

## GASTROİNTESTİNAL SİSTEMİN KARSİNOİD TÜMÖRLERİ (Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal Bir Çalışma)

Işın Soyuer\* • Tahir E. Patıroğlu\*\* • Rafiye Çetinkaya\*\*\* • Murat Alper\*\*\*

### ÖZET

Bu makalede gastrointestinal sistemde yerleşmiş 15 karsinoid tümör olgusunu sunduk. Çalışmamızda, nöroendokrin (chromogranin, neuron-spesific-enolase [NSE]) ve epitelyal (carcinoembryonic antigen [CEA]) belirleyicilerinden oluşan bir panel kullanılarak sindirim kanalının karsinoid tümörlerinin boyanma özellikleri belirlendi ve sonuçlar histolojik yapı, histokimyasal ve immunohistokimyasal boya sonuçları ile karşılaştırıldı.

On erkek beş kadın hastadan oluşan serimizde yaş ortalaması 54 idi. Karsinoid sendromlu hastamız yoktu. Hastalarımızdan üçünde lenf bezi metastazı bulunmaktaydı. Olgularımız içerisinde mikst yapılı (glandüler alanlarla birliktelik gösteren insüler veya trabeküler alanlar) tümörler daha sık görülmekteydi. Yedi hastada tümör arjirofilik iki hastada arjantaffinikti. Neuron-spesifik-enolase ile pozitif boyanan 11 olgu bulunurken bütün hastalarda Kromogranin pozitif boyandı. CEA beş hastada pozitif boyandı.

Bu çalışma temelinde; karsinoid tümörlerin tanısında, kullandığımız antikor panelinin yararlı olabileceği görülmektedir ve CEA'nın bulunduğu nöroendokrin tümörlerde hastanın prognozunun daha kötü olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** CEA, Chromogranin, Gastrointestinal Sistem, Karsinoid Tümör, NSE

### SUMMARY

#### Digestive Tract Carcinoid Tumors

In this article we presented fifteen digestive tract carcinoid tumors. In this study, a panel of neuroendocrine (NSE and Chromogranin) and epithelial (CEA) markers were used to determine patterns of staining in digestive tract carcinoid tumors, and results were compared with conventional histologic patterns and histochemical and immunohistochemical staining.

The average age of the ten male and five female patients were 54. None of the patients had carcinoid syndrome. Lymph node metastases were present in three patients. Tumors of the mixed pattern (insular or trabecular with glandular areas) predominated. The tumors were argyrophilic in seven patients and argentaffinic in two patients. Neuron-specific-enolase (NSE) was positive in eleven cases. Chromogranin was positive in all patients. CEA was positive in five cases.

Based on this study, it appears that an antibody panel such as ours might be useful in diagnosing carcinoid tumors. The presence of CEA in neuroendocrine tumors may suggest that this patient's prognosis may be poor.

**Key Words:** CEA, Chromogranin, Carcinoid tumor, Gastrointestinal System, NSE

Karsinoid tümörlerin tanısında temel olan morfolojik bulgulardır. Tanının doğrulanması için Grimelius ve Masson Fontana boyalarına başvurulması geleneksel hal almıştır. Histopatolojik tanı için son derece yardımcı olan bu boyalardan özellikle Grimelius'da bazen değerlendirme güçlükleri ortaya çıkabilmekte ve yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlar elde edilebilmektedir (1,2).

Chromogranin ve NSE (Neuron-specific enolase) antikorlarının her ikisi de endokrin belirleyici olarak bilinen antikorlardandır. Chromogranin nörosekretuar granüllerin eriyen kısımlarında yerleşmiştir. Neuroendokrin tümörlerin neredeyse tamamına yakını Chromogranin ile pozitif boyanmaktadır. Bu nedenden dolayı Chromogranin en yaygın kullanılan pan-endokrin belirleyicidir (3,4).

\* Uzm. Dr. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

\*\* Prof Dr. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

\*\*\* Araş Gör. Dr. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

NSE ise daha çok nöron ve nöroendokrin hücrelerde yerleşmiştir; nöroektodermal ve nöroendokrin tümörlerin çoğunda pozitif boyanmaktadır (3,5).

Gastrointestinal tümörlerde CEA yaygın olarak çalışılmasına rağmen (6,7,8,) gastrointestinal sistemdeki nöroendokrin neoplazmlarla ilgili az sayıda yayın bulunmaktadır (4).

Bu çalışmada, gastrointestinal sistemdeki karsinoid tümörleri içeren 15 olguya nöroendokrin belirleyicileri ve CEA uygulayarak, sonuçları histolojik yapı ve histokimyasal boyalarla karşılaştırmayı amaçladık.

### MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada son beş yıl (1991-1996) içerisinde Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı alan gastrointestinal sistemde yerleşmiş 15 karsinoid tümör (KT) vakası geriye yönelik yeniden değerlendirildi. Bu hastaların dördünde tümör mide, 2'sinde jejunum, 3'ünde ileum, 2'sinde çekum, 3'ünde apendiks ve bir vakada ise rektumda yerleşmişti. Tüm hastalara ait kimlik ve klinik bilgiler Patoloji Anabilim Dalı kayıtlarından sağlandı. Parafin bloklardan yeni kesitler alınarak histolojik tanıları doğrulandı. Kesitlerde tümörün yapısı, hücrelerde pleomorfizmin olup olmadığı, nekroz, mitotik figürlerin sayısı incelendi.

Hastaların tümüne ait parafin bloklardan 5-7 mikron kalınlığında kesitler hazırlanarak; Grimelius ve Masson Fontana histokimyasal boyaları uygulandı. Tüm preparatlar streptavidin-biotin alkalen fosfataz yöntemi ile Chromogranin, NSE ve CEA antikoru ile immunohistokimyasal olarak boyandı.

### BULGULAR

On-beş vakadan oluşan serimizde on erkek, beş kadın hasta bulunmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 54 idi. Tüm hastalarda tümör gastrointestinal sistemde yerleşmişti. Tümörün ortalama büyüklüğü 3.2 cm olup, 0.5-12 cm arasında değişmekteydi. Adenokarsinoid tanısı verilen mide yerleşimli bir olgu (4. Olgu) dışında vakaların tümü karsinoid tümör tanısı aldı.

Histopatolojik incelemede; on beş olgunun 11'inde mikst yapısal pattern gözlenmekteydi. Bu olgularda insüler ya da trabeküler yapılar ve yer yer adenoid benzeri dizilimler bulunmaktaydı. Apendikte yerleşen olgularımızın birinde pür insüler gelişim izlen-

mekte iken çekum yerleşimli bir olguda ise pür trabeküler gelişim izlenmekteydi. Mikroskopik incelemede tümör adalarının ince fibrovasküler stroma ile bölündüğü ve hücrelerin uniform, küçük, yuvarlak nükleuslu, dar ve değişen miktarda granüler sitoplazmalı oldukları görülmekteydi.

Mide yerleşimli olgularımızdan adenokarsinoid tümör tanısı alan olgumuzda (4. Olgu) insüler ve trabeküler gelişime eşlik eden belirgin adenoid yapıların varlığı dikkat çekiciydi. Bu olguda özellikle adenoid gelişimlerin olduğu alanlarda nekroz ve mitotik figürler belirgindi. Adenokarsinoid tanılı olgumuzdan başka biri çekum ve bir diğeri de rektumda yerleşen diğer iki hastada da metastatik lenf bezleri bulunmaktaydı. Nekroz mide yerleşimli iki olguda ve çekum yerleşimli diğer bir olguda izlenirken, ikisi mide biri ileum yerleşimli üç vakada da mitozun on büyük büyütme sahasında 2-4 arasında bulunduğu dikkati çekti. Hastalar ile ilgili kimlik ve klinik bilgiler ile histopatolojik bazı özellikler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 2 ise serimizi oluşturan hastalara uygulanan histokimyasal ve immunohistokimyasal boyaları ve sonuçlarını göstermektedir. Masson Fontana boyası ile boyanan biri apendiks biri ileum yerleşimli iki olgumuz bulunmaktaydı. Bu iki olguda da boyanma fokal odaklar halindeydi. Grimelius pozitif boyanan yedi biyopsi bulunmaktaydı. Bu olgular; iki mide, bir jejunum, bir ileum ve üç apendiks tümörüydü. Bu olgularda Grimelius diffüz ve kuvvetli pozitif boyanmaktaydı.

NSE ile boyanma 11 olguda değişik şiddette diffüz sitoplazmik boyanma şeklinde oldu. Mide, ileum, apendiks ve rektum yerleşimli dört olguda boyanma olmadı.

Chromogranin ile olgularımızın tümünde boyanma elde edildi. Bu boyanma hücre gruplarının periferinde yerleşen hücrelerde tek tek sitoplazmik boyanma şeklinde izlenmekteydi.

CEA ile boyanan toplam beş olgumuz bulunmaktaydı. Boyanmanın en şiddetli olduğu vakada tümör mide yerleşimliydi. Olgu adenokarsinoid tümör tanısı almış olup, adenoid gelişimlerin olduğu kısımda ve diffüz sitoplazmik boyanma elde edildi. Yine mide yerleşimli bir diğer olguda diğerine göre daha zayıf fakat yine sitoplazmik boyanma, çekum, apendiks ve rektumda yerleşen olgularda ise arada tek tek dağılmış hücrelerde ve daha çok luminal kısma yakın sitoplazmik boyanma oldu.

**Tablo 1. Karsinoid Tümör Olgularının Kimlik, Klinik ve Histopatolojik zellikleri**

SIRA NO	BIYOPSİ NO	TÜMÖRÜN YERİ	CİNSİYET	YAŞ	TÜMÖRÜN ÇAPI	NEKROZ	MİTOZ	METASTATİK LENF BEZİ
1	1228-91	MİDE	KADIN	54	2 cm	YOK	YOK	YOK
2	4809-92	MİDE	ERKEK	64	3.5 cm	YOK	<b>VAR</b>	YOK
3	188-93	MİDE	KADIN	60	6 cm	<b>VAR</b>	YOK	YOK
4	2116-95	MİDE	KADIN	52	12 cm	<b>VAR</b>	<b>VAR</b>	<b>ALTI ADET</b>
5	4687-94	JEJENUM	ERKEK	70	1 cm	YOK	YOK	YOK
6	3939-94	JEJENUM	ERKEK	40	1.5 cm	YOK	YOK	YOK
7	4316-91	İLEUM	ERKEK	57	1.3 cm	YOK	YOK	YOK
8	4854-94	İLEUM	KADIN	50	0.8 cm	YOK	YOK	YOK
9	3703-83	İLEUM	ERKEK	60	1.5 cm	YOK	<b>VAR</b>	YOK
10	918-91	ÇEKUM	ERKEK	56	10 cm	<b>VAR</b>	YOK	<b>BEŞ ADET</b>
11	3359-93	ÇEKUM	ERKEK	31	1.8 cm	YOK	YOK	YOK
12	2681-84	APENDİKS	ERKEK	55	0.8 cm	YOK	YOK	YOK
13	4266-87	APENDİKS	ERKEK	44	0.5 cm	YOK	YOK	YOK
14	2807-94	APENDİKS	KADIN	56	0.6 cm	YOK	YOK	YOK
15	2696-96	REKTUM	ERKEK	55	5 cm	YOK	YOK	<b>DÖRT ADET</b>

**TARTIŞMA**

Karsinoid tümörler etraf dokulara invazyon yapabilir veya uzak metastaz gösterebilirler. Bu tümörlerin pekçođu primer ya da metastatik olsun düşük mitotik aktivite ve hafif sellüler atipi gösterir. Tümör büyüklüğü 1cm' den küçük olanlarda prognoz daha iyi iken 2

cm' den büyük olanlarda metastaz yapma potansiyeli mevcuttur (3,9). Bizim serimizi oluşturan 15 vakadan beşinde tümör büyüklüğü 1cm ve 1cm' nin altındadır ve bu hastalarda metastatik tutulum veya uzak organ tutulumu tesbit edilmemiştir. Metastatik yayılım gstereyen vakaların tümör çapı tabloda geçiş sırasına göre 12,10 ve 5 cm olarak belirlenmiştir. Malign davranışı

**Tablo 2. Karsinoid Tümör Olgularında Histokimyasal ve İmmunhistokimyasal Boya Sonuçları**

SIRA NO	BIYOPSİ NO	TÜMÖRÜN YERİ	GRİMELİUS	MASSON FONTANA	CHROMOGRANİN	NSE	CEA
1	1228-91	MİDE	+	-	+	+	-
2	4809-92	MİDE	-	-	+	-	+
3	188-93	MİDE	-	-	+	+	-
4	2116-95	MİDE	+	-	+	+	+
5	4687-94	JEJENUM	-	-	+	+	-
6	3939-94	JEJENUM	+	-	+	+	-
7	4316-91	İLEUM	-	+	+	+	-
8	4854-94	İLEUM	-	-	+	-	-
9	3703-83	İLEUM	+	-	+	+	-
10	918-91	ÇEKUM	-	-	+	+	-
11	3559-93	ÇEKUM	-	-	+	+	+
12	2681-84	APENDİKS	+	+	+	+	-
13	4266-87	APENDİKS	+	-	+	+	-
14	2807-94	APENDİKS	+	-	+	-	+
15	2696-96	REKTUM	-	-	+	-	+

etkileyen diğer bir faktör ise tümörün yerleşimi olup apendiks ve rektumda yerleşenler lokal yayılım olsa bile nadiren metastaz gösterirler (9). Bizim apendiks yerleşimli vakalarımızda lokal invazyon ve metastatik tutulum bulunmamaktadır. Rektumda yerleşen tek olgumuzda ise dört adet metastatik lenf bezi saptanmıştır.

Gastrointestinal sistemde yerleşen KT'ler embriyogenezis zemininde geliştikleri dokular gözönüne alınarak üçe ayrılır. Foreguttan kaynaklananlar; mide, *duodenum* ve özefagusta yerleşenler olup, argirofilik boyanma özelliği gösterirler. Bizim mide yerleşimli dört olgumuzdan ikisinde Grimelius ile pozitif boyanma elde edildi. Midguttan gelişenler tüm GİS karsinoidlerinin %60-80'inin oluşturmaktadır ve apendiks ile terminal ileumda yerleşmektedir. Bu KT'lerde argenta-finik ve argirofilik boyanma özelliği vardır. Bizim olgularımızın çoğunluğu midguttan kaynaklanmaktadır (Tablo 1). Hindguttan gelişenlerin çoğu rektum yerleşimli olup argenta-finik ve argirofilik reaksiyon gösteremeyebilirler (2,3). Bizim serimizdeki KT'lerden dördünde tümör mide yerleşimli olup bu vakaların ikisinde Grimelius ile boyanma mevcuttur (Tablo 2).

Karsinoid tümörlerin tanısında çeşitli antikorlar immunhistokimyasal olarak çalışılmıştır. Gastrik karsinoidleri içeren 104 vakalık bir seride Chromogranin vakaların tümünde pozitif bulunmuştur (11). Aynı makalede 65 hastanın %60'ında NSE, 49 hastanın %44'ünde ise CEA pozitifliği bulunmuştur. Karsinoid tümörleri inceleyen bir başka makalede, değişik yerleşimleri olan 46 hastada NSE, S-100 ve Leu 7 antikorları çalışılmıştır (1). Rektumda yerleşen bir vaka dışında hastaların tümünde NSE ile pozitif boyanma elde edilmiştir. S-100 ise vakaların % 57'sinde pozitif boyanmıştır. Leu 7 antikoruna ile boyanma oranı % 83 olarak verilmiştir. Bu sayılan antikorlar dışında Serotonin, adrenokortikotropik hormon, insulin, glukagon, somatostatin, human pankreatic polypeptide, gastrin gibi çok sayıda antikor da çalışılmış; fakat bu antikorlar ile boyanan vaka sayıları çok fazla olmadığı için üzerlerinde fazla yorum yapılmamıştır (1,11,12).

Bizim vakalarımızın tümünde Chromogranin pozitif boyanırken, 11 vakada aynı zamanda NSE ile de pozitif boyanma oldu.

CEA, normal ince barsak ve kolonda goblet hücrelerinin yüzeyindeki mikrovilluslarda ve bu hücrelere komşu kolumnar hücrelerde ve aynı zamanda bütün bu hücrelerin sitoplazmik organellerinde tesbit edilmesine rağmen normal gastrointestinal sistem nöroendokrin hücrelerinde bulunmamaktadır (4). Bu nedenle CEA'nin tesbit edildiği nöroendokrin tümörlerin varlığı, endokrin hücrelerin ve diğer gastrointestinal epitelial tümörlerin ortak bir endodermal kök hücreden geliştiğini düşündürmektedir (4).

Bizim vakalarımız içerisinde CEA ile pozitif boyanan beş olgu bulunmaktadır. Bunlardan adenokarsinoid tümör tanısı alan mide yerleşimli olgumuzda, tümörün lümeneye yakın yerleşen kısımlarında insüler ve trabeküler yapılar belirgin olup bu kısımda CEA ile boyanma bulunmamaktaydı. Tümörün kas doku içine invaze olan solid gruplarında ise adenoid gelişimler dikkat çekici idi. Bu bölümde tümör hücreleri hem CEA ile hem de nöroendokrin belirleyiciler ile pozitif boyandı. Diğer dört olgumuzda CEA ile boyanma bu ölçüde dikkat çekici değildi.

Literatürde sunulan gastrointestinal karsinoidleri içeren 10 vakalık bir seride tüm vakalar Chromogranin A ile pozitif boyanırken sekiz hastada CEA ile boyanma olmuştur (13). Bu vakalardan altısında aynı zamanda mikrovasküler invazyon da tesbit edilmiş ve CEA'nin KT'lerde metastaz gösterme potansiyelini belirlemede kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (13). Bizim serimizde CEA ile pozitif boyanan tümörlerden adenokarsinoid tanısını almış olan hastada beş adet lenf bezi metastatik özelliktedir. Bronş duvarında yerleşen karsinoid tümörlerden sitoplazmik CEA boyanması olanların, gastrik karsinoidlere benzer şekilde daha kötü prognoz gösterdikleri belirtilmiştir (10).

Sonuç olarak; karsinoid tümörlerin tanısında öncelikli olan her ne kadar ışık mikroskopisindeki yapısal görünüm ise de; Grimelius, Masson-Fontana boyaları ve nöroendokrin belirleyiciler olarak bilinen Chromogranin ve NSE gibi antikorlar ile CEA'de içeren bir immunohistokimya paneli tanı için yararlı olacaktır. CEA ile pozitif boyanan vakalarda prognozun daha kötü olabileceği de söylenebilir.

**KAYNAKLAR**

1. Martin JME, Maung RT. Differential Immunohistochemical Reactions of Carcinoid Tumors. *Hum Pathol* 1987; 18: 941-945.
2. Smith DM, Haggitt RC: A comparative study of generic stains for carcinoid secretory granules. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 61-68.
3. Damjanov I, Linder J. *Anderson's Pathology* 10th. ed. St. Louis: Mosby, 1996, 151-152.
4. Nash SV, Said JW. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors *Am J Clin Pathol* 1986; 86: 415-422.
5. Simpson S, Vinik AI, Marangos PJ, Lloyd RV: Immunohistochemical localization of neuron-specific enolase in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 1984; 54: 1364-1369.
6. Goldenberg DM, Sharkey RM, Primus FJ: Immunohistochemical detection of carcinoembryonic antigen in conventional histopathology specimens. *Cancer* 1978; 42: 1546-1553.
7. Hamada Y, Yamamura M, Hioki K, Yamamoto M, Nagure H, Watanabe K. Immunohistochemical study of carcinoembryonic antigen levels. *Cancer* 1985; 55: 136-141.
8. Isaacson P, Le Vann HP: The demonstration of carcinoembryonic antigen in colorectal carcinoma and colonic polyps using an immunoperoxidase technique. *Cancer* 1976; 38: 1348-1356.
9. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Robbins Pathologic Basis of Disease*, 4th. ed. Philadelphia: Saunders, 1989, 872-876.
10. Arai T, Imamura F, Nakamura S, Horai T. A bronchial carcinoid tumor in a patient with a high level of serum carcinoembryonic antigen. *Japanese Journal of Thoracic Diseases* 1995; 33: 1146-1149.
11. Thomas RM, Baybick JH, Elsayed AM, Sobin LH. Gastric Carcinoids. *Cancer* 1994; 73: 2053-2058.
12. Iwafuchi M, Watanabe H, Ishihara N, Shimodo T, Iwashita A, Ito S. Peptide YY Immunoreactive Cells in Gastrointestinal Carcinoids. *Hum Pathol* 1986; 17: 291-296.
13. Hayashi H, Nakagawa M, Kitagawa S, Yamada T, Ishida K, Kurumaya H. Immunohistochemical analysis of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterologia Japonica* 1993; 28: 483-490.