

Gastrointestinal Karsinoid Tümörler

Ekmel Tezel¹

Mehmet Kürşat Bozkurt²

Neşet Hayri Gökok³

¹Op.Dr. SDÜ Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD, ISPARTA.

²Yard.Doç.Dr. SDÜ Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD, ISPARTA.

³Prof.Dr. SDÜ Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD Başkanı, ISPARTA.

Özet

Karsinoid tümörler, appendiks ve ileumun en sık görülen tümörleri olmasına rağmen, genel popülasyonda nadir görülürler. Yavaş gelişim gösterirler ve yıllarca klinik bulgu vermezler. Tedavisi esas olarak cerrahi olmakla birlikte ilerlemiş olgularda adjuvan kemoterapi ya da hepatik arteriyel embolizasyon da gerekir. Bu derlemede son yıllardaki gelişmeler kısaca gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Karsinoid tümör, gastrointestinal sistem.

Gastrointestinal Carcinoid Tumors

Abstract

Carcinoid tumors which are the commonest tumors of the appendix and ileum, are rarely seen in general population. They are slow growing tumors and may remain asymptomatic for many years. The treatment of choice is surgical resection, however the adjuvant chemotherapy or hepatic arterial embolization may be required in advanced cases. In this paper, recent advances are briefly reviewed.

Key Words: Carcinoid tumor, gastrointestinal system.

Tüm vücuda yayılmış, fakat primer olarak gastrointestinal ve ana bronşiyal submukozada bulunan, nöral krest orijinli enterokromaffin hücrelerden köken alan tümörlerdir. Enterokromaffin hücreler Kultschitzky, argentaffin gibi isimler alırlar.

Gastrointestinal (Gİ) endokrin tümörlerin % 55-86'sını karsinoid tümörler oluşturur (1,2). Karsinoid tümörlerin % 85'i Gİ trakta yerleşir, % 10 vaka akciğerlerde ve geri kalan vakalar laring, böbrek, overler, prostat ve deride görülür. Toplumda 1.3-1.5/100.000 oranında görülür (3). Tüm malign hastalıkların % 1'inden daha azını oluşturur. Kadınlarda dört kat daha sık görülürler.

Patoloji

Enterokromaffin hücreler, nöral krest orijinli hücrelerdir. Bolande ve Pearse sınıflandırmasına göre karsinoid tümörler, medüller tiroid ca, melanoma, feokromositoma gibi APUDoma grubunda yer alırlar (4,5).

İmmünperoksidaz boyama yöntemiyle, 5-hidroksitriptamin, 5-hidroksitriptofan, insülin, growth hormon (GH), nörotensin, adrenokortiko-

tropik hormon (ACTH), β -melanosit stimule edici hormon (β -MSH), gastrin, kalsitonin, substance P, GH-salgılatıcı hormon (GH-RH), nöron spesifik enolaz ve bombesin içeren nörosekretuar granüller içerdikleri saptanmıştır (6).

Williams ve Sandler sınıflandırmasına göre karsinoid tümörler 3 grupta incelenirler (Tablo 1) (7,8).

Genel olarak beş histopatolojik tipte incelenirler (Tip A-D ve mikst tip). En kötü prognoz atipik, az diferansiye hücrelerden oluşan Tip D'dedir. Ortalama yaşam süresi 6 aydır. En iyi prognoz ise mikst tiptedir (ortalama yaşam süresi 4,4 yıldır).

Histopatolojik olarak malignite kriteri yoktur. Metastaz ve/veya yakın yapılara invazyon olup olmamasına göre malign tanısı konur.

En sık appendikste yerleşirler (Tablo 2). Üç-yüz rutin appendektomide bir görülür. Appendiksin en sık görülen tümörüdür. En çok 3 ile 4. dekada görülür. Yüzde 71 appendiksin ucunda, % 22 gövdesinde ve % 7 kökünde yer alır. Yüzde 70-90'ı 1 cm'nin altındadır (9-11). Mikroskopik olarak 3 tipi vardır (12):

Tablo 1. Williams ve Sandler sınıflandırmasına göre karsinoid tümörler (7,8).

Özellik	Foregut	Midgut	Hindgut
Organ	Solunum yolları Mide-duodenum, Pankreas	İleum Appendiks	Sol kolon Rektum
Histoloji	Trabeküler	Nodüler	Trabeküler
Gümüş boyama			
Argentaffin	% 6	% 65	% 0
Argirofil	% 35	% 20	% 0
Sitoplazmik granüller	Yuvarlak Çeşitli dansitelerde	Pleomorfik Üniform dansitelerde	Yuvarlak Çeşitli dansitelerde
Tümör 5-HT içeriği	Düşük	Yüksek	Yok
İdrar 5-HIAA düzeyi	Yüksek	Yüksek	Normal
5-HTP salgılama	Sık	Nadir	Yok
Karsinoid sendrom	Sık	Sık	Yok
Diğer endokrin salgılar*	Sık	Sık	Yok
Fonksiyonel belirtiler	ZES, akromegali, Cushing S.	Karsinoid sendrom	Yok
Kemik metastazı	Sık	Nadir	Sık

* Bkz. Tablo 3. ZES: Zollinger Ellison Sendromu

Tablo 2. Karsinoid tümörlerin görülme, metastaz ve karsinoid sendrom gelişim sıklıkları (8,17).

Organ	Sıklık (%)	Metastaz oranı (%)	KS oranı (%)
Appendiks	36-44	2	<1
İnce barsak	20-29	33-35	10
Rektum	13-16	18-28	-
Akciğer	10	10	13
Kolon	2-6	52-60	5
Özofagus-mide	2-3	20-28	10
Over/testis	1-1.5	6	50

KS: Karsinoid Sendrom

Klasik tip: Nadir mitoz gösteren monoton hücreler asiner veya rozet formasyonu gösterirler. Müsküler tabakaya ve lenfatiklere invazyon mutlakdır. Serozaya invazyon nadir değildir.

Tübüler tip: Mitoz ve atipi göstermeyen, düzenli sıralanmış, glandüler yapıların kökünde yerleşen karsinoid hücrelerden oluşur. Mukoza normaldir. Müsin içerebilir.

Müsinöz karsinoid tümörler (Goblet cell carcinoid, Goblet cell type adeno ca, microglandular ca, crypte cell ca): Submukozal yerleşim gösterirler. En kötü prognozlu tiptir.

İnce barsaklar karsinoid tümörlerin en sık görüldüğü ikinci yerdir. İnce barsak tümörlerinin 1/3'ünü oluşturur ve ince barsakların en sık

görülen neoplazmlarındandır (13). Yüzde 15-35 vakada multipl olabilirler. Diğer gastrointestinal veya endokrin sistem tümörleriyle birlikte olabilirler. Yüzde 87 ileumda, % 47'si de ileoçekal valvden 2 "feet"lik uzaklık içerisinde yerleşir. İleal karsinoidlerde % 36-40 oranında kolonda da tümör vardır. Mikroskopik olarak submukozal infiltrasyon kuraldır. Mukoza genellikle normaldir. Eksternal musküler tabakaya invazyon sıkça görülür. Tümör fibrozis ile birlikte ince barsak duvarında katlanmaya neden olur (*buckling*). Genelde yavaş seyredir, ancak çok invazivdir ve metastaz yapma potansi yüksektir. En sık bölgesel lenf nodlarına ve karaciğere metastaz yaparlar (14).

Anorektal bölge karsinoidleri tüm rektum tümörlerinin % 1 kadarını oluşturur (15,16). Tüm karsinoid tümörler içerisinde ise % 20 oranıyla 3. sırada yer alırlar (8,16,17). Genelde nodüler, bazen polipoid veya sesildirler ve mobil, submukozal küçük nodül veya kalınlaşma olarak görülürler (18). Ön veya lateral duvarda, dentat çizgiden 4-13 cm mesafede görülürler. Histolojik olarak "ribbon", asiner veya mikst tipte olurlar (19).

Klinik

Sistemik Belirtiler Göstermeyen Karsinoid Tümörler

Hemen daima appendektomi sırasında insidental olarak saptanır. Bazan appendiks karsinoidleri akut obstrüksiyon yaparak appendisitiden neden olabilir. İnce barsak karsinoidleri de asemptomatikdir. Fakat özellikle fibrozis yaptıklarında, periyo-

dik karın ağrısı ve intermitan ince barsak obstrüksiyonu ile seyrederek. Gastrointestinal kanama nadirdir. Duodenal, gastrik ve rektal karsinoidler, endoskopi sırasında tesadüfen görülürler. Bronşiyal karsinoidler akciğer grafisinde "coin" lezyonu olarak belirirler. Öksürük, hemoptizi ve segmental obstrüksiyona bağlı pnömöni yapabilirler.

Karsinoid tümörlerin çoğu izole görülür. Bazen foregut karsinoidleri ile multipl endokrin neoplazi sendromu I (MEN I), gastrik karsinoid ile hipergastrinemi, ampuller karsinoid ile von Recklinghausen hastalığı birlikte görülebilir (17).

Sistemik Belirtiler Gösteren Karsinoid Tümörler

Karsinoid tümör, karsinoid sendrom patogenezinde rol oynayan peptitleri içerir ve nadir olarak da sekrete eder. Foregut karsinoidleri diğerlerine göre daha çok peptit salgırlar. ACTH salgılayarak Cushing sendromu, GH salgılayarak akromegali yapmış foregut karsinoidleri bildirilmiştir (17).

Karsinoid tümörlerin % 10'undan daha azı karsinoid sendroma neden olur. Eğer karaciğer metastazı varsa, retroperitoneal yayılım varsa veya GI trakt dışında yerleşmiş karsinoid varsa (testis, bronş, over) karsinoid sendrom gelişir.

Karsinoid Sendrom

Karsinoid tümörlerin % 3 ile 10'unda görülür

(20-22). Karsinoid sendrom gelişmiş vakaların 2/3'si ince barsak karsinoidine bağlıdır. Kutanöz "flushing", diyare, valvüler kalp hastalığı, astım ve fasial telenjektazi en önemli belirtilerdir.

"Flushing", % 25-73 hastada ilk belirtidir ve % 63-94 hastada görülür. Özellikle baş-boyunda olmak üzere vücudun üst kısımlarında aniden ortaya çıkan koyu renkli eritem şeklindedir. Sıcaklık hissi, lakrimasyon, kaşıntı, çarpıntı, fasial/konjonktival ödem ve diyare ile birlikte olabilir. Peynir gibi gıdaların alımı, egzersiz, kalsiyum, adrenalin, pentagastrin veya kolesistokininin karboksil terminalinin enjeksiyonu "flushing"i ağırlaştırabilir. Ataklar başlangıçta 2-5 dakika sürerken hastalık ilerledikçe saatler sürebilir. "Flushing", en çok bronşiyal ve gastrik karsinoidlerde belirgindir. Ayrıca telenjektazi ve pellegra dermatozis gibi diğer deri değişiklikleri de gelişebilir.

Diyare, % 32-75 hastada başlangıçtan itibaren, % 68-84 hastada ise hastalık süresince görülür. Yüzde 85 "flushing" ile birlikte. Günde 2-30 kez olabilir. Karın ağrısı ile birlikte olabilir.

Kardiyak belirtiler özellikle triküspid kapak tutulumuna bağlıdır. Fibröz depozitler konstrüksiyona neden olur.

Semptomlar tümörün salgıladığı çok çeşitli amin, peptid, taşikin ve diğer maddelere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (Tablo 3) (8).

Tablo 3. Karsinoid tümörlerden salgılanan maddeler.

Aminler	Peptidler	Taşikinler	Diğer
5-Hidroksitriptofan	Kromograninler	Kallikrein	Prostaglandin
5-Hidroksitriptamin	Pankreatik polipeptid	Substance P	
5-Hidroksiindolasetikasit	Nörotensin	Nöropeptid K	
Histamin	HCG		
Dopamin	Motilin		

Sentez basamağı	Reaksiyon	Enzim
I	Triptofan----->5-Hidroksitriptofan	Triptofan hidroksilaz
II	5-HTP----->5-Hidroksitriptamin	Aromatik L-aminoasit dekarboksilaz
III	5-HT----->5-Hidroksiindolasetaldehid	MAO
IV	5-HIAAaldehid----->5-HIAA	Aldehid dehidrogenaz

Şekil 1. Serotonin (5-Hidroksitriptamin) sentez ve metabolizması.

Tanı

Biyokimyasal İncelemeler

Karsinoid tümör hücrelerinden en çok salgılanan ve tanıda kullanılan serotoninin sentez ve metabolizması Şekil 1'de verilmiştir. Normal gıdalarla alınan triptofanın % 1-2'si serotonin sentezinde kullanılırken, karsinoid tümürlü olgularda bu oran % 60'lara kadar yükselir.

Serotonin (5-hidroksi triptamin, 5-HT), karsinoid hücresinde sekretuar granüllerde depolanır. Bir kısmı kana sekrete edilir. Dolaşımdaki 5-HT'in büyük bölümü trombositlerce alınarak depolanır. Bir kısmı ise böbrekte monoamin oksidaz (MAO) ve aldehid dehidrogenaz (AD) enzimlerinin etkisiyle 5-hidroksi indol asetik asite (5-HIAA) yıkılarak idrarla atılır. Bir kısım 5-HT ise direkt olarak idrarla atılır.

Yirmidört saatlik idrarda 5-HIAA düzeyleri en çok kullanılan tanı yöntemidir. Yalancı pozitif sonuçlar özellikle muz, kivi, avokado gibi meyvelerin yenmesi ile, yalancı negatif sonuçlar ise asetaminofen, salisilat ve L-dopa gibi ilaçların kullanımıyla ilişkilidir. Sensitivitesi % 73, spesifitesi % 100'dür. Karsinoid tümörde sendrom gelişirse bile idrarda 5-HIAA düzeyleri yükselir. Normalde 24 saatte idrarla 2-8 mg 5-HIAA atılır.

Atipik karsinoidlerde (foregut karsinoidler) idrarda 5-HIAA normalin biraz üstünde fakat 5-hidroksi triptofan (5-HTP) ve 5-HT çok yüksek miktarlardadır. Bu tümörlerin aromatik L-aminoasit dekarboksilaz düzeyi düşüktür ve 5-HTP-->5-HT dönüşümü azalır, 5-HTP düzeyleri yükselir. Bunun bir kısmı böbrekte 5-HT ve 5-HIAA'e dönüşür, bir kısmı da direkt olarak idrara geçer.

Karsinoidlerde % 43 nörotensin, % 32 substance-P, % 14 motilin ve % 5 somatostatin düzeyleri yükselir (17).

Bazı tanı güçlüğü olan vakalarda pentagastrin provakasyon testi yapılabilir, ancak güvenilirliği düşüktür.

Tümör Lokalizasyonunun Saptanması

Bronşiyal karsinoidlerde akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografisi, rektum ve kolon karsinoidlerinde baryumlu kolon grafisi ve kolonoskopi tanıda yardımcıdır. İnce barsak karsinoidlerinde görüntüleme teknikleri genellikle yararlı olamaz. İlerlemiş vakalarda superior mezenterik anjiyografide segmental daralma, oklüzyon görülebilir.

Son yıllarda ^{131}I MIBG (meta iodo benzil guanidin) ile tümör lokalizasyonu yapılmaktadır. Tükürük bezlerinde, karaciğerde, dalak ve mesanede normalde de MIBG tutulumu olur. Bu nedenle karaciğer metastazlarının tanısında faydalı olamaz.

Karaciğer (KC) metastazlarının değerlendirilmesinde, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve anjiyografi yardımcıdır. Son yıllarda radyoaktif iyot ile işaretlenmiş somatostatin analogu (octreotide) ile sintigrafi hem primer tümörün hem de metastazların tanısında kullanılmaktadır (23).

Tedavi

1- Karsinoid sendromun tedavisi

Stres ve presipitan faktörlerden hastanın uzak tutulması, kalp yetmezliği varsa diüretikler, "wheezing" varsa salbutamol veya aminofilin, diyare varsa loperamid önerilir. Eğer karsinoid semptomları varsa çeşitli medikasyonlar önerilir (Tablo 4) (17). Ancak karsinoidlerin çok çeşitli maddeler salgılaması nedeniyle, tüm bu medikasyonlar (antihistaminikler, serotonin antagonistleri ve kortikosteroidler) semptomların kontrolünde sınırlı etki göstermişlerdir. Somatostatin analogu olan octreotide, kronik kullanımda karsinoid semptomlarda % 80 düzelme sağlamıştır (24). Hatta bazı karsinoid tümörlerde otokrin tümör gelişimini bloke ederek küçülmeye bile neden olmaktadır. İntraoperatif karsinoid krizi gelişimine karşı perioperatuvar octreotide profilaksisi ileri sürülmüştür (25). Octreotide 6 hafta süreyle günde iki kez 50 µg uygulandıktan sonra semptomları kontrol eden doza tedricen çıkarılır (maksimum doz 600 µg/gün'dür). Başlıca yan etkileri hiperglisemi, hipokalsemi ve uzun süreli kullanımında (3 ay üzerinde) bilier kolestazdır.

2- Karsinoid tümörlerde cerrahi tedavi

Lezyonun lokal eksizyonu veya varsa lokal/bölgesel nodal metastazların rezeksiyonu bazan yeterli olur, küratif tedavi sağlanır. Karsinoidlerde metastaz direkt olarak tümörün çapı ile orantılıdır.

Appendiks karsinoidlerinde, 1 cm altında, gros metastazı olmayan vakalarda basit appendektomi yeterliyken, 2 cm üzerindeki tümörlerde sağ hemikolektomi gerekir. 1-2 cm arasındaki tümörlerde ise vasküler tutulum, muskularis propria ve mezoappendiks invazyonu radikal bir yaklaşım gerektirir. Yaşlı, operatif riski yüksek hastalarda ise yalnızca appendektomi önerilmektedir (26).

Rektal karsinoidlerde yaklaşım son yıllarda değişmektedir. Klasik olarak 1 cm altındaki karsinoid tümörlerde lokal eksizyon, 1-2 cm arasındakilerde eğer muskularis propriaya invazyon varsa abdominoperineal rezeksiyon veya aşağı anterior rezeksiyon, aksi halde lokal "full thickness" rezeksiyon, 2 cm üzerindeyse yine radikal girişim önerilmekteydi (27). Ancak Sauven ve ekibinin 1990 yılındaki raporundan sonra rektal karsinoid tümörlerde radikal girişim gereği tartışılmaya başlanmıştır (28). Yazarlar 2 cm çapın üzerindeki veya T3 evresindeki tümörlerde radikal girişimin yaşam süresine katkısının olmadığını, lokal eksizyon ile tümörün komple eksize edilebildiği durumlarda da radikal girişime eşdeğer yaşam süreleri elde edildiğini ileri sürmüşlerdir (28). Ayrıca boyutu ne olursa olsun semptomatik olan ve sentral umbilikasyon veya ülserasyonla karakterli mukozal tutulum göstermiş rektal karsinoidlerde klinik seyir daha agresif olmaktadır ve bu olgularda agresif girişimler yaşam süresini etkilemektedir. Bu yönde bir diğer rapor ise Jetmore ve arkadaşlarının yayınladığıdır; yazarlar 2 cm'nin altındaki tümörlerde lokal eksizyon ve fulgurasyon veya transanal eksizyon uygulamakta ve rezidü tümör saptandığında ikinci kez fulgurasyon yap-

maktadırlar. Ortalama 5 yıllık takiplerde rekürrens gelişmediğini bildirmektedirler (29). Ayrıca yazarlar rektal karsinoidlerin en sık görülen karsinoid tümörler olduğunu ileri sürmektedirler.

İleal karsinoidlerde tümör boyutu ne olursa olsun, 1 cm altında bile % 13-18 metastaz riski olması dolayısıyla geniş eksizyon+mezenter lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir.

İzole KC metastazı olanlarda hepatik rezeksiyon küratif olabilmektedir, ancak bu hastaların % 5'lik bir kısmını oluşturmaktadır (2,21,30). Yaygın KC metastazı olan vakalarda primer tümör eğer obstrüksiyon yapmıyor veya kanamıyorsa primer tümörün rezeksiyonu tartışmalıdır. Ancak son zamanlarda primer tümörün rezeksiyonunun metastaz varlığında bile yaşam süresini uzattığı ileri sürülmektedir (30). Semptomların varlığının direkt olarak tümörün kütleyle ilişkili olması ve rezeksiyonun (debulking) tümör büyümesini yavaşlatması, valvüler kalp hastalığı gibi ek patolojilerin gelişimini önlemesi açısından yaşam süresine katkıda bulunmaktadır.

Tablo 4. Karsinoid sendrom tedavisinde kullanılan medikasyonlar *

İlaç	Etki mekanizması	"Flushing"e etkisi	Diyareye etkisi	Özelliği
Fenoksibenzamin	alfa-blokaj	Var	Yok	Uyku hali
Klorpromazin	alfa-blokaj	FT'lerinde var-	Yok	Serotonin Bl.
Metildopa	5-HT sentez inh.	Bazen	Yok	Dekarboksilaz Bl.
Paraklorofenilalanin	5-HT sentez inh.	Bazen	Var	Hidroksilaz Bl.
Siproheptadin	5-HT Res. Ag.	Yok	Var	H1 reseptör Bl.
Ketanserin	5-HT Res. Ag.	Bazen	Var	H1, dopamin, alfa Bl.
Metiserjrid	5-HT Res. Ag.	Yok	Var	Retroperitoneal fibrozis

İnh: İnhibisyonu, Bl: Blokörü, Res: Reseptör, Ag: Antagonisti, FT: Foregut Tümörü

* (Değiştirilerek; Norton JA, Doppman JL, Jensen RT. Cancer of the endocrine system. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editor. Cancer-Principles and Practice of Oncology. 3rd Edition. Philadelphia: JB Lippincott, 1989; 1303-14).

3- Medikal tedavi:

Kombine kemoterapi (KT) uygulanmaktadır. Karsinoidlerin % 22-40'ı KT'ye duyarlıdır. En sık streptozosin+5-florourasil, streptozosin+siklofosfamid, streptozosin+siklofosfamid+doksorubisin kombinasyonları uygulanmaktadır. KC metastazlarında hepatik arter embolizasyonu ve kemoterapi önerilmektedir (31-35). Son yıllarda interferon tek başına veya interferon+octreotide veya interferon + alfadiflorometilornitin (DFMO) ile kombine uygulanmaktadır (34-38).

Prognoz

Genel olarak kötü prognoz kriterleri:

- 1-Karaciğer fonksiyon testlerinde azalma,
- 2-5-HIAA düzeyinin 150 mg/gün üzerinde olması ve
- 3-Kardiak tutulum olmasıdır.

Yaşam süresini makroskopik rezidüel tümör kalması, duvar veya seroza tutulması etkilemektedir. Yalnızca duvar tutulmuşsa 5 yıl yaşama oranı % 85 iken seroza tutulduğunda bu oran % 5'e düşmektedir. Appendiks karsinoidlerinde müsküler tabaka tutulumu ve bölgesel lenf nodlarında tutulum olması kötü prognoz işaretidir. İki cm altında noninvaziv appendiks veya rektum karsinoidlerinde 5 yıllık sürvi % 100, 2 cm üzerinde ise % 40'tır. Karaciğer metastazı varsa bu oran % 21-42 arasındadır (8).

Kaynaklar

- 1-Delcore R, Friesen S. Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg* 1994; 178: 187-211.
- 2-Buchanan KD, Johnston CF, O'Hare MMT, et al. Neuroendocrine tumors. An European view. *Am J Med* 1986; 81 (Suppl): 14-20.
- 3-Basser R, Green MD. Recent advances in carcinoids and gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Curr Opin Oncol* 1991; 3: 109-20.
- 4-Bolande RP. The neurocrestopathies: A unifying concept of disease arising from neural crest maldevelopment. *Hum Pathol* 1974; 5: 409-16.
- 5-Pearse HGE. The APUD concept and hormone production. *Clin Endocrinol Metab* 1980; 9: 211-9.
- 6-Theodorsson E. Regulatory peptides as tumor markers. *Acta Oncol* 1989; 28: 319-24.
- 7-Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumors. *Lancet* 1963; 1: 238-9.
- 8-Debas HT, Orloff SL. Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. In: Sabiston DC Jr, editor. *Textbook of Surgery. 14th Edition. Philadelphia: WB Saunders, 1991; 869-73.*
- 9-Moertel CG, Dockerty MB, Judd ES. Carcinoid tumors of the vermiform appendix. *Cancer* 1968; 21: 270-8.
- 10-Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, Dockerty MB. Carcinoid tumor of the appendix: Treatment and prognosis. *New Engl J Med* 1987; 317: 1699-701.
- 11-MacGillivray DC, Synder DA, Drucker W, et al. Carcinoid tumors. The relationship between clinical presentation and extent of disease. *Surgery* 1991; 110: 68-72.
- 12-Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology. St. Louis: CV Mosby, 1989; 566-9.*
- 13-Ashley SW, Wells SA. Tumors of the small intestine. *Semin Oncol* 1988; 15: 116-28.
- 14-Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology. St. Louis: CV Mosby, 1989; 539-41.*
- 15-Mani S, Modlin IM, Ballantyne G, et al. Carcinoids of the rectum. *J Am Coll Surg* 1994; 179: 231-48.
- 16-Godwin II JD. Carcinoid tumors. An analysis of 2837 cases. *Cancer* 1975; 36: 560-9.
- 17-Norton JA, Doppman JL, Jensen RT. Cancer of the endocrine system. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer-Principles and Practice of Oncology. 3rd Edition. Philadelphia: JB Lippincott, 1989; 1303-14.*
- 18-Peskin GW, Orloff MJ. A clinical study of 25 patients with carcinoid tumors of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1959; 109: 673-82.
- 19-O'Brien DS, Dayal Y, Delellis RA, et al. Rectal carcinoids as tumors of the hindgut endocrine cells. A morphological and immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 131-41.
- 20-Zeitels J, Naunheim K, Kaplan EL, Straus F. Carcinoid tumors. A 37-year experience. *Arch Surg* 1982; 117: 732-7.
- 21-Thompson GB, van Heerden JA, Martin JK, et al. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: Presentation, management, and prognosis. *Surgery* 1985; 98: 1054-63.
- 22-Dawes L, Schulte WJ, Condon RE. Carcinoid tumors. *Arch Surg* 1984; 119: 375-8.
- 23-Lambert SWJ, Bakker WH, Reubi JC, et al. Somatostatin receptor imaging in the localization of endocrine tumors. *N Engl J Med* 1990; 323: 1246-9.
- 24-Oberg K, Norheim I, Theodorsson E. Treatment of malignant midgut carcinoid tumors with a long-acting somatostatin analogue octreotide. *Acta Oncol* 1991; 30: 503-7.

- 25-Ahlman H, Wangberg B, Jansson S, et al. Management of disseminated midgut carcinoid tumors. *Digestion* 1991; 49: 78-96.
- 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-Naunheim KS, Zeitels J, Kaplan EL, et al. Rectal carcinoid tumors-treatment and prognosis. *Surgery* 1983; 94: 670-6.
- 28-Sauven P, Ridge JA, Quan SH, et al. Anorectal carcinoid tumors. Is aggressive surgery warranted? *Ann Surg* 1990; 211: 67-71.
- 29-Jetmore AB, Ray JE, Gathright JB, et al. Rectal carcinoids: The most frequent carcinoid tumor. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 717-25.
- 30-Soreide O, Berstad T, Bakka A, et al. Surgical treatment as a principle in patients with advanced abdominal carcinoid tumors. *Surgery* 1992; 111: 48-54.
- 31-Allison DJ, Jordan H, Hennessy O. Therapeutic embolization of the hepatic artery: a review of 75 procedures. *Lancet* 1985 i: 595-9.
- 32-Stockmann F, Creutzfeldt W. Approach to hepatic involvement by endocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Semin Liver Dis* 1988; 8: 254-62.
- 33-Sjöblom SM, Höckerstedt K, Jarvinen H. Hepatic dearterization of carcinoid syndrome. *Acta Chir Scand* 1987; 153: 523-9.
- 34-Oberg K, Norheim I, Lind E, et al. Treatment of malignant carcinoid tumors with human leucocyte interferon: long term result. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 1297-304.
- 35-Hansen LE, Schrumpf E, Kolbensvedt AN, et al. Treatment of malignant metastatic midgut carcinoid tumours with recombinant human 2b interferon with or without prior hepatic artery embolization. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 787-95.
- 36-Evers BM, Hurlbut SC, Tying SK, et al. Novel therapy for the treatment of human carcinoid. *Ann Surg* 1991; 213: 411-6.
- 37-Allen E, Evers BM, Townsend CM Jr, et al. Somatostatin analog (201-995) and a difluoromethylornithine (DFMO) inhibit growth of human carcinoid tumor. *Surg Forum* 1989; 40: 415-7.
- 38-Oberg K, Eriksson B. Medical treatment of neuroendocrine gut and pancreatic tumors. *Acta Oncol* 1989; 28: 425-31.

Yazışma Adresi:

Op.Dr. Ekmel Tezel

Süleyman Demirel Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

32040/ISPARTA