

Karsinoid Tümörler ve Karsinoid Sendrom

*Sinan GÜVEN**

TANIM

Karsinoid tümörler Kulchitsky hücrelerinden kaynaklanan, çoğunlukla sindirim sisteminde yerleşen, çeşitli amin ve kininlerin salgılanmasına sebep olan benign ve yüksek derecede maligniteye dönüşüm gösteren tümörlerdir.

TARİHÇE

Karsinoid tümörler ilk kez Lubarsch tarafından 1888 yılında tanımlandı. Daha sonra Oberndorfer tarafından karsinomaya benzemesine rağmen biyolojik olarak malign özellik taşımadığı düşüncesi ile Karzinoide adı verildi (12,18,15, 16).

Huebschmann 1910 yılında karsinoid tümörlerin Lieberkühn kriptalarındaki Kulchitsky hücrelerinden kaynaklandığını ileri sürdü. Masson 1920 yılında karsinoid tümörlerin bu hücrelerden meydana geldiğini tesbit etti, 1923'de de endokrin tabiatlı olduğunu belirtti.

Cassidy 1934 yılında karsinoid sendromu tarif etti. Rappord ve arkadaşları 1948 yılında serumdan serotonin izole ettiler. 1952 yılında Erspamer ve Asero Kulchitsky hücrelerinden Serotonin salgılandığını gösterdiler. Lembeck 1953 yılında karsinoid tümörden Serotonin elde etti. 1954 yılında Thorson ve arkadaşları ilerlemiş karsinoid tümörü vakalarındaki bazı semptomlara dikkat ederek malign karsinoid sendrom bulgularını ortaya koydular. Bu yıllarda isler, Hedinger, Rosenbaum da aynı sendromu tarif etmişti (12, 18).

Page ve arkadaşları 1955 yılında karsinoid sendromlu hastaların idrannda 5-HİAA (5-hidroksi indol asetik asit) varlığını gösterdiler. Robertson ve arkadaşları 1962 yılında Serotonin dışında plazma kininlerinin de karsinoid sendrom oluşmasında rol oynayabileceğini açıkladılar (12). Oates ve arkadaşları 1964 yılında karsinoid tümörlerle, kallikrein'in ilgisini gösterdiler. Williams ve Sandler 1963 yılında karsinoid

tümörleri embriyolojik orijinlerine göre sınıflandırdı. Daha sonraki çalışmalar ile de bu tümörlerin bir Apudoma olduğu ortaya konuldu (12,15,16, 18).

LOKALİZASYON VE İNSİDANS

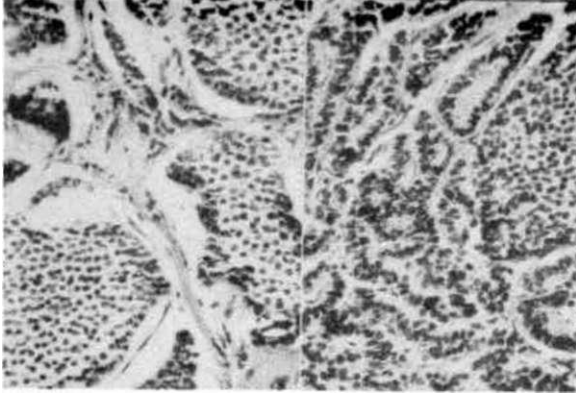
Karsinoid tümörler daha ziyade 40 ile 60 yaşları arasında görülürler. Embriyolojik olarak önbarsak, ortabarsak, sonbarsak orijinli olabilirler. % 95 vakada sindirim sisteminde yerleşir, % 5 vakada ise sindirim sistemi dışı organları tutar.

Karsinoid tümörler sindirim sisteminin endokrin tabiatlı tümörleri içinde en yaygın olanıdır. Önbarsaktan bronş, pankreas, safra sistemi, mide, tiroid karsinoid tümörleri, ortabarsaktan ince barsak, kolon, appendiks karsinoid tümörleri ve arkabarsaktan da rektum karsinoid tümörleri meydana gelir. Karsinoid tümörler sindirim sistemi içinde en çok appendikte görülür, bu sıklığın sebebi appendektominin sık yapılmasına, laparotomi sırasında da appendektomi uygulanmasına bağlıdır. Karsinoid tümörlerin erkeklerde fazla olmasına rağmen, appendiks karsinoid tümörlerinin kadınlarda daha fazla bulunmasının sebebi ayrıca kadınlarda jinekolojik girişimler sırasında sıklıkla appendektomi yapılmasına bağlıdır. Dent'in bir çalışmasında 29 appendiks karsinoid tümörü vakasında kadın-erkek oranı 3/2 olarak belirlendi (5).

Karsinoid tümörler bronş ve appendiks hariç bırakılırsa siyah ırkta daha fazladır (7). Karsinoid tümörler MEN I (Multipl Endokrin Neoplazi) ile beraber olabilirler, karsinoid sendromun değişen özellikleri biraz da buna bağlı olabilir, ileum karsinoid tümörleri ailevi özellik gösterebilir (7, 13).

Karsinoid tümörlerin yerleşim yerleri ile ilgili çalışmalarda değişik sonuçlar ortaya konuldu. İsveç'te yapılan 5000 otopsi vakasında 53 gastrointestinal, 5 bronşial tümöre rastlandı. Gastrointestinal tümörlerin 40 tanesi jejunoileal bölgede idi. Tümörlerin %25'i multipl olup % 25'i de bölgesel lenf nodlarına ve kara-

* T.Y.İ.H. Gastroşirurji Kliniği Genel Cerrahi Uzmanı



Şekil-1

ciğere metastaz yapmıştı (3). Thompson ve arkadaşlarının 1985 yılında yaptığı bir çalışmada sindirim sistemi içindeki karşinoit tümörlerin dağılımı şöyle idi: İleum % 43, rektum % 30, appendiks % 11, jejunum % 6, mide % 6, duodenum % 1 (18).

Wilson ve arkadaşlarının 1970 yılında yaptığı 3718 karşinoit tümörü içeren çalışmada, tümörlerin % 98'i gastrointestinal, % 2'si de diğer organ karşinoitleri idi (Tablo-1) (15).

Wareing ve arkadaşlarının 1983 yılında yaptıkları bir çalışmada 94 karşinoit tümörü vakasının dağılımı şöyle idi: Bronş 8, mide 7, duodenum 2, jejunoleum 21, appendiks 33, kolon 2, rektum 13, pankreas 3. Bu vakaların 22'sinde hepatik metastaz vardı ve 19'unda karşinoit sendrom mevcuttu (19).

Gray'in çalışmasına göre tümörlerin dağılımı aşağıdaki gibidir: Appendik % 46, ileum % 28, rektum % 17, mide % 3, kolon % 3, duodenum % 1 (7).

Bu çalışmalardan anlaşıldığına göre karşinoit tümörler en fazla jejunoleal bölgede ve appendikste yerleşim gösterirler.

Karşinoit tümörler yavaş büyüyen tümörlerdir. Karaciğere metastaz yapma ihtimali fazladır, bilhassa ileum primer tümörleri metastaz yaparlar ve karşinoit sendrom meydana getirirler. Karaciğer dışı metastazlar: kemik, akciğer, pankreas, dalak, över, adrenal bez'e olur.

Önbarsak karşinoitleri genellikle akciğer ve kemik metastazları, portal sahadakiler ise karaciğer metastazları yapar.

Rektum ve appendiks karşinoitleri nadiren metastaz yapar. Appendiks karşinoitlerinin % 2'sinin metastaz yaptığı bildirilmiştir (17).

Karşinoit tümörlerin metastaz kabiliyeti ve potansiyeli tümörün büyüklüğüne ve yerine bağlıdır. Mide karşinoitlerinin % 20'si, ileum karşinoitlerinin % 35'i metastaz yaparlar. Sindirim sistemi karşinoit tümörlerinin % 75'inin çapı 1 cm'den daha azdır, bun-

ların % 2'si metastaz yaparlar. % 20'sinin çapı 1-2 cm arasındadır, bunların % 50'si metastaz yapar. % 5 tümör ise 2 cm'den daha büyük çaptadır ve bunların % 85'i metastaz yapar (15).

Karşinoit tümörlerde multipl olmaya eğilim diğer tümörlerden daha fazladır (12, 15). Thompson'un çalışmasında 24 primer multipl karşinoit tümör vakasında dağılım şöyle idi: ileal % 24, gastrik % 67, jejunal % 22 (18). Bunun dışında rektal karşinoit tümörler de multipl olmaya eğilim gösterir (19). Ortalama olarak ince barsak karşinoit tümörlerinde multipl olma oranı % 16-34 olarak bildirilmiştir (12, 15).

Karşinoit tümörler histolojik tipleri farklı ikinci bir barsak karşinoması ile beraber olabilirler. Warren'e göre karşinoit tümürlü hastaların % 53'ünde, Foreman'a göre ise % 47'sinde ikinci bir malign neoplazma mevcuttur (1). Thompson'un çalışmasında bu oran % 40 olarak bulunmuştur (18).

Karşinoit sendrom hiperadrenokortizm, akromegali, Zollinger-Ellison sendromu ile beraber olabilir. Sindirim sistemi karşinoit tümörlerinin % 12'sinde, mide karşinoitlerinin % 25'inde peptik ulkus mevcuttur (18,19).

Feyrter 2500 vakalık postmortem çalışmada % 1.4 karşinoit tümör tesbit etti, Mayo Klinik'te Mortel ve arkadaşlarının otopsi çalışmalarında ince barsak karşinoit tümörleri oranı % 0.65 olarak bulundu (7, 18). Appendektomi sonrası incelemelerde appendiks karşinoitleri oranı 0.32. rektal proktoskopik muayenede ise rektal karşinoitler görülme sıklığı % 0.04 olarak bulundu (18).

FİZYOLOJİ VE PATOLOJİ

Karşinoit tümörler 1 cm'den daha küçük, submukozal yerleşim gösteren, sarı-gri renkli, nodüler tümörlerdir. Tümör üzerindeki mukoza ülsere olabilir ve kanama meydana gelir. Bu ihtimal mide ve rektum karşinoit tümörlerinde daha fazladır, anemi meydana gelebilir (6,18).

Mikroskopik muayenede tümörlerin küçük, uniform, yuvarlak hücrelerden yapıldığı görülür. Hücreler kısa kordonlar, anostomoz yapan şeritler veya rozet şeklinde bulunur (1) (Şekil-1).

Hücreler bazen sabit adacıklar teşkil eder, hücre yapıları arasında fibröz veya hyalen maddeden meydana gelen konnektif doku bulunur. Hücre merkezinde yerleşmiş bulunan çekirdek ve stoplazmada da gümüşle boyanabilen çok sayıda granül bulunur. Granüller stoplazmanın bir yarısında toplanırlar. Gümüşle boyanabilme özelliği nedeni ile bu tümörleri "Argentaffinoma" adı verilir. Keza bu hücreler krom tuzları ile de boyanabilirler, bu sebeple "Kromaffin" tümörleri adı da verilmektedir. Genellikle de gümüşle boyanabilme ile ilgili olan Argentaffin ve Argirofil terimleri kullanılır.

Argentaffin özellik gümüş tuzlarının, diğer indirgeyici maddeler olmadığı halde de, tek başına bu hücreler tarafından indirgenerek, siyah metalik gümüş meydana getirmesini ifade eder.

Karsinoid tümörlerin hepsi argentaffin özellik göstermez. Ortabarsak kökenli tümörler bu özelliği taşırlar. Bu özelliğin var olması için hücrelerde serotonin mevcut olmalıdır.

Önbarsak kökenli tümörler ise argirofil özelliktedir. Bu tümör hücreleri ilave bir indirgeyici ajan olmadan tek başına gümüş tuzlarından metalik gümüş meydana getiremez. Bu hücrelerde serotonin yoktur.

Arkabarsak kökenli tümörlerde bu iki özellik de yoktur.

Son zamanlardaki çalışmalar ile Kulchitsky hücrelerinin nöroektodermal olduğu ve diğer APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) hücre tümörleri ile aynı sınıflandırma içine alınması gerektiği belirtildi (18). Bu hücreler vücudun çeşitli yerlerinde bulunan, bilinen sitokimyasal karakterli değişik polipeptidleri salgılayan ve amin sentez eden hücrelerdir. Pankreas adacık tümörleri, tiroid medüller karsinomu ve diğer APUD hücre tümörleri çeşitli maddeler salgırlar ve bu maddelerin etkisi ile bilinen bir karsinoid sendroma benzemiyen daha farklı görünüşler ortaya çıkar (13,19).

Kimi zaman karsinoid tümörler önbarsak kökenli tümörlerden histolojik olarak ayırlamayabilir, çoğu zaman bronşial karsinoid tümörler akciğer "oat celi" karsinomu ile karışır.

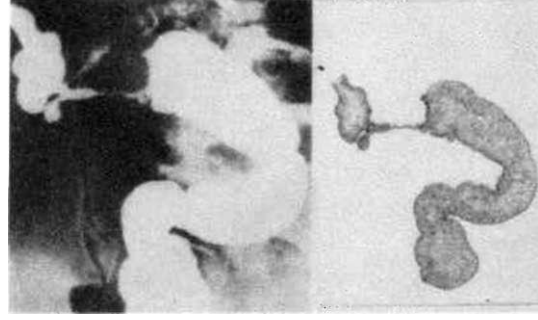
Karsinoid tümörlerin geniş sınıflandırılması içinde biyolojik aktif substans üretme ve depolama bakımından büyük bir çeşitlilik vardır. Karsinoid tümörlerin ürettiği maddeler vasıtasıyla vücutta bir dizi reaksiyonlar ve semptomlar oluşması ile ortaya çıkan tabloya Karsinoid Sendrom adı verilir. Bu tümörlerin ürettiği pek çok biyolojik aktif madde vardır, bunlar arasında:

5-hidroksitriptofan	Prostaglandin E
Serotonin	Pankreatik polipeptid
Kallikrein	Dopanin
Bradikinin	Norepinefrin
Histamin	Substans P
ACTH	Motilin
GHRF	

sayılabılır (3, 7,15,18).

Karsinoid tümörler tarafından üretilen ve karsinoid sendromun pek çok bulgusundan sorumlu olan en önemli maddelerden biri serotonindir.

Serotonin biyolojik aktif bir peptid olup 1948'de izole, 1951'de sentez edildi. Bir esansiyel aminoasit olan triptofan vücutta iki şekilde kullanılır. Birinci yoldan serotonin, ikinci yoldan niasin elde edilir.



Şekil-2

Karsinoid tümör vakalarında alınan triptofan büyük bir kısmı serotonin elde etmek için kullanılır. Kimi zaman bu oran alınan triptofanın % 60'ına kadar çıkar. Normalde ise bu oran % 1'dir.

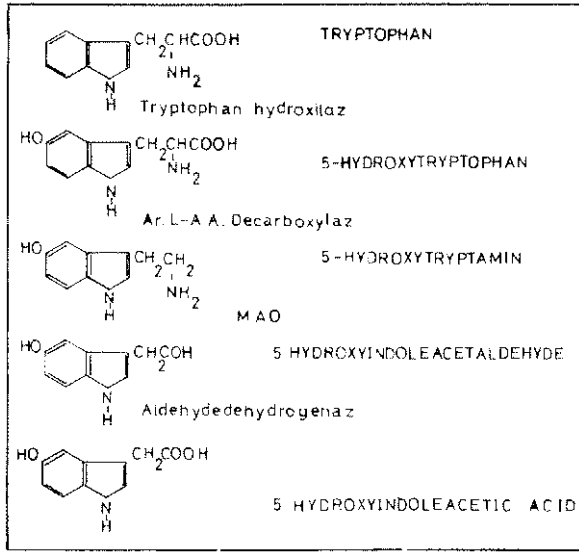
Karsinoid tümör hücrelerinde bulunan triptofan hidroksilaz, triptofandan, 5-hidroksitriptofan olmasını katalize eder. Tümör hücrelerinde aromatik L-aminoasit dekarboksilaz mevcut ise 5-hidroksitriptofandan, 5-hidroksitriptamin (serotonin) meydana gelir.

Önbarsak kökenli tümörlerde aromatik L-aminoasit dekarboksilaz mevcut olmadığı için serotonin yapılamaz. Serotonin karaciğerde MAO (Mono Amino Oksidaz) ile oksitlenerek inaktive edilir, 5-hidroksiindolasitaldehit olur, daha sonra bu maddeden aldehit dehidrogenaz vasıtasıyla 5-hidroksiindolasetikasit oluşur ve idrarla atılır (7, 9, 12, 14,15, 16) (Şekil-3).

Karsinoid tümörlerin serotonin salgılama kapasitesi tümörün gramı başına birkaç mikrogramdan birkaç miligrama kadar değişebilir. Triptofandan serotoninin fazla yapılması ile, triptofan ikinci yolda kullanılması azalır. Kynurenin oluşumu geriler, sonuçta da niasin yapımı eksilir. Bunun sonucu pellegra ortaya çıkabilir (14) (Şekil-4).

Sindirim sistemi karsinoid tümörlerinde barsak lümeni daralması meydana gelebilir. Bu olay genellikle tümör kitlesi ile değil serotoninin fibrozis yapıcı özelliği dolayısı ile, tümör etrafı dokulardaki fibrotik reaksiyon, mezenterik metastazların meydana getirdiği çekilmeler ve yapışıklıklar nedeniyledir. Radyolojik olarak bazen regional enteriti taklit edebilir. Bu durumda barsak duvarı infiltrasyonu, segment darlığı, fiksasyon mevcuttur (Şekil-2). Nadiren primer tümörün diğer barsak katlarını tutması ile perforasyon, kanama ve infarkt meydana gelebilir. En yaygın komplikasyon darlığa bağlı ileustur (3, 4, 7, 9, 12, 15, 16, 18).

Barsak karsinoid tümörlerinde Antony ve Drury'nin ilk kez tanımladığı bir olgu EVS (Elastic Vasculer Sclerosis) 'nin oluşmasında serotoninin rolü olduğu düşünülmektedir. Bu olayda mezenterik damarlarda daralma oluşmakta ve buna bağlı olarak da ağrı ve intestinal gangren meydana gelmektedir (6, 18).



Şekil-3

Serotoninin bronkospazm oluşmasında, barsak hipermotilitesine sebep olarak diyare meydana gelmesinde, fibrozis etkisi nedeni ile kalpte kapak lezyonları olmasında rolü vardır (3, 7, 9, 18).

Serotonin flaş meydana gelmesinden tek başına sorumlu tutulamaz, fakat flaş meydana gelmesinde rol oynadığı düşünülür. Periferik kanda artmış serotonin tespit edilen ve karsinoid sendrom bulguları göstermeyen vakalar mevcuttur. Zaten serotonin verilmesi ile deneysel flaş meydana getirilemez (18, 19).

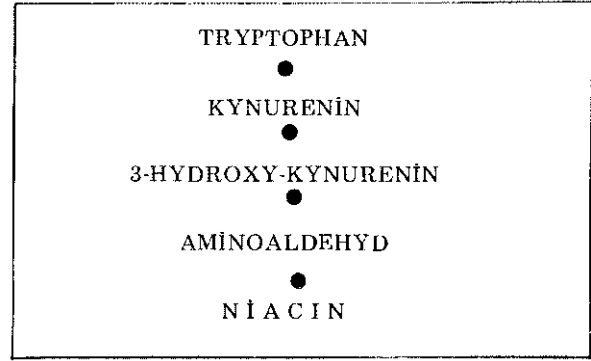
Karsinoid sendrom oluşmasında rol alan önemli bir madde de bradikininidir. Bir vazomotor peptid olan bradikinin, kininojenlerden kallikrein etkisi ile meydana getirilir. Damar genişletici, bronş daraltıcı etkisi vardır. Aynı zamanda barsak motilitesinde artmaya, tükürük ve gözyaşı salgısının çoğalmasına sebep olur (7, 11).

Bilhassa mide karsinoid tümörlerinde histamin salgısı artar, buna bağlı olarak ciltte kızarıklık, bronşlarda daralma, baş ağrısı, hiperasidite meydana gelir.

KLİNİK BULGULAR VE TANI

Karsinoid sendrom meydana getirmemiş karsinoid tümörlerin tanısı zordur ve tanı tesadüfen bir başka nedenle yapılan ameliyatla ortaya çıkar. Karsinoid tümörlerin yaklaşık % 20'si karaciğer metastazı yaparlar ve karsinoid sendrom meydana getirirler. Hastalarda karsinoid sendromun tüm bulguları her zaman olmayabilir. Eğer açıklanamayan diyare, kızarma, astım krizleri, telenjiyektazi mevcut ise karsinoid sendromdan şüphelenmek gerekir.

Karsinoid tümürlü hastalarda en fazla görülen kramp tarzı veya nonspesifik ağrıdır. Ağrı sebebi mezenter damarlarının tümör metastazı basısı ile



Şekil-4

daralması, serotoninin fibrotik etkisi ile barsak ve mezenter konturlarının bozulması ve EVS'dir (18, 19). Ağrı vakaların % 25'inde ortaya çıkar. Vakaların % 42'sinde hiçbir şikayet mevcut olmayıp tanı tesadüfidir.

Wareing'in 94 vakalık karsinoid tümör serisinde görülen bulgular şu şekildedir: Diyare % 1.1, abdominal kitle % 2.1, barsak tıkanması % 2.1, hemoraji % 2.1, kilo kaybı % 6.4, karsinoid sendrom % 10.6, öksürük ve hemoptizi % 8.5, karın ağrısı % 24.5, semptomsuz % 42.6 (19).

Karsinoid tümörler yavaş büyüme hızına sahip tümörlerdir. Çoğu vakalar tanıdan sonra 5-10 yıl yaşarlar. Tümörün endokrin fonksiyonu bir morbidite sebebidir, ölüm ise hepatik veya kardiyak yetersizlik sonucu olur.

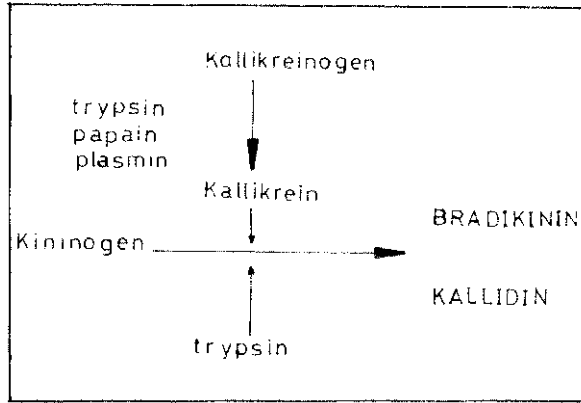
Portai ven sahasında bulunan tümörler karsinoid sendrom oluşturmadan bol miktarda serotonin üretebilirler. Karaciğerde 5-HIAA haline gelen serotonin, 5-HIAA inaktif olduğu için sendrom husule getirmez.

Tümör karaciğerde metastaz yaptığı zaman sendrom ortaya çıkması olağandır. Kanın tümörden geçerek vena cava inferiora döküldüğü vakalarda karaciğer metastazı olmadan da karsinoid sendrom görülebilir. Karsinoid sendromda oluşan temel patolojiler şunlardır:

- 1) Paroksizmal vazomotor bozukluk
- 2) Sindirim sistemi bulguları
- 3) Akciğer bulguları
- 4) Kardiyak lezyonlar
- 5) Diğer bulgular

Ortaya çıkan bulgulardan bazıları geçici, bazıları ise kalıcı bulgulardır. Geçici bulgular tekrarlayıcıdır.

Kutanöz flaş, hiperperistaltizm, diyare, astım krizleri, vazomotor kollaps, taşikardi geçici bulgulardır. Kardiyak lezyonlar, periferik ödem, pellegranın cilt lezyonları ise kalıcı bulgulardır.



Şekil-5

PAROKSİSMAL VAZOMOTOR BOZUKLUKLAR

Karsinoid sendromlu hastaların çoğunda olan en yaygın klinik bulgulardır, en karakteristik özelliği cilt flaşingidir. Flaş sırasında yüz, boyun, kollar, üst gövdede kırmızıdan menekşe rengine kadar zamanla renk değişimi gösteren, eritematöz, yamalar tarzında, kenarları keskin sınırlı lezyonlar oluşur. Uzamış ataklarda mavimsi siyanotik renk meydana gelebilir. Yine bu sırada kaşıntı, periorbital ödem, lakrimasyon, rinore, konjunktivada batma, salivasyon, kollaps, taşikardi, oligüri olabilir. Anestezi sırasında vasküler kollaps ve ölüm bildirilmiştir (15). Flaş kendiliğinden meydana gelir fakat emosyonel stres, egzersiz, beta bloker ilaçlar, adrenalin, defekasyon, abdominal palpasyon, kalsiyum verilmesi flaş oluşmasını provoke eder. Mide karsinoidlerinde yiyecek ve alkol alımı da etkilidir (6, 7, 9, 16, 18).

Farmakolojik ajanların meydana getirdiği flaşlarda hemodinamik değişimler daha fazla olur ve bu sebeple bu tip ilaçlar daha dikkatli alınmalıdır. Ciltte eritematöz lezyonlar dışında bilhassa yüzde ve yakarlarda mor renkte telenjiektaziler olabilir.

ileum tümörlerine bağlı olarak meydana gelen flaşlar kısa sürelidir, birkaç dakika devam eder. Halbuki bronşial tümörlere bağlı olarak oluşan flaşlar daha ağır seyreder, iki hafta kadar devam edebilir.

Çok ileri vakalarda ağır anksiyete, tremor, sensorial bozukluk olabilir.

Deneysel olarak 0.5 mikrogram isoproterenol ve 0.25 mikrogram pentagastrin ile flaş meydana getirilebilir.

Bradikinin enjeksiyonu ile taşikardi, hipotansiyon, eritemden oluşan bir çeşit flaş oluşur. Serotonin verilmesi böyle bir olay yaratmaz. Buna rağmen bradikinin, serotonin ve histaminin farklı tip flaşlara sebep olduğu karsinoid tümörleri gözlenmiştir (7, 18). Bu hal henüz bulunmamış bir flaş faktörünü düşündürmektedir.

SİNDİRİM SİSTEMİ BULGULARI

Karsinoid sendromlu hastaların % 80'inde diyare meydana gelir. Sebebi serotoninin sebep olduğu hiperperistaltizm dışında, kısmi barsak tıkanması ve mezenterik vasküler yetersizliktir (18). Diyare ani olarak başlar, sulu, kansız, daha ziyade sabahları olur. Barsak sesleri kulakla işitilebilir. Defekasyon sırasında kramp tarzı ağrılar olabilir. Ağır ve uzun diyare sonucu hipoalbuminemi ve malabsorbsiyon sendromu oluşabilir. Kanama, anemi, barsak tıkanması meydana gelebilir. Büyük kitleler karın ağrısı ve ateş yapabilir, bilhassa intestinal veya hepatik tümör kitlesi nekrozu sonucu batında hassasiyet, ateş, lökositöz olabilir. EVS'a bağlı olarak barsak nekrozu olabilir (6).

KARDİAK BULGULAR

Karsinoid sendromlu hastalarda özellik gösteren tablolardan biri atrial ve ventriküler endokard'ta, chorda ve kalp kapaklarında meydana gelen fibrozistir. Lezyonlar genellikle sağ kalpte oluşur. Pulmoner stenoz, triküspit yetersizliği, triküspit stenozu ve bunlara bağlı sağ kalp yetmezliği görülür. Sol kalpte de endokardial fibrozis olayı görülür, bilhassa dolaşımın sol yanma salgı yapan bronşial tümörlerde veya sağdan sola şantlı tümörlü hastalarda bu mümkündür.

Hastaların % 70'inde periferik ödem vardır, kalp lezyonu yokluğu halinde de ve hipoalbuminemide de görülebilir. Flaş sırasındaki venöz basınç artışları ve serotonin antidiüretik etkisi de buna sebep olabilir. Geç dönemde ortaya çıkan bu kardiyak bulgular % 50 vakada vardır. Kalp kapaklarındaki hadise ilerleyici olarak kapakların kalınlaşmasına ve daralmasına sebep olur, internal elastik membrana kadar yayılmaz. Pulmoner kapakta stenoz, triküspitte ise yetersizlik daha fazladır.

AKCİĞER BULGULARI

Vakaların % 25 inde bronkospazm mevcuttur, on dakika kadar devanı eder, flaş sırasında daha belirgindir. Anestezi sırasında asfiksi ve ölüm olabilir. Bronkospazmın sebebi olarak, serotonin, bradikinin, histamin veya üçünün beraberliği gösterilmektedir (18).

TANI

Bulguların çokluğunda tanı kolaydır, aksi halde teşhis güçleşir. Hepatomegali sıklıkla mevcuttur, metastazlara bağlıdır. Karaciğer sintigrafisi yer tutan lezyonlar hakkında bilgi verir. Geç dönemde karaciğer fonksiyonları bozulur, kardiyak ve hepatik bozukluk sonucu siroz gelişir.

Tanıda esas olan idrarla atılan 5-HIAA tayinidir. Normal değeri 9 mg/gündür. Muz, ananas, avokado, ceviz, kırmızı erik, mantar gibi yiyecekler ve guaiacolateli öksürük şurubu bu miktarı yükseltir. Karsinoid sendromda idrarla atılan 5-HIAA miktarı 40-500 mg/gün kadardır. Ara değerler karsinoid tümörü

düşündürebileceği gibi barsak tıkanıklığı, non-tropikal sprue de akla gelebilir. Kan veya platelet serotoninini ölçülebilir fakat fazla tanı değeri yoktur. Normal kan değeri 0.15 mikrogr/gün iken tümörlü hastalarda 10 mikrogr/gün'e kadar yüksalebilir. Serotonin sentezi olmayan mide tümörlerinde 5-hidroksitriptofan aranabilir.

Radyolojik olarak küçük karsinoid tümörlerin sindirim sisteminde tesbiti güçtür. Ameliyatla çıkarılan tümörlerdeki serotonin ölçümü histopatolojik tanıyı tamamlar. Hastalarda ölçülen 5-HIAA miktarı 200-300 mg/gün'den fazla olduğunda alınan triptofanın büyük kısmı serotonin yapımında kullanıldığından pellegra bulguları ortaya çıkabilir. Kızarma hecmelerinden şikayet eden hastalarda 1-5 mikrogram epinefrin enjeksiyonu ile flaş provakasyonu yapılabilir, 45 ile 90 saniye içinde flaş meydana gelir. Karsinoid tümörlü hastaların % 46'sında NSE (Neuron Specific Enolase) değeri yüksektir (13).

TEDAVİ

Genel olarak cerrahi tedavide mümkün olan tümör dokusunun tamamının çıkartılmasına ve yapılan salgı miktarının en aza indirilmesine çalışılır. Bronş, appendiks tümörleri ile lokal karaciğer metastazlarında total ekstirpasyon yapılabilir.

Appendiks karsinoid tümörlerinde tümör çapı 2 cm den daha büyük ise sağ hemikolektomi yapılması hakkında cerrahlar arasında görüş birliği vardır. Tümör çapı 1 cm'den daha küçük ise appendektomi yeterlidir. Tümör çapı 1-2 cm arasında olduğu hallerde tartışmalı görüşler mevcuttur. Kimi yazarlar 1 cm'den büyük tümörlerde bölgesel lenf bezlerine olan metastazların makroskopik veya mikroskopik varlığı halinde sağ hemikolektomi yapmakta, bazı yazarlar ise perinöral tutulma, lenfatik invazyon, mezoappendiks invazyonu, histolojik görünüm gibi kavramların klinik ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığını söylemektedirler, bu yazarlar ancak appendektomi sınırları tümör dokusu içinde kalırsa sağ hemikolektomi uygulamaktadırlar (5, 17, 18).

Fonksiyon yapan karaciğer metastazlarında arteria hepatica ligasyonu ve hepatic rezeksiyon denenebilir. Hepatik arter ligasyonu hızlı bir iyilik hali sağlar ve bu 6-10 ay devam eder. Metastazların rezeksiyonu ise daha uzun süre iyilik hali meydana getirir, bu süre 1-3 yıl kadar olabilir (18).

Rektal karsinoid tümörlerde tümör büyüklüğü 1 cm den daha küçük ise eksizyon veya fulgurasyon yapılır. Tümör çapı 2 cm den daha büyük ise radikal

cerrahi girişim uygulanır (MILES ameliyatı). Tümör çapı 1-2 cm arasında ise tüm tabaka geniş eksizyon uygulanır (18). Duodenal ve gastrik karsinoid tümörlerde tümör çapı 1 cm den daha küçük ise lokal olarak çıkartılır, 1 cm'den küçük olduğu halde metastaz varsa veya tümör multipl ise aynı 1 cm'den büyük tümörlerde yapıldığı gibi standart kanser ameliyatı uygulanır (3, 7, 18).

İnce barsak karsinoid tümörlerinde yine aynı şekilde lokal eksizyon veya radikal girişim uygulanır. Bu tümörlerin çoğu ileum distalinde yerleştiği için, 2 cm den büyük tümörlerde sağ hemikolektomi ilave edilmelidir (3, 7, 18).

Tedavide kemoterapötikler kullanılmıştır fakat bunların sağladığı fayda, hepatic metastazların kaldırılması ile elde edilenden daha azdır. Bu amaçla 5 fluorouracil, cyclophosphamide, melphalan kullanılmaktadır.

Diare için opium damlaları, lomotil, methysergide, cyproheptadine kullanılır, somatostatin kullanılması ile ilgili deneysel çalışmalar mevcuttur, methysergide'nin retroperitoneal fibrozis yaptığı unutulmalıdır.

Bazı hastalarda radyoterapi faydalı olmuştur (9). Histamin deşarjının ön planda olduğu vakalarda j-j[^] ve Hg antagonistleri denenebilir, bu amaçla cimetidine, ranitidine, diphenhydramine kullanılır.

intestinal semptomlarda yine serotonin antagonistlerinden P-chlorophenylalanine, methyl dopa, isonicotinic acid hydrazine faydalı olabilir.

Flaş atakları için phenothiazine, phentolamine, phenoxybenzamine kullanılır. Kortizon kullanımı ile semptomlar gerileyebilir.

Ağır flaş dönemlerinde plazma volümü artırıcılar verilir. Niasin takviyesi yapılır. Lökosit interferon kullanılır, bunun kullanılması ile 5-HIAA seviyesi düşer, serum HCG (Human Chorionic Gonadotropin) azalır,

PROGNOZ

National Cancer Institute'in 2837 karsinoid tümörü ihtiva eden çalışmasında 5 yıllık yaşam oranı şu şekildedir Appendiks % 99, akciğer % 87, rektum ve rektosigmoid % 83, ince barsak % 54, kolon % 52, mide % 52 (19).

Thompson ve arkadaşlarının çalışmalarında 5 yıllık yaşam süresi şu şekilde bulundu: ileum % 62, rektum % 89, appendiks % 76, multipl tümör % 67 (18).

KAYNAKLAR

1. Anderson WAD: Pathology. Eight edition, Vol. 2, page 1087, CV Mosby Company, 1985.
2. Berkow R: The Merck Manual. Thirteenth ed., 1977.
3. Bockus HL: Gastroenterology. Vol. 2, page 473, third ed., Saunders Company, 1979.
4. Brombart MM: Gastrointestinal Radiology. Georg Thieme Publishers, 1980.
5. Dent XL: Carcinoid tumor of the appendix. Surgery, Vol. 73, Number 6, June 1973.
6. Eckhauser FE: Mesenteric angiopathy, intestinal gangrene and midgut carcinoids. Surgery, Vol. 90, Number 4, October 1981.
7. Gray G: Scientific American Medicine. 4-3, 5-7, Scientific American, 1984.
8. Guyton AC: Fizyoloji, Cilt 3, Giiven Kitabevi, 1978.
9. Harrison TR: Principles of Internal Medicine. 9. ed., McGraw-Hill, 1980.
10. Maingot R: Abdominal Operation. Seventh ed., ACC, 1980.
11. Marcus A: Current Medical Diagnosis and Treatment, 1983.
12. Minkari T: Mide Tümörleri ve Cerrahi Tedavisi. 1. bs-, İstanbul 1976.
13. Prinz RA: Serum markers for pankreatic islet cell and intestinal carcinoid tumors. Surgery, Vol. 94, Number 6, December 1983.
14. Pschyrembel W: Klinisches Wörterbuch, 253. Auflage, 1977.
15. Schwartz S: Principles of Surgery. Fourth ed., 1985.
16. Sleisenger HM: Gastrointestinal Disease. Saunders Co., 1983.
17. Thirby RC: Metastatic carcinoid tumor of the appendix. Dis.Colon and Rectum, Vol. 27, Number 1, January 1984.
18. Thompson GB: Carcinoid tumor of the gastrointestinal tract. Surgery, Vol. 98, Number 6, December 1985.
19. Wareing TH: Carcinoids and carcinoid syndrome. The American Journal of Surgery, Vol. 145, June 1983.