

Mide karsinoid tümörleri Gastric carcinoid tumours

Demir M¹ Gen R² Hilmi A¹

¹Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji, Erzurum, Türkiye

²Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji, Erzurum, Türkiye

Özet

Mide karsinoid tümörleri nadir görülür ancak sıklığı artmaktadır. Mide karsinoid tümörler enterokromaffin benzeri hücrelerden köken alırlar. Klinik görünümü genellikle nonspesifiktir. Üç tip mide karsinoid tümörü tanımlanmıştır. Tip 1 ve 2 mide karsinoid tümörler hipergastrinemi ile ilişkilidir ve genellikle düşük metastaz potansiyeline sahiptirler. Tip III mide karsinoid tümörler hipergastrinemi ile ilişkisizdir ve yüksek metastaz potansiyeline sahiptirler. Tip 1 ve 2 mide karsinoid tümörler çoğunlukla multifokaldır, ancak tip 3 tümörler genellikle soliter tümörlerdir. Mide karsinoid tümörün gelişiminden gastrin, genetik faktörler, büyüme faktörleri ve matriks regülasyon proteinleri gibi birçok faktör sorumlu tutulmuştur. Biz bu derlemede mide karsinoid tümörlerinin kliniği ve patofizyolojisine odaklanarak, tanı ve tedavileri konusunda son yıllarda sağlanan gelişmeleri özetledik.

Anahtar Kelimeler: Mide karsinoid tümörler, Patofizyoloji, Klinik.

Summary

Gastric carcinoid tumours are rare, but are increasing in occurrence. Gastric carcinoid tumors originate from enterochromaffin-like cells. The clinical presentation is often non-specific. Three subtypes of gastric carcinoid tumors were defined. Types 1 and 2 gastric carcinoid tumours are associated with hypergastrinaemia and usually have low metastatic potential. Type 3 gastric carcinoid tumours are not associated with hypergastrinaemia and have a higher potential for metastatic disease. Most of types 1 and 2 gastric carcinoid tumors are multifocal, however type 3 gastric tumors are often solitary tumors. The development of a gastric carcinoid tumor has been responsible for many factors such as gastrin, genetic factors growth factors and matrix regulating proteins. This review will focus on clinical and pathophysiological facets of gastric carcinoid tumours, summarizing recent data on their diagnosis and management.

Key Words: Gastric carcinoid tumors, Pathophysiology, Clinic.

Giriş

İlk gastrik karsinoid tümör 1923 yılında Askanazy tarafından rapor edilmiştir (1). 1960 yılına kadar benzer yaklaşık 30 vaka bildiri olmasına karşın, 1971 yılında Hakanson ve Capella'nın aynı anda midede bir grup histamin depolayan arjantofil hücrelerinin bulunduğunu göstermeleri (2,3), enterokromaffin benzeri hücrelerin (ECL) düşük asit durumlarında proliferasyonunun gösterilmesi (4) ve ratlarda asit süpresyonu ile deneysel mide karsinomunun geliştirebilmesi (5) mide karsinoid tümörler hakkındaki bilgilerde önemli ilerlemeler sağlamıştır.

Deneysel olarak asit süpresyonu ile mide karsinoid tümör oluşturulması bu konudaki ilgiyi ve endişeleri beraberinde arttırmıştır.

Ancak insanlarda mide asit süpresyonu ile karsinoid tümör gelişimi arasında ilişki kanıtlanamamıştır.

Patofizyoloji

Mide endokrin hücre tipleri en az 7 (yedi) ayrı endokrin hücresi içerir; D hücresi, D1 hücresi, ECL hücre, enterokromaffin hücresi, gastrin G hücresi, P hücresi, X hücresi. ECL hücreleri, mide oksintik mukozanın yaklaşık % 35'ini oluşturan majör endokrin hücreleridir. Fundus-korpus mukozasında ve mide bezlerinin bazal 1/3'lük kısmında bulunurlar. Işık mikroskopisinde hipokromik ve küçüktürler (8-10 mikrometre). ECL hücreleri aromatik aminoasitlerin uptake ve dekarboksilasyonu ile serotonin ya da 3,4-dihidroksifenilalanin (L-DOPA) üretebilirler. Aslında ECL hücreler amin prekürsör uptake ve dekarboksilasyonu ile peptid hormon üreten hücre (APUD) grubunda sınıflandırılırlar (6). Elektron mikroskopisinde çevresini elektrodens granüllerin sardığı büyük eksantrik yerleşimli nükleusa

Yazışma Adresi: Mehmet DEMİR

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji, Erzurum, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 24.07.2009 Kabul Tarihi:23.09.2009

sahiptirler. Sitoplazmalarında 100-400 mikrometre büyüklüğünde elektro-lusent veziküller içerirler.

Mide karsinoid tümörler oksintik mukozadaki ECL hücrelerin malign proliferasyonu sonucu gelişir (7). Mide karsinoid gelişimine etki eden hipergastrinemi, genetik faktörler, büyüme faktörleri, bakteriyel enfeksiyonlar, kronik inflamasyon, apoptozis gibi birçok faktör öne sürülmüştür (7,8). Etkin ve uzun süreli asit süpresyonu sağlayan ilaçların kullanımlarının artması mide karsinoid tümörlerin gelişimindeki biyolojik temelin (asit salınımı-hipergastrinemi) anlaşılmasını sağlamıştır.

ECL hücrelerinden kromograninler, entereglukagon, alfa-glikoprotein, histamin gibi çok çeşitli amin ve peptitler salgılanır ancak histamin en fazla salgılanandır. Antral G hücrelerinden yemeğe cevap olarak gastrin salgılanır ve gastrin ECL hücreleri üzerinde bulunan kolesistokinin-2 reseptörlerine (CCK-2 res) bağlanarak, ECL hücrelerinden histamin salgılatır. Histamin parietal hücrelerin lokal aktivasyonunda çok önemlidir ve parietal hücre yüzeyinde bulunan H₂ reseptörlerine bağlanarak proton pompasını aktive eder. ECL hücresinin de histamin salgılaması başlıca endokrin ve nöral yollarla kontrol edilir. Nöral yolda nöropeptid olan pitüer adenilat siklaz aktive edici polipeptid (PACAP), başlıca düzenleyicidir ve ECL hücrelerden histamin salgılanmasını artırır. Galanin ise negatif nöral düzenleyicidir ve histamin salınımını inhibe eder. Fundusdaki D hücrelerinden salgılanan somatostatin, ECL hücre yüzeyindeki somatostatin subtip 2 reseptörleri aracılığı ile histamin salınımını inhibe eder. ECL hücreleri gerek histamin üretmeleri gerekse gastrinin parietal hücreler üzerindeki fonksiyonu düzenlemeleri nedeniyle mide asit salgılanmasının regülasyonunda asıl hücrelerdir (7).

Gastrin asit salgılatıcı özelliğinin yanı sıra hem insanlarda hem de hayvanlarda ECL hücrelerinin proliferasyonuna neden olmaktadır (4,9,10). Mide karsinoid tümörlerin çoğunluğu aklorhidri ile birlikte olan hipergastrineminin yol açtığı ECL hücre hiperplazisi zemininde gelişir. Hipergastrinemi-karsinoid tümör ilişkisi asit süpresyonu, plazma gastrin düzeylerinin yüksekliği ve süresiyle bağlantılı bulunmuştur (11). Fakat hipergastrineminin süresi ve etkili olan gastrin düzeyiyle ilgili bilgiler yetersizdir. Vagotomili hastalarda kronik hipergastrinemi olmasına rağmen, artmış mide karsinoid tümör insidansının bildirilmemiş olması mide karsinoid tümör gelişiminde nöropeptidler gibi başka faktörlerin de önemli olabileceğini düşündürmüştür. Son zamanlarda bir nöropeptid olan pitüer adenilat siklaz aktive edici polipeptidin (PACAP) ECL hücre proliferasyonunda gastrinden daha potent olduğuna yönelik yayınlar mevcuttur (12). Vagotomi sonrası azalmış PACAP,

hipergastrinemiye rağmen mide karsinoid gelişimini engelleyici bir faktör olabilir. Fakat PACAP hakkında henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Alternatif olarak mide karsinoid tümör gelişiminde, mide karsinoid tümör insidansının hipergastrinemi ile seyreden MEN tip 1 Zollinger-Ellison Sendromu (ZES) hastalarında (%13-37), diğer hipergastrinemi ile seyreden ve MEN tip 1 olmayan ZES'lu hastalardan (%0-2) daha sık saptanmış olması (13), altta yatan genetik faktörlerin de sorumlu olabileceğini düşündürmüştür. Nitekim MEN tip 1/ZES'lu hastalarda 11q13 lokalizasyonundaki menin proteinini sentezleyen genin inaktivasyonu tanımlanmış olup (14), meninin fundusdaki arjantofil hücreleri üzerinde tümör süpresör gibi bir fonksiyonunun olabileceği öne sürülmüştür (15). Mastomys kemirgen modelinin spontan gastrik karsinoid gelişimine genetik yatkınlık gösterdiği bilinmektedir ve bu gelişim asit süpresyon tedavisi ile hızlandırılmıştır (5). Sonuçta Mastomys deney modelinde ve MEN-1 gastrinomalı hastalardaki gözlemler, özel genetik konfigürasyonun ECL hücre hiperplazisinin neoplastik fenotipe transformasyonunda kolaylaştırıcı bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Son dönemlerde bir büyüme faktörü olan Reg proteininin hipergastrinemili hastalarda ve ECL hücreli karsinomali kişilerde artmış olarak bulunması, ek olarak Reg mutasyonunun ECL hücre karsinomu olan ardışık beş hastanın üçünde tanımlanmış olması nedeniyle mide karsinoid gelişimi ile Reg proteini arasında bir ilişki olabileceği düşünülmüştür (16). Reg proteini ilk kez 1984 yılında rejeneratif pankreas dokusunun pankreas sıvısında bol miktarda tanımlanmıştır. Reg proteini pankreas taşı ile ilişkilidir ve kronik pankreatit hastalarında düzeyi azalmıştır (17). Reg proteini mide mukozasında gösterilmiştir (18). Bu protein ECL ve esas hücrelerden salgılanır (17). Reg proteini mide mukozasında hasar sonrası upregülasyona uğrar (19). Hayvan deneylerinde PPI ile oluşturulmuş hipergastrinemi ile reg protein düzeyinin arttığı bildirilmiştir (19). Mide mukozası hasarına komşu ECL hücrelerinde sadece reg protein salgılanmasında artış gözlenmesi, reg upregülasyonunda sadece gastrinin rolü olmadığını düşündürmüştür. Çünkü gastrin parakrin etkiden çok endokrin etkiye sahiptir. Farelerde ECL hücrelerinden reg protein sentezini uyaran nötrofil kemotraktan 2 beta adlı proinflamatuvar sitokin gösterilmiştir (20). Bu sitokin ile insan interlökin-8 benzerdir. Diğer proinflamatuvar sitokinlerin ECL hücrelerinden reg protein salgılanması üzerine uyarıcı etkisi yoktur (20).

Gastrinin duyarlı ECL hücrelerinin apoptotik özelliğinde değişikliğe yol açarak mide karsinoid gelişimine neden olabileceği düşünülmüştür. ECL hücre hiperplazili hipergastrinemik hastalarda antiapoptotik protein bcl-2

ekspresyonu gösterilmiştir. Ancak mide karsinoid tümör ile ilişkisi ispatlanmamıştır (21).

Kronik atrofik gastrit ile birlikte olan aklorhidri bakteriyel kolonizasyona uygun bir çevre oluşturur. Mide adenokarsinomunda helikobakter pilorinin (HP) yol açtığı kronik gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve malignensi kaskadı iyi tanımlanmıştır (22). Ancak HP ile mide karsinoid tümör gelişimi arasında çok az kanıt vardır. Kronik HP enfeksiyonunun yol açtığı hipergastrineminin mide karsinoid tümör gelişimine neden olabileceği ve Japonya'da sporadik karsinoid tümör oluşumunda HP enfeksiyonunun rolü olabileceği öne sürülmüştür (23,24).

Son dönemlerdeki kanıtlar gastrinin epitel hücreleri üzerine etki ederek epitelyal-mezenşimal sinyalinde ve ekstrasellüler matriksin yeniden düzenlenmesinde rol oynadığını düşündürmektedir. Matriks metalloproteinaz proteinlerinden lyse ekstrasellüler matriks proteinleri (MMP-7, MMP-9) hipergastrinematik hastalarda, benzer şekilde MEN-1 ve pernisiyöz anemili hipergastrinematik hastalarda, plazminojen aktivatör inhibitör-2'nin (PAI-2) mide epitelinde upregülasyona uğrayabileceği bildirilmiştir (25-27). Bu proteinler hücre invazyonunda ve ekstrasellüler matriksin yeniden düzenlenmesinde rol oynayabilir ve tümör gelişimine yatkınlık sağlayabilir.

Klinik

Mide karsinoid tümörleri 1993 yılında klinik, histolojik, patolojik özelliklerine göre üç grupta tanımlanmıştır :

-Tip 1: Tip A kronik atrofik gastrit ile ilişkili mide karsinoid tümörleri,

-Tip 2: MEN-1 ZES ile ilişkili mide karsinoid tümörleri,

-Tip 3: Sporadik mide karsinoid tümörleri.

Tip 1 mide karsinoid tümörler, Tip A kronik atrofik gastrit ile ilişkili mide karsinoid tümörleridir. Tüm mide karsinoidlerinin %60-80'ini oluştururlar (28). Sıklıkla küçük, multisentrik ve fundus yerleşimlidirler (28).

Tip 2 mide karsinoid tümörler, MEN-1 ZES ile ilişkili mide karsinoid tümörleridir. Tüm mide karsinoid tümörlerin yaklaşık %8'ini oluştururlar (28). Bu tümörler olguların %90'ında multipl ve %80'inde iki cm'den küçüktürler. Mide duvar invazyonu %90 olguda mukoza ve submukoza ile sınırlıdır. Lenf nodu metastazı %30, uzak metastaz %10 oranında bildirilmiştir (29).

Tip 3 mide karsinoid tümörler sporadik mide karsinoid tümörleridir. Erkeklerde kadınlardan daha fazla görülür ve tüm mide karsinoid tümörlerin %20-25'ini oluşturur (28). Sporadik mide karsinoid tümörlerin genetik ve hipergastrinemiyle ilişkisi yoktur ve bunlar gastrinin trofik etkisinden bağımsızdır (30). Prognozları genellikle

kötüdür. Tanı anında yaklaşık %15'i lokal yayılmış ve % 50'si karaciğere metastaz yapmıştır (28,31).

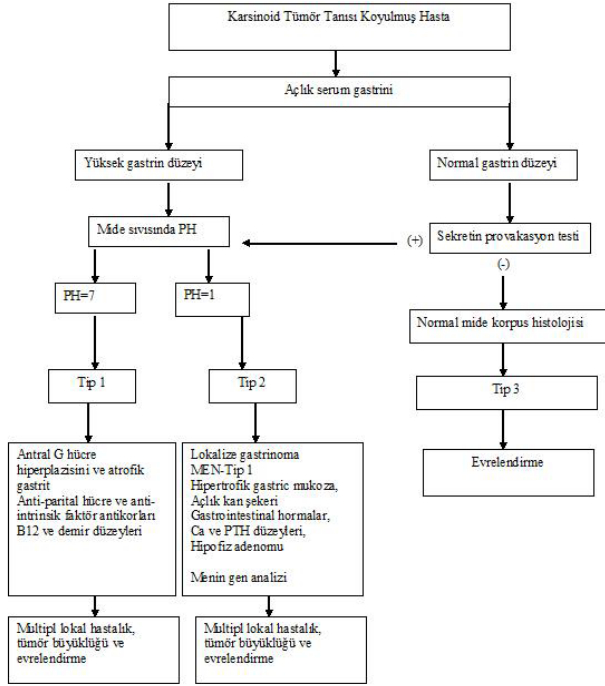
Mide karsinoid tümörlerin dünyada en yaygın klinik görünümü dispepsi nedeniyle endoskopi yapılan hastada fundusta nodül saptanması şeklindedir. Genellikle atrofik gastrit zemininde nodül veya polip şeklinde tanımlanır ve spesifik bir semptomla birlikte değildir. Literatürde masif / gizli gastrointestinal kanamadan, intermitant mide çıkış obstrüksiyonu ve deri metastazı gibi çok geniş bir semptomatik yelpazede bildirilmiştir (32-35). Lazarte, 11 hastanın 8'inde (%73) epigastrik ağrı, üçünde (%27) kilo kaybı bildirmiştir. Sjoblom, 12 hastalık serisinde hastaların 7'sinde (%58) kronik karın ağrısı, üçünde (%25) kusma ve birinde (%8) ishal tablosu görüldüğünü bildirmiştir (36, 37). Gough 36 mide karsinoid tümörlü hastanın %70'inde anemi, %69'unda ağrı, %11'inde karsinoid sendrom tanımlamıştır (38).

Mide karsinoid tümörlerinde karsinoid sendrom (ani gelişen yüzde kızarma, yüzde ödem, lakrimasyonda artış, bronkospazm, diyare) nadir görülür. İlk kez 1955 yılında karsinoid tümörün atipik eritamatöz raş ile ilişkili olduğu, 1958 yılında da yine aynı hastada raş nedeninin histamin ve 5-hidroksitriptofan üretim ve sekresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (39,40). Literatürde mide karsinoid tümörde karsinoid sendrom %0-11 arasında bildirilmiştir. Wilander'in 42 ve Johansson'nun 30 hasta içeren çalışmalarında hiç karsinoid sendrom tanımlanmamıştır (41, 42). Rindi ve arkadaşlarının çalışmasında 55 hastanın birinde (%1,8), Nosaka'nın 18 multipl mide karsinoid tanısı almış hastalarının ikisinde (%11) karsinoid sendrom tanımlamıştır (29, 43). Tip 3 mide karsinoid tümörlü hastalarda karsinoid sendrom, muhtemelen karaciğer metastazlarının yaygın olması nedeniyle daha sık görülmektedir ve bir çalışmada hastaların %30-50'sinde karsinoid sendrom varyasyonları rapor edilmiştir (7). Karsinoid sendrom bazı yiyeceklerin (şarap ve peynir) yenmesinden sonra provake olabilir (44).

Mide karsinoid tümörlü hastalarda sıklıkla eşlik eden endokrin ve otoimmün anormallikler mevcuttur (45). Pernisiyöz anemili hastaların %3-9'unda mide karsinoid tümör bildirilmiştir. Sjoblom, 71 pernisiyöz anemili hastanın beşinde (%7) mide karsinoid tümörü saptamıştır ve üç yıllık takipli 53 hastanın yedisinde (%12.5) mide karsinoid tümörünün geliştiğini bildirmiştir (46). Borch, 123 pernisiyöz anemili hastanın beşinde (%9), Lehtola, 44 hastanın üçünde (%7) mide karsinoid tümör tanısı koymuştur (47,48). Mide karsinoid tümör tanısı almış hastaların ise %58'inde pernisiyöz anemi, %39'unda hipotiroidi, %19 diabetes mellitus, %6'sında Adisson Hastalığı, %6'sında hiperparatiroidi ile birlikteliği rapor edilmiştir (38).

Tanı

Mide karsinoid tümörlerinde tip ayrımının yapılması tedavi stratejisi ve prognozun belirlenebilmesi açısından önemlidir. Mide karsinoid tümör tipinin belirlenmesi ve araştırma algoritması Şekil-1'de görülmektedir.



Şekil 1. Mide karsinoid tümör için araştırma algoritması

Otoimmün hastalık hikâyesi olanlarda, anti-parietal hücre ve anti-intrinsik faktör antikorları pozitif olanlarda, B12 eksikliği saptananlarda ve kronik gastrit ile ilişkili aklorhidri saptanan hastalarda Tip 1 mide karsinoid tümörü olabileceği akılda tutulmalıdır. Hastada mide karsinoid tümörü ile ilişkili olabilecek patolojilerin göz önünde bulundurulması tanıya ulaşma açısından önemli bir adım olabilir (Tablo-1). Mide karsinoid tümürlü hastalarda serum gastrin düzeyi ve üriner 5-hidroksi indol asetik asit atılımı artmıştır (sırasıyla %50, %17) (38). Fakat tanı açısından kullanımı güvenilir değildir (7). Plazma gastrin düzeyleri tip 1 ve tip 2 tümörlerde sıklıkla yükselmiştir. Hipergastrinemi, normogastrinemiden ziyade daha iyi huylu mide karsinoid lezyonun varlığını düşündürür. Diffüz veya multipl mikrokarsinoid tümörlerin varlığı hipergastrinemiyle daha sıkı ilişkilidir. Asit sekresyon ölçümleri tip 1 tümörlerle tip 2 tümörlerin ayrımını sağlayabilir. Karsinoid tümörlere eşlik eden atipik yerleşimli peptik ülseri olanlarda, hiperkalsemi ve hiperparatiroidi saptananlarda, hipoglisemi atakları olanlarda veya daha önce insülinoma saptananlarda, histojik olarak hipertrofik gastrik mukoza saptananlarda tip 2 mide karsinoid tümörü düşünülmelidir. Tip 3 mide

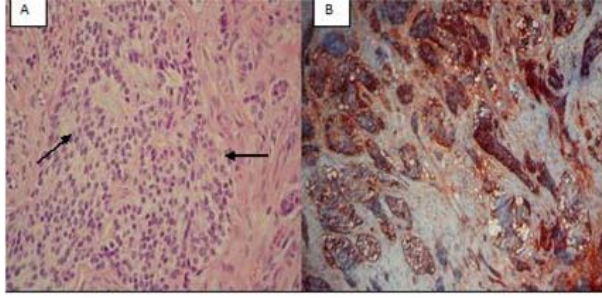
karsinoid tümörleri sekrelin provakasyon testine cevap vermez ve tümör çevresindeki mide mukozası normaldir.

Tablo-1. Mide karsinoid tümörleri ile ilişkili olabilecek hastalıklar.

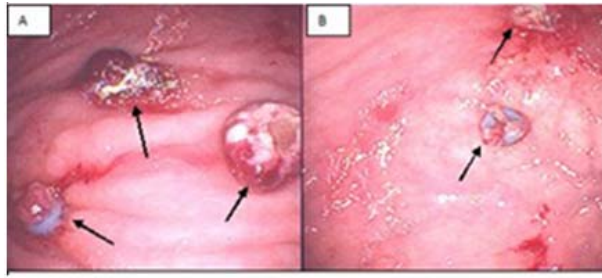
- Kronik atrofik gastrit
- Multipl endokrin neoplazi- tip 1 sendromu
- Pernisiöz anemi
- Hipotiroidi
- Otoimmün Hastalık (Rheumatoit artirit, Sjögren Sendromu)
- Addison hastalığı
- Diabetes mellitus
- Hiperparatiroidi
- Tip 1 poliglandüler otoimmün sendrom

En güçlü tanı aracı kuşku duyulan lezyonlardan endoskopik biyopsi yapmaktır (49). Lezyonlar sıklıkla sarımsı renkte, çok sayıda, fundusda küçük nodüller şeklindedir. Fakat ülser veya submukozal kitle şeklinde de görülebilir. Nakamura, mide karsinoid tümörlerini düzensiz, eritamatöz, depresif, mukozanın ortasında submukozal kitle şeklinde tarif etmiştir (50). Fakat evrensel olarak kabul görmemiştir. Endoskopik ultrasonografi bu tür submukozal lezyonların preoperatif dönemde tümörün yayılımı ve boyutları hakkında değerli bilgiler sağlayabilir. Baryumlu kontrast çalışmaların submukozal tümörlerin tanısında yararlılığı sınırlıdır (51). Bilgisayarlı tomografi primer lezyonun araştırılmasından çok, çevre lenf nodu yayılımı ve uzak metastaz araştırmasında değerlidir (52). İndium 111 ile işaretli somatostatin analoglarının kullanıldığı somatostatin reseptör sintigrafisi, reseptör eksprese eden tümörlerin lokalizasyonu ve genişliğinin taranması, daha da önemlisi metastazların araştırılmasında kullanılabilir (53) fakat oldukça pahalı bir yöntemdir. Hücre orjininin gösterilmesinde elektron mikroskopik görüntüleme ile ECL hücrelerindeki histamin granüllerinin gösterilmesi oldukça zor bir yöntemdir, uzun zaman alır ve klinik olarak pratik değildir. Standart hematoksilen-eozin boyama yöntemi ile ECL hücrelerinin proliferasyon ve displazisi gösterilebilir ancak oldukça güçtür (Resim 1 A). Displazi evresi tümör hücresinde şekil bozukluğu, belirgin nükleus ve belirgin mitoz olmadan, birleşmiş mikronodüller, mikroinvazyon veya atipik hücrelerden oluşmuş yeni formdaki stroma ile karakterizedir. Reinecke ve Borchard çalışmalarında mikroinvaziv karsinoid tümör içermeyen hastalarda, mikrokarsinoid tümörün ortalama boyutu 0.14±0.09 cm'den invaziv karsinoidlerde 0.50±0.24 cm'ye çıktığını tespit etmişlerdir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur

(54). Bu nedenle biyopsi örneğinde 0.5 cm civarındaki mikrokarsinoid tümör varlığı, karsinoidin komşu dokuya invaziv olduğunu düşündürmelidir. Kromogranin A ve sinaptofizin immünohistokimyasal boyama yöntemi son zamanlarda kullanılan en geçerli tanı yöntemi olup, ECL hücre proliferasyon derecesini kesin olarak gösterebilmektedir ancak özgün değildir (Resim-1.B).



Resim 1A. İyi diferansiyel mide karsinoid tümör. Hemotoksilen-Eozin x200
B. Kromogranin A ile pozitif boyanan mide karsinoid tümör x400



Resim 2A. Karsinoid tümörlerin speedband ligatörle bağlandıktan sonraki görünümü
B. Polipektomi yapıldıktan sonraki görünümü

Midenin diğer nöroendokrin hücreleri, özellikle G hücreleri bu markır ile boyanır (55). Histamin salgılayan ECL hücrelerde veziküler monoamin taşıyıcı subtip 2 (VMAT-2) eksprese olur. Veziküler monoamin taşıyıcı monoaminlerin sitoplazmadan sekretuar veziküle taşınması için gerekli elemanlardır. Bir çalışmada VMAT-2 16 hastanın 16'sında da pozitif bulunmuştur ve ECL hücreli tümörler için %100 özgün olduğu bildirilmiştir (56).

Kaynaklar

1. Askanazy M. Zur Pathogenese der Magen-krebse und über ihren gelegentlichen Ursprung aus angeborenen epithelialen Keimen in der Magenwand. Deut Med Wochenschr 1923; 49: 49-51.
2. Hakanson R, Owman C, Spörng B, Sundler F. Electron microscopic identification of the histamine-storing argyrophil (enterochromaffin-like) cells in the rat stomach. Zeitschrift fuer Zellforschung 1971; 122: 460-466.
3. Capella C, Vassallo G, Solcia E. Light and electron microscopic identification of the histamine-storing argyrophil (ECL) cell in murine stomach and of its equivalent in other mammals. Zeitschrift fuer Zellforschung 1971; 118: 68-70.
4. Borch K, Renvall H, Liedberg G, Andersen B.N. Relations between circulating gastrin and endocrine cell proliferation in the atrophic gastric fundic mucosa. Scand J Gastroenterol 1986; 21: 357-363.

Tedavi

Günümüzde en uygun tedavi primer lezyonun endoskopik veya cerrahi olarak çıkarılmasıdır (7). Tümörün büyüklüğü bir cm'den küçük ve sayısı üç-beşten az ise bizim tercih ettiğimiz tedavi endoskopik polipektomidir (57) (Resim-2 A, B). Tümör bir cm'den büyük ve sayısı beşten fazla ve uzak metastaz yok ise tercih edilen tedavi cerrahi olarak tümörün çıkarılmasıdır (58). Uzak metastaz saptanan mide karsinoid tümörlü hastalarda diğer nöroendokrin tümörler gibi medikal, kemoterapi, hedeflenmiş radyoaktif tedavi, girişimsel radyolojik tedavi seçenekleri mevcuttur (59). Mide karsinoid tümörlerinde prognozu belirleyen en önemli parametreler tümörün tipi, büyüklüğü ve mide duvarına invazyon derecesidir (60). Prognoz altta yatan hastalık ile ilişkisizdir (7). Tüm evrelerdeki mide karsinoid tümörlerin beş yıllık sağ kalım oranı %52, yayılımı olmayanlarda ise %93 olarak bildirilmiştir (61). Schindl ve arkadaşları geniş cerrahi rezeksiyon (2'sine parsiyel, ikisine total gastrektomi) ile birlikte lenf nodu diseksiyonu yapılan dokuz Tip 3 tümörlü dört hastada beş yıllık kümülatif yaşam oranını %75 olarak bildirmişlerdir (32).

Sonuç olarak mide karsinoid tümörleri mide tümörleri içinde nadiren görülür. Üst gastrointestinal sistem endoskopisinin yaygın kullanımı, biyopsinin hemen hemen rutin hale gelmesi ve histopatolojik tanı yöntemlerindeki gelişmeler nedeniyle sıklığı giderek artmaktadır. Bundan dolayı mide karsinoid tümörleri son dönemlerde araştırmaların ilgi odağı haline gelmiştir. Son dönemdeki çalışmalar mide karsinoid gelişimi için sadece hipergastrineminin yeterli olmayacağı, başta genetik faktörler olmak üzere bazı nöropeptidlerin, büyüme faktörlerinin de etkili olabileceği rapor edilmiştir. Kromogranin A ve sinaptofizin immünohistokimyasal boyama en geçerli tanı yöntemidir ancak özgün değildir. Yakın zamanlarda VMAT-2'nin ECL hücreli tümörler için %100 özgün olduğu gösterilmiştir. Gelecekte mide karsinoid tümörlerinin gelişiminde hipergastrinemi dışında, hiperplastik lezyonların displazi ve malignansiye progresyonunda etkili olabilecek, muhtemel genetik ve çevresel faktörlerin daha yoğun araştırılması gerekmektedir.

5. Modlin M, Lawton G.P, Tang L.H, et al. The Mastomys gastric carcinoid: Aspects of ECL cell function. *Digestion* 1994; 55(Suppl 3): 31–37.
6. Solcia E, Fiocca R, Sessa F et al. Morphology and natural history of gastric endocrine tumours. In: R. Hakanson and F. Sundler, Editors, *The stomach as an endocrine organ*, Elsevier, Amsterdam 1991: 473–498.
7. Modlin I.M, Lye K.D, Kidd M. Carcinoid tumors of the stomach. *Surg Oncol* 2003; 12: 153–172.
8. Burkitt MD, Pritchard DM. Review article: Pathogenesis and Management of Gastric Carcinoid Tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1305–20.
9. Hakanson R, Sundler F. Proposed mechanism of gastric carcinoids: the gastrin hypothesis. *Eur J Clin Invest* 1990; 20:65–71.
10. Cattan D, Roucayrol A.M, Launay J.M, et al. Circulating gastrin, endocrine cells, histamine content, and histidine decarboxylase activity in atrophic gastritis. *Gastroenterology* 1989; 97: 586–596.
11. Gilligan C.J, Lawton G.P, Tang L.H. et al. Gastric carcinoid tumors: The biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 338–352.
12. Lauffer J, Modlin I, Hinoue T, et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide modulates gastric enterochromaffin-like cell proliferation in rats. *Gastroenterology* 1999; 116: 623–635.
13. Jensen R. Management of the Zollinger–Ellison syndrome in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Intern Med* 1998; 243: 477–488.
14. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P. Positional cloning the gene for multiple endocrine neoplasia type 1. *Science* 1997; 276:404–7.
15. Larsson C, Skogseid B, Oberg K et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature* 1988; 332: 85–87
16. Higham AD, Bishop LA, Dimaline R, et al. Mutations of Reg α are associated with enterochromaffin-like cell tumor development in patients with hypergastrinemia. *Gastroenterology* 1999; 116:1310–8.
17. Terazono K, Yamamoto H, Takasawa S, et al. A novel gene activated in regenerating islets. *J Biol Chem* 1988; 263: 2111–4.
18. Watanabe T, Yonekura H, Terazono K, et al. Complete nucleotide sequence of human reg gene and its expression in normal and tumoral tissues. The reg protein, pancreatic stone protein, and pancreatic thread protein are one and the same product of the gene. *J Biol Chem* 1990; 265:7432–9.
19. Fukui H, Kinoshita Y, Maekawa T, et al. Regenerating gene protein may mediate gastric mucosal proliferation induced by hypergastrinemia in rats. *Gastroenterology* 1998; 115:1483–93.
20. Kazumori H, Ishihara S, Hoshino E, et al. Neutrophil chemoattractant 2 beta regulates expression of the Reg gene in injured gastric mucosa in rats. *Gastroenterology* 2000; 119:1610–22.
21. Azzoni C, Doglioni C, Viale G, et al. Involvement of BCL-2 oncoprotein in the development of enterochromaffinlike cell gastric carcinoids. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 433–41.
22. Houghton J, Wang TC. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: A new paradigm for inflammation-associated epithelial cancers. *Gastroenterology* 2005; 128:1567–78.
23. Kagawa J, Honda S, Kodama M, et al. Enterocromaffin-like cell tumor induced by *Helicobacter pylori* infection in Mongolian gerbils. *Helicobacter* 2002; 7: 390–7.
24. Sato Y, Iwafuchi M, Ueki J, et al. Gastric carcinoid tumors without autoimmune gastritis in Japan: A relationship with *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 579–85.
25. Wroblewski LE, Pritchard DM, Carter S, Varro A. Gastrin-stimulated gastric epithelial cell invasion: The role and mechanism of increased matrix metalloproteinase 9 expression. *Biochem J* 2002; 365: 873–9.
26. Varro A, Pritchard DM, McCaig C, et al. The role of matrix metalloprotease- 7 in redefining the gastric microenvironment in response to gastrin and *H. pylori*. *Gut* 2006; 55:A114.
27. Varro A, Hemers E, Archer D, et al. Identification of plasminogen activator inhibitor-2 as a gastrin-regulated gene: Role of Rho GTPase and menin. *Gastroenterology* 2002; 123: 271–80.
28. Rindi G, Bordi C, Rappel S, et al. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology and behavior. *World J Surg* 1996; 20:168–172.
29. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, et al. Three subtypes of argyrophillic carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma. A clinicopathological study. *Gastroenterology* 1993; 104: 994–1006
30. Modlin M, Tang L. The gastric enterochromaffin-like cell: an enigmatic cellular lesion. *Gastroenterology* 1996;111: 783–810.
31. Schindl M, Kaserer K, Niederle B. Treatment of gastric neuroendocrine tumors: The necessity of a type-adapted treatment. *Archives of Surgery* 2001; 136: 49–54.
32. Purcell R, Singh I, Lewis E, et al. Gastric carcinoid presenting with massive upper gastrointestinal bleeding. *New York State Journal of Medicine* 1988; 88: 80–81.
33. Green S, Drury J, McCallion J, et al. Carcinoid tumour presenting as recurrent gastric outlet obstruction: A case of long-term survival. *Scot Med J* 1987; 32: 54–55.
34. Rodriguez G, Villamizar R. Carcinoid tumor with skin metastasis. *Am J Dermatopath* 1992; 14:263–269.
35. Hasdemir O, Dinler K, Köybaşı F ve ark. Splenik Arter İnvasyonu Yapan Gastrik Karsinoid Tümör: İki Olgu Sunumu. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 14(4):283-286.
36. Lazarte R, Poniachik J, Smok G, et al. Gastric neuroendocrine tumors: Clinical, endoscopic presentation and alternatives of treatment *Rev Med Chil* 2002; 130: 985-92.
37. Sjoblom S. Clinical presentation and prognosis of gastrointestinal carcinoid tumours. *Scand J Gastroentero* 1988; 23: 779–787.
38. Gough D, Thompson G, Crotty T, et al. Diverse clinical and pathologic features of gastric carcinoid and the relevance of hypergastrinemia. *World J Surg* 1994;18: 472–480.
39. Snow P, Lennard-Jones J, Curzon G, Stacey R. Humoral effects of metastasizing carcinoid tumors. *Lancet* 1955; 269:1004–1009.
40. Sandler M, Snow P. An atypical carcinoid tumor secreting 5-hydroxytryptophan. *Lancet* 1958; 1: 137–139.

41. Wilander E, el-Salhy M, Pitkanen P. Histopathology of gastric carcinoids: a survey of 42 cases. *Histopathology* 1984; 8: 183–193.
42. Johansson H, Wilander E. A clinical study of 30 gastric carcinoids. *Upsala J Med Sci* 1982; 87: 135–142.
43. Nosaka T, Habu H, Endo M, Okayasu I. Multiple carcinoid tumors of the stomach with hypergastrinemia. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:766–770.
44. Lehy T, Cadiot M, Ruzsniowski P, Bonfils S. Influence of multiple endocrine neoplasia type on gastric endocrine cell in patients with Zollinger–Ellison syndrome. *Gut* 1992; 33: 1275–1279.
45. Christopoulos C, Balatsos V, Rotas E, et al. The syndrome of gastric carcinoid and hyperparathyroidism: a family study and literature review. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160: 689-94.
46. Sjoblom S, Sipponen P, Miettinen M, et al. Gastroscopic screening for gastric carcinoids and carcinoma in pernicious anemia. *Endoscopy* 1988; 20: 52–56.
47. Borch K. Epidemiologic, clinicopathologic and economic aspects of gastroscopic screening of patients with pernicious anemia. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 21–30.
48. Lehtola J, Karrtunen T, Krekela I, et al. Gastric carcinoids with minimal or no macroscopic lesions in patients with pernicious anemia. *Hepato-Gastroenterology* 1985; 32: 72–76.
49. Bordi C, Azzoni C, Feraro G, et al. Sampling strategies for analysis of enterochromaffin-like cell changes in Zollinger–Ellison syndrome. *Am J Clin Pathol* 2000; 114:419–425.
50. Nakamura S, Lida M, Yao T, et al. Endoscopic features of gastric carcinoids. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 535–538.
51. Naitoh H, Kumashiro R, Teshima K, et al. A minute, solitary carcinoid of the stomach with a lymph node metastasis: a case report. *Gan No Rinsho* 1988, 34: 908–913.
52. Picus D, Glazer H, Levitt R, et al. Computed tomography of abdominal carcinoid tumors. *Am J Radiol* 1984; 143:581–584.
53. Massironi S, Sciola V, Spampatti MP, Peracchi M, Conte D. Gastric carcinoids: between underestimation and overtreatment. *World J Gastroenterol.* 2009; 14: 2177-83.
54. Reinecke P, Borchard F. Pattern of gastric endocrine cells in microcarcinoidosis-an immunohistochemical study of 14 gastric biopsies. *Virchows Archiv* 1996; 428: 237–241.
55. Helle KB. The granin family of uniquely acidic proteins of the diffuse neuroendocrine system: comparative and functional aspects. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2004; 79: 769–94.
56. Rindi G, Paolotti D, Fiocca R et al. Vesicular monoamine transporter 2 as a marker of gastric enterochromaffin-like cell tumors. *Virchows Arch* 2000; 436: 217–23.
57. Demir M, Ataseven H, Gen R. Tip 1 Mide Karsinoid Tümörün Endoskopik Polipektomi ile Tedavisi: Bir Olgu Sunumu ve Literatürün İncelenmesi *MN Dahili Bilimler* 2009; 1:31-36
58. İlhan E, Yıldırım M, Selek E ve ark. Midenin multipl karsinoid tümörü: Olgu Sunumu *Ege Tıp Dergisi* 2004; 43: 65 – 67.
59. Pinchot SN, Holen K, Sippel RS, Chen H. Carcinoid tumors. *Oncologist.* 2008; 13: 1255-69.
60. Scherübl H, Faiss S, Jahn HU, et al. Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: good prognosis with early detection *Dtsch Med Wochenschr.* 2009; 134:1529-35.
61. Modlin I.M, Lye K.D, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934–959.