

Mide Karsinoidleri

Hüseyin KÖSEOĞLU¹, Osman ERSOY²

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

KARSİNOİD ve NÖROENDOKRİN TÜMÖR TANIMLARI ve TARİHSEL SEYRİ

“Karsinoid” kelimesi ilk kez 1907’de adenom ve karsinom arası bir yerde bulunan, yavaş seyirli bir prognoz gösteren bir grup tümör olarak tanımlanmıştır (1). İlk tanımlandığında bu tümörlerin ana özellikleri şu şekilde belirlenmiştir: Genellikle küçüktür ve çok sayıdadır, genellikle diferansiye olmamış bir doku ile çevrilidir, invaziv olma potansiyeli bulunmaktadır ancak metastaz yapmazlar, oldukça yavaş büyürler ve bu nedenle zararsız oldukları düşünülmektedir (2). Karsinoidler bu şekilde tanımlandıktan sonra da yıllar içinde farklı tanımlamalar ve sınıflamalar karsinoidler için kullanılmıştır. Williams ve Sandler 1963’te embriyolojik gelişim yerlerine göre foregut (bronş, timus, özofagus, mide, duodenum, jejunum proksimali, biliyer sistem, pankreas), midgut (jejunum distali, ileum, apandiks, çekum ve proksimal kolon) ve hindgut (kolon distali ve rektum) olarak karsinoidleri sınıflarken (3), 1973’de Soga ve Tazawa histolojik özelliklerine göre A, B, C, D ve mikst tip olarak sınıflamışlardır (4). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1980’de pankreatik endokrin tümörler (islet cell tumour), tiroid meduller karsinoma, paraganglioma, küçük hücreli akciğer kanseri, cilt Merkel hücreli tümörü dışında kalan nöroendokrin sistem tümörlerini karsinoid olarak tanımlamış ve sonrasında karsinoidleri de boyanma özelliklerine göre enterokromafin hücre karsinoid, gastrin hücre karsinoid ve diğer karsinoidler şeklinde sınıflamıştır. Ancak bu sınıflama yaygın kabul görmemiştir ve günümüzde de kullanılmamakta-

dır. DSÖ sınıflamasındaki güçlükler nedeniyle Capella ve ark. yeni bir sınıflama önermiş ve karsinoid yerine nöroendokrin tümör (NET) ifadesinin daha uygun olacağını belirtmiştir. NET’i de büyüklük ve invazyon özelliklerine göre benign, benign ya da düşük dereceli malign, düşük dereceli malign ve yüksek dereceli malign olarak her lokalizasyon için 4 ayrı prognostik gruba ayırmışlardır (5). Bu sınıflamanın prognoz belirlemede uygun olduğu daha sonra yapılan çalışma ile de desteklenmiştir (6). 2000 yılında gastrointestinal kanal ve 2004 yılında pankreas için DSÖ tekrar bir sınıflama önermiştir (7). Aslında Capella sınıflamasının revize edilmiş hali gibi gözüken bu sınıflamada tümör büyüklüğü, damar ve perinöral invazyon, proliferatif aktivite, lokal invazyon, lenf nodu ve uzak metastaz kullanılmıştır ve bu parametrelere dayanarak benign davranışlı iyi diferansiye NET, davranışı kestirilemeyen iyi diferansiye NET, iyi diferansiye nöroendokrin karsinom ve kötü diferansiye nöroendokrin karsinom grupları tanımlanmıştır (7). Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği [European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS)] histolojik derece özelliklerine göre sınıflamanın daha uygun olacağını benimseyerek yeni bir sınıflama önermiştir (8,9). Bu öneriyi takiben 2010’da DSÖ tekrar sınıflamayı değiştirmiş daha kolay uygulanabilir bir şekilde 3 grup tariflemiştir: İyi diferansiye düşük dereceli (G1), iyi diferansiye orta dereceli (G2) ve kötü diferansiye yüksek dereceli tümörler (G3) (10). Tümörün derecesinin belirlenmesinde mitotik aktivite ve Ki-67 indeksi gibi proliferatif indeksler kullanılmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. DSÖ sınıflamasına göre nöroendokrin tümörlerin sınıflaması

Diferansiasyon	Derece	Mitoz Sayısı	KI-67 indeksi	DSÖ Grubu
İyi diferansiye	Düşük	<2 /10 hpf	<%3	Nöroendokrin tümör derece 1
	Orta	2-20/10 hpf	%3-20	Nöroendokrin tümör derece 2
Kötü diferansiye	Yüksek	>20/10 hpf	>%20	Nöroendokrin karsinom

MİDE NÖROENDOKRİN TÜMÖRÜ (KARSİNOİD) EPİDEMİYOLOJİ ve SINIFLAMA

NET'ler oldukça nadir görülen tümörlerdir ve pankreas NET harici toplam insidansı 4,7/100.000 olarak hesaplanmıştır (11). Bu NET'lerin %55'i gastrointestinal (Gİ) kanal kaynaklı iken Gİ kanal içinde de mide %7 ile karsinoidlerin en az görüldüğü bölgedir (12). Ülkemizdeki insidansı bilinmemektedir, ancak bir çalışmada 666 mide polipi olan hastanın retrospektif incelemesinde 23 hastada (%3,5) NET saptanmıştır (13).

Mideden kaynaklanan karsinoid tümörler mide, fundus ve korpusun asit salgılayan mukozasında (oksintik mukoza) saptanan enterokromafin benzeri hücreler (ECL)'den gelişmektedir (14).

Rindi ve ark. mide NET'lerinin klinik özelliklerine göre sınıflanabileceğini fark etmiş ve 45 mide NET olan hastayı klinik ve histolojik özelliklerine göre 3 gruba ayırmıştır. Bu sınıflamaya göre 28 hastada karsinoid korpus-fundus mukozasında atrofik gastrit ve hipergastrinemi zemininde gelişmekte ve metastaz yapmamakta idi. Yedi hastada multiple nöroendokrin neoplaziye (MEN) sekonder gelişen hipertrofik gastropati alta yatan nedendi ve 2 hastada lokal metastaz vardı. On hastada gelişen karsinoid ise sporadikti ve bu hastalardan 7'sinde derin invazyon, 6'sında metastaz ve 5'inde atipik histolojik görünüm vardı (14). 1993 yılında oluşturulan bu sınıflama halen kullanılmaktadır ve o günden bu yana oluşan bilgi birikimi ile mide NET tiplerine göre özellikleri şu şekilde özetlenebilir.

- **Tip 1:** Tüm mide NET'leri içinde %70-80'lik kısmı oluşturmaktadır (15). Kronik atrofik gastrit ve sıklıkla pernisiyöz anemi zemininde gelişmektedir (15). Kadınlarda daha fazla görülmektedir ve genellikle 60-70 yaş civarında tanı konur (15-17). Bu risk faktörü için olası hipotez, oksintik mukoza atrofisi sonucu oluşan aklorhidrinin ant-rumdaki G hücrelerinde hiperplaziye neden olduğu ve sonuçta daha fazla gastrin salınımı olduğudur (18). Art-

mış gastrin seviyesi ECL hücrelerde kronik stimülasyona neden olur ve bu da karsinoid gelişimi için uyarıcı görevi görmektedir. Uzun süre proton pompası inhibitörü kullanımını sonucu oluşan hipergastrineminin hayvanlarda ECL transformasyona neden olabileceği gösterilmiş (19) ise de benzer etki insanlarda saptanamamıştır. Kronik atrofik gastrit olan hastalarda yıllık mide karsinoid gelişme insidansı %0.4-0.7 civarındadır (18,20).

Bu tip mide karsinoidleri genellikle yavaş seyirlidir ve 5 yıllık ortalama yaşam %95'in üzerindedir (21-23). Tip 1 karsinoid tümörlerin malignite potansiyelinin düşük olduğu kabul edilse de son dönemde yapılan bir çalışmada 17 hastanın 4'ünde (%23,5) 5 yıllık takipten sonra mide karsinomu geliştiği gösterilmiştir (24). Ancak 111 hastanın ortalama 72 ay takip edildiği başka bir çalışmada malignite gelişimine rastlanmamıştır (23). Bu nedenlerle malignite gelişiminin az olduğu ancak malignite gelişimi açısından yakın takibin de gerekli olduğu düşünülmektedir.

- **Tip 2:** Mide NET'leri içinde %5'lik bir kısmı oluşturmaktadır (25). Gastrinoma olan hastalarda gelişmektedir ve sıklıkla MEN 1 eşlik etmektedir ve tip 1'de olduğu gibi artmış serum gastrin seviyesine bağlı olarak ECL hücre uyarısına sekonder geliştiği düşünülmektedir (25). Gastrinoma ve MEN 1 olan hastalarda %20 oranında tip 2 mide NET gelişmektedir (26). Genellikle tip 1 gibi yavaş seyirlidir ancak metastaz ihtimali %30'a kadar çıkmaktadır (25,27).
- **Tip 3:** Geriye kalan %15-20'lik kısmı oluştururlar. Bu grup sporadik kabul edilmekte ve hastalarda hipergastrinemi görülmemektedir (25,28). Bu grup hastalarda %65 civarında metastaz saptanmakta ve 5 yıllık yaşam %75-80 civarındadır (27-29).
- **Nöroendokrin karsinoma:** Rindi ve ark. yaptığı sınıflamaya göre malign kriterler taşıyan, invaziv ve metastaz yapan lezyonlar nöroendokrin karsinom olarak sınıflanmışlardır.

- Bazı olgu sunularına dayanılarak farklı bir grup daha tanımlanmıştır. Bu grupta paryetal hücrelerde atrofi yerine hipertrofi vardır, ancak hücrelerdeki defekt nedeniyle asit sekresyonu bozulmakta ve oluşan aklorhidri hipergastrinemiye neden olmaktadır (25,30,31).

PATOGENEZ

1980'lerde Solcia ve ark. kanda dolaşan gastrin düzeyinin ECL hücrelerinde hiperplazi-displazi-neoplazi gelişiminde önemli yeri olduğunu belirtmiş (32) ve yakın tarihte yapılan hayvan çalışmasında mide asit inhibisyonunun ECL hücrelerde transformasyona neden olduğunu göstermişlerdir (19). Benzer şekilde ECL hücre hiperplazisindeki şiddetin gastrin düzeyi, mide asiditesinde azalma ve atrofik gastrit varlığı ile korele olduğu gösterilmiştir (33). Otoimmün atrofik gastrit ve hipergastrinemi olan hastaların yalnız bir kısmında NET gelişmekte olduğu için (20) NET gelişiminde başka rol alan faktörler de olmalıdır. Vagotomi ve kronik proton pompası inhibitörü gibi hipergastrinemiye neden olan faktörlerin insanlarda NET gelişimi için bir risk faktörü olmadığı da bilinmektedir (25). Bu bilgiler dikkate alındığında tip 1 ve 2 NET gelişimi için hipergastrineminin gerekli olduğu ancak tek başına yeterli olmadığı söylenebilir.

Glikoprotein hormonun alfa alt birimi, basit fibroblast büyüme hormonu, reg proteini ve anti apoptotik onkoprotein BCL2'nin, karsinoid gelişen hastaların ECL hücrelerinde artmış olduğu gösterilmiş ve patogeneizde yer aldıkları suçlanmıştır (34-37). Gastrinoma olan ve karsinoid olmayan hastalardan alınan oksintik mukoza örneklerinde ECL hücre hacminin normal popülasyona göre %168 daha fazla olduğu gösterilmiştir (38). Başka bir çalışmada da MEN-1 ilişkili gastrinoma vakalarında sporadik gastrinomalara göre ECL hücre tümörü gelişme riskinin çok daha fazla olduğu saptanmıştır (39).

Genetik çalışmalarda MEN-1 ilişkili olmayan tip 2 gastrik NET olan hastaların %75'inde MEN-1 geni lokusunda kromozomal delesyon saptanmıştır (40). Sadece tip 2'de değil, aynı zamanda tip 1 gastrik NET'lerde de neredeyse %50 oranında hastada MEN-1 sendromu olmamasına rağmen MEN-1 geni lokusunda delesyon saptanmıştır ve bu bulgu da tip 1 ve tip 2 karsinoidlerin benzer genetik defektleri olduğunu düşündürmektedir (41). Aynı çalışmada 4 adet tip 3 NET'in yal-

nız birinde defekt saptanmış, bu nedenle tip 3 gastrik NET patogenezinde MEN-1 geni suçlanmamıştır (41). Genetik çalışmalarda tip 1 NET olan hastalarda monoklonalite %87,5 oranında saptanmış ve bu da tip 1 NET'lerin endokrin dokularda görülebilen hiperplastik oluşumlar değil, gerçek bir neoplazm olduğunu göstermiştir (42).

Helicobacter pylori'nin (*H. pylori*) mide karsinoidi gelişimindeki etkinliği net değildir. Hayvan çalışmasında karsinoid gelişimine neden olabileceği (43) ve Japonlarda sporadik tip karsinoid gelişiminde yer alabileceğine (44) dair veriler olsa da bunlar NET gelişiminde *H. pylori*'yi suçlamak için yeterli görülmemektedir. Her ne kadar NET için bir risk faktörü olmasa da *H. pylori* gastrik adenokarsinom gelişme riskini artırdığı için biyopsi örneğinde mutlaka varlığı çalışılmalıdır (45).

Tip 3 NET patogenezi diğer tipler kadar ortaya konamamıştır ve etiolojide bir faktör tanımlanamamıştır. Ancak p53 geninde oluşan mutasyonların bu tümörle ilgili olabileceği söylenmektedir (46,47).

KLİNİK ve TANI

Mide NET'lerinin klinik presentasyonu spesifik değildir ve genellikle karın ağrısı, bulantı, kanama gibi üst gastrointestinal sistem semptomları veya anemi için yapılan endoskopi sırasında tanı konur (15,23). Kanama özellikle tip 3 NET'de daha çok bildirilmiştir (48). B12 vitamini eksikliğine bağlı anemi, Hashimoto tiroiditi, hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus ve paratiroid adenomu sıklığı gastrik NET olan hastalarda fazladır (23,49). Karsinoid sendrom bulguları mide NET'lerde oldukça nadirdir (49,50). Mide NET'lerinde karsinoid sendrom gelişirse bu midgut ve hindgut'tan gelişen karsinoid sendromlardan daha farklı bir presentasyon göstermektedir. Atipik karsinoid sendrom olarak adlandırılan bu durumda ciltte oluşan kızarıklıklar daha dağınık, çevresi belirgin ve serpijinöz vasıftadır ve çok kaşıntılıdır. İshal ve kardiyak semptomlar genellikle görülmez (15,49,51).

Mide karsinoidlerinin endoskopik görüntüsü mukozal polipler şeklindedir. Tip 1 ve 2 lezyonlar sıklıkla çok sayıda ve antrium dışındaki bölgelere yerleşmiş iken tip 3 NET'ler genellikle tektir ve midenin tüm bölümlerinde saptanabilir (25). Polipler dışında kalan mide mukozası özellikle tip 3 hastalarda normal görünümde iken diğerlerinde atrofik görünümde olabilir ya da eşlik eden peptik ülserler saptanabilir (25).

NET tanısı patolojik inceleme ile konmaktadır. Patolojik inceleme için polipler dışında kalan mukozadan da alta yatan mukozanın durumunu incelemek ve varsa mikrokarsinoidleri yakalamak için örnek alınmalıdır (50). Antrumdan 2, korpustan da 4 biyopsi örneği alınması önerilir (52). Patolojik incelemede hücreler genellikle uniform, yuvarlak-oval çekirdekli, kaba kromatinli ve ince granüler sitoplazmalıdır. İmmünohistokimyasal boyanmada Kromogranin A ve Sinaptofizin ile pozitif boyanma izlenir (53,54). Patolojik inceleme sırasında tümör derecesinin belirlenmesi de önemlidir ve bunun için mitotik aktivite ve Ki-67 indeksi gibi proliferatif indeksler kullanılmaktadır. Mitotik aktivite 10 alanın 40× büyütme ile incelenmesi ve bu alanlardaki aktif hücrelerin sayılması ile belirlenmektedir. İncelenen doku miktarı yaklaşık olarak 2 mm²'dir. Tümör derece seviyesinin belirlenmesinde kullanılan mitotik aktivite miktarları net olarak ortaya konamasa da DSÖ tarafından düşük dereceyi orta dereceden ayırmak için 2, orta dereceyi yüksek dereceden ayırmak için 20 mitotik aktivite kabul edilmektedir. Ancak mitotik aktivite ölçümleri hataya açık bir yöntemdir ve özellikle düşük derece-orta derece ayırımında hatalar yapılabilmektedir. Ki-67 tam olarak görevi bilinmeyen ancak muhtemelen hücre siklusunun düzenlenmesinde görev alan bir proteindir (55). Değişik çalışmalarda %2, %2,5, %5 gibi değerlerin prognozu belirlemek için kullanılabileceği belirtilmiş ve DSÖ tarafından %3'ün altı düşük derece olarak kabul edilmiştir (56-58). Önceleri yüksek derece ayırımı için %10 düzeyi kullanırken sonraki çalışmalarda ve DSÖ önerisinde bu sınır %20'ye çekilmiştir. Derece belirlenmesi için mitoz ölçümü mü, yoksa ki-67 proliferasyon indeksinin mi kullanılması gerektiği net değildir ve DSÖ her ikisinin de ölçülmesini, aralarında uyumsuzluk varsa yüksek olan parametrenin seçilmesi gerektiğini belirtmiştir (10). Mitotik aktivite immünohistokimyasal boyama gerektirmediği için bazı durumlarda tercih edilebilir. Ki-67 indeksi pozitif hücrelerin oranını veren bir yöntem olması (59) nedeniyle doku az olduğunda da çalışılabilir ve bu mitotik aktiviteye göre önemli bir avantajdır.

Kromogranin A mide NET olan hastalarda serumda yüksek saptanır ancak karsinoidler için spesifik bir marker değildir (50,60).

YAKLAŞIM ve İLERİ İNCELEME

Mide NET tanısı konduktan sonra tümörün tipi, hastalık yayı-

lımı ve evresinin tespiti, metastaz varlığının tespiti ve gastri-noma saptanan hastalarda tümör odağının tespiti gerekmektedir.

Tip 1 mide NET'te hipoklorhidri ve atrofik gastrit mevcutken tip 2 NET'te artmış gastrin düzeyi ve artmış asit sekresyonu mevcuttur. Başka bir deyişle hipergastrinemi olan olgularda tip 1 NET'te mide pH'sı genelde 4'ün üzerinde iken tip 2 NET'te 2'den azdır (25). Tip 3 NET'te ise kan gastrin düzeyi normaldir ve lezyon dışı mideden alınan biyopside atrofi saptanmaz (25).

Karsinoid saptanan hastalar endoskopi sırasında ayrıntılı şekilde incelenmeli, lezyon sayısı ve en büyük lezyonun boyutu saptanmalıdır (45).

Hastalık yayılımını ve metastaz değerlendirmede bilgisayarlı tomografi oldukça etkin bir yöntemdir (61), ancak küçük tip 1 ve tip 2 mide NET'lerinde metastaz nadir olduğu için gerekliliği tartışılır. Karaciğer metastazları bilgisayarlı tomografide kontrast madde enjeksiyonu sonrası hızlı bir şekilde kontrast tutar ve portal venöz fazda wash-out görülür (62). 111 In-okt-reotide sintigrafisi ve 68Ga-DOTATOC-Pozitron Emisyon Tomografi / Bilgisayarlı Tomografi (PET CT) sintigrafisi NET'ler için kullanılan yöntemlerdir. Ancak mide NET'lerinde kullanımı sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada oktreotid sintigrafisi 60 hastadan 6'sında, 68Ga-DOTATOC-PET CT sintigrafisi ise 12 hastadan 2'sinde pozitif bulunmuş ve hastalarda bu yöntemlerin kullanılmasının konvansiyonel tanı yöntemleri üzerine herhangi bir olumlu etkisi saptanmamıştır (23). Metastatik tip 1 mide NET içeren başka bir çalışmada ise 68Ga-DOTATOC-PET CT sintigrafisi 12 hastadan 9'unda, oktreotid sintigrafisi ise 5 hastadan 3'ünde tutulum göstermiştir (63). Endoskopik ultrasonografi (EUS) da lezyon derinliğini göstermek için kullanılabilecek etkin bir yöntemdir (45).

Tip 1 mide karsinoidleri 1 cm'den küçükse ileri inceleme önerilmez (45). Bir cm'den büyük tip 1 mide karsinoidinde invazyonu değerlendirmek için EUS yapılması (64,65), 2 cm'den büyük lezyonlarda ise bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans (MR) ile metastaz araştırılması uygun görülmektedir. Bu hastalarda oktreotide sintigrafisi yapılması klasik görüntüleme yöntemlerine göre ekstra katkı vermez (23), ancak ileri rezekte edilemez tümörü olan veya rezidü hastalarda somatostatin analogu tedavisi planlanmakta ise yanıt değerlendirmek için sintigrafi yapılabilir (63).

Tip 2 mide karsinoidi olan hastalarda lokal ileri hastalık ve metastaz riski daha fazladır. Bu nedenlerle ve altta yatan gastrinomanın yerinin tespiti amacı ile bu hastalara EUS, BT veya MR ve oktreotide sintigrafisi yapılması önerilmektedir. Sintigrafisi ve EUS ile BT veya MR ile saptanamayan gastrinoma olgularının neredeyse üçte ikisinde gastrinoma lokalize edilebilmektedir (66). 68 Ga-DOTA-NOC ile PET BT incelemesi de gastrinoma lokalize etmede etkin şekilde kullanılabilir (67).

Tip 3 gastrik NET'ler mide adenokarsinomu gibi davranırlar ve onun gibi yaklaşılmalı ve evrelendirilmelidir (45). Oktreotide sintigrafisi genellikle kötü diferansiyeli tümörlerde negatiftir (45).

TEDAVİ

Tip 1 mide NET'lerinin 2 cm altında kalan lezyonların çok büyük kısmı endoskopik girişimlerle başarılı bir şekilde çıkarılabilir (15,68). 1 cm'den büyük lezyonlara endoskopik çıkartım öncesi EUS yapıp derinlik belirlenmeli ve kas tabakasına yayılım yoksa endoskopik olarak çıkartılmalıdır (45,54). 1 cm'den daha küçük mide NET'leri için yaygın kabul gören bir yaklaşım yoktur. ENETS kılavuzu endoskopide saptanan tüm lezyonların çıkartılmasını önermektedir (52), ancak küçük lezyonlara endoskopi veya cerrahi çıkartma yapmadan takip edildiğinde de lezyonların genellikle malign dönüşümü olmadığı bazı çalışmalarda bildirilmiştir (22,69,70). Sato ve arkadaşlarının yayınladığı seride 25 hasta rezeksiyon yapılmadan takip edilmiş ve ortalama 7 yıl sonunda hiçbir hastada tümörde belirgin hızlı büyüme, metastaz veya invazyon saptanmamış ve hastalık ile ilişkili ölüm bildirilmemiştir (69). Bu nedenle tüm lezyonların çıkarılmasının gerekli olup olmadığı net değildir (71).

Küçük tip 1 mide karsinoidlerinde lezyon sayısı 5-6'dan fazla ise cerrahi girişimin, bu sayıdan az ise endoskopik olarak çıkarılmasının daha uygun olacağını bildiren yazarlar da mevcuttur (27,45), ancak ENETS kılavuzu lezyon sayısının dikkate alınmaması gerektiğini belirtmektedir (52). Endoskopik tedavi için tercih edilecek yöntemler endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) ve endoskopik submukozal diseksiyondur (ESD) (45). Çoğu mide NET lezyonunun submukozal invazyonu vardır ve bu lezyonların EMR ile çıkarılması güç olmaktadır. Bu nedenle ESD çoğu vakada EMR'ye tercih edilmesi gerekir ve lezyonun çıkarılmasında daha etkin olduğu gösterilmiştir (72,73). Lezyonlar endoskopik olarak çıkarıl-

dıktan sonra 12 ay ara ile endoskopik olarak takip edilmelidir (45,52).

Tip 1 mide karsinoidi olan hastalarda eğer tümör submukoza-yı aşmışsa, metastaz varsa, lezyon boyutu 2 cm'den büyükse, patolojik incelemede kötü diferansiyasyon varsa cerrahi tercih edilmelidir (52,74). Cerrahi sırasında lokal eksizyona gastrin üreten G hücrelerinin sayısını azaltmak amacıyla antrektomi eklenebilir, ancak bunun gerekliliği tartışmalıdır (52). Cerrahi veya endoskopik olarak lezyon çıkarılmasından sonra antrektomi yapılmasının tümör regresyonunu sağladığı ve nüksü azalttığı belirtilse (14,75,76) de metastaz ve nüks azaltmadığını bildiren yayınlar da vardır (77). Antrektomi yapılması sayesinde takipte daha az endoskopi gerekliliğinin olduğu, rekürrens riskinin daha düşük olduğu ve hastalarda malignite gelişimi için ortaya çıkabilecek anksiyeteyi azaltabileceği yeni yayınlanan bir çalışmada gösterilmiştir (78). Ayrıca tip 1 karsinoid nedeniyle takip edilen hastaların %23,5'inde mide kanseri gelişen bir çalışmada kanser gelişimindeki bu artış antrektomi yapılan hasta sayısındaki azalmaya bağlanmıştır (24). Bu nedenlerle antrektominin tümüyle gereksiz olduğu söylenemez.

Gastrin üretimini azaltmak için kullanılan başka bir yöntem uzun etkili somatostatin analoglarıdır. Bunların tip 1 mide NET'lerinde rutin kullanımı önerilmez ancak faydalı olabileceğine dair veriler bulunmaktadır (79-82). Yapılan bir çalışmada rekürrens gelişen 12 hastaya somatostatin analogu verilmiş ve 12 aylık tedavi ile tüm hastalarda hastalık kontrol altına alınmış. Tedaviye ara verildikten sonra hastalar ortalama 46.5 ay takip edilmiş ve 4 hastada ortalama 19.5 ay sonra yine rekürrens gelişmiş ve hastalara tekrar somatostatin analogu uygulayarak hastalık kontrol altına alınabilmiştir (81). Cerrahi olarak lezyon çıkarılması mümkün olmayan hastalarda somatostatin analogları bu olumlu etkileri nedeniyle önerilebilir (71), ancak tedavi kesildikten sonra kısa sürede nüks gelişebildiği (83) de unutulmamalıdır. Nüks durumunda aralıklı somatostatin analogu tedavisi bir yöntem olabilir (81).

Netazepide potent, yüksek seviyede selektif bir gastrin reseptör antagonistidir (84), ve tip 1 mide NET'lerinin tedavisinde kullanılabileceğine dair veriler bulunmaktadır (85,86). Ancak bu tedavinin yaygın olarak kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tip 2 mide NET olan hastalarda tip 1 NET'teki gibi tedavisiz takip seçeneği bulunmamaktadır ve saptanan tüm lezyonlar çıkarılmalıdır (52). Lokalize lezyonlarda endoskopik rezek-

siyon, invaziv veya metastatik lezyonlarda cerrahi rezeksiyon yapılmalıdır. Ayrıca gastrinoma lokalizasyonu saptanmalı ve lezyon çıkarılmalıdır (45). Gastrinin artışı antrum kaynaklı olmadığı için bu hastalarda antrektominin faydası bulunmamaktadır. Proton pompası inhibitörleri ile hiperasidite kontrolü tercih edilen yöntem olmakla beraber somatostatin analogları da kullanılabilir (45).

Tip 3 mide NET'i mide adenokarsinomu gibi tedavi edilmelidir ve parsiyel veya total gastrektomiye lenf nodu rezeksiyonu eklenmelidir (27,52). İnvazyonu olmayan küçük lezyonlarda endoskopik rezeksiyon yeterli olduğu bazı yazarlarca savunulsa da bu yaygın kabul gören bir yaklaşım değildir (87,88).

Mide NET'ine bağlı karaciğer metastazının tedavisinde cerrahi yöntemler, lokal etkili yöntemler ve sistemik tedavi yer almaktadır. Metastaz olan hastalarda geçerli olan tedavi seçenekleri mide NET'ine özel olmayıp NET'lerin karaciğer metastazları için yapılan önerilere dayanmaktadır. Derece 1 ve 2 NET'lerinin karaciğer metastazları için tavsiye edilen yöntem cerrahi olarak metastazın çıkarılmasıdır. Derece 3 tümörler için her ne kadar cerrahi önerilmese de tek ve çıkarılması uygun görülen lezyonlar cerrahi olarak çıkarılabilir (89). Yaygın karaciğer metastazı olan özellikle düşük dereceli seçilmiş hastalarda karaciğer nakli, primer odak cerrahi olarak çıkarıldıktan sonra, planlanabilir (90). Karaciğer nakli sonrası ortalama 5 yıllık sağ kalım %70 civarındadır (91). Karaciğer

metastazları için kullanılacak lokal tedavi yöntemleri transkateter arteriyel embolizasyon veya kemoembolizasyon (TAE ve TAKE), ve radyofrekans ablasyondur. Bu yöntemleri cerrahi müdahale ile kıyaslayan çalışma bulunmamaktadır ve genelde cerrahi mümkün olmayan hastalarda tercih edilir (89). Yapılan çalışmalarda 3 yöntemin de metastaz tedavisinde kullanılacağı ve etkin olduğu saptanmıştır (92,93). Metastatik hastalığı olanlarda karsinoid sendrom ortaya çıkma ihtimali daha fazladır ve bu durumda semptomların kontrol altına alınabilmesi için somatostatin analogu tedavisi verilmelidir. Ayrıca cerrahi ve lokal etkin yöntemlerden önce de profilaksi amacı ile somatostatin analogu verilmelidir (89). Etoposide ve sisplatin ile sistemik kemoterapi derece 3 olan ve metastatik hastalarda önerilmektedir (94).

PROGNOZ

Tip 1 mide karsinoidlerinin çoğunluğu derece 1'dir ve küçüktür. Bu tip lezyonları olan hastaların 5 yıllık yaşam beklentisi %100'e yakındır (22,23,70). Mide NET'lerinin tümör ilişkili yıllık ölüm oranı %1.07 olarak hesaplanmıştır ancak derece 2 ve 3'te bu oran giderek artmakta ve derece 3 olanlarda %57'ye ulaşmaktadır (95). Tümör boyutu, histolojik derecesi, tip 3 NET olması, mitotik indeks ve Ki-67 indeksi, tümör derinliği, lenf nodu tutulumu ve metastaz varlığı tanımlanmış olan kötü prognoz kriterleridir (94).

KAYNAKLAR

1. Oberndorfer S: Karzinoide tumoren des dünnarms. Frank Z Pathol 1907; 1:426-32.
2. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M. Siegfried Oberndorfer: origins and perspectives of carcinoid tumors. Hum Pathol. 2004 Dec;35(12):1440-51.
3. Williams Ed, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. Lancet 1963; 1:238-9.
4. Soga J, Tazawa K. Pathologic analysis of carcinoids. Histologic reevaluation of 62 cases. Cancer 1971; 28:990-8.
5. Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. Virchows Arch. 1995;425(6):547-60.
6. Heymann MF, Joubert M, Nemeth J, Franc B, Visset J, Hamy A, le Borgne J, le Neel JC, Murat A, Cordel S, le Bodic MF. Prognostic and immunohistochemical validation of the capella classification of pancreatic neuroendocrine tumours: an analysis of 82 sporadic cases. Histopathology. 2000 May;36(5):421-32.
7. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. Ann N Y Acad Sci 2004; 1014:13-27.
8. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B; all other Frascati Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Arch. 2006 Oct;449(4):395-401. Epub 2006 Sep 12.
9. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Arch. 2007 Oct;451(4):757-62. Epub 2007 Aug 3.
10. F.T. Bosman, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer WHO classification of tumours of the digestive system (4th ed.) International Agency for Research on Cancer, Lyon (2010)
11. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol. 2008 Jun 20;26(18):3063-72. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4377.

12. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg* 2004; 240:117-22.
13. Vatansever S, Akpınar Z, Alper E, İpek S, Yazıcıoğlu N, Ekinci N, Ünsal B. Gastric polyps and polypoid lesions: Retrospective analysis of 36650 endoscopic procedures in 29940 patients. *Turk J Gastroenterol*. 2015 Mar;26(2):117-22. doi: 10.5152/tjg.2015.7720.
14. 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 Apr;104(4):994-1006.
15. Borch K, Ahrén B, Ahlman H, Falkmer S, Granérus G, Grimelius L. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg*. 2005 Jul;242(1):64-73.
16. Dakin GF, Warner RR, Pomp A, Salky B, Inabnet WB. Presentation, treatment, and outcome of type 1 gastric carcinoid tumors. *J Surg Oncol*. 2006 Apr 1;93(5):368-72.
17. Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg*. 1996 Feb;20(2):168-72.
18. Annibale B, Azzoni C, Corleto VD, di Giulio E, Caruana P, D'Ambra G, Bordi C, Delle Fave G. Atrophic body gastritis patients with enterochromaffin-like cell dysplasia are at increased risk for the development of type I gastric carcinoid. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Dec;13(12):1449-56.
19. Havu N. Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric secretion. *Digestion* 1986; 35 Suppl 1:42-55.
20. Vannella L, Sbrozzi-Vanni A, Lahner E, Bordi C, Pilozi E, Corleto VD, Osborn JF, Delle Fave G, Annibale B. Development of type I gastric carcinoid in patients with chronic atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Jun;33(12):1361-9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04659.x. Epub 2011 Apr 15.
21. Kim BS, Park YS, Yook JH, Oh ST, Kim BS. Differing Clinical Courses and Prognoses in Patients With Gastric Neuroendocrine Tumors Based on the 2010-WHO Classification Scheme. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Nov;94(44):e1748. doi: 10.1097/MD.0000000000001748.
22. Hosokawa O, Kaizaki Y, Hattori M, Douden K, Hayashi H, Morishita M, Ohta K. Long-term follow up of patients with multiple gastric carcinoids associated with type A gastritis. *Gastric Cancer*. 2005;8(1):42-6.
23. Thomas D, Tsolakis AV, Grozinsky-Glasberg S, Fraenkel M, Alexandraki K, Sougioultzis S, Gross DJ, Kaltsas G. Long-term follow-up of a large series of patients with type 1 gastric carcinoid tumors: data from a multicenter study. *Eur J Endocrinol*. 2013 Jan 17;168(2):185-93. doi: 10.1530/EJE-12-0836. Print 2013 Feb.
24. Lahner E, Esposito G, Pilozi E, Galli G, Corleto VD, Di Giulio E, Annibale B. Gastric cancer in patients with type I gastric carcinoids. *Gastric Cancer*. 2015 Jul;18(3):564-70. doi: 10.1007/s10120-014-0393-8. Epub 2014 Jun 3.
25. Burkitt MD, Pritchard DM. Review article: Pathogenesis and management of gastric carcinoid tumours. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Nov 1;24(9):1305-20. Review
26. Gibril F, Schumann M, Pace A, Jensen RT. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 43-83.
27. Gilligan CJ, Lawton GP, Tang LH, West AB, Modlin IM. Gastric carcinoid tumors: the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion. *Am J Gastroenterol*. 1995 Mar;90(3):338-52.
28. Bordi C. Endocrine tumours of the stomach. *Pathol Res Pract* 1995;191:373-80.
29. Rappel S, Altendorf-Hofmann A, Stolte M. Prognosis of gastric carcinoid tumours. *Digestion* 1995; 56: 455-62.
30. Ooi A, Ota M, Katsuda S, Nakanishi I, Sugawara H, Takahashi I. An unusual case of multiple gastric carcinoids associated with diffuse endocrine cell hyperplasia and parietal cell hypertrophy. *Endocr Pathol* 1995; 6: 229-37.
31. Abraham SC, Carney JA, Ooi A, Choti MA, Argani P. Achlorhydria, parietal cell hyperplasia, and multiple gastric carcinoids: a new disorder. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 969-75.
32. Solcia E, Bordi C, Creutzfeldt W, Dayal Y, Dayan AD, Falkmer S, Grimelius L, Havu N. Histopathological classification of nonantral gastric endocrine growths in man. *Digestion* 1988;41:185-200.
33. Bordi C, Annibale B, Azzoni C, Marignani M, Ferraro G, Antonelli G, D'Adda T, D'Ambra G, Delle Fave G. Endocrine cell growths in atrophic body gastritis. Critical evaluation of a histological classification. *J Pathol* 1997; 182:339-346.
34. Bordi C, Pilato FP, Bertelé A, D'Adda T, Missale G. Expression of glycoprotein hormone alpha-subunit by endocrine cells of the oxyntic mucosa is associated with hypergastrinemia. *Hum Pathol* 1988; 19:580-85.
35. Bordi C, Falchetti A, Buffa R, Azzoni C, D'Adda T, Caruana P, Rindi G, Brandi ML. Production of basic fibroblast growth factor by gastric carcinoid tumors and their putative cells of origin. *Hum Pathol* 1994;25:175-180.
36. Bordi C, D'Adda T, Azzoni C, Ferraro G. Pathogenesis of ECL cell tumors in humans. *Yale J Biol Med* 1998; 71:273-284.
37. Higham AD, Bishop LA, Dimaline R, Blackmore CG, Dobbins AC, Varro A, Thompson DG, Dockray GJ. Mutations of RegIalpha are associated with enterochromaffin-like cell tumor development in patients with hypergastrinemia. *Gastroenterology* 1999; 116: 1310-8.
38. D'Adda T, Corleto V, Pilato FP, Baggi MT, Robutti F, Delle Fave G, Bordi C. Quantitative ultrastructure of endocrine cells of oxyntic mucosa in Zollinger-Ellison syndrome. Correspondence with light microscopic findings. *Gastroenterology* 1990; 99:17-26.
39. Peghini PL, Annibale B, Azzoni C, Milione M, Corleto VD, Gibril F, Venzon DJ, Delle Fave G, Bordi C, Jensen RT. Effect of chronic hypergastrinemia on human enterochromaffin-like cells: insights from patients with sporadic gastrinomas. *Gastroenterology* 2002; 123:68-85.
40. Debelenko IV, Emmert-Buck MR, Zhuang Z, Epshteyn E, Moskaluk CA, Jensen RT, Liotta LA, Lubensky IA. The multiple endocrine neoplasia type I gene locus is involved in the pathogenesis of type II gastric carcinoids. *Gastroenterology* 1997; 113:773-781.
41. D'Adda T, Keller G, Bordi C, Höfler H. Loss of heterozygosity in 11q13-14 regions in gastric neuroendocrine tumors not associated with multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *Lab Invest* 1999;79:671-677.
42. D'Adda T, Candidus S, Denk H, Bordi C, Höfler H. Gastric neuroendocrine neoplasms: tumour clonality and malignancy-associated large X-chromosomal deletions. *J Pathol* 1999;189:394-401.
43. Kagawa J, Honda S, Kodama M, Sato R, Murakami K, Fujioka T. Enterochromaffin-like cell tumor induced by *Helicobacter pylori* infection in Mongolian gerbils. *Helicobacter* 2002; 7: 390-7.
44. Sato Y, Iwafuchi M, Ueki J, Yoshimura A, Mochizuki T, Motoyama H, Sugimura K, Honma T, Narisawa R, Ichida T, Asakura H, Van Thiel DH. Gastric carcinoid tumors without autoimmune gastritis in Japan: a relationship with *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 579-85.

45. Basuroy R, Srirajaskanthan R, Prachalias A, Quaglia A, Ramage JK. Review article: the investigation and management of gastric neuroendocrine tumours. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 May;39(10):1071-84. doi: 10.1111/apt.12698. Epub 2014 Mar 13.
46. Peny MO, Donckier V, Gelin M, Haot J, Noel JC. Sporadic carcinoid of the stomach: a highly proliferative disease with a probable role for p53 protein dysregulation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 677-9.
47. Nishikura K, Watanabe H, Iwafuchi M, Fujiwara T, Kojima K, Ajioka Y. Carcinogenesis of gastric endocrine cell carcinoma: analysis of histopathology and p53 gene alteration. *Gastric Cancer* 2003; 6: 203-9.
48. Dallal HJ, Ravindran R, King PM, Phull PS. Gastric carcinoid tumour as a cause of severe upper gastrointestinal haemorrhage. *Endoscopy* 2003; 35: 716.
49. Gough DB, Thompson GB, Crotty TB, Donohue JH, Kvols LK, Carney JA, Grant CS, Nagorney DM. Diverse clinical and pathologic features of gastric carcinoid and the relevance of hypergastrinemia. *World J Surg.* 1994 Jul-Aug;18(4):473-9; discussion 479-80.
50. Zhang L, Ozaio J, Warner R, Divino C. Review of the pathogenesis, diagnosis, and management of type I gastric carcinoid tumor. *World J Surg.* 2011 Aug;35(8):1879-86. doi: 10.1007/s00268-011-1137-0.
51. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11: 1-18.
52. Delle Fave G, Kwেকেboom DJ, Van Cutsem E, Rindi G, Kos-Kudla B, Knigge U, Sasano H, Tomassetti P, Salazar R, Ruszniewski P, Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology.* 2012;95(2):74-87. doi: 10.1159/000335595. Epub 2012 Feb 15.
53. Washington MK, Tang LH, Berlin J, Branton PA, Burgart IJ, Carter DK, Compton CC, Fitzgibbons PL, Frankel WL, Jessup JM, Kakar S, Minsky B, Nakhleh RE; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with neuroendocrine tumors (carcinoid tumors) of the small intestine and ampulla. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134:181-6.
54. Bordi C, Yu JY, Baggi MT, Davoli C, Pilato FP, Baruzzi G, Gardini G, Zamboni G, Franzin G, Papotti M. Gastric carcinoids and their precursor lesions. A histologic and immunohistochemical study of 23 cases. *Cancer.* 1991 Feb 1;67(3):663-72.
55. Brown DC, Gatter KC. Ki67 protein: the immaculate deception? *Histopathology* 2002; 40:2-11.
56. La Rosa S, Sessa F, Capella C, Riva C, Leone BE, Klersy C, Rindi G, Solcia E. Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endocrine tumours. *Virchows Arch.* 1996 Dec;429(6):323-33.
57. Panzuto F, Boninsegna L, Fazio N, Campana D, Pia Brizzi M, Capurso G, Scarpa A, De Braud F, Dogliotti L, Tomassetti P, Delle Fave G, Falconi M. Metastatic and locally advanced pancreatic endocrine carcinomas: analysis of factors associated with disease progression. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 10;29(17):2372-7. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0688. Epub 2011 May 9.
58. La Rosa S, Klersy C, Uccella S, Dainese L, Albarello L, Sonzogni A, Dogliotti C, Capella C, Solcia E. Improved histologic and clinicopathologic criteria for prognostic evaluation of pancreatic endocrine tumors. *Hum Pathol.* 2009 Jan;40(1):30-40. doi:10.1016/j.humpath.2008.06.005. Epub 2008 Aug 20.
59. Capelli P, Fassan M, Scarpa A. Pathology - grading and staging of GEP-NETs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012 Dec;26(6):705-17. doi: 10.1016/j.bpg.2013.01.003.
60. Peracchi M, Gebbia C, Basilisco G, Quatrini M, Tarantino C, Vescarelli C, Massironi S, Conte D. Plasma chromogranin A in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis, enterochromaffin-like cell lesions and gastric carcinoids. *Eur J Endocrinol.* 2005 Mar;152(3):443-8.
61. Ba-Ssalamah A, Prokop M, Uffmann M, Pokieser P, Teleky B, Lechner G. Dedicated multidetector CT of the stomach: spectrum of diseases. *Radiographics* 2003; 23: 625-44.
62. Ganeshan D, Bhosale P, Yang T, Kundra V. Imaging features of carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201:773-86.
63. Grozinsky-Glasberg S, Thomas D, Strosberg JR, Pape UF, Felder S, Tsolakakis AV, Alexandraki KI, Fraenkel M, Saiegh L, Reissman P, Kaltsas G, Gross DJ. Metastatic type I gastric carcinoid: a real threat or just a myth? *World J Gastroenterol.* 2013 Dec 14;19(46):8687-95. doi: 10.3748/wjg.v19.i46.8687.
64. Varas MJ, Gornals JB, Pons C, Espinós JC, Abad R, Lorente FJ, Bargalló D. Usefulness of endoscopic ultrasonography (EUS) for selecting carcinoid tumors as candidates to endoscopic resection. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010 Oct;102(10):577-82.
65. Merola E, Sbrozzi-Vanni A, Panzuto F, D'Ambra G, Di Giulio E, Pilozi E, Capurso G, Lahner E, Bordi C, Annibale B, Delle Fave G. Type I gastric carcinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrence rate. *Neuroendocrinology.* 2012;95(3):207-13. doi: 10.1159/000329043. Epub 2011 Jul 30.
66. Nikou GC, Toubanakis C, Nikolaou P, Giannatou E, Marinou K, Safioleas M, Karamanolis D. Gastrinomas associated with MEN-1 syndrome: new insights for the diagnosis and management in a series of 11 patients. *Hepatogastroenterology.* 2005 Nov-Dec;52(66):1668-76.
67. Naswa N, Sharma P, Soundararajan R, Karunanithi S, Nazar AH, Kumar R, Malhotra A, Bal C. Diagnostic performance of somatostatin receptor PET/CT using ⁶⁸Ga-DOTANOC in gastrinoma patients with negative or equivocal CT findings. *Abdom Imaging.* 2013 Jun;38(3):552-60. doi: 10.1007/s00261-012-9925-z.
68. Uygun A, Kadayifci A, Polat Z, Yilmaz K, Gunal A, Demir H, Bagci S. Long-term results of endoscopic resection for type I gastric neuroendocrine tumors. *J Surg Oncol.* 2014 Feb;109(2):71-4. doi: 10.1002/jso.23477. Epub 2013 Oct 25.
69. Sato Y, Imamura H, Kaizaki Y, Koizumi W, Ishido K, Kurahara K, Suzuki H, Fujisaki J, Hirakawa K, Hosokawa O, Ito M, Kaminishi M, Furuta T, Chiba T, Haruma K. Management and clinical outcomes of type I gastric carcinoid patients: retrospective, multicenter study in Japan. *Dig Endosc.* 2014 May;26(3):377-84. doi: 10.1111/den.12197. Epub 2013 Nov 5.
70. Ravizza D, Fiori G, Trovato C, Fazio N, Bonomo G, Luca F, Bodei L, Pelosi G, Tamayo D, Crosta C. Long-term endoscopic and clinical follow-up of untreated type I gastric neuroendocrine tumours. *Dig Liver Dis.* 2007 Jun;39(6):537-43. Epub 2007 Apr 11.
71. Sato Y. Clinical features and management of type I gastric carcinoids. *Clin J Gastroenterol.* 2014 Oct;7(5):381-6. doi: 10.1007/s12328-014-0528-9. Epub 2014 Sep 17.
72. Sato Y, Takeuchi M, Hashimoto S, Mizuno K, Kobayashi M, Iwafuchi M, Narisawa R, Aoyagi Y. Usefulness of endoscopic submucosal dissection for type I gastric carcinoid tumors compared with endoscopic mucosal resection. *Hepatogastroenterology.* 2013 Sep;60(126):1524-9. doi: 10.5754/hge121185
73. Kim HH, Kim GH, Kim JH, Choi MG, Song GA, Kim SE. The efficacy of endoscopic submucosal dissection of type I gastric carcinoid tumors compared with conventional endoscopic mucosal resection. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014:253860. doi: 10.1155/2014/253860. Epub 2014 Feb 17.

74. Kulke MH, Benson AB 3rd, Bergsland E, Berlin JD, Blaszkowsky LS, Choti MA, Clark OH, Doherty GM, Eason J, Emerson L, Engstrom PF, Goldner WS, Heslin MJ, Kandeel F, Kunz PL, Kuvshinoff BW 2nd, Moley JF, Pillarisetty VG, Saltz L, Scheingart DE, Shah MH, Shibata S, Strosberg JR, Vauthey JN, White R, Yao JC, Freedman-Cass DA, Dwyer MA; National Comprehensive Cancer Networks. Neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012 Jun 1;10(6):724-64.
75. Hirschowitz BI, Griffith J, Pellegrin D, Cummings OW. Rapid regression of enterochromaffinlike cell gastric carcinoids in pernicious anemia after antrectomy. *Gastroenterology* 1992; 102:1409-18.
76. Oza-Choy J, Buch K, Strauchen JA, Warner RR, Divino CM. Laparoscopic antrectomy for the treatment of type I gastric carcinoid tumors. *J Surg Res*. 2010 Jul;162(1):22-5. doi: 10.1016/j.jss.2010.01.005. Epub 2010 Feb 4.
77. Gladly RA, Strong VE, Coit D, Allen PJ, Gerdes H, Shia J, Klimstra DS, Brennan MF, Tang LH. Defining surgical indications for type I gastric carcinoid tumor. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:3154-60.
78. Jenny HE, Ogando PA, Fujitani K, Warner RR, Divino CM. Laparoscopic antrectomy: a safe and definitive treatment in managing type 1 gastric carcinoids. *Am J Surg*. 2016 Apr;211(4):778-82. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.08.040. Epub 2016 Jan 15.
79. Manfredi S, Pagenault M, de Lajarte-Thirouard AS, et al: Type 1 and 2 gastric carcinoid tumors: long-term follow-up of the efficacy of treatment with a slow-release somatostatin analogue. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 1021-1025.
80. Grozinsky-Glasberg S, Kaltsas G, Gur C, Gal E, Thomas D, Fichman S, Alexandraki K, Barak D, Glaser B, Shimon I, Gross DJ. Long-acting somatostatin analogues are an effective treatment for type 1 gastric carcinoid tumours. *Eur J Endocrinol*. 2008 Oct;159(4):475-82. doi: 10.1530/EJE-08-0420. Epub 2008 Jul 28.
81. Campana D, Nori F, Pezzilli R, Piscitelli L, Santini D, Brocchi E, Corinaldesi R, Tomassetti P. Gastric endocrine tumors type I: treatment with long-acting somatostatin analogs. *Endocr Relat Cancer*. 2008 Mar;15(1):337-42. doi: 10.1677/ERC-07-0251.
82. Massironi S, Zilli A, Fanetti I, Ciafardini C, Conte D, Peracchi M. Intermittent treatment of recurrent type-1 gastric carcinoids with somatostatin analogues in patients with chronic autoimmune atrophic gastritis. *Dig Liver Dis*. 2015 Nov;47(11):978-83. doi: 10.1016/j.dld.2015.07.155. Epub 2015 Aug 8.
83. Jianu CS, Fossmark R, Syversen U, Hauso Ø, Fykse V, Waldum HL. Five-year follow-up of patients treated for 1 year with octreotide long-acting release for enterochromaffin-like cell carcinoids. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46:456-63.
84. Boyce M, David O, Darwin K, Mitchell T, Johnston A, Warrington S. Single oral doses of netazepide (YF476), a gastrin receptor antagonist, cause dose-dependent, sustained increases in gastric pH compared with placebo and ranitidine in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 181-9.
85. Fossmark R, Sørđal Ø, Jianu CS, Qvigstad G, Nordrum IS, Boyce M, Waldum HL. Treatment of gastric carcinoids type 1 with the gastrin receptor antagonist netazepide (YF476) results in regression of tumours and normalisation of serum chromogranin A. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Dec;36(11-12):1067-75. doi: 10.1111/apt.12090. Epub 2012 Oct 16.
86. Moore AR, Boyce M, Steele IA, Campbell F, Varro A, Pritchard DM. Netazepide, a gastrin receptor antagonist, normalises tumour biomarkers and causes regression of type 1 gastric neuroendocrine tumours in a nonrandomised trial of patients with chronic atrophic gastritis. *PLoS One*. 2013 Oct 1;8(10):e76462. doi: 10.1371/journal.pone.0076462. eCollection 2013.
87. Kwon YH, Jeon SW, Kim GH, Kim JI, Chung IK, Jee SR, Kim HU, Seo GS, Baik GH, Choi KD, Moon JS. Long-term follow up of endoscopic resection for type 3 gastric NET. *World J Gastroenterol*. 2013 Dec 14;19(46):8703-8. doi: 10.3748/wjg.v19.i46.8703
88. Saund MS, Al Natour RH, Sharma AM, Huang Q, Boosalis VA, Gold JS. Tumor size and depth predict rate of lymph node metastasis and utilization of lymph node sampling in surgically managed gastric carcinoids. *Ann Surg Oncol*. 2011 Oct;18(10):2826-32. doi: 10.1245/s10434-011-1652-0. Epub 2011 Apr 1.
89. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, Anlauf M, Wiedenmann B, Salazar R; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):157-76. doi: 10.1159/000335597. Epub 2012 Feb 15.
90. Ahlman H, Friman S, Cahlin C, Nilsson O, Jansson S, Wängberg B, Olausson M. Liver transplantation for treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Apr;1014:265-9.
91. Fan ST, Le Treut YP, Mazzaferro V, Burroughs AK, Olausson M, Breitenstein S, Frilling A. Liver transplantation for neuroendocrine tumour liver metastases. *HPB (Oxford)*. 2015 Jan;17(1):23-8. doi: 10.1111/hpb.12308. Epub 2014 Jul 3.
92. Eriksson J, Ståhlberg P, Nilsson A, Krause J, Lundberg C, Skogseid B, Granberg D, Eriksson B, Akerström G, Hellman P. Surgery and radiofrequency ablation for treatment of liver metastases from midgut and foregut carcinoids and endocrine pancreatic tumors. *World J Surg*. 2008 May;32(5):930-8. doi: 10.1007/s00268-008-9510-3.
93. Vogl TJ, Naguib NN, Zangos S, Eichler K, Hedayati A, Nour-Eldin NE. Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation. *Eur J Radiol* 2009; 72: 517-528.
94. Okita NT, Kato K, Takahari D, Hirashima Y, Nakajima TE, Matsubara J, Hamaguchi T, Yamada Y, Shimada Y, Taniguchi H, Shirao K. Neuroendocrine tumors of the stomach: chemotherapy with cisplatin plus irinotecan is effective for gastric poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma. *Gastric Cancer*. 2011 Jun;14(2):161-5. doi: 10.1007/s10120-011-0025-5. Epub 2011 Feb 16.
95. La Rosa S, Inzani F, Vanoli A, Klersy C, Dainese L, Rindi G, Capella C, Bordi C, Solcia E. Histologic characterization and improved prognostic evaluation of 209 gastric neuroendocrine neoplasms. *Hum Pathol*. 2011 Oct;42(10):1373-84. doi: 10.1016/j.humpath.2011.01.018. Epub 2011 May 4.