

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN
TÜMÖRLERDE
KLİNİK VE PATOLOJİK ÖZELLİKLER

UZMANLIK TEZİ
ÖZCAN YILDIZ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MUSTAFA ÖZGÜROĞLU

İstanbul, 2007

TEŐEKKÖR

Başta CTF Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Başkanı Prof Dr Süheyla Serdengeçti'ye ve şahsında eğitimimde emeği geçen tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince olduğu gibi tezimin her aşamasında da değerli görüş ve katkılarını esirgemeyen tez danışmanı hocam Doç Dr Mustafa Özgüroğlu'na,

Tıbbi Onkoloji eğitimimi teşvik eden ve başlamasını sağlayan hocam Doç Dr Gökhan Demir ve ihtiyaç duyduğum her durumda yardımı ve desteği için arkadaşım Uz Dr Hande Turna'ya,

Değerli katkıları dolayısıyla Patoloji Ana Bilim Dalı'ndan Prof Dr Gülen Doğusoy'a ve Bioistatistik Ana Bilim Dalı'ndan Dr. Sevim Purisa'ya,

Teşekkür ederim.

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
β-HCG	: İnsan koryonik gonadotropin
CAG-A	: Kronik atrofik gastrit ile ilişkili
CgA	: Kromogranin A
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
GEP-NET	: Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör
GHRH	: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
5-HIAA	: 5-Hidroksiindolasetik asit
5-HT	: 5-Hidroksitriptamin
5-HTP	: 5-Hidroksitriptofan
LDCV	: Merkezi yoğun büyük veziküller
MEN	: Multipl endokrin neoplazi
¹²³I-MIBG	: Meta-iyodobenzilguanidin
NSE	: Nöron spesifik enolaz
PP	: Pankreatik polipeptid
SEER	: Surveillance, Epidemiology, and End Results
SLMV	: Sinaptik benzeri mikroveziküller
SRS	: Somatostatin reseptör sintigrafisi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u> <u>NO</u>
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ ve YÖNTEM	14
BULGULAR	15
TARTIŞMA	18
SONUÇ	22
ÖZET	23
SUMMARY	24
TABLolar	25
GRAFİKLER	32
KAYNAKLAR	37

GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nın ilk sınıflamasında özellikle gastroenteropankreatik sistemin nöroendokrin tümörleri için “karsinoid” terimi kullanılmış, pankreas ve tiroidin nöroendokrin tümörleri, paragangliomalar, küçük hücreli akciğer kanseri ve derinin Merkel hücreli tümörü bunun dışında kalmıştır. 2000 yılında yayınlanan WHO sınıflamasında karsinoidin farklı histolojik özelliklerinden dolayı nöroendokrin terimi kabul görmüştür. Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler (GEP-NET) önce 3 genel gruba ayrılmış; daha sonra da prognozu belirlemede kullanılan klinik ve histolojik özelliklere göre alt gruplara ayrılmıştır. Klinik olarak daha anlamlı gruplar oluşturabilmek için organlara göre tümör boyutu, farklılaşma, lokal organ invazyonu, metastaz varlığı, anjiyoinvazyon, proliferatif aktivite, hormon salgılayıp salgılamadığı, klinik bir sendrom (karsinoid sendrom) veya hastalık (nörofibromatozis) eşlik edip etmediğine göre daha detaylı tanımlamalar yapılmıştır. Gastrik ve pankreatik nöroendokrin tümörler için bir “grading” sistemi önerilmiş malign-benign ayrımı yapabilmek için klinik özellikler sınıflamaya dâhil edilmiştir (morfofonksiyonel sınıflama). Tüm bunlara rağmen kişisel bazda hastaların prognozunu belirleyen bir sınıflamanın geçerliliği sağlanamamıştır.

Bu çalışmada, son 10 yılda İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne başvuran GEP-NET'lerin klinik ve patolojik özelliklerine bakılarak tümörlerin kaynaklandığı organlara ve embriyolojik kökenine göre davranışları ve hastaların prognozunu belirlenmesi amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

Diffüz endokrin sistemin hücrelerinden kaynaklanan benign veya malign tümörler genel olarak insidansı düşük, yavaş büyüyen, nonspesifik veya hiç semptom ve bulgu vermeyen ve de sıklıkla tespit edilmesi zor olan tümörlerdir. Birçok durumda tanı anında metastaz yapmış olup cerrahi olarak çıkarılmadıkları takdirde belli bir süre semptomatik olarak tedavi edilir. Genel olarak geleneksel kemoterapi ajanlarına hassas değildirler.

Somatostatin reseptör biyolojisinin detaylı anlaşılması, tanı için görüntüleme, takip ve somatostatin analogları aracılığıyla semptom kontrolü sağlaması yönünden önemli bir ilerleme sağlamıştır. Belirli gen mutasyonlarıyla ilişkili spesifik ailesel sendrom taramaları ile birlikte biyokimyasal belirteçlerin ve tanı ve lokalizasyondaki yöntemlerin gelişmesi bu nadir tümörlerde erken tanı ve tedavi şansını artırmıştır. Reseptör biyolojisi ve tümörlerin moleküler özellikleri anlaşıldıkça hedefe yönelik tedaviler gibi yeni yöntemler de gelişmektedir.

Nöroendokrin tümörler şu ana başlıklar adı altında incelenebilir:

1. Diffüz endokrin sistemin büyük bir çoğunluğunu oluşturan gastroenteropankreatik tümörler (GEP-NET),
2. GEP-NET'lerin yarısına yakın kısmını oluşturan ve yeni sınıflamaya göre iyi diferansiye nöroendokrin tümörler olan karsinoid tümörler,
3. Spesifik peptidlerin sekresyonuna bağlı olarak oluşan kliniği ve kendine özgü immünkimyasal özellikleri olan pankreatik nöroendokrin tümörler,
4. Sporadik ve multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromlarıyla birlikte görülen feokromositoma ve paratiroid tümörler.

Tarihçe

Alman patolog *Otto Lubarsch* (1860-1933) 1888'de hastaların otopsilerinde distal ileumda multipl tümörler bulmuştu (1). Karsinoid terimi ilk defa Alman patolog *Oberndorfer*'in (1876-1944) 1907 yılında kullandığı "karzinoide" (karsinoma benzer) kelimesinin İngilizce çevirisidir (2). Bu terim tümörün biyolojik davranışının gerçek karsinomlardan daha benign seyretmesinden dolayı kullanılır (3). Gosset ve Masson ilk defa 1914'de karsinoidlerin nöroendokrin özelliğinden bahsetti. 1954'te Thorson ve

arkadaşları karaciğere metastaz yapmış serotonin içeren ince barsak karsinoidi olan hastalarda ishal, flushing, astım ve sağ kalp yetmezliğinden oluşan karsinoid sendromu tanımlandı (4).

Epidemiyoloji

Karsinoid tümörlerin indolan doğası ve çoğunlukla asemptomatik oluşlarından dolayı gerçek insidansı yansıtmasa da Amerika Birleşik Devletleri'nde her 100,000 kişide 1-2 olgu görülmektedir (5,6). İsveç'te otopsi serileriyle birlikte insidans 100,000'de 8,4 olarak hesaplanmıştır. *End Results Group* (1950-1969) ve *Third National Cancer Survey* (1969-1971)'in sonuçlarına göre karsinoid tümörlerin en sık yerleşim yerleri sırasıyla apendiks, rektum, ileum, akciğer ve bronşlar ve midedir (5). Pankreasın endokrin tümörleri gastrointestinal sistemin malign tümörlerinin %2'sini oluşturur. *National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results program* (1973-1997) verilerine göre 11,427 olgu analizinde son 25 yılda karsinoid tümör insidansında artış meydana gelmiş, apendiks gibi bazı organlarda ise azalmıştır. Bu seride gastrointestinal sistem karsinoidleri tüm karsinoidlerin %54,5'ini oluşturmuştur. Organlara göre dağılım, ince barsakta %44,7; rektumda %19,6; apendikte %16,7; kolonda %10,6 ve midede %7,2 olarak bulunmuştur. Ortalama yaş 60,9 ve cinsiyete göre dağılım kadınlarda %54,2, erkeklerde %45,8'dir. Beş yıllık sürvilere bakıldığında midede %75,1; ince barsakta %76,1; apendikte %76,3; rektumda ise %87,5 rakamları elde edilmiştir (7).

Patoloji ve Sınıflama

Karsinoid tümörlerin akciğer ve gastrointestinal sistemin nöroendokrin hücrelerinden köken aldığı düşünülmektedir. Eskiden bu hücrelere çözünür gümüş tuzlarına olan afinitesinden dolayı argentafinoma veya Kulchitsky hücreleri ya da enterokromafin hücreler denmekteydi. Modern patolojide kullanılan immün belirteçler nöron spesifik enolaz, sinaptofizin ve hastalık aktivitesini takipte kullanılan kromogranin A'dır. Prognostik olarak yararlı olmamasına rağmen karsinoid tümörler tarihsel olarak primitif barsağın embriyolojik gelişimine ön, orta ve arka barsak karsinoidleri olarak adlandırılmıştır (8). Ön barsak karsinoidleri intratorasik (timik ve bronşiyal), gastrik, özofajiyal, proksimal duodonal ve pankreatik karsinoidlerdir. Genellikle düşük seviyede serotonin, 5-hidroksitriptofan (5-HTP), histamin veya adrenokortikotropik hormon salgırlar. Bu nedenle argentafin negatiftirler. Karsinoid sendrom geliştiğinde genellikle atipiktir ve pembe ve kırmızı renkte değil uzun süren özellikle üst gövde ve yüzde, uzun

dönemde telanjiyektaziler ve deri hipertrofisi oluşmasına yol açan mor renkte flushing ile karakterizedir (aslan yüzü). Bu tümörlerin kemiğe metastaz yapması nadir değildir. Orta barsak karsinoidleri distal duodonum, jejunum, ileum, apendiks, çekum, Meckel divertikülü, proksimal kolon, karaciğer, over ve testiste yer alır. Bu tümörlerin çok miktarda serotonin düşük histamin salgılama potansiyeli vardır. Argentafin pozitif boyanırlar. Kinin, prostglandin ve substance P gibi vazoaktif maddeler salgırlar. Karsinoid sendromun klasik bulguları wheezing, flushing ve diyare en sık orta barsak karsinoidlerinde görülür. Nadiren ACTH salgırlar ve bazen kemiğe metastaz yapabilirler. Arka barsak karsinoidleri distal kolon (transvers ve sol kolon) ve rektumda yer alır. Bu tümörlerin serotonin salgılama potansiyeli daha azdır ve daha az hormonal semptomlara yol açar fakat kemiğe daha sık metastaz yapar. Arka barsak karsinoidleri somatostatin, peptid YY, 5-HTP ve diğer hormonları salgılayabilir.

Makroskopik olarak karsinoid tümörler submukoza yerleşimli sarı nodüllerdir. Serozaya invaze olduklarında kuvvetli bir desmoplastik reaksiyon oluşturarak intestinal bükülme ve obstrüksiyona neden olabilirler. Karsinoidlerin sınıflamasında hala mutabakat sağlanamamıştır. En çok kabul gören görüş, karsinoid tümörlerin bir ucunda az diferansiye küçük hücreli malign tümörlerin yer aldığı spektrumda iyi diferansiye nöroendokrin neoplazmalar olduğudur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre 2000 yılında kabul gören yeni sınıflama tümörün kaynaklandığı yerden başka histolojik özelliğini de göz önünde bulundurmaktadır (Tablo 1) (9). Karsinoid tümörler mukoza ve submukozaya sınırlı olabilir ya da invaziv olup komşu lenf bezleri ve karaciğere metastaz yapabilir. Bu davranış özelliğini ayırmada güvenli bir histolojik kriter yoktur. Kaynaklandığı organ, invazyon derinliği, tümör boyutu, nekroz ve mitoz sayısı agresif davranışla korole olmuştur. Buna göre apendiks ve rektal karsinoidler ileri derecede lokal invazyon yapmış olsa bile uzak metastaz oranı azdır. Buna karşılık özellikle 2 cm'i geçmiş ileal, gastrik ve kolonik karsinoidler sadece muskularis mukozaya invazyon göstermiş olsa bile bölgesel lenf bezi ve karaciğer gibi uzak metastaz oranı %90'ları bulmaktadır. 2 cm'in üzerindeki karsinoidlerin %66'sı ilk tanı konduğunda metastatik hale geçmiştir (9).

Biyokimyasal Özellikler

Nöroendokrin tümörlerin immün histokimyasal belirteçleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Serotonin ve Metabolitleri

Klinik olarak fonksiyone karsinoid tümörler salgıladığı spesifik peptide göre tipik sendromlara yol açar. En fazla tanımlanan peptid serotoninidir. 5-hidroksitriptofandan (5-HTP) sentezlenir ve metabolize olduktan sonra idrarda 5-hidroksiindol asetik asit (5-HIAA) olarak atılır. Özellikle orta barsak karsinoidlerinde idrarda 5-HIAA önemli bir belirteçtir. Son zamanlarda trombositlerde serotonin ve öncül molekülü 5-hidroksitriptofan ölçümünün özellikle az miktarda serotonin salgılayan karsinoidlerin tanısında kullanılmaktadır (10). Ön barsak karsinoidleri az miktarda 5-HTP dekarboksilaz içerdiğinden idrarda 5-HTP, 5-HT ve 5-HIAA atılır.

Kromogranin A

Kromogranin A (CgA) endokrin ve nöroendokrin hücrelerin merkezi büyük yoğun veziküllerinde (large dense core vesicles, LDCV) yer alan diğer peptidlerle beraber depolanan ve aktif olarak salgılanan glikoproteinlerin kromogranin ailesine ait üyesidir. Bu nedenle tanıda histolojik tümör belirteci olarak tedavi sırasında da tümör kitlesini yansıtan takip kriteri olarak kullanılır. CgA, sinaptofizin ile birlikte nöroendokrin diferansiyasyon için genel bir belirteç olarak telakki edilir ve CgA boyanmasının kaybolması daha az diferansiye histolojiyle koroledir. CgA GEP-NET hastalarında kullanılan en yararlı test olarak bilinir.

Sinaptofizin

Sinaptofizin (p38) sinir hücrelerinin küçük sinaptik membranlarında yer alan temel nöronal proteindir. Wiedemann ve arkadaşları normal nöroendokrin hücreler ve tümörlerinde sinaptofizin varlığını göstermişler, Buffa ve arkadaşları da sinaptofizinin normal ve tümörlü dokularda peptid içeren (CgA pozitif) küçük berrak vezikül popülasyonundan immüno kimyasal ve yapısal olarak ayırt edilebildiğini göstermişlerdir. Sinaptofizin pozitif hücreler sinaptik benzeri mikroveziküller (synaptic-like microvesicles, SLMV) olarak adlandırılır. Sinaptofizin nöroendokrin diferansiyasyonu gösteren genel histolojik bir belirteçtir.

Nöron Spesifik Enolaz (NSE)

Nöron spesifik enolaz adını santral nöronlara özgü bir enzimin varlığına dair eski bir gözlemden alır. Daha sonra birçok endokrin hücrede ve periferik otonomik sinirlerde yer aldığı görüldü. Bishop ve arkadaşları gastrointestinal sistem ve pankreasta yer alan

endokrin ve sinir hücrelerinde NSE varlığını gösterdi. Daha sonra önceleri argentafin ile boyanan normal nöroendokrin ve tümör hücrelerinin genel sitozolik belirteci olarak kullanılmaya başlandı.

Ön Barsak (Foregut) Karsinoidleri

Timik Karsinoidler

Timik karsinoidler nadir olup MEN-1 sendromunun komponenti olabilir. Genelde non-fonksiyonedir ve anterior mediastinal kitle olarak prezente olabilir. Kalsifikasyon içerebilir ve superior vena kava sendromuna neden olabilir. Plevra, perikard, büyük damarlar ve çevresel lenf bezlerine invazyon sık görülür. Fonksiyone timik karsinoidler adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılayabilir ve Cushing sendromuna neden olabilir. Bilateral adrenal hiperplazi oluşabilir. Bu tümörlerden diğer salgılanan hormanlar kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) ve 5-HT'dir. Karsinoid sendrom bildirilmemiştir.

Pulmoner Karsinoidler

Pulmoner karsinoidler primer akciğer tümörlerinin %2'sini oluşturur. Proksimal bronş mukozasında yer alan nöroendokrin Kulchitsky hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bronkopulmoner sistem gastrointesinal sistemden sonra karsinoid tümörlerin görüldüğü en sık bölgedir. Akciğerin nöroendokrin tümörleri malignite potansiyeline göre dört gruba ayrılmışlardır: 1) Benign ya da tipik karsinoid; 2) Düşük grad malign ya da atipik karsinoid; 3) Büyük hücreli nöroendokrin karsinom; 4) Küçük hücreli karsinom.

Akciğerin tipik karsinoidleri genellikle 5. dekatta görülür ve kadınlarda daha sıktır. Sigarayla ilişkisizdir. Sık görülen yakınmalar öksürük, hemoptizi, wheezing ve göğüs ağrısıdır. Tıkayıcı lezyonlar sık pnömoniye yol açar. Tümör tarafından ACTH ve GHRH salgılanması sırasıyla Cushing sendromu ve akromegaliye yol açar. Bronşiyal karsinoidlerin prognozu çok iyidir. Tanı için kullanılan yöntemler nispeten nonspesifiktir. Kanama riskine rağmen tanı için bronkoskopik biyopsi kullanılır. Lenf bezi metastazı olmadığı sürece radikal tedavi metodlarından kaçınılmalıdır. Lobektomi, segmentektomi ve bronkotomi ile tümör enükleasyonu tedavi seçenekleri arasındadır. Yavaş büyüyen tümörler olduğundan küratif ve palyatif metastezektomiler denenmelidir. Karsinoid krizi preoperatif olarak uygulanan oktreotid ile önlenabilir. Bazı hastalarda kemoterapi endikasyonu konulduğunda 5-florourasil ve streptozosin ile sisplatin vepesid

kombinasyonları en sık kullanılır. Metastatik pulmoner karsinoidlerde diğer kullanılan ajanlar oktreotid, ¹³¹I-MIBG ve interferon α 'dır. Evrelerine göre atipik karsinoidlerin tipik karsinoidlere göre prognozu daha kötüdür (11).

Gastrik Karsinoidler

Gastrik karsinoidler mide tümörlerinin %1'inden azını teşkil eden tümörlerdir (5,6). Üç tipi tanımlanmıştır: Kronik atrofik gastrit ile ilişkili tip A (CAG-A); Zollinger-Ellison sendromu ile ilişkili ve sporadik gastrik karsinoidler. İlk ikisi hipergastrinemi ile beraber görülür. CAG-A tipi en sık görülür. Tipik hasta altmışlı yaşlarda pernisiyöz anemili, hipokloridri ve hipergastrinemili kadındır. Yüksek gastrin düzeyleri mide mukozasındaki enterokromafin benzeri hücrelerde hiperplaziye yol açarak karsinoid tümörlere neden olabilir. Bu tümörler küçük ve multifokal olup genellikle korpus ve fundusta yer alır (12–14). Bir cm'den küçük tümörler başarılı bir şekilde rezeke edilip endoskopik olarak izlenmiştir (15,16). Zollinger Ellison sendromuyla ilişkili gastrik karsinoidler hemen daima multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN–1) ile birlikte dir. Tedavi ve prognozu CAG-A ile ilişkili karsinoidler gibidir. Sporadik gastrik karsinoidler ise hipergastrinemiyle birlikte görülmezler ve prognozu kötüdür. Soliter olmasının yanında genellikle 1 cm'den büyüktür ve tanı anında metastatiktir. Radikal gastrektomi önerilen tedavi biçimidir.

Pankreatik Nöroendokrin Tümörler (Adacık Hücre Tümörleri)

Gastroenteropankreatik sistemin karsinoid olmayan tümörlerinin çoğu pankreastan kaynaklanır ve pankreatik nöroendokrin tümörler başlığı adı altında incelenir. Histolojik özellikleri diğer organların nöroendokrin tümörlerine benzemesine rağmen büyüme paterni, granül ultrastrüktür özellikleri ve salgıladığı hormonlar sınıflama, metastaz ve prognoz tayini yapmak için yeterli olmamıştır (17). Yıllık görülme sıklığı yaklaşık milyonda 10 olgu olup klinik olarak ortaya çıkan tümör oranı milyonda 3,5-4 olgudur (18). Otopsi serilerinde pankreas detaylı bir şekilde incelendiğinde ise tüm nöroendokrin tümörlerde olduğu gibi insidans %10'a kadar çıkabilmektedir. Pankreatik nöroendokrin tümörler tüm nöroendokrin tümörlerin yarısına yakın bir kısmını teşkil etmesine rağmen pankreas tümörlerinin sadece %1-2'sini oluşturur. Pankreatik nöroendokrin tümörler salgıladığı peptid ile ilişkili klinik sendroma göre tanımlanır. Nonfonksiyone pankreatid polipeptidoma (PPoma) ve gastrinoma en sık malign tümörler, insülinoma ise en sık benign tümördür. Herbir pankreatik tümörün kendine özgü biyolojik özelliğine göre prezantasyonu, tanı değerlendirmeleri ve tedavisi değişir. Ne yazık ki metastatik hale

geçtiğinde cerrahi veya tıbbi girişimler küratif değildir; yalnızca önemli semptomların palyasyonu sağlanır.

Fonksiyonu olmayan pankreatik nöroendokrin tümörler: Bir veya daha çok peptid ya da amin ile boyanabilmesine ve de ölçülebilir serum nöroendokrin belirteç olmasına rağmen klinik semptom vermeyen tümörlerdir. Bu tümörler arasında PPomalar yer alır. PP (pankreatik polipeptid) bu tümörlerde pozitif boyanır ve hastaların serumlarında tespit edilebilir. Ancak herhangi bir klinik semptoma yol açmaz. Ayrıca fonksiyone olmayan pankreatik nöroendokrin tümörler arasında PP düzeyi yüksek olmayanlarla PPomalar arasında biyolojik özellikler ve klinik prezantasyon açısından farklılıklar bulunduğuna dair bir veri yoktur. Bu tümörlerin yaklaşık %75'i PP ile pozitif boyanır ve bu peptidi salgılaması yanında kromogranin A, B, C,  - ve  -HCG subunitesi de salgılayabilir.

Orta Barsak Karsinoidleri

 nce Barsak Karsinoidleri

 nce barsak hem karsinoidlerin (metastatikler dâhil olmak üzere) en sık görüldüğü yer hem de ince barsağın en sık görülen t m r d r.  nce barsak tümörlerinin üçte biri karsinoid tümörler olup tüm karsinoid tümörlerinin %42'si ince barsaktan kaynaklanır. Yıllık insidansı 100 binde 0,28'dir. Hastalar genellikle altıncı ya da yedinci dekatta tümörün submukozal yerleşiminden dolayı bazen yıllar süren mekanik obstrüksiyon ve karın ağrısıyla prezente olur. Tümörlerin serotonin ihtiva eden ve salgılayan intraepitelyal endokrin hücrelerinden kaynaklandığı düşünülür. En sık yer aldığı yer distal ileum olup multisentriktir. Lenf bezi ve karaciğer metastazı sıktır fakat karsinoid sendrom sadece %5–7 hastada görülür (19–20). Metastazlar karaciğer, kemik ve akciğere olur. Apendiks karsinoidlerinin aksine küçük tümörler de metastaz yapabilmektedir. İki cm'e ulaşan tümörlerin hemen hepsi metastaz yapmış olarak tespit edilir. İşve  Kanseri Kayıtları'nın verilerine göre 1960'tan 2000 yılına göre tespit edilen duodenum (n=89) ve jejunum/ileum (n=2437) tümörlerinin 5, 10 ve 15 yıllık sağkalımları duodenum için sırasıyla %60, %46 ve %28; Jejunum/ileum için %56, %36 ve %23'tür (21).

Apendiks Karsinoidleri

Apendiksin en sık görülen tümörü karsinoid tümördür (22) ve subepitelyal endokrin hücrelerden köken alır (23,24). En sık başka nedenlerden dolayı yapılan apendektomi ameliyatları sonrasında % 0,3–0,9 oranında rastlanır (25). Ortanca yaş 4 ila 5. dekattır (6).

Bu yaş ortalamaları genç erişkinlerdeki apendektomi sıklığı ile ilişkili olabilir. Tümörün distal yerleşiminden dolayı %10'unundan azı semptoma yol açar (26). Bununla birlikte diğer bölgelerin karsinoidlerinden daha sık semptoma yol açmaktadır ve bu nedenden dolayı büyüklüğüne göre daha az metastaz görülür. Bunun yanında Mayo Clinic serilerine göre tümör büyüklüğü prognozla ilişkili en önemli faktördür. Kritik tümör büyüklüğü 2 cm'dir. Bu nedenle 2 cm'den büyük tümörlerde ideal tedavi sağ hemikolektomi olmalıdır. Lokal dezmoplazi sağ hemikolektomi için başka bir nedendir. Bunun dışındaki tümörlerde 25 yıllık takiplerde nüks görülmediğinden dolayı basit apendektomi yeterli olmaktadır (27).

Arka Barsak (Hindgut) Karsinoidleri

Kolonik Karsinoidler

Kolon kanserlerinin %1'inden azı karsinoid tümörlerdir (6). Genellikle kanama, ağrı ve obstrüksiyonla prezente olur. 72 hastalık bir çalışmada en sık semptomlar ağrı, iştahsızlık ve kilo kaybı olmuştur (28). Hastalar genellikle 7. dekattadır. En sık lokalizasyon çekumdur. Orta barsak kolonik karsinoidlerin serotonin salgılayan epitelyal endokrin hücrelerden köken aldığı düşünülür ve agresif seyrettiğinden tedavide radikal yaklaşılr. Perforasyon riskinden dolayı fulgrasyondan kaçınmalıdır. Lokal hastalıkta 5 yıllık sağkalım %70 iken, reyonel yayılımı %44, metastatik hastalıkta %20'dir.

Rektal Karsinoidler

Arka barsak karsinoidlerinin en sık görüldüğü organ rektumdur ve rektal kanserlerin %1-2'sini teşkil eder. En sık 6. dekatta görülür (6). Son serilerde oldukça sık görüldüğü bildirilmiştir (29,30). 1992–1999 yıllarını kapsayan bir seride tüm gastrointestinal karsinoid tümörlerin %27'sini oluşturmuştur (31). Diğer karsinoidlerden farklı olarak serotonin salgılamazlar ve yaygın metastaz olmasına rağmen karsinoid sendromuna yol açmazlar. Semptomatik hastalarda rektal kanama, ağrı ve kabızlık görülür (32,33). Submukozal yerleşimli olup endoskopik biyopsiyle hemen hepsi teşhis edilebilir. Metastaz riski açısından tümör boyutu en önemli faktördür. Mayo Clinic'in 25 yıllık tecrübesine dayanarak 1 cm'in altındaki rektal karsinoidlerin hiç metastaz yapmadığı söylenebilir. Ancak rektal karsinoidlerin %5'ini teşkil eden 2 cm'den büyük tümörlerde davranış kötüdür. 1-2 cm'lik tümörlerde ise hasta yaşı ve komorbid durumu göz önüne alınarak tedavide kişisel yaklaşım uygulanmalıdır.

Karsinoid Sendrom

Karsinoid sendromun klinik prezentasyonu tümörün yeri, hormon üretimi ve yaygınlığına bağlı olarak değişir. Orta barsak karsinoidleri genellikle barsak tıkanması ve/veya karın ağrısıyla kendini belli eder. Rektal karsinoidli hastalarda kanama şikayeti olur. Akciğer karsinoidleri rastlantısal olarak tanınır ya da ACTH ve CRH salgılayıp Cushing sendromuna sebebiyet verir. Ön barsak karsinoidleri tarafından salgılanan büyüme hormonu akromegaliye yol açabilir. Ancak karsinoid tümörlerin en karakteristik bulgusu aşağıda belirtilen karsinoid sendromdur.

Karsinoid sendrom karsinoid tümörlerin karaciğere metastaz yaptıktan sonra görülen ve barsak obstrüksiyonu ve karın ağrısından sonra en sık prezantasyon şeklidir. Nadiren orta barsak karsinoidlerinin bir bölümü karaciğere metastaz yapmadan da salgılarını direk sistemik dolaşıma vererek karsinoid sendroma yol açabilir. Karsinoid sendromun en sık bulguları hastaların yaşamları boyunca %80’inde görülebilen “flushing” ve diyaredir. “Flushing” gövdenin üst yarısında birdenbire genellikle sıcaklık hissiyle beraber oluşan koyu kırmızı veya mor renk değişikliğidir. Orta barsak karsinoidlerinde sık görülür ve katekolaminlere bağlı kallikrein salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Pulmoner karsinoidlerde “flushing” bazen saatler hatta günler sürerek yüz venlerinde dilatasyon ve telanjiyektazilere neden olur. Mide karsinoidlerinde kırmızı renkli ve ürtikere benzeyen yamalı tarzda “flushing” oluşur ve antihistaminiklere yanıt verir (34). Diğer bulgular astım, ödem, peptik ülser, sağ kalp kapak hastalıkları, pellagra benzeri deri lezyonları ve artraljidir. Malign karsinoid sendrom terimi yukarıdaki bulgularla beraber karaciğer metastazları varlığı ve idrarda 5-HIAA artışında kullanılır. Bazı hastalarda ise yukarıdaki bulgular görülmeyebilir. Genellikle yaygın karaciğer metastazı olan olgularda klasik bulgular görülmektedir. Bazı hastalarda ise yaygın karaciğer metastazına rağmen semptom yoktur. Over ve bronş karsinoidleri karaciğer metastazı yapmadan da karsinoid sendroma yol açabilir. İnce barsak ve proksimal kolon karsinoidleri en sık karsinoid sendroma yol açarken bronşiyal karsinoidlerde daha az, rektal karsinoidlerde ise hiç görülmez (32,33,35). Semptomların nonspesifik olması veya hiç olmaması nedeniyle tümör tanısı genellikle 2-3 yıl sonra konur (36).

Tanı

Karsinoid tümörün tanısı karsinoid sendrom semptomatolojisi veya karın ağrısı gibi diğer bir semptomun varlığına dayanır. Bununla beraber bir çalışmada operasyon sırasında karsinoid tümör saptanan hastaların %60’ında semptom yoktu (37). Histopatolojik tanı

kromogranin A (CgA), sinaptofizin ve nöron spesifik enolaz (NSE) gibi antikorlar yardımıyla immünohistokimyasal olarak konur. Karsinoid sendrom varlığında tanı idrarda 5-HIAA ölçümü ile konabilir. 5-HIAA'ın 15-60 mg/24 saat bulunması orta barsak karsinoidleri için %60-73 özgül, %100 özgündür. En özgül test plazma CgA seviyesi olmakla birlikte diğer nöroendokrin tümörlerde de yükseldiğinden özgünlüğü düşüktür. Ön barsak karsinoidleri L-amino asit dekarboksilaz enzimi içermediğinden idrarda az miktar yükselmiş veya normal 5-HIAA ile atipik bir karsinoid sendroma yol açabilir. Bu tümörlerde idrarda 5-HTP veya 5-HT ölçülmesiyle tanı konabilir. Hastalar bu testi yaptırmadan önce muz, avakado, ananas, ceviz, çikolata ve kahve yememeli, klorpromazin, salisilatlar ve L-dopa almamalıdır.

Lokalizasyon

Tanı konulduktan sonra optimal tedavi için tümörün lokalizasyonu gerekir. Akciğer karsinoidleri %80 oranında akciğerin santral veya 1/3 orta bronş sisteminden kaynaklanır. Akciğer röntgeni, bilgisayarlı tomografi veya bronkoskopi bu tümörleri tespit edebilir (38). Düz grafilerde genellikle yuvarlak çentikli veya oval kitle şeklinde görülürler. Küçük tümörler ise en iyi tomografiyle tespit edilir. Bronşiyal lümen içerisinde ekstraluminal komponenti görülebilir. Periferik tümörlerde lezyon genellikle düzgün veya lobüle kontürlüdür. MR görüntüleme pulmoner karsinoid şüphelenilip BT ile görüntülenemeyen olgularda istenmelidir.

Orta barsak karsinoidleri küçük tümörler olduğundan baryum grafisi, BT veya MR ile tespit edilemezse anjiyografi veya somatostatin reseptör sintigrafisi (SRS) ile tanı konabilir. Karaciğer metastazları ve barsak obstrüksiyonu gibi sekonder özellikler primer tümörden daha sık tespit edilir. Karaciğer metastazları BT veya MR ile görüntülenir. Pozitron emisyon tomografisi ¹¹C-5-HTP kullanılarak yüksek özgüllükle primer veya sekonder tümörleri tespit edebilir (39,40). Ekokardiyografi karsinoid kalp hastalığının kötü prognozundan dolayı karsinoid sendromu olan tüm olgularda istenmelidir. Arka barsak karsinoidleri genellikle endoskopiyle tespit edilir. Soliter, sarıya çalan submukozal lezyonlardır. Endoskopik ultrason tüm duvar kalınlığını tutan (T3) ya da etraf dokuya invaze (T4) tümörü gösterebilir. Son yıllarda SRS ya da diğer adıyla oktreoskan veya iyotlu meta-iodobenzilguanidin (¹²³I-MIBG) tümörün lokalizasyonu ve evrelemesi için kullanılmaktadır. ¹¹¹In-oktreotid, ¹¹¹In-lanreotid ve yeni bir tagnesyum-99m (^{99m}Tc) analogu olan P829 farklı afiniteyle bağlandığı 5 ayrı somatostatin reseptörü tespit edilmiştir (41). Oktreotid sintigrafisi en sık oktreotid tedavisinin yararını öngörmede

kullanılır. Eğer tarama pozitif ise tedavi büyük bir olasılıkla yararlı olur. Peroperatuar tümör lokalizasyonu için de kullanılır. ¹²³I-MIBG ile görüntüleme ¹²³I-MIBG tedavisinin yararını öngörmede de kullanılır. Karsinoid tümörlerde ¹²³I-MIBG ile pozitiflik oranı %50-75 iken ¹¹¹In-oktreotid ile %67-96'dır. ¹²³I-MIBG sintigrafisi daha yaygın olup sempatoadrenal tümörler ve paragangliomalar için daha özgüldür. ¹¹¹In-oktreotid sintigrafisi ise nöroendokrin tümörleri tespit etmede daha özgüldür.

Karsinoid Tümörlerin Tedavisi

Karsinoid tümörlerde ana hedef tümör küçültmek ve semptomatik kontroldür. Tümör lokalize ise kapsamı boyutuna göre değişen cerrahi tedavi ilk seçenektir. Hayat tarzı değişikliği, beslenme düzenlemesi, karsinoid sendroma yönelik tedaviler hastalık kontrolüne yönelik girişimlerdir. Benign olgularda tümör semptomları fizik ve emosyonel stresten, alkolden, baharatlı gıdalardan ve bazı ilaçlardan kaçınmakla kontrol altında tutulabilir. Serotonin fazlalığına bağlı pellagra oluşumunu engellemek için niasin takviyesi gerekir. Karsinoid kalp hastalığına bağlı kalp yetmezliği tedavisinde anjiyotensin reseptör antagonistleri ve diüretikler kullanılır. Diyare genellikle loperamid ya da difenoksilata yanıt verir. Bu ilaçların yan etkileri karsinoid sendromun kontrolünü sağlamada önemli bir kısıtlayıcı faktördür. Bu nedenle somatostatin analogu olan oktreotid gibi yeni ilaçlar geliştirilmiştir.

Cerrahi Palyasyon

Barsak tıkanması şüphelenilen hastalarda yaygın hastalık olsa dahi tıkanıklık giderilmelidir. Karaciğer metastazları seçilmiş hastalarda hayatı tehdit etmeyecek şekilde rezeke edilmelidir (42–44). Karaciğer rezeksiyonu birçok seride 5 yıllık sağkalımı artırmış olup uygun hastalarda küratif ya da metastatik hastada debulking amacıyla önerilir (45). Hepatik arter embolizasyonu karaciğer hastalığı için bir başka seçenektir. Bir Fransız çalışmasında karaciğer transplantasyonu %69 5 yıllık sağkalım avantajı sağlamıştır (46). Mezenter iskemisi düşünülen olgular çabuk tanınmalı ve etkilenen barsak segmenti rezeke edilmelidir.

Somatostatin Analogları

Somatostatin analogları G proteinlerine bağlı hücresel ve transmembran somatostatin reseptörleriyle etkileşirler. Şimdiye kadar 5 subtipi tanımlanmıştır. Subtip 2,3 ve 5 en önemlilerinden olup somatostatin analogları etkisini primer olarak subtip 2'ye

bağlanarak gösterir (45). Aktivasyon sonucunda hem büyüme faktörleri üretimi inhibe olur hem de antiproliferatif etkiler görülür (48-51). Yüksek doz tedaviyle (günlük 3 mg oktreotid veya 12 mg lanreotid) reseptör subtip 3 aktive olarak fosfotirozin fosfataza bağlı apoptoz oluşur (52).

Oktreotid, lanreotid ve vapreotidten sonra en sık kullanılan ilaçtır. Bu ilaçların subkutan kullanımı çoğu hastada semptom kontrolü sağlar. Hızlı etkili formunun önerilen dozu günde 2 ila 3 defa 100 µg'dır. Bu doz 3 ila 7 gün içinde yukarı doğru semptomlara göre günde 3000 µg'a kadar titre edilebilir. Uzun dönemde tolerans en önemli sıkıntıdır. Yavaş salınımlı, uzun etkili oktreotid formülasyonu hastaların daha kaliteli bir yaşam sürmesi ve enjeksiyon sayısını azaltmak adına ayda bir kez (lanreotid için 15 günde bir) 20 ve 30 mg'lık (60 mg'a kadar) dozlar halinde uygulanabilir. Hızlı etkili formülasyonu ile uzun etkili formülasyon maksimal semptom kontrolü sağlamak için an az 2 hafta birlikte kullanılmalıdır. Tedavi hayat boyu ya da katlanamayan yan etkiler çıkıncaya kadar devam edilmelidir. Somatostatin analogları %88 oranda semptom kontrolü, %72 oranında da idrar 5-HIAA seviyesini azaltabilir (53).

Kemoterapi

Metastatik karsinoid tümörler indolan tümörler olduğundan genel olarak kemoteropötik ajanlara iyi yanıt vermez. Klasik orta barsak karsinoidleri kemoterapiye hiç cevap vermez. Ön barsak karsinoidleri diğerlerine göre daha malign seyrettiğinden sitotoksik tedavi denenir. İlaç kombinasyonlarından streptozotosin, 5-florourasil, doksorubisin; sisplatin, etoposid; ve dakarbazin, 5-florourasil kullanılmaktadır (54-56). Somatostatin analogları bu rejimlerle kombine edilebilir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma grubumuz İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne 1995–2006 yılları arasında izlenen 86 GEP-NET tanısı konmuş hastalardan (40 erkek, 46 kadın) oluştu. Bu hastaların klinik ve patolojik özellikleri retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri (yaş ve cinsiyet), kullanılan tanı yöntemleri (oktreetid sintigrafisi, tomografi), metabolik aktiviteleri (idrarda 5-HIAA atılımı, serum kromogranin A, NSE ve gastrin seviyeleri), patolojik özellikleri, metastaz özellikleri, operasyon tipi, uygulanan tedaviler (medikal ve cerrahi) ve sağkalım süreleri kaydedildi.

Tümörlerin makroskopik ve mikroskopik patolojik özellikleri İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilimdalı'nın patoloji raporlarına (n=73) ve dış merkez kaynaklı raporlara (n=5) dayanılarak kaydedildi. Mevcut 86 olgunun 78'inin (%90,7) patoloji raporuna ulaşılırken 8 (%9,3) olgunun patoloji raporuna ulaşamadı. Patoloji raporlarında 2000 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün benimsediği terimler olan nöroendokrin tümör, nöroendokrin diferansiyasyon gösteren adenokarsinom, iyi diferansiye nöroendokrin karsinom, orta derecede diferansiye nöroendokrin karsinom, az diferansiye nöroendokrin karsinom, mikst nöroendokrin karsinom ve karsinoid terimleri geçen tüm olgular çalışmaya alındı. Eksik bazı parametrelerin tekrar gözden geçirilmesi amacıyla ulaşılabilen formalin ile fikse edilmiş parafin bloklardan nöroendokrin tümör belirteçleri (kromogranin, sinaptofizin, NSE) tekrar boyandı ve sonuçları kaydedildi. İncelenen patolojik özellikler tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, invazyon derinliği, çıkarılan lenf nodu sayısı ve tutulan lenf nodu sayısı, cerrahi sınır durumu, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı Ki-67, mitoz sayısı, nekroz varlığı, yayılım tipi, sinaptofizin, kromogranin ve NSE yaygınlığı ve yoğunluğu olarak belirlendi. Tümörler lokalizasyona göre sınıflandırılırken, patoloji Dünya Sağlık Örgütü'nün son sınıflama kriterleri kullanılarak, evreleri ise lokal hastalık, rejyonel hastalık ve metastatik hastalık olarak yapıldı.

Veriler Windows için hazırlanan Unistat 5.1.03 programı ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Zamana göre sağkalım analizleri Kaplan Meier testi, sağkalım arasındaki farklar log-rank testi ile hesaplandı. Prognostik faktörlerin sağkalım üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla COX regresyon analizi yapıldı. $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Tüm p değerleri iki uçlu olarak hesaplandı.

BULGULAR

Demografik özellikler

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlü tüm hastaların (n=86) tanı anında ortalama yaşı 52 ± 14 (21–78) idi. Hastaların %54,5’u kadın (n=46), %46,5’u erkekti (n=40) (tablo 3). Erkek: kadın oranı 0,87’ydi. Kadın hastaların ortalama yaşı $50,6\pm14$ (21–78), erkek hastaların ortalama yaşı $53,7\pm14$ (23-74) idi. Olgular embriyolojik kökene göre ayrıldığında, yaş ortalamaları arasında istatistiksel fark bulunmadı. Lokalizasyona göre ortanca yaşlar midede, 56 (23–70); apendikte, 35 (21–76); pankreasta, 41 (22–71); kolonda 54 (25–71); rektumda 61 (38–71); incebarsakta 49 (33–78); ve primeri bilinmeyen karaciğer nöroendokrin karsinom metastazında 46 (28–74) olarak bulundu.

Klinik özellikler

Klinik özellikler tablo 3’de verilmiştir. Olgular embriyolojik kökene göre değerlendirildiğinde ön barsak tümörleri 33 olgu (%42,9); orta barsak tümörleri 20 olgu (%26); ve arka barsak tümörleri 24 olgu (%31,2) olarak bulunmuştur (şekil 1). En sık görülen lokalizasyon mide (%24,4) ve kolon (%22,1) olarak bulundu (şekil 2). Cinsiyet açısından bakıldığında orta barsak (apendiks, %87,5; incebarsak, %75) tümörlerinde özellikle arka barsak tümörlerine göre bariz kadın üstünlüğü görüldü ($p=0,016$). Rektum tümörlerinde ise erkek üstünlüğü mevcuttu (%72,7; $p=0,05$). En sık bildirilen patoloji %37,2 ile “az diferansiye nöroendokrin karsinom” idi (şekil 3). Bu hastaların çoğunluğunu 14 hasta ile kolonun nöroendokrin tümörü temsil ediyordu (%16,3). Bir başka deyişle, kolon tümörleri arasında en sık “az diferansiye nöroendokrin karsinom” rapor edildi (%73,7).

Hastalar evrelere göre değerlendirildiğinde en sık görülen evre %40,6 ile “metastatik evre” idi. Yüzde 35,1 “lokal hastalık”, %24,3 oranında da “bölgesel hastalık” tespit edildi. Yüzde 88 hastada evrelendirme yapılabilirdi. Yüzde 46,5 hastada metastaz tespit edilmezken, %30,2 hastada organ metastazı, %5,8 hastada da yumuşak doku metastazı tespit edildi. Lokalizasyona göre evre değerlendirildiğinde midede lokal ve bölgesel hastalık %33,3 ile eşit oranda, metastatik hastalık ise %28,6 oranında görüldü (tablo 4). Apendiks hastalarının çoğu lokal hastalık olarak başvurdu (%62,5). Pankreasın nöroendokrin tümörlerinde lokal ve metastatik hastalık eşit orandaydı (%44,4). Bu tümörde bölgesel hastalık tespit edilmedi. Kolonda hastalar, %36,8 oranında lokal hastalık ile başvururken, rektumda, %36,4 ile bölgesel hastalık bulundu. İncebarsak hastaları ise %50

oranında metastatik hastalık olarak polikliniğimize sevk edildi. Evresi çeşitli nedenlerle tespit edilemeyen hastaların büyük çoğunluğunu %27,3 ile rektum hastaları oluştuyordu. Operasyon tipi açısından incelendiğinde hastaların %50'sinde R0 rezeksiyonun uygulandığı görüldü. Cerrahi sınır negatifliği sağlanan en büyük tümör grubu tek olgu olan ampulla vateri tümörü dışlandığında %76,2 ile mide ve %57,9 ile kolonun nöroendokrin tümörleriydi. Tüm tümör gruplarında lenfadenektomi yapılan hasta oranı %64'tü. Kolon ve midenin nöroendokrin tümörlerinde lenfadenektomi oranları en yüksek orandaydı (sırasıyla %89,5 ve %85,7).

Tümör Özellikleri

Tüm hastalar değerlendirildiğinde hastaların %16,4'ünde tümör çapı 1cm'den küçük, %8,2'sinde 1-2cm, %75,4'ünde ise 2cm'den büyük bulunmuştur. Lokalizasyona göre değerlendirildiğinde kolon ve rektum tümörlerinin tamamı 2cm'den büyüktü (tablo 5). 1cm'den küçük olarak tespit edilebilen en sık tümör ise apendiks (%75) ve mide (%22,2) idi. Patolojik sınıflamaya göre tümör çapları karşılaştırıldığında az diferansiye nöroendokrin karsinomlarla mikst nöroendokrin karsinomlar anlamlı bir şekilde 2 cm'den büyük bulundu ($p=0,0001$)(tablo 6). Embriyolojik kökene göre çaplar karşılaştırıldığında ise ön barsak ve arka barsak tümörlerinin ortalaması (sırasıyla $5,77\pm4,01$ cm, $6,72\pm3,38$ cm) anlamlı olarak orta barsak tümörlerinin ortalamasından ($2,86\pm2,8$ cm) farklı bulundu ($p=0,016$). Arka barsak tümörlerinde Ki-67 oranları ön ve orta barsak tümörlerine göre anlamlı olarak üstündü ($p=0,03$). Nekroz varlığına bakıldığında yine arka barsak tümörlerinde bariz üstünlük tespit edildi ($p=0,048$). Mitoz sayısı da arka barsak tümörlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazlaydı ($p=0,007$) (tablo 7). Embriyolojik kökene göre diğer patolojik parametreler açısından fark gözlemlenmedi. Tümör çapının evreyle ilişkisi incelendiğinde anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,163$) (tablo 8)

Sağkalım

Tüm olgularda medyan takip süresi 22 aydı. Embriyolojik kökene göre genel sağkalım arasında bir fark tespit edilmedi (log-rank testi, $p=0,181$) Medyan genel sağkalım 139 ay olarak bulundu (şekil 4). Genel sağkalımda cinsiyete göre bir fark saptanmadı ($p=0,55$). Genel sağkalımı etkilediği düşünülen parametreler tek değişkenli (univariate) analizle incelendiğinde çıkarılan lenf sayısı ($p=0,008$), çok odaklı ($p=0,034$) metastaz ($p=0,022$) ve evre ($p=0,036$) ile anlamlı ilişki saptanırken çok değişkenli analizde bu

parametreler açısından bağımsız bir değişken tespit edilememiştir. Patolojisinde çok odaklılık tespit edilen hastalarda medyan sağkalım 45 ay iken çok odaklılık tespit edilmeyen hastalarda 139 ay olarak hesaplanmıştır. Lenfadenektomi yapılan hastalarda medyan sağkalım 139 ay iken lenfadenektomi yapılmayan hastalarda 99 ay bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel anlamlılığa erişmemiştir (log-rank test $p=0,5$). İyi diferansiye 15 nöroendokrin tümörde takip boyunca ölüm olayına rastlanmazken, orta derecede diferansiye 4 olguda 1 ölüm (%25), az diferansiye 8 olguda da 4 ölüm olayı gerçekleşmiştir (%50) ($p<0,0001$).

Tedavi

Tedavi seçimine göre hastaların dağılımı tablo 9'da görülmektedir. Tedavi seçiminde rol oynayan en önemli özellikler tümör çapı ($p=0,0001$) ve patoloji ($p=0,041$) olmuştur. Tümör çapı 2 cm'den büyük 40 hastanın 25'inde (%62,5) yalnız kemoterapi tercih edilmiştir (tablo 10). Az diferansiye nöroendokrin karsinomlu 24 hastanın 17'si (%70,8), mikst nöroendokrin karsinomlu 11 hastanın 9'u (%81,8) yalnız kemoterapi ile tedavi edilmiştir (tablo 11). Kemoterapi ve immunoterapi uyguladığımız 3 hastanın 2'si az diferansiye nöroendokrin karsinom biri ise mikst nöroendokrin karsinomdu. Yalnız oktreotid ile tedavi ettiğimiz hasta sayısı 6 olup, 4 hasta iyi diferansiye nöroendokrin karsinom, birer hasta da iyi diferansiye nöroendokrin tümör ve az diferansiye nöroendokrin karsinom grubuna dahil oldu. Tümör lokalizasyonuna ve embriyolojik kökene göre tedavi seçimi arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadı ($p=0,127$ ve $p=0,108$).

TARTIŞMA

Nöroendokrin tümörler nadir tümörler olup en sık gastrointestinal sistemden kaynaklanır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 100,000'de 1–2 olgu görülürken Avrupa'daki otopsi serilerinde 100,000'de 8,4 olguya yakın insidans bildirilmiştir (57,58). Bizim kliniğimize gönderilen olgu sayısı yılda ortalama 8,6 olarak gerçekleşmiştir. Bu rakam Van Gompel ve arkadaşlarının bildirdiği 75 olguluk seride ortalama 9 olgu sayısı ile benzerlik göstermektedir (59). Tüm olgularda erkek: kadın oranımız 0,87 olarak bulunmuş olup ABD'de 13,715 olguluk karsinoid tümör analizinde, 1992–1999 yılları arasında rapor edilen 0,86 rakamıyla oldukça benzerdir (31). Ülkemizde henüz gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlere ait insidans veya prevalans çalışması olmadığından herhangi bir rakam belirtmek mümkün olmadı.

Maggard ve arkadaşlarının 11,427 olguluk analizinde en sık yerleşim yeri %44,7 ile incebarsaktı. Diğer sık yerleşim yerleri rektum (%19,6), apendiks (%16,7), kolon (%10,6) ve mide (%7,2) idi (7). Bizim olgularımızda en sık yerleşim yeri mide (%24,4) olarak bulundu (tablo 1). Ancak bu sıklık değerinin çalışmanın yapıldığı sağlık kuruluşu ve bölümüne göre değişeceği açıktır.

Mide ve apendiks tümörlerinde pankreas, kolon ve rektuma göre daha fazla lokorejyonel hastalık görülmüştür (sırasıyla %66,6 ve %75'e %44, %47 ve %45). İncebarsak tümörlerinde ise lokal hastalıkla metastatik hastalık eşit oranda bulunmuştur. Bu değerler Quaadvlieg ve arkadaşlarının bildirdiği 2391 hastalık serideki oranlarla rektum dışında benzerlik göstermektedir (60). Bu seride bizim olgularımızın aksine rektumun nöroendokrin tümörleri %88 oranında lokorejyonel evrede teşhis edilmiştir. Bizim serimizde 3 rektum olgusunda (%27,3) evrelendirme yapılmamış olup değerlendirmeye alınmamıştır. Bununla beraber hasta sayımızın az olması ve hastalarımızın semptomların ortaya çıkmasından itibaren doktora geç başvurması varsayımı, rektum tümörlerinde metastatik hastalık oranlarımızın yüksek olmasının nedenini açıklayabilir (%27,3). Pankreas ve kolorektal tümörlerde en yüksek metastaz oranlarına sahip olduğu görülmüş ve literatürle uyumlu bulunmuştur (61). Modlin ve arkadaşlarının incelediği 13715 karsinoid tümörlü seride 1973–91 yılları arasında gastrointestinal sisteme ait metastaz oranı %25,7 iken, 1992–99 yılları arasında bu oran %15,5'a gerilemiştir. Bizim serimizdeki oran %34,9 olarak bulunmuş olup bunun çeşitli nedenleri olabilir. En önemli nedeni çalışmanın yapıldığı yerin medikal onkoloji polikliniği olmasıdır. Bize sevkedilen

olguların büyük bir bölümünü operasyonu tamamlanıp lokorejyonel hastalık tespit edilerek adjuvan tedavi alabilecek ya da metastatik olgular oluşturmuştur. Dolayısıyla cerrahi kliniğine lokal hastalık olarak başvurmuş hastaların büyük bir bölümü değerlendirme dışı kalmıştır. Bir başka neden mikst nöroendokrin tümörleri de değerlendirmeye almış olmamızdır. Bu grupta metastaz oranı %50 olarak bulunmuştur. Patolojik sınıflamaya göre tümör çapları karşılaştırıldığında az diferansiye nöroendokrin karsinomlarla mikst nöroendokrin karsinomların çapları istatistiksel olarak diğer gruplardan yüksekti ($p=0,0001$). Literatürde çap ile metastaz arasında korelasyon bildirilmesine rağmen (62) bizim olgularımızda anlamlı fark saptanmadı ($p=0,163$) (tablo 8).

Diğer bildirilen raporlara uygun olarak olgularımızın %75,6'sına cerrahi işlem uygulanmış olup %50 olguda cerrahi sınır negatifliği sağlanmıştır (6,7). %17,9 olguda multifokal hastalık tespit edilmiş ve literatürle son derece uyumlu bulunmuştur. Habal ve arkadaşlarının bildirdiği ortalama multifokal hastalık sıklığı %17'dir (63). Diğer çalışmalarda tümör boyutu, lenf bezi ve karaciğer metastazı 5 yıllık sağkalımı etkileyen bağımsız faktörler olmasına karşın bizim grubumuzda sadece tek değişkenli analizde çıkarılan lenf sayısı, multifokal hastalık ve metastaz ile anlamlı bulunmuş, çok değişkenli analizde bağımsız bir risk faktörü bulunamamıştır. Bunun nedeni hasta sayımızın azlığı ve lokalizasyon açısından heterojen bir tümör grubuna sahip olmamız olabilir. Beş yıllık takip süresine sahip 15 olguda gerçekleşen 8 ölüm sadece tümör çapı 2 cm'in üzerinde olan olgularımızda gerçekleşmiştir. Ancak p değeri muhtemelen olgu sayısının az olmasından dolayı anlamlılığa erişmemiştir ($p=0,122$).

Geleneksel olarak gastrointestinal tümörler Williams ve Sandler tarafından embriyolojik kökenine göre (ön barsak, orta barsak ve arka barsak) sınıflandırılmıştır (64). Biz de hem bu geleneğe uygun olarak hem de olgu sayımızın az olmasından dolayı patolojik parametreleri bu üç gruba göre karşılaştırdık. Buna göre arka barsak tümörlerinde Ki-67, mitoz ve nekroz oranları ön ve orta barsak tümörlerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Ki-67 tümör proliferasyonunu gösterdiğinden mitoz ve nekroz ile korelasyon göstermesi beklenir. Düşük Ki-67 ekspresyonu yavaş tümör büyümesini gösterdiğinden iyi prognozun belirtici, yüksek Ki-67 ekspresyonu ise hızlı tümör büyümesinden dolayı kötü prognozün göstergesidir (65). Bizim çalışmamızda Dünya Sağlık Örgütü'nün nöroendokrin tümörler için önerdiği sınıflamada kullanılan Ki-67 ve anjiyoinvazyon varlığına göre sağkalım karşılaştırılmış, ancak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tümörün kaynaklandığı organ genellikle karsinoid epidemiyolojisinde sağkalımı belirleyen önemli bir faktör olup apendikte (5) en iyi sağkalımlar elde edilirken, orta barsak ve arka barsak tümörlerinde en kötü sonuçlar elde edilmiştir (66). Von Gompel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 5 yıllık hastalıksız sağkalım ön barsak, orta barsak ve arka barsak karsinoidlerinde sırasıyla %50, %55 ve %90 olarak bildirilmiştir ($p<0,022$) (59) Aynı şekilde Modlin ve arkadaşlarının “Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)” 13,715 karsinoid tümürlü veritabanındaki sonuçları da benzer rakamlardır (ön barsak, orta barsak ve arka barsak karsinoidlerinde sırasıyla, %56,2, %60,8 ve %88,3) (31). Bizim olgularımızda embriyolojik kökene göre ayırım yapıldığında sağkalım farkı görülmemiş ancak lokalizasyona göre anlamlı sağkalım farkı elde edilmiştir ($p=0,001$) (şekil 5). Örneğin kolorektal kaynaklı nöroendokrin tümörü olan olgularımızda 14 takipli hastanın 5’inde (4 kolon, 1 rektum) (%36) ölüm gerçekleşmiştir. Ölüm gerçekleşen kolon tümürlü 4 hastanın tamamı az diferansiye nöroendokrin karsinom, 1 rektum tümörü ise az diferansiye nöroendokrin tümörüydü. Aynı şekilde, çapın sağkalım açısından bağımsız bir risk faktörü olmadığı bilinmesine rağmen metastazla doğru orantılı olduğu gözönünde bulundurulacak olursa, kolorektal tümör çaplarının tamamının 2 cm’den büyük olması (tablo 5) sağkalıma negatif katkıda bulunmasını açıklayabilir.

Atasoy ve arkadaşlarının 50 hastalık kolonun nöroendokrin diferansiyasyon gösteren tümörlerinde yaptığı çalışmada tümörde kromogranin A pozitifliğinin prognozla yakın ilişkisi saptandı (67). Bizim hastalarımızda böyle bir ilişki saptanmazken ($p=0,65$) nöroendokrin tümörlerin spesifik belirteçleri olan sinaptofizin ve NSE ile de bir ilişki saptanmadı.

Nöroendokrin tümörlerin tedavisinde birçok yöntem denenmiştir. Ancak bu tedavi seçeneklerinin hangi kriterlere göre seçileceği prospektif randomize çalışmaların olmayışından dolayı bilinmemektedir. Hormon salgılayan fonksiyone endokrin tümörler (insülinoma, gastrinoma) primer olarak cerrahi ile tedavi edilirken, metastatik olgularda da cerrahiden yararlanılır. Cerrahi sonrası adjuvan tedavinin yeri yoktur. Yüksek hormon salgılanmasından dolayı oluşan semptom palyasyonu için de oktreotid etkili bir tedavidir. Metastatik fonksiyone olmayan tümörlerin tedavisinde de birçok seçenek vardır. Az diferansiye nöroendokrin karsinomlar küçük hücreli karsinomlar gibi davranış gösterdiğinden kemoterapi seçeneği olarak sisplatin etoposid kombinasyonu tercih edilir. Son 10 yıl içerisinde bizim tercih ettiğimiz yöntemlere bakacak olursak 67 takipli hastada kullandığımız tedaviler tablo 9’da görülmektedir. En sık kullandığımız seçenek %50,7 ile yalnız kemoterapi olmuştur. İkinci sıklıkta ise kemoterapi/oktreotid kombinasyonudur.

Kemoterapi seçeneğinin başlıca endikasyonları mikst nöroendokrin tümörler ve az diferansiye nöroendokrin tümörlerdi. Bu tümörlerin neredeyse tamamı 2 cm'nin üzerindeydi (%92,6).

SONUÇ

Sonuç olarak retrospektif olarak incelediğimiz 86 gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör Türkiye’de bu alanda yapılan ilk çalışma olmuş ve ilginç sonuçlar elde edilmiştir. Epidemiyolojik bir çalışma olmadığı için elde edilen demografik değerler yanıltıcı olabilir. Ancak literatürle oldukça uyumlu bulunmuştur. Arka barsak tümörlerinde Ki-67, mitoz ve nekroz oranları ön ve orta barsak tümörlerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Mide ve apendiks tümörlerinde pankreas, kolon ve rektuma göre daha fazla lokorejyonel hastalık görülmüştür. Çok değişkenli analizde sağkalımı etkileyen bağımsız bir değişken bulunmamıştır.

ÖZET

Nöroendokrin tümörler vücutta nöroendokrin hücrelerden kaynaklanır ve karsinoid tümörlerden küçük hücreli karsinomlara kadar geniş bir spektrumda incelenir. Dünya Sağlık Örgütü'nün bu tümörlerin prognozunu belirlemede kullandığı klinik ve histolojik özellikler olmasına rağmen kişisel bazda bir geçerlilik sağlanamamıştır. Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji polikliniğine 1995–2006 yılları arasında başvuran gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerin (n=86) klinik, patolojik ve prognostik özellikleri incelendi. Hastaların ortalama yaşı 52 ± 14 , erkek: kadın oranı 0,87 idi. En sık görülen lokalizasyon mideydi. Ortak barsak tümörlerinde arka barsak tümörlerine göre bariz kadın üstünlüğü mevcuttu ($p=0,016$). En sık görülen evre %34,9 ile metastatik evreydi. Az diferansiye nöroendokrin tümörlerle mikst nöroendokrin karsinomlar anlamlı bir şekilde 2 cm'den büyük bulundu ($p=0,0001$). Ortanca sağkalım 139 ay bulunurken en sık ölüm kolorektal tümörlerde görüldü (%36). Genel sağkalımı etkileyebilecek parametreler arasında tek değişkenli analizde çıkarılan lenf bezi sayısı ($p=0,008$), çok odaklılık ($p=0,034$), metastaz varlığı ($p=0,022$) ve evre ($p=0,034$) ile prognoz arasında anlamlı fark saptanırken çok değişkenli analizde bağımsız bir değişken tespit edilmedi. Arka barsak tümörlerinde Ki-67, mitoz ve nekroz açısından bariz üstünlük saptandı ($p\leq 0,05$). Sonuç olarak, ülkemizde yapılan bu retrospektif çalışmada gastroenteropankreatik tümörlerin klinik, patolojik ve prognostik özellikleri dünya literatürü ile oldukça uyumlu bulunmuştur.

SUMMARY

Neuroendocrine tumors originate from neuroendocrine cells throughout the body and are studied in a spectrum from carcinoid tumors to small cell carcinomas. There has been no validation in terms of prognosis of an individual patient although there are clinical and histological characteristics proposed by the World Health Organization. In the present study, we studied clinical and pathological features and prognosis of patients with gastroenteropancreatic tumors (n=86) presented to Istanbul University, Cerrahpasa Medical Faculty, Medical Oncology out-patient clinic between 1995 and 2006. The mean age of patients was 52 ± 14 and male: female ratio 0,87. The most common location was stomach. A marked female predominance was noted in midgut tumors compared to hindgut tumors ($p=0,016$). The most common stage was metastatic stage (34,9%). Poorly differentiated and mixed neuroendocrine tumors were significantly more than 2 cm compared to other histologic types ($p=0,0001$). While the most deadly localization was colorectum (36% of all deaths) the median overall survival was 139 months. Univariate analysis showed that number of lymph nodes removed ($p=0,008$), multiplicity of the tumor ($p=0,034$), metastasis ($p=0,022$) and stage at presentation ($p=0,034$) were correlated with survival. Multivariate analysis did not reveal any independent factor to predict survival. There was a marked difference in Ki-67, mitosis, and necrosis scores in hindgut tumors ($p\leq 0,05$). In conclusion, clinical, pathological and prognostic features of gastroenteropancreatic tumors studied retrospectively in our clinic revealed similar results which correlated with the world literature.

Tablo 1. Gastroenteropankreatik (GEP) Sistemin Endokrin Tümörlerinin Sınıflaması

Histolojik Kategoriler			
Grup	WHO Sınıflaması		Sinonim
1a	İyi diferansiye nöroendokrin tümör		Karsinoid
1b	İyi diferansiye nöroendokrin karsinom		Malign Karsinoid
2	Az diferansiye nöroendokrin karsinom		Aynı
Prognozu Belirlemede Kullanılan Klinik ve Patolojik Parametreler			
Klinikopatolojik özellikler	Benign	Belirsiz	Malign
Tümör boyutu (cm)	< 2	> 2	> 2
Lokal yayılım	Hayır	Evet	Evet
Vasküler invazyon	Hayır	Evet	Evet
Nükleer atipi	Hayır	Evet	Evet
Doku invazyonu	Hayır	Hayır	Evet
Metastaz	Hayır	Hayır	Evet
Capella C ve Rindi G ^{9,12}			

Tablo 2. Nöroendokrin Tümörlerin İmmünohistokimyasal Belirteçleri

Belirteç	Özellik
Sitokeratin	Tüm karsinomlarda bulunur
Nöron Spesifik Enolaz	Sitoplazmik glikolitik enzim, nöroendokrin belirteç
Sinaptofizin	Presinaptik membran vezikül glikoproteini, normal ve neoplastik nöroendokrin hücrelerde bulunur
Kromogranin A	Asidik protein, nöroendokrin dokunun genel belirteci
CD56	Nöral adezyon molekülü

Tablo 3. Tüm Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Kadın	46	53,5
Erkek	40	46,5
Tümör Lokalizasyonu		
Mide	21	24,4
Apendiks	8	9,3
Pankreas	9	10,5
Kolon	19	22,1
Rektum	11	12,8
İncebarsak	8	9,3
Ampulla vater	1	1,2
Primeri belli olmayan kc met	9	10,5
Embriyolojik köken		
Ön barsak	33	42,9
Orta barsak	20	26
Arka barsak	24	31,2
Patoloji		
İyi diferansiye nöroendokrin tümör	8	9,3
Az diferansiye nöroendokrin tümör	2	2,3
İyi diferansiye nöroendokrin karsinom	26	30,2
Az diferansiye nöroendokrin karsinom	32	37,2
Mikst nöroendokrin karsinom	12	14
Bilgi yok	6	7
Evre		
Lokal hastalık	26	30,2
Bölgesel hastalık	18	20,9
Metastatik hastalık	30	34,9
Evre belli değil	12	14

Tablo 4. Tanı Anında Lokalizasyona Göre Evre*

Lokalizasyon	Lokal Hastalık	Bölgesel Hastalık	Metastatik Hastalık	Toplam
Mide	7	7	6	20
Apendiks	5	1	1	7
Pankreas	4	0	4	8
Kolon	7	2	6	15
Rektum	1	4	3	8
İncebarsak	1	3	4	8
Ampulla vater	0	1	0	1
Primeri belli olmayan kc met.	1	0	6	7
Toplam	26	18	30	74

*Evrelendirilmeyen olgular dışlanmıştır (n=12)

Tablo 5. Olguların Lokalizasyona Göre Tümör Çapları

	ÇAP		
	<1cm	1-2cm	>2cm
Lokalizasyon			
Mide	4	0	14
Apendiks	6	1	1
Karaciger	0	0	0

Pankreas	0	1	3
Kolon	0	0	17
Rektum	0	0	7
İncebarsak	0	3	2
Ampulla vateri	0	0	1
Primeri bilinmeyen kc metastazı	0	0	1

P=0,0001

Tablo 6. Patolojik Sınıflamaya Göre Tümör Çapları

		Patoloji (WHO)				
		İyi diferansiye nöroendokrin tümör	Az diferansiye nöroendokrin tümör	İyi diferansiye nöroendokrin karsinom	Az diferansiye nöroendokrin karsinom	Mikst nöroendokrin karsinom
ÇAP	<1cm	4	0	5	0	1
	1-2cm	1	1	2	0	0
	>2cm	0	2	11	21	10

p=0,0001

Tablo 7. Embriyolojik Kökene Göre Patolojik Özellikler

Lokalizasyon	Patolojik Özellikler*						
	Ki-67			Mitoz		Nekroz	
	<2	2-10	>10	<2	>2	Var	Yok
Ön barsak	3	5	4	3	7	14	9
Orta barsak	3	0	2	3	1	3	7
Arka barsak	1	2	11	1	17	16	5

*p değeri ≤0,05

Tablo 8. Evre/Çap İlişkisi

EVRE

	Lokal hastalık	Bölgesel hastalık	Metastatik hastalık	Evre belli değil
ÇAP				
<1cm	7	2	0	1
1-2cm	1	1	3	0
>2cm	15	14	14	3

P=0,163

Tablo 9. Tedavi Seçimine Göre Hastaların Dağılımı

Tedavi	n	%
Tedavisiz takip	10	14,9
Yalnız kemoterapi	34	50,7
Kemoterapi+oktreotid	9	13,4
Kemoradyoterapi	5	7,5
Kemoterapi+	3	4,5
İmmunoterapi		
Yalnız oktreotid	6	9,0
Toplam	67	100,0

Tablo 10. Tümör Çapına Göre Tedavi Seçimi

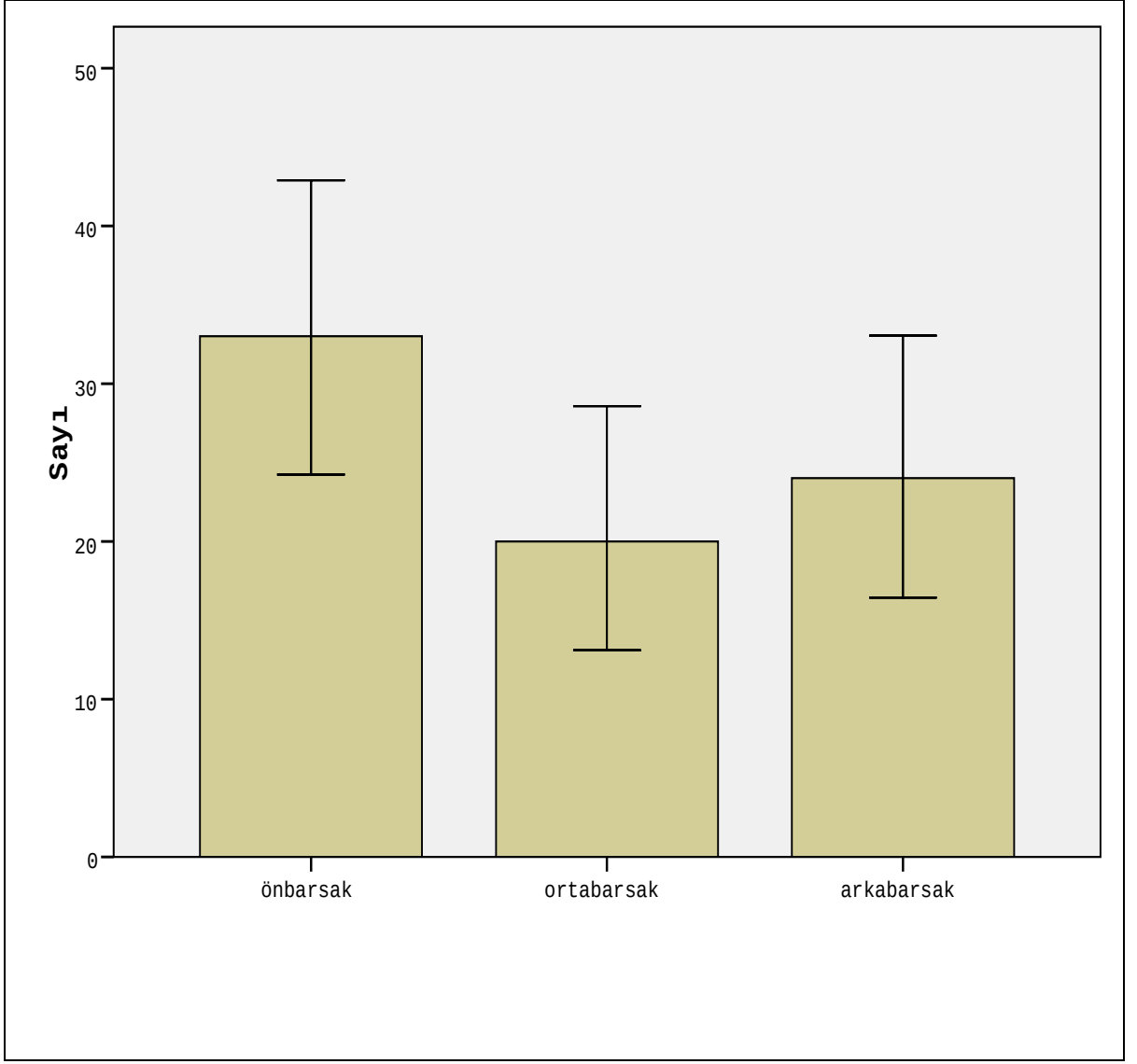
TEDAVİ	ÇAP		
	<1cm	1-2cm	>2cm
Tedavisiz takip	4	0	3
Yalnız kemoterapi	1	1	25
Kemoterapi+oktreotid	1	1	3
Kemoradyoterapi	0	0	5
Kemoterapi+ İmmunoterapi	0	0	3
Yalnız oktreotid	0	2	1

p=0,0001

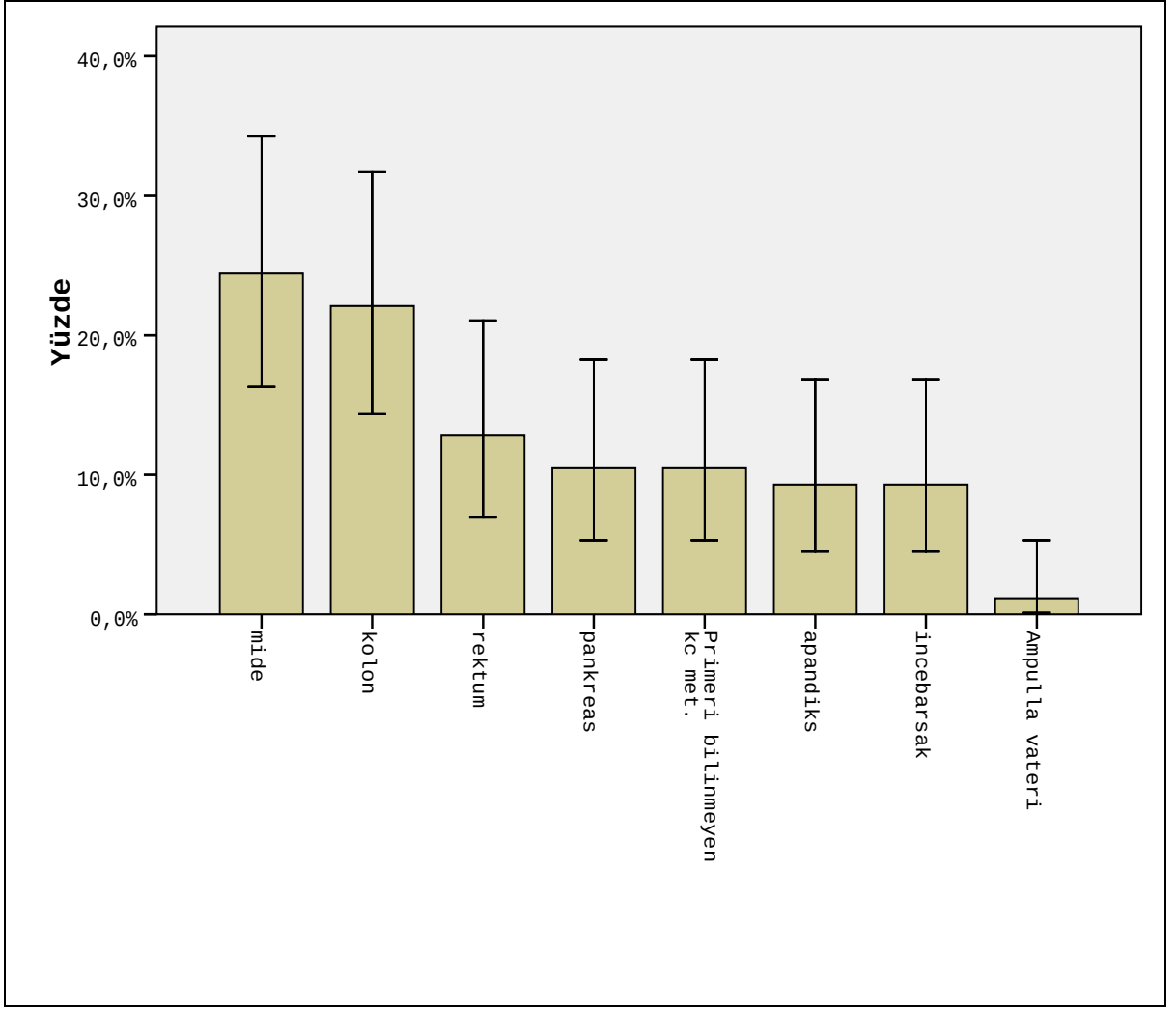
Tablo 11. Patoloji ile Tedavi Seçiminin Karşılaştırılması

TEDAVİ	Patoloji (WHO)				
	İyi diferansiye nöroendokrin tümör	Az diferansiye nöroendokrin tümör	İyi diferansiye nöroendokrin karsinom	Az diferansiye nöroendokrin karsinom	Mikst nöroendokrin karsinom
Tedavisiz takip	2	1	6	1	0
Yalnız kemoterapi	0	1	5	17	9
Kemoterapi+oktreotid	1	0	5	2	0
Kemoradyoterapi	0	1	1	1	1
Kemoterapi+ İmmunoterapi	0	0	0	2	1
Yalnız oktreotid	1	0	4	1	0

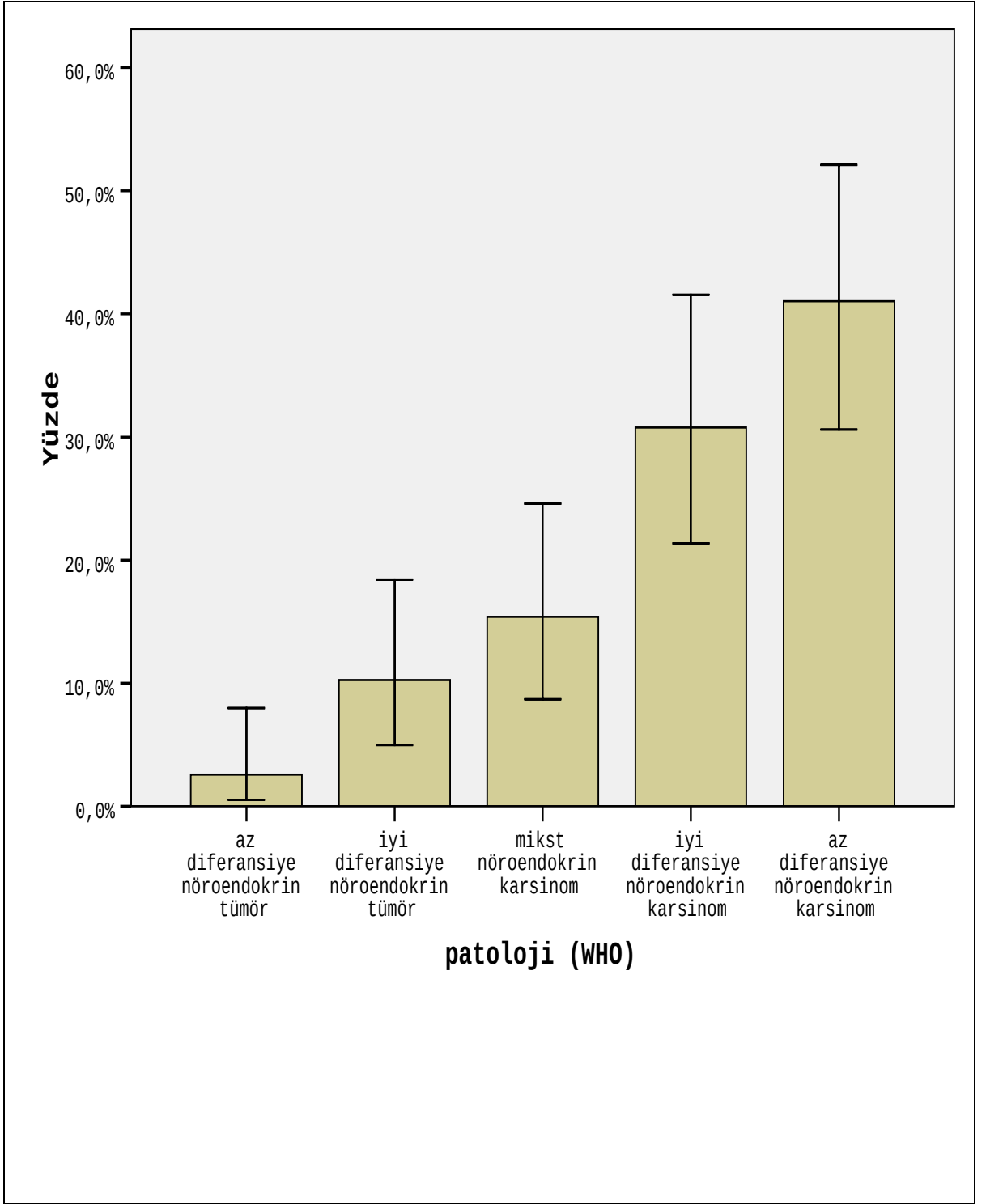
p=0,041



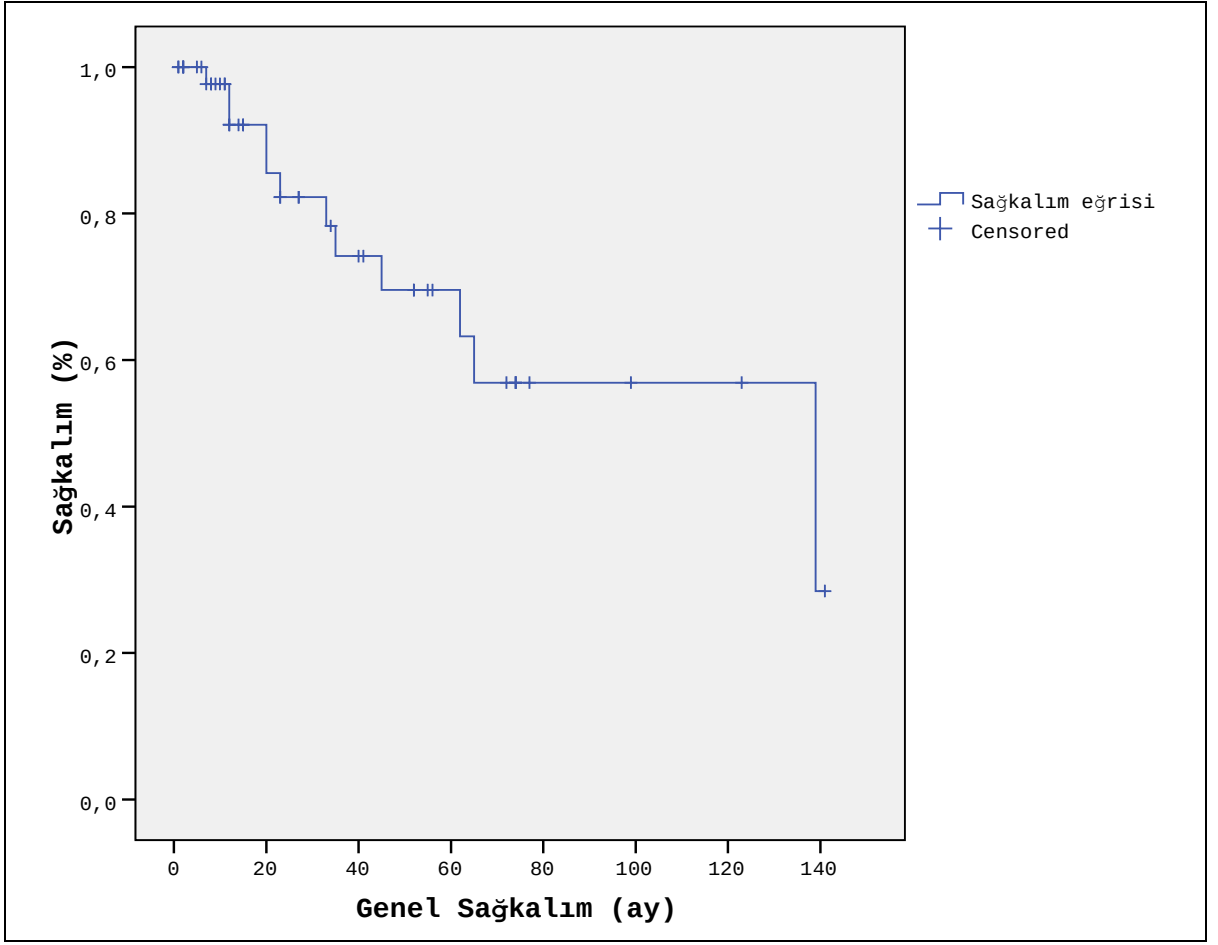
Şekil 1. Olguların Embriyolojik Kökenine Göre Dağılımı



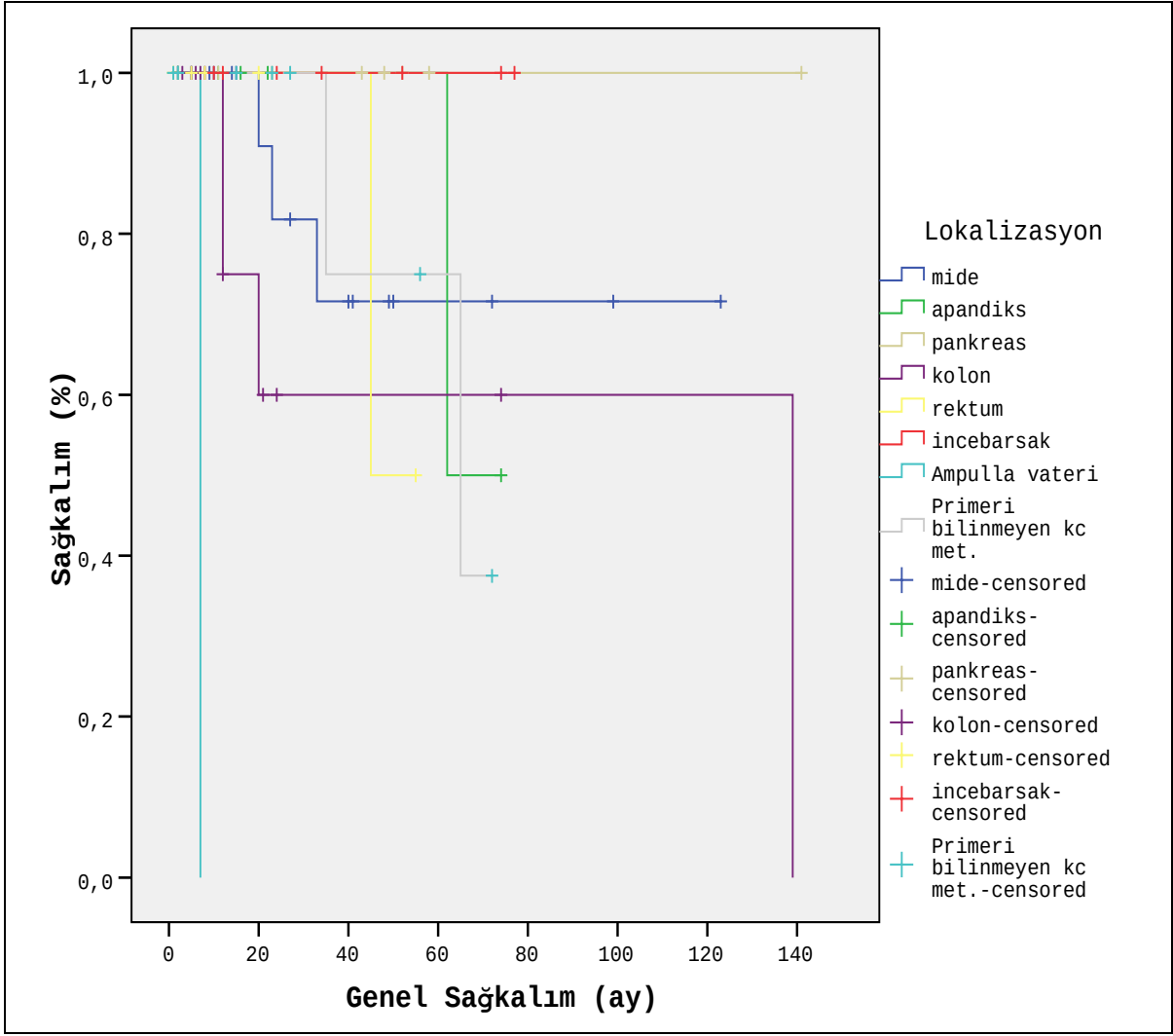
Şekil 2. Olguların Lokalizasyona Göre Dağılımı



Şekil 3. Olguların Histopatolojik Tiplere Göre Dağılımı



Şekil 4. Tüm Hastalarda Sağkalım Eğrisi



p=0,0001

Şekil 5. Lokalizasyona Göre Sağkalım Eğrisi

KAYNAKÇA

1. Oberndorfer S. Karcinoide Tumoren des Dunndarms. Frankfurt II Pathol 1907; 1:1426-1429.
2. Lubarsch O. Ueber den primären Krebs des Ileum, nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberkolose. Virchows Arch 1888;111:280-317.
3. Oberndorfer S. Karcinoide Tumoren des Dunndarms. Frankfurt II Pathol 1907; 1:426.
4. Thorson A, Biorck G, Bjorkman G, Waldenstrom J. Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction, and an unusual type of cyanosis; a clinical and pathologic syndrome. Am Heart J. 1954;47:795-817.
5. Godwin J. Carcinoid tumors: an analysis of 2837 cases. Cancer 1975;36:560-569.
6. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. Cancer 1997;79:813-829.
7. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. Ann Surg. 2004;240:117-22.
8. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. Lancet 1963;1:238-239.
9. Capella C, Heitz PU, Hofler H, Solcia E, Kloppel G. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. Virchows Arch 1995;425:547-560.
10. Kema IP, de Vries EG, Muskiet FA. Clinical chemistry of serotonin and metabolites. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 2000;747:33-48.
11. Kaplan B, Stevens CW, Allen P, Liao Z, Komaki R. Outcomes and patterns of failure in bronchial carcinoid tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;55:125-31.
12. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. Gastroenterology 1993;104:994-1006.
13. Gough DB, Thompson GB, Crotty TB, et al. Diverse clinical and pathologic features of gastric carcinoid and the relevance of hypergastrinemia. World J Surg 1994;18:473-479.

14. Moses RE, Frank BB, Leavitt M, Miller R. The syndrome of type A chronic atrophic gastritis, pernicious anemia, and multiple gastric carcinoids. *J Clin Gastroenterol* 1986;8:61-65.
15. Ahlman H, Kolby L, Lundell L, et al. Clinical management of gastric carcinoid tumors. *Digestion* 1994;55:Suppl 3:77-85.
16. Sjoblom SM, Sipponen P, Jarvinen H. Gastroscopic follow-up of pernicious anaemia patients. *Gut* 1993;34:28-32.
17. Jensen RT. Endocrine tumors of the pancreas. In: Yamada T, editor. *Textbook of gastroenterology*. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
18. Kimura W, Kuroda A, Morioka Y. Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas. Analysis of autopsy cases. *Dig Dis Sci* 1991;36:933-42.
19. Moertel CG, Sauer WG, Dockerty MB, Baggenstoss AH. Life history of the *carcinoid* tumor of the small intestine. *Cancer* 1961;14:901-912.
20. Burke AP, Thomas RM, Elsayed AM, Sobin LH. Carcinoids of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases. *Cancer* 1997;79:1086-1093.
21. Zar N, Garmo H, Holmberg L, Rastad J, Hellman P. Long-term Survival of Patients with Small Intestinal Carcinoid Tumors. *World J Surg*. 2004 Oct 14.
22. Moertel CG, Dockerty MB, Judd ES. Carcinoid tumors of the vermiform appendix. *Cancer* 1968;21:270-278.
23. Lundqvist M, Wilander E. Subepithelial neuroendocrine cells and carcinoid tumours of the human small intestine and appendix: a comparative immunohistochemical study with regard to serotonin, neuron-specific enolase and S-100 protein reactivity. *J Pathol* 1986;148:141-147
24. Shaw PA. Carcinoid tumours of the appendix are different. *J Pathol* 1990;612:189-190.
25. Goede AC, Caplin ME, Winslet MC. Carcinoid tumour of the appendix. *Br J Surg*. 2003;90:1317-22.
26. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, Dockerty MB. Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1987;317:1699-1701.
27. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, et al. Carcinoid tumour of the appendix: treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1987;317:901-12.
28. Rosenberg JM, Welch JP. Carcinoid tumors of the colon: a study of 72 patients. *Am J Surg* 1985;149:775-779.

29. Matsui K, Iwase T, Kitagawa M. Small, polypoid-appearing carcinoid tumors of the rectum: clinicopathologic study of 16 cases and effectiveness of endoscopic treatment. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:1949-53
30. Jemore AB, Ray JE, Gathright JB et al. Rectal carcinoids: the most frequent carcinoid tumour. *Dis. Colon. Rectum* 1992;35:717-25.
31. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003;97:934-59.
32. Harpole DH Jr, Feldman JM, Buchanan S, Young WG, Wolfe WG. Bronchial carcinoid tumors: a retrospective analysis of 126 patients. *Ann Thorac Surg.* 1992;54:50-4; discussion 54-5.
33. Smith RA. Bronchial carcinoid tumours. *Thorax* 1969;24:43-50.
34. Adamson AK, Grahame-Smith DG, Peart WS, Starr M: Pharmacological blockade of carcinoid flushing provoked by catecholamines and alcohol. *Lancet* 1969;2:293.
35. Caldarola Vt, Jackman Rj, Moertel Cg, Dockerty Mb. Carcinoid tumors of the rectum. *Am J Surg.* 1964;107:844-9.
36. Norheim I, Oberg K, Theodorsson-Norheim E, Lindgren PG, Lundqvist G, Magnusson A, Wide L, Wilander E. Malignant carcinoid tumors. An analysis of 103 patients with regard to tumor localization, hormone production, and survival. *Ann Surg.* 1987;206: 115-25.
37. Thompson GB, van Heerden JA, Martin JK Jr, Schutt AJ, Ilstrup DM, Carney JA. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: presentation, management, and prognosis. *Surgery.* 1985;98:1054-63
38. Nessi R, Basso Ricci P, Basso Ricci S, Bosco M, Blanc M, Uslenghi C. Bronchial carcinoid tumors: radiologic observations in 49 cases. *J Thorac Imaging.* 1991;6:47-53.
39. Orlefors H, Sundin A, Ahlstrom H, Bjurling P, Bergstrom M, Lilja A, Langstrom B, Oberg K, Eriksson B. Positron emission tomography with 5-hydroxytryptophan in neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol.* 1998;16:2534-41.
40. Sundin A, Eriksson B, Bergstrom M, Langstrom B, Oberg K, Orlefors H. PET in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Apr;1014:246-57.
41. Menda Y, Kahn D. Somatostatin receptor imaging of non-small cell lung cancer with ^{99m}Tc depreotide. *Semin Nucl Med.* 2002;32:92-6.
42. Que FG, Nagorney DM, Batts KP, Linz LJ, Kvols LK. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg* 1995;169:36-43.

43. McEntee GP, Nagorney DM, Kvols LK, Moertel CG, Grant CS. Cyto-reductive hepatic surgery for neuroendocrine tumors. *Surgery* 1990;108:1091-1096.
44. Dousset B, Saint-Marc O, Pitre J, Soubrane O, Houssin D, Chapuis Y. Metastatic neuroendocrine tumors: medical treatment, surgical resection, or liver transplantation. *World J Surg* 1996;20:908-915.
45. Sutton R, Doran HE, Williams EM, et al. Surgery for midgut carcinoid. *Endocr Relat Cancer*. 2003;10:469-81.
46. Le Treut YP, Delpero JR, Dousset B, et al. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors: a 31-case French multicentric report. *Ann Surg* 1997;225:355-364.
47. Kubota A, Yamada Y, Kagimoto S, et al. Identification of somatostatin receptor subtypes and an implication for the efficacy of somatostatin analogue SMS 201-995 in treatment of human endocrine tumors. *J Clin Invest* 1994;93:1321-1325.
48. Scarpignato C, Pelosini I. Somatostatin analogs for cancer treatment and diagnosis: an overview. *Chemotherapy*. 2001;47 Suppl 2:1-29.
49. Buscail L, Esteve JP, Saint-Laurent, et al. Inhibition of cell proliferation by the somatostatin analogue RC-160 is mediated by somatostatin receptor subtypes SSTR2 and SSTR5 through different mechanisms. *N Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92:1580-4.
50. Cordelier P, Esteve JP, Bousquet C, et al. Characterization of the antiproliferative signal mediated by the somatostatin receptor subtype sst5. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:9343-8.
51. Cattaneo MG, Amoroso D, Gussoni G, et al. A somatostatin analogue inhibits MAP kinase activation and cell proliferation in human neuroblastoma and in human small cell lung carcinoma cell lines. *FEBS Lett*. 1996;397:164-8.
52. Imam H, Eriksson B, Lukinius A, et al. Induction of apoptosis in neuroendocrine tumors of the digestive system during treatment with somatostatin analogs. *Acta Oncol*. 1997;36:607-14.
53. Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, Schutt AJ, Rubin J, Hahn RG. Treatment of the malignant carcinoid syndrome: evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1986;315:663-666.
54. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer*. 1991;68:227-32.

55. Di Bartolomeo M, Bajetta E, Bochicchio AM, et al. A phase II trial of dacarbazine, fluorouracil and epirubicin in patients with neuroendocrine tumours. A study by the Italian Trials in Medical Oncology (I.T.M.O.) Group. *Ann Oncol.* 1995;6:77-9.
56. Bajetta E, Rimassa L, Carnaghi C, et al. 5-Fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumors. *Cancer.* 1998;83:372-8.
57. Godwin JD 2nd. Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases. *Cancer.* 1975;36:560-9.
58. Berge T, Linell F. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1976;84:322-30.
59. Van Gompel JJ, Sippel RS, Warner TF, Chen H. Gastrointestinal carcinoid tumors: factors that predict outcome. *World J Surg.* 2004;28:387-92.
60. Quaadvlieg PF, Visser O, Lamers CB, Janssen-Heijnen ML, Taal BG. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Ann Oncol.* 2001;12:1295-300.
61. Phan GQ, Yeo CJ, Hruban RH, Lillemoe KD, Pitt HA, Cameron JL. Surgical experience with pancreatic and peripancreatic neuroendocrine tumors: review of 125 patients. *J Gastrointest Surg.* 1998;2:472-82.
62. Onaitis MW, Kirshbom PM, Hayward TZ, Quayle FJ, Feldman JM, Seigler HF, Tyler DS. Gastrointestinal carcinoids: characterization by site of origin and hormone production. *Ann Surg.* 2000;232:549-56.
63. Habal N, Sims C, Bilchik AJ. Gastrointestinal carcinoid tumors and second primary malignancies. *J Surg Oncol.* 2000;75:310-6. Review.
64. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet.* 1963;1:238-9.
65. Rindi G, Azzoni C, La Rosa S, Klersy C, Paolotti D, Rappel S, Stolte M, Capella C, Bordi C, Solcia E. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis. *Gastroenterology.* 1999;116:532-42.
66. Shebani KO, Souba WW, MD, Finkelstein DM, Stark PC, Elgadi KM, Tanabe KK, Ott MJ. Prognosis and Survival in Patients With Gastrointestinal Tract Carcinoid Tumors. *Ann Surg.* 1999;229:815-21.
67. Atasoy P, Ensari A, Demirci S, Kursun N. Neuroendocrine differentiation in colorectal carcinomas: assessing its prognostic significance. *Tumori.* 2003;89:49-53.

