanza MC, Hellmann MD, et al. Next-generation sequencing of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma reveals small cell carcinoma-like and non-small cell carcinoma-like subsets. *Clin Cancer Res* 2016;22:3618-29.
56. Reiber J, Schmitt J, Warth A, et al. Outcome and prognostic factors of multimodal therapy for pulmonary large-cell neuroendocrine carcinomas. *Eur J Med Res* 2015;20:64.
57. Iyoda A, Jiang SX, Travis WD, et al. Clinicopathologic features and the impact of the new TNM classification of malignant tumors in patients with pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Mol Clin Oncol* 2013;1:437-43.
58. Veronesi G, Morandi U, Alloisio M, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a retrospective analysis of 144 surgical cases. *Lung Cancer* 2006;53:111-5.
59. Kenmotsu H, Niho S, Ito T, et al. A pilot study of adjuvant chemotherapy with irinotecan and cisplatin for completely resected high-gra-

- de pulmonary neuroendocrine carcinoma (large cell neuroendocrine carcinoma and small cell lung cancer). *Lung Cancer* 2014;84:254-8.
60. Rossi G, Cavazza A, Marchioni A, et al. Role of chemotherapy and the receptor tyrosine kinases KIT, PDGRR β , PDGFR α , and Met in large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 2006;34:8775-85.
 61. Derks JL, Suylen RJV, Thunnissen E, et al. Chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: does the regimen matter? *Eur Respir J* 2017;49(6). pii: 1601838. doi: 10.1183/13993003.01838-2016.
 62. Travis WD. Update on small cell carcinoma and its differentiation from squamous cell carcinoma and other non-small cell carcinomas. *Mod Pathol* 2012;25:S18-S30.
 63. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC) A Clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1184-97.
 64. Kalemkerian GP, Akerley W, Bogner P, et al. Small cell lung cancer: Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:78-98.
 65. Micke P, Faldum A, Metz T, et al. Staging small cell lung Veterans Administration Lung Study Group Versus International Association for the Study of Lung Cancer-What limits limited disease? *Lung Cancer* 2002;37:271-6.
 66. Zakowski MF. Pathology of small cell carcinoma of the lung. *Seminars in Oncology* 2003;30:3-8.
 67. Den Bakker MA, Willemsen S, Grünberg K, et al. Small cell carcinoma of the lung and large cell neuroendocrine carcinoma interobserver variability. *Histopathol* 2010;56:356-63.
 68. Sands TC, Soomro IN, Chaudry ZR, Ronan J. Prognosis in lung carcinoma tumors. Is there a difference between atypical and typical carcinoids with and without metastasis?. *Histopathology* 2006;49:653-4.
 69. Wang H, Iyoda A, Roh MS, et al. WHO histologic classification is an independent predictor of prognosis in lung neuroendocrine (NE) tumors but Ki67 proliferation rate is not. *Mod Pathol* 2013;26:469A.