

ENDOSKOPİDE NADİR RASTLANAN POLİPLER: TİP 1 GASTRİK NÖROENDOKRİN TÜMÖR (NET-TİP 1)

RARE POLYPS IN ENDOSCOPIC EXAMINATION: TYPE 1 GASTRIC NEUROENDOCRIN TUMOUR (NET-TYPE 1)

Erkan OYMACI¹, Erdem SARI², Ahmet Deniz UÇAR², Savaş YAKAN, Fulya YILMAZ DURAN³
Nazif ERKAN², Enver VARDAR⁴, Mehmet YILDIRIM²

¹İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahisi

²İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

³İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği

⁴İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği

ÖZET

Mide nöroendokrin tümörleri nadir görülür ancak sıklığı gittikçe artmaktadır. Bu tümörler enterokromaffin benzeri hücrelerden köken alırlar. Tüm GIS nöroendokrin tümörleri içerisinde % 3 oranında görülürler. Klinik görünümü genellikle nonspesifiktir. Gastrik nöroendokrin tümörler ile pernisiyöz anemi, atrofik gastrit ve Zollinger-Ellison sendromu arasında bir birliktelik söz konusudur. Hastalarda polipoid lezyonlar tek ya da çok sayıda olabilir, ancak mukoza ve submukozada sınırlıdır. Üç tip mide nöroendokrin tümörü tanımlanmıştır. Tip1 ve Tip2 mide nöroendokrin tümörler hipergastrinemi ile ilişkilidir ve genellikle düşük metastaz potansiyeline sahiptirler. Tip3 mide nöroendokrin tümörler hipergastrinemi ile ilişkisizdir ve yüksek metastaz potansiyeline sahiptirler. Tip 1 ve Tip 2 mide nöroendokrin tümörler çoğunlukla multifokaldir, ancak Tip 3 tümörler genellikle soliter tümörlerdir. Mide nöroendokrin tümörün gelişiminden gastrin, genetik faktörler, büyüme faktörleri ve matriks regülasyon proteinleri gibi birçok faktör sorumlu tutulmuştur. Tedavi öncesi uygun bir değerlendirme, gastrik adenokarsinom ve displazi gibi eş zamanlı lezyonların varlığı kadar malign dönüşümlerin de ekarte edilebilmesi için gereklidir.

Çalışmamızda, kronik atrofik gastrit zemininde gelişmiş ve endoskopik olarak rezeke edilmiş, NET-Tip1 polip olgusunu sunuyoruz.

Anahtar kelimeler: Nöroendokrin tümör (NET), gastrik polip, gastroskopi.

Yazışma Adresi:

Op Dr Erkan oymacı

İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahisi

Tel: 0232 2505050

E-mail: erkan.oymaci@hotmail.com

ABSTRACT

Gastric neuroendocrine tumors are rare, but are increasing in occurrence. These tumors originate from enterochromaffin-like cells. These tumors are less than 3 % of all gastrointestinal neuroendocrine tumors. The clinical presentation is often non-specific. There is a definitive association between the occurrence of gastric neuroendocrine tumors and pernicious anemia, atrophic gastritis and Zollinger-Ellison syndrome. These patients had single or multiple polypoid lesions with tumor extension limited to mucosa or submucosa. Three subtypes of gastric neuroendocrine tumors were defined. Types 1 and 2 gastric neuroendocrine tumors are associated with hypergastrinemia and usually have low metastatic potential. Type 3 gastric neuroendocrine tumors are not associated with hypergastrinemia and have a higher potential for metastatic disease. Most of types 1 and 2 gastric neuroendocrine tumors are multifocal; however type 3 tumors are often solitary tumors. The development of a gastric neuroendocrine tumor has been responsible for many factors such as gastrin, genetic factors growth factors and matrix regulating proteins. A proper evaluation before therapy is indicated in order to rule out both the malignant transformation as well as the presence of synchronous lesions, such as dysplasia or gastric adenocarcinoma. We presented NET type-1 gastric polyp case which improved on the base of chronic atrophic gastritis and endoscopically resected during gastroscopic intervention.

Key words: Neuroendocrine tumor (NET); Gastric polyp, gastroscopy.

GİRİŞ

Mide nöroendokrin tümörleri nadir görülür ancak sıklığı gittikçe artmaktadır (1). Bu artışın, bu tümörler hakkındaki bilgilerimizin artması ve endoskopinin daha yaygın kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (1,2,3). Tüm GIS nöroendokrin tümörleri içerisinde % 3 oranında görülürler. Bu tümörler enterokromaffin benzeri hücrelerden köken alırlar (4). Midede yerleşmiş nöroendokrin tümör (NET) Tip1 polipler genellikle multifokaldir. Gastroskopi de mide korpusunda 1cm'den küçük submukozal nodül ya da polip şeklinde görülürler. Tip 1 ve 2 mide nöroendokrin tümörler hipergastrinemi ile ilişkilidir ve genellikle düşük metastaz potansiyeline sahiptirler. Pernisiyöz anemi ve kronik atrofik gastrit nöroendokrin tümör gelişimi açısından risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Mide asidinin yokluğunda gelişen hipergastrinemi nöroendokrin hücre hiperplazisine yol açmaktadır. Tedavi öncesi bu hastaların uygun ve doğru bir şekilde değerlendirilmesi, gastrik adenokarsinom ve displazi gibi eş zamanlı lezyonların varlığı kadar malign dönüşümlerin de ekarte edilebilmesi için gereklidir.

OLGU

Kliniğimize yaklaşık 2 yıldır mide ağrısı, dispeptik yakınma öyküsü ile başvuran 55 yaşında bayan hastaya, cerrahi endoskopi ünitesinde üst gastrointestinal sistem endoskopisi uygulandı. Özgeçmişinde 3 yıldır PPI kullanımı ve sigara öyküsü mevcuttu. Fizik muayenede epigastik hassasiyet ve dolgunluk ile laboratuvar bulgularında pernisiyöz anemi ve hipergastrinemi mevcuttu. Batın USG ve CT'de patoloji saptanmadı.



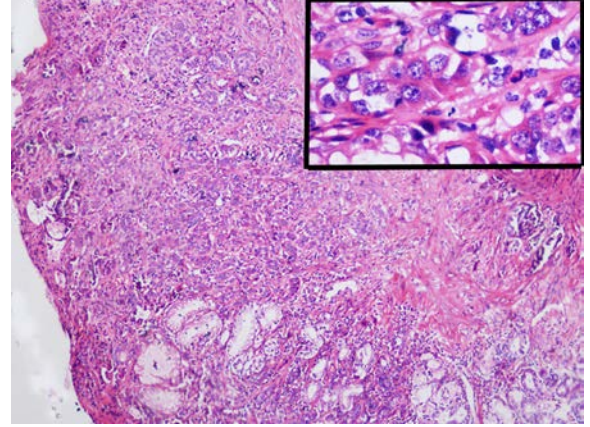
Resim 1. Mide korpus fundus bileşkesinde NET Tip 1 polibin endoskopik görünümü

Hastanın gastroskopisinde kesici dişlerden itibaren 50. cm de, korpus fundus bileşesinde, 5-6 mm çapında 2 adet sesil polipoid oluşum saptandı (Resim 1). Ayrıca midede submukozal vasküler belirginleşme mevcuttu. Lezyonların submukozal 1 cc SF ve 1/1000 adrenalin enjeksiyonunu ile şişirilmesini takiben hot snear ve forceps ile polipektomi işlemi uygulandı. Lezyonların etrafındaki sağlam mukozal alanlardan multiple biyopsiler alındı.

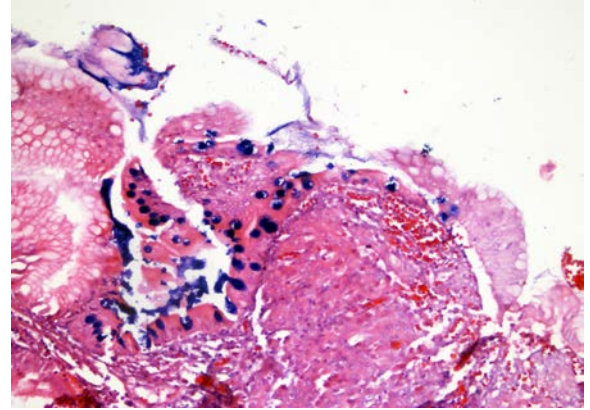
Histopatolojik incelemede lamina propria'yı dolduran dar sitoplazmalı, hiperkromatik çekirdekli neoplastik hücreler saptandı. Kromogranin A ve sinaptofizin immünohistokimyasal boyama sonucunda, iyi diferansiye nöroendokrin neoplazi tip 1 olarak rapor edildi (Şekil1-3). Neoplastik hücrelerin submukozada sınırlı olup, polibin baş kısmında lokalize olduğu ve çevre dokudan alınan biyopsilerin kronik atrofik gastrit olarak rapor edilmesi üzerine, cerrahi ek girişim uygulanmadı. Aynı zamanda H.pylori saptanan hastaya, üçlü tedavi protokolü ile HP eradikasyonu uygulandı. Hasta izleme alınıp, 6 ayda bir kontrol gastroskopik inceleme ve biyopsiler ile takibi ve somatostatin analog tedavisi amacıyla endokrinoloji ve medikal onkoloji konsültasyonları planlandı.

TARTIŞMA

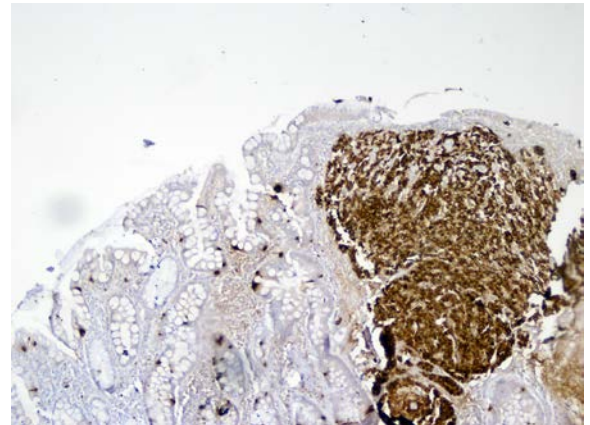
Literatürde tüm mide tümörleri içinde önceleri %0,3 oranında bildirilen nöroendokrin neoplaziler, son yayınlarda %11-41 oranında bildirilmektedir (1,2). Mide nöroendokrin neoplaziler, oksintik mukoza daki enterokromaffin benzeri hücrelerin (ECL) malign proliferasyonu sonucu gelişir (4). Mide nöroendokrin neoplazi gelişimine etki eden hipergastrinemi, genetik faktörler, büyüme faktörleri, bakteriyel enfeksiyonlar, kronik inflamasyon, apoptozis gibi birçok faktör öne sürülmüştür (4,5). Etkin ve uzun süreli asit baskılanmasını sağlayan ilaçların kullanımının artması, mide NET gelişimindeki biyolojik temelin anlaşılmasını sağlamıştır. Mide nöroendokrin tümörlerinde tip ayrımının yapılması, tedavi stratejisi ve prognozun belirlenebilmesi açısından önemlidir.



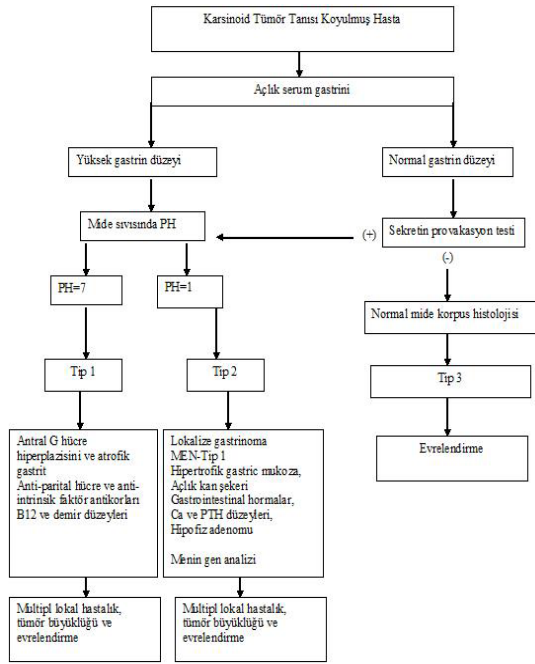
Şekil 1. Midede olağan glandlara komşu küçük solid odaklar şeklinde nöroendokrin tümör ve büyük büyütmede tuz-biber nükleus görünümü. (HE-x40)



Şekil 2. Resmin solunda yaygın intestinal metaplazi ve komşuluğunda sağ tarafta solid yuva tarzında tümör izlenmektedir. (Alcian mavisi/HE-x40)



Şekil 3. İntestinal metaplazi ve buna komşu yerleşimdeki nöroendokrin tümörde immunohistokimyasal kromogranin pozitifliği (IHK kromogranin-X20)



Tablo 1 Mide nöroendokrin tümör tipinin belirlenmesi ve araştırma algoritması

Mide nöroendokrin tümör tipinin belirlenmesi ve araştırma algoritması Tablo-1'de görülmektedir. Otoimmün hastalık hikâyesi olanlarda, anti-parietal hücre ve anti-intrinsik faktör antikolları pozitif olanlarda, B12 eksikliği saptananlarda ve kronik gastrit ile ilişkili aklorhidri saptanan hastalarda Tip 1 NET olabileceği akılda tutulmalıdır (6). Mide nöroendokrin tümörlü hastalarda serum gastrin düzeyi ve üriner 5-hidroksi indol asetik asit atılımı sırasıyla % 50 ve %17 oranında artmıştır (7). Fakat tanı açısından kullanımı güvenilir değildir. Plazma gastrin düzeyleri tip 1 ve tip 2 tümörlerde sıklıkla yükselmiştir. Hiper-gastrinemi, normogastrinemiden ziyade daha iyi huylu lezyonun varlığını düşündürür (4). Hastamızda da pernisiyöz anemi ve hipergastrinemi bulguları mevcut idi. Kronik atrofik gastrit ile birlikte olan aklorhidri bakteriyel kolonizasyona uygun bir çevre oluşturur. Mide adenokarsinomunda *Helicobacter pylorinin* (HP) yol açtığı kronik gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve malignensi kaskadı iyi tanımlanmıştır (8). Ancak HP ile mide nöroendokrin tümör gelişimi arasında çok az kanıt vardır. Kronik HP

enfeksiyonunun yol açtığı hipergastrinemi nin mide nöroendokrin tümör gelişimine neden olabileceği ve Japonya'da sporadik NET oluşumunda HP enfeksiyonunun rolü olabileceği öne sürülmüştür (9,10). En güçlü tanı aracı kuşku duyulan lezyonlardan endoskopik biyopsi yapmaktır (11). Lezyonlar sıklıkla sarımsı renkte, çok sayıda, fundusta küçük nodüller şeklindedir. Fakat ülser veya submukozal kitle şeklinde de görülebilir. Nakamura ve ark, mide nöroendokrin tümörlerini düzensiz, eritamatöz, depresif, mukozanın ortasında submukozal kitle şeklinde tarif etmiştir (12). Endoskopik ultrasonografi bu tür submukozal lezyonların preoperatif dönemde tümörün yayılımı ve boyutları hakkında değerli bilgiler sağlayabilir. Baryumlu kontrast çalışmaların submukozal tümörlerin tanısında yararlılığı sınırlıdır (13). Bilgisayarlı tomografi primer lezyonun araştırılmasından çok, çevre lenf nodu yayılımı ve uzak metastaz araştırmasında değerlidir (14). Standart hematoksilen-eozin boyama yöntemi ile ECL hücrelerinin proliferasyon ve displazisi gösterilebilir ancak oldukça güçtür. Displazi evresi tümör hücresinde şekil bozukluğu, belirgin nükleus ve belirgin mitoz olmadan, birleşmiş mikronodüller, mikroinvazyon veya atipik hücrelerden oluşmuş yeni formdaki stroma ile karakterizedir. Kromogranin A ve sinap tofizin immünohistokimyasal boyama yöntemi son zamanlarda kullanılan geçerli tanı yöntemi olup, ECL hücre proliferasyon derecesini kesin olarak gösterebilmektedir ancak özgün değildir. Günümüzde en uygun tedavi primer lezyonun endoskopik veya cerrahi olarak çıkarılmasıdır (4). Tümörün büyüklüğü 1 cm'den küçük ve sayısı 3'den az ise genellikle tercih edilen tedavi yöntemi endoskopik polipektomi olabilmektedir (15). Olgumuzda da bu kriterlere uyan nöroendokrin neoplazi saptanmış olduğundan endoskopik polipektomi yöntemi tercih edilmiştir. Tüm evrelerdeki mide nöroendokrin tümörlerin beş yıllık sağ kalım oranı %52, yayılımı olmayanlarda ise %93 olarak bildirilmiştir (16). Sonuç olarak, üst gastrointestinal sistem endoskopisinin yaygın kullanımı, biyopsinin hemen hemen rutin hale gelmesi ve histopatolojik tanı yöntemlerindeki

gelişmeler nedeniyle mide NET polipleri giderek daha sık oranda tespit edilmekte dir.Bu nedenle uzun süreli PPI ilaç kullanan olgularda gastroskopi sırasında saptanan poliplerde, nöroendokrin tümör olasılığı akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1) Klöppel G, Heitz PU, Capelle C, Solcia E. pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrin (carcinoid) tumors and related lesions. World J Surg 1996;20:132-41.
- 2) Rindi G. Clinopathologic aspect of gastric neuroendocrine tumors. Am J Surg Pathol 1995;19:20-9.
- 3) Rindi G, Bordi C, Rappel S, et al. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology and behavior. World J Surg 1996;20:168-72.
- 4) Modlin I.M, Lye K.D, Kidd M. Carcinoid tumors of the stomach. Surg Oncol 2003;12: 153-72.
- 5) Burkitt MD, Pritchard DM. Review article: Pathogenesis and Management of Gastric Carcinoid Tumours. Aliment Pharmacol Ther 2006;24:1305-20.
- 6) Demir M, Gen R, Hilmi A. Gastric carcinoid tumors. Ege Journal of Medicine 2011;50:73-73.
- 7) Gough D, Thompson G, Crotty T, et al. Diverse clinical and pathologic features of gastric carcinoid and the relevance of hypergastrinemia. World J Surg 1994;18:472-80.

8) Houghton J, Wang TC. Helicobacter pylori and gastric cancer: A new paradigm for inflammation-associated epithelial cancers. Gastroenterology 2005;128:1567-78.

9) Kagawa J, Honda S, Kodama M, et al. Enterocromaffin- like cell tumor induced by Helicobacter pylori infection in Mongolian gerbils. Helicobacter 2002;7:390-7.

10) Sato Y, Iwafuchi M, Ueki J, et al. Gastric carcinoid tumors without autoimmune gastritis in Japan: A relationship with Helicobacter pylori infection. Dig Dis Sci 2002;47:579-85.

11) Bordi C, Azzoni C, Feraro G, et al. Sampling strategies for analysis of enterochromaffin-like cell changes in Zollinger-Ellison syndrome. Am J Clin Pathol 2000;114: 419-25.

12) Nakamura S, Lida M, Yao T, et al. Endoscopic features of gastric carcinoids. Gastrointest Endosc 1991;37:535-8.

13) Naitoh H, Kumashiro R, Teshima K, et al. A minute, solitary carcinoid of the stomach with a lymph node metastasis: a case report. Gan No Rinsho 1988;34:908-13.

14) Picus D, Glazer H, Levitt R, et al. Computed tomography of abdominal carcinoid tumors. Am J Radiol 1984;143:581-4.

15) Demir M, Ataseven H, Gen R. Tip 1 Mide Karsinoid Tümörün Endoskopik Polipektomi ile Tedavisi: Bir Olgu Sunumu ve Literatürün İncelenmesi MN Dahili Bilimler 2009;1:31-6.

16) Modlin I.M, Lye K.D, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. Cancer 2003;97:934-59.

Yazının alınma tarihi:30.06.2014
Kabül tarihi:16.09.2014
On line basım:01.10.2014