



Nöroendokrin Tümörlere Endokrinolog Gözü ile Yaklaşım: Nöroendokrin Tümör Belirteçleri ve Karsinoid Kriz Yönetimi

Tumor Markers of Neuroendocrine Tumors and Management of Carcinoid Crisis

© Ayşa Hacıoğlu¹, © Züleyha Karaca¹, © Fahrettin Keleştimur²

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Nöroendokrin tümörler nöroendokrin hücrelerden kaynaklanan oldukça heterojen bir gruptur. Yıllık insidans 3-5/100,000'dir. En sık gastrointestinal sistem ve akciğerlerden kaynaklanırlar; ancak neredeyse bütün organlarda oluşabilirler. Sekretuar granüller bulundurulur ve metabolik etkisi olan peptitlerin yanı sıra biyoaktif olmayan tanı ve takipte belirteç olarak kullanılan medyatörler salgırlar. Nöroendokrin tümörlerin tanı ve takibinde kullanılan belirteçler genel ve özgül olarak sınıflandırılabilir. Kromogranin A klinikte en yaygın kullanılan genel belirteçtir. Ancak yüksek yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranı kullanımını önemli ölçüde sınırlandırmaktadır. Pankreastatin, nöron spesifik enolaz, pankreatik polipeptit klinikte yaygın kullanım alanı olmayan genel belirteçlerdir. İnsülin, gastrin, glukagon, vazoaaktif intestinal peptid fonksiyonel pankreatik nöroendokrin tümörlerden sentezlenen hormonal özgül belirteçlerdir. 5-HIAA karsinoid sendrom ile seyreden nöroendokrin tümörlerin tanı ve takibinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Hangi hormonal belirtecin kullanılacağını hastanın klinik tablosu belirlemektedir. Nöroendokrin tümör ilişkili transkript bazlı değerlendirme testi son dönemde kullanıma giren, dolaşımdaki tümör transkriptlerinin ölçümüne dayanan RNA-bazlı testtir. Duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir ancak tedavide kullanımı konusunda ileri çalışmalara gereksinim vardır. Karsinoid kriz vazoaaktif maddelerin yüksek oranda tümörlerden dolaşıma salınması sonucu ortaya çıkan hayatı tehdit edebilen acil bir tablodur. Sıklıkla cerrahi işlemler, anestezi uygulamaları tarafından tetiklenir. Karsinoid sendrom, karsinoid kalp hastalığı, karaciğer metastazlarının varlığı, yüksek 5-HIAA düzeyi kriz gelişimi için risk faktörleridir. Tedavinin temelini oktreotid oluşturmaktadır. Steroidler, anti-histaminik

Abstract

Neuroendocrine neoplasms take origin from neuroendocrine cells and generate a heterogenous group of tumors. The annual incidence is 3-5/100.000. They are most common in the gastrointestinal system and lungs but may develop in almost any organ. Some neuroendocrine tumors are able to secrete metabolically active or inactive mediators that can be used as tumor markers in the diagnosis and follow-up. The markers are classified as general and specific. Chromogranin A is the most frequently used general marker in clinical practice. However high rates of false positivity and false negativity limit its use. Pancreastatin, neuron specific enolase, pancreatic polypeptide are other general markers not as frequently used. Insulin, gastrin, glucagon, vasoactive intestinal peptide are among the hormonal specific markers generally secreted from functional pancreatic neuroendocrine tumors. 5-HIAA is another marker with high sensitivity and specificity for neuroendocrine tumors that cause carcinoid syndrome. The clinical picture of the patient determines which marker will be used. Neuroendocrine tumor related transcript based evaluation test is a novel test that measures tumor transcripts in circulation by polymerase chain reaction. It has high sensitivity and specificity however further studies are needed to integrate its use into clinical practice. Carcinoid crisis is a life threatening state that is caused by sudden release of vasoactive mediators from tumor in systemic circulation. It is generally triggered by surgery and anaesthesia. Carcinoid syndrome, carcinoid heart disease, presence of liver metastasis, high 5-HIAA levels are among risk factors. Octreotide, steroids, anti-histamine drugs are

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Fahrettin Keleştimur, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 533 922 52 82 E-posta: fahrettin.kelestemur@yeditepe.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2861-4683

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

ilaçlar, sıvı desteği de tedavide kullanılır. Oktreotidin profilakside ve tedavide kullanımı konusunda farklı klinik uygulamalar mevcuttur ve tedavi protokolleri açısından ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Karsinoid kriz, kromogranin A, nöroendokrin tümör, oktreotid

used in the treatment of crisis. There is no consensus in the literature about prophylactic use and treatment protocols of octreotide during crisis and there is need for further studies.

Keywords: Carcinoid crisis, chromogranin A, neuroendocrine tumor, octreotide

Giriş

Nöroendokrin hücreler tek tek veya hücre adacıları halinde vücuttaki neredeyse bütün organlarda bulunan epitelyal hücrelerdir. Çoğunlukla inervedirler ve vazoaaktif maddeler salgılayarak lokal veya sistemik etkilerde bulunurlar. Endokrin sistemin dışındaki organlarda da bulunabilen bu hücrelerin ortaya çıkarılması ile “difüz endokrin sistem” kavramı doğmuştur (1). İlk keşfedilen nöroendokrin hücreler ince barsağın enterokromafin hücreleridir (2). Sonraki çalışmalarla akciğer, ürogenital sistem gibi diğer dokulardaki yaygın varlıkları gösterildi. Nöroendokrin hücreler embriyolojik gelişim aşamasında genel olarak buldukları dokunun epitelyal progenitorlarından oluşmaktadır, ancak adrenal medulla, tiroid bezinin C hücreleri gibi bir kısmı nöral krestten kaynaklanmaktadır (2).

Nöroendokrin neoplaziler (NEN) nöroendokrin hücrelerden kaynaklanan oldukça heterojen bir tümör grubudur. Yıllık insidans 3-5/100,000 olarak bildirilmiştir (3). En sık olarak gastrointestinal sistem ve akciğerlerden kaynaklanırlar ancak vücuttaki neredeyse bütün dokularda bulunabilirler (4). NEN hücrelerin morfolojik farklılaşması, mitoz sayısı, proliferatif indeksine göre nöroendokrin tümörler (NET) ve nöroendokrin karsinomlar olarak sınıflandırılır (5). “Karsinoid tümör” terimi ilk defa 1907 yılında Oberndorfer tarafından benign karakterde olan NEN’in karsinoma benzer histolojileri nedeniyle kullanılmıştır (6). Günümüzde ise “karsinoid tümör” terimi özel olarak iyi diferansiye NET’ler için kullanılır.

Nöroendokrin hücreler yoğun olarak sekretuar granüller bulundururlar ve vücutta metabolik etkisi olan insülin, glukagon, serotonin, histamin, prostaglandin gibi hormon ve peptitlerin yanı sıra kromogranin A (KrA) gibi biyoaktif olmayan ancak tanı ve takipte tümör belirteci olarak kullanılabilen maddeler salgılamaktadırlar (7). NEN salgıladıkları maddelerin biyoaktivitesine ve neden oldukları klinik tabloya göre “fonksiyonel” veya “fonksiyonel olmayan” olarak sınıflandırılır (8). Hipoglisemilere yol açan insülinomalar, ishal ve elektrolit

dengelesizliğine neden olabilen VIPoma gibi tümörler fonksiyonel olarak değerlendirilmektedir. Serotonin, histamin, bradikinin gibi peptitler ise klinikte karsinoid sendrom ve karsinoid krize neden olmaktadır.

Bu derlemede NEN’in tanı ve takibinde kullanılan belirteçler incelenecek, fonksiyonel NET’lerin klinik tabloları biyoaktif belirteç bağlamında sunulacak ve bu biyoaktif maddelerin neden olduğu dramatik bir tablo olan karsinoid krizin tedavisi tartışılacaktır.

NEN’in Belirteçleri

Tümör belirteçleri neoplastik doku tarafından sentezlenen ve objektif ölçümüyle tanısal değeri bulunan veya tedaviye yanıtta, takipte, prognozun değerlendirilmesinde kullanılan maddelerdir (9). NEN tanısı patolojik incelemelerle konulur. Ancak tümörlerden salgılanan bazı maddeler de tanıda yol gösterici olup, hastalığın klinik takibinde kullanılmaktadır. NET’in tanı ve takibinde kullanılan belirteçler genel ve özgül tümör belirteçleri olarak sınıflandırılabilir (10). Özgül tümör belirteçleri genellikle hormonal olarak aktiftir ve farklı klinik tablolara yol açmaktadırlar.

Genel Tümör Belirteçleri

Kromogranin A

KrA, kromogranin B, kromogranin C (sekretogranin II), sekretogranin 3-8 “granin” proteinleri olarak adlandırılır ve nöroendokrin hücrelerde bulunan sekretuar granüllerin esas bileşenleridir (1,11). Asidik glikoproteinler olan kromograninlerin esas fonksiyonu bilinmemekte ancak bunların yıkımı ile biyolojik olarak aktif olabilen daha küçük peptitler (pankreatatin, vasostatin gibi) oluşmaktadır (1,12). Bu peptitler ise nörotransmitter salınımında, parathormon sekresyonunda, glikoz ve lipid metabolizması, immün sistemin regülasyonunda rol oynamaktadır (11).

KrA NEN’in takip ve tedavisinde en yaygın kullanılan belirteçtir. Hem fonksiyonel hem fonksiyonel olmayan NEN’de yüksek saptanabilmektedir. Testin duyarlılığı

ve özgülüğü çalışmalar arasında farklılık göstermekle beraber bir meta-analizde NET'lerin tanısında duyarlılık %73, özgülük ise %95 olarak raporlanmıştır (13). Testin duyarlılığı tümörün lokalizasyonu, tümör yükü, farklılaşma derecesi ve sekretuar durumu ile ilişkilidir (14). KrA'nın tanısıl doğruluğu iyi farklılaşmış tümörlerde, yoğun sekretuar özelliği olan ve metastatik hastalıklarda daha yüksektir (11,15,16). Bir çalışmada gastrinomaların tamamında KrA yüksek iken, ince bağırsak NET'lerinin %80'inde ve fonksiyonel olmayan pankreatik NET'lerin %69'unda yüksek saptanmıştır (17). Diğer taraftan KrA kolorektal NEN'lerde anlamlı olarak yükselmediğinden bu hastaların tümör yükünün takibi ve prognozunda kullanılması önerilmemiştir (18). Akciğer NET'lerinde ise daha düşük seviyelerde saptanmaktadır (11).

KrA'nın invaziv olmayan bir yöntemle kolaylıkla bakılabilmesi kullanımını oldukça cazip kılmaktadır. Ancak günlük pratikte yanlış pozitifliğe neden olan durumlarla sık karşılaşılması klinikte kullanımını sınırlandıran önemli bir etkidir. Proton pompa inhibitörleri (PPI), H2 reseptör antagonistleri gibi ilaçların kullanımında, böbrek yetmezliği, siroz, kronik atrofik gastrit, irritable bağırsak hastalığı, hipertansiyon, kalp yetmezliği, romatoid artrit, hipertiroidi, hiperparatiroidi, meme, prostat ve kolon kanserleri gibi pek çok hastalıkta KrA yüksek saptanabilmektedir (15). Bu durumlarda testin özgülüğü önemli oranda düşmektedir. Diğer taraftan somatostatin analogları sekretuar aktiviteyi baskıladığı için plazma KrA düzeyi düşük ölçülebilmektedir (19).

KrA ölçüm metodu için uluslararası standardize edilmiş öneriler yoktur ve farklı referans aralıklarını kullanan çeşitli kitler bulunmaktadır (15). İleri evre hastalıkların takibinde aynı cihaz ve aynı ölçüm metodunun kullanılması önerilir (20). KrA ölçümü açlık durumunda yapılmalı ve PPI kullanımına en az iki hafta ara verilmiş olmalıdır.

KrA'nın takipte prognostik değeri vardır ancak yanlış pozitiflikle klinikte sık karşılaşılması nedeniyle asemptomatik olan ve radyolojik görüntülemeye hastalığın stabil olduğunun gösterildiği hastaların tedavi kararında belirleyici etken olarak kullanılmasından kaçınılmalıdır (21). KrA'nın duyarlılığı tümör yükü ve metastatik hastalık ile orantılı olduğundan seri takipte kullanılması en fazla bu durumlarda faydalı bulunmuştur. Ancak hastalık durumu radyolojik görüntülemelerle beraber değerlendirilmelidir. Hastalık progresyonu, nüks ve tedaviye yanıt ile KrA kan düzeyleri paralellik göstermektedir ve sağkalım hakkında bilgi vermektedir (15,16,19).

Kuzey Amerika Nöroendokrin Tümör Derneği'nin (*The North American Neuroendocrine Tumor Society* - NANETS) kılavuzunda KrA'nın midgut (ince bağırsak, apendiks, sağ kolon) ve pankreas nöroendokrin tümör takibinde prognostik değeri olduğu ancak nüksün erken tanısındaki değerinin bilinmediği belirtilmiştir. Yüksek oranda görülen yanlış pozitif, yanlış negatiflikler ve açıklanamayan dalgalanmalar kullanımını zorlaştırdığından panele katılan uzmanlar hastanın takibinde sınırlı fayda sağladığını belirtmişlerdir. İleri evre midgut NET'lerde rutin olarak ölçümü konusunda görüş birliğine varılamamıştır (22,23).

Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği'nin (*European Neuroendocrine Tumor Society* - ENETS) yayınladığı kılavuzda jejunum ve ileum kaynaklı NEN'lerde, bazı fonksiyonel olmayan pankreatik NET'lerde takipte, rekürens veya progresyon şüphesinde bakılması önerilmiştir (20). Düşük tümör yükü olan hastalarda başarılı cerrahi sonrası erken NEN rekürensini gösterebileceği belirtilmiştir (20).

Pankreastatin

Pankreastatin KrA'nın proteolitik yıkımı sonucunda ortaya çıkan bir peptittir. Gastrik ve pankreatik sekresyonları ve glikoz tarafından uyarılan insülin salınımını inhibe eder, glikojenolizi artırır (24). Gastrointestinal NET'ler için pankreastatinin iyi bir belirteç olduğu ve KrA'ya göre daha yüksek duyarlılık ve özgülüğe sahip olduğu bildirilmiştir (10). Prognostik değeri vardır, tedaviye yanıt ile koreledir ve tümör yükü ile orantılıdır (24). Proton pompa inhibitörü kullanımından etkilenmediği için KrA'ya göre daha özgüldür ve ölçümleri KrA'ya göre daha standardizedir (22,24). Ancak kullanımını destekleyen çalışmaların verileri az sayıda merkezden kaynaklanmaktadır.

Nöron Spesifik Enolaz

Nöron spesifik enolaz nöronlarda ve nöroendokrin hücrelerin sitoplazmasında bulunan glikolitik bir enzimdir (25). Nöral farklılaşmanın geç aşamalarında ortaya çıktığı için nöral matürasyonun bir belirteçidir. Travmatik beyin hasarı, serebrovasküler olaylar sonrası nöral hasarın ve prognozun değerlendirilmesinde yol göstericidir (26). NET'lerin tanısında duyarlılığı ve özgülüğü düşük saptanmıştır (17). Ancak küçük hücreli akciğer kanserleri gibi kötü diferansiye tümörlerde prognostiktir (17).

Pankreatik Polipeptit

Pankreatik polipeptit pankreasın baş ve unsinat prosesinde bulunan gamma hücreleri tarafından sentezlenmektedir (14). İşlevi tam olarak bilinmemektedir. En sık olarak fonksiyonel olmayan pankreatik NET'lerde artış göstermektedir. Pankreatik NET'ler tarafından hipersekresyonunun hastalarda diyabet gelişimine yol açabileceği öne sürülmüştür (27). Duyarlılığının düşük olmasından dolayı yaygın olarak kullanılmamaktadır. Bir çalışmada pankreatik NET'lerde duyarlılığı %63, gastrointestinal NET'lerde %53 olarak bildirilmiştir (28).

Spesifik Tümör Belirteçleri

5-Hidroksi İndol Asetik Asit (5-HIAA)

Serotonin (5-hidroksitriptamin) vücutta triptofanın metabolize edilmesi sonucu üretilen biyojenik bir amindir. Vücuttaki serotoninin yaklaşık olarak %80'i intestinal enterokromafin hücreler tarafından sentezlenir ve depolanır. Serotonin ayrıca merkezi sinir sisteminin serotonerjik nöronlarında üretilerek sinaptik veziküllerinde saklanır ve trombositlerin yoğun granüllerinde bulunur (29). Düz kaslar üzerindeki kontraktif etkisinden ötürü gastrointestinal peristaltiyi artırıcı, vazokonstrüktif ve bronkokonstrüktif etkisi mevcuttur. Trombosit agregasyonunu uyarır; dikkat ve davranış üzerinde etkilidir (29).

Serotonin karsinoid sendromun patogenezinde rol oynayan başlıca medyatörlerdendir ve karsinoid sendromda kan düzeyi normalin çok üzerine çıkmaktadır (30). Serotoninin kanda uzun süreli yüksek olması triküspit ve pulmoner kalp kapaklarında fibroza ve karsinoid kalp hastalığına neden olmaktadır (31). Serotonin kanda 0,05-0,5 mcg/mL konsantrasyonunda bulunur ve genel olarak trombosit kaynaklıdır (29). Trombositler tarafından salındığı ve diyetten etkilendiği için serotoninin kanda ölçümü NET tanısında kullanılmaz; bunun yerine serotoninin metabolik yıkım ürünü olan 5-HIAA ölçülür.

5-HIAA ölçümü en çok karsinoid sendrom ile seyreden NET'lerin tanı ve takibinde değerlidir (10). Karsinoid sendrom varlığında idrarda 5-HIAA ölçümünün duyarlılığı %100'e yakın, özgüllüğü ise %85-90 olarak bildirilmiştir (20). Klinik bulguları karsinoid sendromu düşündüren hastalarda 5-HIAA düzeyinin yüksek saptanması NEN açısından ileri araştırmaları gerektirmektedir (10). Midgut tümörleri en fazla serotonin salgılayan tümörler olduğundan 5-HIAA ölçümü en çok bu grup için özgüdür. Karaciğer metastazı bulunan ileri evre tümörlerde duyarlılığı daha yüksektir, tümör yükü ile orantılıdır

ve hastalığın izleminde kullanılabilir (22). Metastaz yapmamış midgut NET'lerinin ve nadiren serotonin üreten foregut (gastroduodenal ve bronşial) ve hindgut (transverse, inen kolon, rektum) tümörlerinin takibinde kullanım alanı sınırlıdır.

İdrar 5-HIAA ölçümü pek çok yiyecekten ve ilaçtan etkilenebilmektedir. Triptofandan zengin besinler (domates, muz, erik, patlıcan, kivi vb.), asetaminofen, efedrin, nikotin, kafein gibi ilaçlar yanlış yüksek ölçüme neden olurken; etanol, MAO inhibitörleri, levodopa, aspirin, heparin, isoniazid vb. yanlış düşük sonuçlara neden olmaktadır (32). İdrar toplamaya başlamadan önce 3 gün boyunca diyet yapılmalıdır. Renal yetmezlikte idrar 5-HIAA düzeyi düşük; çölyak, intestinal staz gibi malabsorpsiyon durumlarında yüksek ölçülebilmektedir. 5-HIAA düzeyi değişkenlik gösterebildiğinden tanı aşamasında iki ardışık ölçüm yapılarak ortalama değerinin kullanılması önerilmektedir (10).

Plazma 5-HIAA ölçümünün idrar ölçümüyle korele olduğu ve benzer duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (33). Glomerüler filtrasyon hızının 60 mL/dk/1,73m² altına düştüğü durumlarda serum 5-HIAA düzeyleri artış göstermektedir (33). Pek çok yazar plazma ölçümlerinin idrar ölçümüne alternatif olarak kullanılabileceği görüşündedir (22).

Fonksiyonel Pankreatik NET'lerle İlişkili Belirteçler

Pankreatik NET'lerin büyük kısmını fonksiyonel olmayan tümörler oluşturmaktadır ve hormon panellerine rutin bakılması önerilmemektedir. Fonksiyonel pankreatik NET'lerden sentezlenen peptitler hipoglisemi (insülinoma), Zollinger-Ellison sendromu (gastrinoma), hiperglisemi (glukagonoma) gibi farklı kliniklere neden olmakta ve hastanın klinik tablosuna göre bu hormonal belirteçlere bakılması önerilmektedir (21).

a. İnsülin

İnsülin pankreasın beta hücreleri tarafından sentezlenen glikoz metabolizmasının temel hormonudur. İnsülinomalar genellikle küçük ve pankreasa lokalize tümörlerdir. Pankreas neoplazilerinin %1-2'sini oluşturur ve pankreasın en sık görülen fonksiyonel NET'leridir (34).

Hipoglisemik semptomları olan, plazma glikozunun düşük olduğu gösterilmiş ve semptomları glikoz alımı ile gerileyen (Whipple triadı) hastalarda insülinomadan şüphelenilmelidir. Tanıda altın standart "72 saatlik uzamış açlık testi"dir (10). Hipoglisemi anında insülin, C-peptit ve proinsülin seviyelerinin yüksek ölçülmesi

tanısaldır, düşük olması durumunda diğer tanılara yönelinmelidir. Testin duyarlılığı %89, özgüllüğü %100 olarak bildirilmiştir (35).

b. Gastrin

Gastrin antrum, duodenum ve pankreasta bulunan G-hücreleri tarafından sentezlenir ve mideden asit üretilmesini uyarır. Gastrinomalar %60-80 oranında duodenum, %10-40 oranında pankreas yerleşimlidir. MEN-1 ile ilişkili olanlar genel olarak duodenaldır. Tümör tarafından yüksek oranda sentezlenen gastrin, gastrik asit hipersekresyonuna yol açarak midede yanma, şiddetli reflü, ishal ve dirençli peptik ülserler ile karakterize Zollinger-Ellison sendromuna neden olur (36).

Zollinger-Ellison sendromu için açık gastrin düzeyinin yüksek, gastrik asitin pH değerinin düşük olması tanısaldır (10). Açlık gastrin düzeyi kronik atrofik gastritte, PPI kullanımında, *Helikobakter pylori* enfeksiyonlarında yükselir (37). Gastrin ölçümünden iki hafta kadar önce PPI kesilmelidir. Tanıda "sekretin uyarı testi" önerilmiştir, ancak günümüzde bu test nadiren kullanım alanı bulmaktadır.

c. Glukagon

Glukagon pankreas alfa hücreleri tarafından sentezlenen glukoneogenez ve glikojenolizden sorumlu hormondur. Glukagonomalar glukagon salgılayan nadir fonksiyonel NET'lerdir. Tanı anında genellikle büyük ve metastatiklerdir (38).

Glukagonoma sendromunda diyabet, nekrolitik migratuvar eritem ve kilo kaybı triadı görülür. Ağrılı glossit, stomatit, anemi, hipoaminoasidemi, derin ven trombozu, çinko eksikliği diğer bulgulardır. Tanı klinik bulgularla beraber yüksek açlık glukagon düzeyine dayanır. Kronik böbrek yetmezliği, siroz, diyabet, yanık gibi diğer durumlarda da glukagon yüksek saptanabilir. Açlık düzeyinin >500 pg/mL (70-160 pg/mL) olması tanısaldır (39).

d. Vazoaktif İntestinal Peptit (VIP)

VIP merkezi ve periferik sinir sisteminin nöronlarında sentezlenir. Sinir sisteminin yanı sıra gastrointestinal sistem, kardiyovasküler, respiratuvar ve reproduktif sistemde nörotransmitter ve nöroendokrin faktör olarak rol oynar (40). Vazodilatör aktivitesi vardır, düz kas kasılmasını uyarır, bağırsak elektrolit sekresyonunu ve pankreas ekzokrin sekresyonunu düzenler (41).

Vazoaktif intestinal peptit sentezleyen tümörlerin (VIPoma) insidansı %0,05-2 arasında bildirilmiştir. En sık olarak pankreas kuyruğunda lokalizedirler (41). VIP hipersekresyonu şiddetli sulu ishal, hipopotasemi ve

aklorhidriye neden olur. Bu durum Verner-Morrison sendromu olarak adlandırılır (40). Tanı anında hastaların %50'den fazlasında metastatiktir (41). VIPoma tanısı şiddetli sekretuar ishali olan (>3 Lt/gün) hastalarda yüksek VIP düzeylerinin gösterilmesi ile konulur.

Diğer Hormonal Belirteçler

NET ektojik ACTH, CRH, GHRH, parathormon-ilişkili peptit sentezleyebilirler. Salgılanan hormonal belirtece göre klinik tablo değişkenlik göstermektedir. Feokromositoma, paragangliomalar tarafından üretilen katekolaminler, medüller tiroid kanserlerinin sentezlediği kalsitonin diğer belirteçlere örnektir. Bazı durumlarda NET'ler birden fazla hormon salgılayabilir ve multipl sendroma yol açabilir. Her durumda ölçülecek olan hormon hastanın kliniğine göre belirlenmelidir.

NET İlişkili Transkript Bazlı Değerlendirme Testi (NETest)

NETest dolaşıma salınan tümör transkriptlerinin kantitatif revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu ile ölçülmesine dayanan son dönemde kullanım alanı bulan bir testtir. Sonuçlar aktivite indeksi (NETest skoru) olarak %0-100 aralığında skorlanır. Normal kesim değeri ≤%20 iken %21-40 stabil hastalık ve %41-100 progresif hastalık olarak değerlendirilir (42). NETest'in tanısallığı %95, özgüllüğü %95-98 olarak bildirilmiştir (43). Stabil hastalığın progresif hastalıktan ayırımında ise %84-85 oranında doğru saptanmıştır (43).

Hastalık progresyonunu tanımlamak için kullanılan kesim değerlerinin tam olarak belirlenmemiş olması, tedavi kararını vermede tek başına kullanılıp kullanılmayacağı, radyolojik doğrulama gerekip gerekmediği, teste ulaşılabilirlik ve ücreti NETest'in klinik kullanımındaki problemlerdir.

Karsinoid Kriz ve Yönetimi

"Karsinoid sendrom" NEN tarafından sistemik dolaşıma salınan serotonin, histamin, prostoglandin, bradikinin, taşikininler gibi vazoaktif maddelerin neden olduğu deride kızarma, telenjektazi, bronşial obstrüksiyon, ishal ve fibrotik kalp kapak hastalığı ile ortaya çıkan klinik tablodur (44). Sıklıkla NET'lerin karaciğer metastazlarından veya retroperitoneal tutulum yapan tümörlerden kaynaklanır (45). Karaciğerde vazoaktif maddeleri metabolize eden enzimler bulunduğundan sekresyonlarını portal dolaşıma veren gastrointestinal sistem yerleşimli lokal tümörlerde karsinoid sendrom beklenmez. Ancak karaciğer metabolizmasını aşacak kadar yoğun peptit

sentezi yapan lokal gastrointestinal tümörlerin varlığı da karsinoid sendroma yol açabilmektedir (46).

Nöroendokrin tümör tanısını yeni alan hastalarda karsinoid sendrom sıklığı %19 olarak bildirilmiştir (46). Karsinoid sendroma en sık metastatik NEN'de rastlanır ve en sık olarak ince bağırsak kaynaklı metastatik tümörler neden olur (45,46).

Karsinoid sendromda en sık semptomlar deride kızarma ve ishaldir (7,45). Sekretuar tipte olan ishali şiddeti hastadan hastaya farklılık gösterebilmektedir. Deride kızarma özellikle yüz, boyun, göğüs üst kısmı ve gövde yerleşimlidir. Alkol veya tiramin içeren yiyeceklerin tüketimiyle, vagal uyarının olduğu durumlarda tetiklenebilmektedir. Bronkokonstrüksiyona sekonder hırıltılı solunum, çarpıntı, deride kaşıntı, rinore, lakrimasyon, uzun süren karsinoid sendrom durumunda pellegra; kalp kapak fibrozu ve sağ kalp yetmezliği; mezenter fibrozuna bağlı karın ağrısı ve obstrüktif semptomlar; şiddetli ishallere ve malnutrisyona bağlı kas kaybı görülebilen diğer bulgulardır (7,45). Karsinoid kriz ise karsinoid sendromu olan hastalarda daha sık görülen ve deride yaygın kızarma, taşikardi, aritmiler, bronkokonstrüksiyon, ishal, ciddi hipotansiyon veya hipertansiyon, tansiyonda ani değişimler, hipertermi, bilinç durumunda değişikliklerle seyredabilen ve acil müdahale gerektiren bir durumdur (7).

Nöroendokrin tümörlerden sistemik dolaşıma ani olarak ve yüksek oranlarda vazoaaktif peptitlerin salınmasının karsinoid krize yol açtığı düşünülmektedir. Ancak bazı çalışmalarda karsinoid kriz sırasında hastaların kan vazoaaktif madde düzeylerinde yükseklik saptanmamış olması bu patofizyolojik mekanizma konusunda şüphe uyandırmıştır (47). Karsinoid kriz spontan olarak ortaya çıkabileceği gibi herhangi bir cerrahi işlem sırasında anestezi uygulanması, nöroendokrin tümörün biyopsi veya operasyon gibi işlemler sırasında mekanik uyarılmaya maruz kalması, kemoterapi, hepatik arteriyel embolizasyon veya ciddi emosyonel stres tarafından da tetiklenebilir (7,48,49). Peptid reseptör radyonüklid tedaviler de karsinoid krizi tetikleyebilir (50). Adrenaller ve sempatik sistem nöronları tarafından salgılanan katekolaminlerin tümör peptitlerinin salınmasını uyurabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle katekolamin deşarjına neden olabilecek ağrı gibi uyarılar uygun şekilde tedavi edilmelidir (49).

Karsinoid sendrom ve krizin tedavisinin temel taşıni oktreetid oluşturmaktadır. 1988 yılından sonra kullanım alanı bulan oktreetid somatostatini oktapeptit sentetik analogudur ve ondan daha uzun etkilidir. Somatostatin

endokrin sekresyonların yanı sıra gastropankreatik hormonlar gibi ekzokrin sekresyonlar üzerinde de genel inhibitör etkisi olan bir peptittir. Karsinoid tümörlerde somatostatin reseptörleri saptanmıştır ve uyarılmaları sonucu tümörlerden serotinin salınımı inhibe olmaktadır (8,51). Oktreetid subkütan veya intravenöz olarak uygulanabilir. Subkütan uygulama sonrası pik plazma konsantrasyonuna 30-60. dakikada, intravenöz uygulama sonrası ise 4 dakikada ulaşılır. Plazma yarılma ömrü 72-113 dakikadır (52).

Karsinoid sendromun tedavisi makalemizin kapsamı dışındadır ve bu konuda daha ayrıntılı bilgi için ilgili kaynaklara başvurulabilir (21). Bu bölümde karsinoid kriz tedavisi ayrıntılarıyla işlenecektir.

Karsinoid Kriz Tedavisi

Karsinoid kriz tedavisi esas olarak tümör dokusundan vazoaaktif maddelerin salınmasının engellenmesi ve bu maddelerin hedef organlarda oluşturduğu etkilerin ortadan kaldırılması üzerine temellendirilir (53). Ancak karsinoid kriz hastalarda farklı klinik bulgularla ortaya çıkabildiğinden kaynaklar arasında krizin tanımı da farklı olmakta ayrıca kılavuzlarda önerilen tedavi protokolleri de değişiklik göstermektedir (49). Kriz yönetiminde standardize edilmiş ortak bir protokolün bulunmamasının yanı sıra, risk faktörlerini taşımayan hastalarda da krizin görülebilmesi, ani olarak gelişmesi ve hızlıca tanınarak acil müdahale gerektirmesi tedavi sırasında karşılaşılan zorluklardır.

Karsinoid kriz klinikte en sık olarak cerrahi işlemler ve anestezi uygulamaları sırasında ortaya çıkmakta ve ciddi hipotansiyon, şiddetli hipertansiyon, sıvı ve elektrolit dengesizlikleri olarak kendini göstermektedir (52,54). Bu nedenle pre-operatif profilaktik hazırlık yapılması ve mümkünse hastanın tecrübeli bir ekip tarafından yönetilmesi büyük önem taşımaktadır. Karaciğer metastazlarının varlığı ve karsinoid sendrom öyküsü karsinoid kriz için risk faktörleridir (55,56). Kötü kontrollü karsinoid sendrom nedeniyle sürekli deri kızarmaları olan hastalarda risk özellikle yüksektir. Ancak bu risk faktörlerinin yokluğunda da krizin görülebileceği unutulmamalıdır. Tümör yükü fazla, karsinoid kalp hastalığı olan, yüksek KrA ve yüksek idrar 5-HIAA seviyesi olan hastalar da risk grubundadır (49).

Oktreetid uygulanması profilaksinin ve tedavinin temelini oluştururken operasyon öncesi dönemde hastanın varsa elektrolit dengesizlikleri, vitamin ve protein eksikliklerinin giderilmesi, malnutrisyonunun

düzeltilmeye çalışılması da büyük önem taşımaktadır (49,57). Somatostatin analoglarının yağda çözünen vitamin eksikliklerine neden olabileceği hatırlanmalı ve tedavi edilmelidir (57). Yoğun ishali olan hastalarda dehidratasyon ve elektrolit dengesizlikleri olabilmektedir. Karsinoid sendromu olan hastalarda triptofan yoğun olarak serotonine dönüştüğünden niasin eksikliği olabilmekte ve pellegraya (ishal, dermatit, demans) yol açabilmektedir (57). İshalle beraber bu durum hipoproteineminin ortaya çıkmasına katkıda bulunabilmektedir. Operasyon öncesi dönemde gereğinde parenteral nutrisyon verilerek uygun şekilde replasman yapılmalıdır (49,57).

Kılavuzlarda karsinoid sendromu olan ve fonksiyonel nöroendokrin tümör tanısı alan tüm hastalarda profilaktik oktreotid uygulanması önerilir (58,59). Karsinoid sendrom öyküsü olmayan hastalarda ise idrar 5-HIAA düzeyinin yüksek saptanması durumunda profilaksi gerekli görülmüştür. Fonksiyonel olmayan NET'lerin karaciğer metastazı yapması durumunda da profilaksi önerilmiştir (60).

Perioperatif dönemde kriz profilaksisi için oktreotid uygulama protokolleri kılavuzlar arasında değişiklik göstermektedir. Operasyon öncesi dönemde somatostatin analoglarının farklı doz ve sürelerde önerildiği uzun veya kısa etkili formları, operasyon sırasında intravenöz bolus veya intravenöz infüzyon uygulamaları şeklinde farklı protokoller literatürde mevcuttur (60,61).

Yayınlanan ilk çalışmalarda yazarlar minör işlem öncesi tek doz subkütan oktreotid ve gereklilik halinde intraoperatif ek doz yapılmasını önermiş, diğer bir çalışmada operasyondan 2 hafta önce 100 mcg/8 saatte bir ve hemen önce 100 mcg ek doz yapılmasının etkili olduğunu bildirmişlerdir (62,63). Veall et al. (52) 21 hastalık serisinde operasyon öncesi dönemde kısa etkili somatostatin analogu (oktreotid 50-500 mcg/8 saatte bir) kullanan hastalarda tedaviye devam etmiş, kullanmayan hastalarda ise operasyondan bir saat önce 50-500 mcg dozunda subkütan uygulamış ve bu şemanın kriz ataklarını kontrol etmede etkili olduğunu bildirmiştir. Seymour ve Sawh (61) tarafından raporlanan bir sistemik meta-analizde oktreotid tedavisinin farklı doz ve sürelerinde etkinlik bildirilmiştir. Bazı olgularda 25-500 mcg arasında değişen dozlarda intravenöz bolus uygulamasında bir saat içinde klinik yanıt alınmışken, bazı hastalarda 50-150 mcg/saat hızında intravenöz infüzyonun 5 güne kadar uygulandığı raporlanmıştır (61).

Oktreotidle ilgili başarılı sonuçlar bildiren araştırmaların verileri literatürdeki bazı diğer çalışmalar tarafından doğrulanmamıştır. Massimino et al. (56) tarafından yapılan retrospektif çalışmada pre-operatif subkütan oktreotid profilaksisine rağmen hastaların %24'ünde intraoperatif komplikasyon geliştiiği bildirilmiştir. Aynı grubun prospektif çalışmasında ise operasyon sırasında sürekli oktreotid infüzyonu uygulanan hastaların %30'unda karsinoid kriz saptandığı bildirilmiştir (55). Yazarlar oktreotid infüzyon uygulamasının kriz önlenmesinde yetersiz olduğu sonucuna varmışlardır (55). Kinney ve ark. (64) 119 hastanın dahil edildiği retrospektif seride değişen dozlarda intraoperatif oktreotid uygulanan 45 hastanın hiçbirinde intraoperatif kriz saptanmamış, buna karşın tedavi almayan hastaların %11'inde komplikasyonla karşılaşmıştır. Ancak intraoperatif kriz saptanmayan 45 hastanın %9'unda post-operatif dönemde kriz geliştiiği; sadece pre-operatif dönemde oktreotid alan 6 hastadan 1'inde ise intraoperatif komplikasyon saptandığı bildirilmiştir. Yazarlar bu sonuçlara rağmen çalışmanın intraoperatif uygulanan oktreotidin krizleri önlemedeki etkinliğini değerlendirmede yeterli olmadığını belirtmişlerdir (64). Guo ve Tang (54) tarafından yapılan retrospektif çalışmaların dahil edildiği bir meta-analizde de somatostatin analoglarının uygulanmasının karsinoid krizin önlenmesinde etkili olmadığı bildirilmiştir.

NANETS'in 2010 yılında yayınlanan kılavuzunda minör operasyonlar öncesi oktreotidin tek doz olarak uygulanması (250-500 mcg, subkütan), majör işlemler öncesi de intravenöz bolus (250-500 mcg) sonrası sürekli infüzyon (100-500 mcg/saat) olarak devam edilmesi önerilmiştir (65). Ancak NANETS'in 2017'de yayınladığı raporda farklı şemalarda oktreotid kullanımına rağmen karsinoid krizin önlenmesinde literatürde yeterli kanıt bulunmadığı, klinisyenlerin karsinoid krize hazırlıklı olmaları gerektiği ve krize bağlı hipotansiyon gelişmesi durumunda oktreotid infüzyonunun yanı sıra gereğinde vazopressin ve fenilefrin kullanılması önerilmiştir (60). Ancak yeterli kanıt olmamasına rağmen klinisyenin profilaktik oktreotid infüzyonunu kullanmayı tercih etmesi durumunda da ilacın genel olarak güvenli olduğu belirtilmiştir (60).

ENETS tarafından karsinoid krizin profilaksisi için cerrahiden 12 saat önce başlanacak ve post-operatif 48 saat boyunca devam edilecek şekilde oktreotid infüzyonunun uygulanması önerilmiştir (49). Başlangıç infüzyon hızı 50-100 mcg/saat olmak üzere semptomlara göre doz titrasyonu yapılabileceği ve semptomları devam eden hastalarda dozun 500 mcg/saat hızına kadar

artırılabilirliği belirtilmiştir. Bu uygulamanın krizleri etkili olarak önlediğini ve yan etki oranlarının yüksek olmadığını bildirmişlerdir (49).

Oktreotidin perioperatif kullanımı genel olarak güvenli bulunmuştur (60). Yan etkileri arasında enjeksiyon yerinde ağrı, deri döküntüsü, baş dönmesi, bulantı, kusma bildirilmiştir. Uzun süreli kullanımda kolelitiasis, yağ emilim bozukluğu, steatore görülebilir. Oktreotid insülin salgılanmasını baskıladığından özellikle steroidlerle beraber kullanımında ve diyabetik hastalarda hiperglisemiye dikkat edilmelidir (66). Tiroid uyarıcı hormon inhibe edilen diğer bir hormondur ve hipotiroidi görülebilir. Bradikardi, periferik ödem, artralji, miyalji, anemi diğer yan etkiler arasındadır (58). Yüksek doz infüzyonlara ihtiyaç duyulan olgularda ciddi yan etkiler bildirilmemiştir (61).

Oktreotid öncesinde karsinoid krize bağlı hipotansiyonun tedavisinde hızlı sıvı replasmanı en sık uygulanan tedavi yöntemi idi (52). Ancak bu tedavi krizin yönetilmesinde yetersiz kalmaktaydı. Sempatomimetik vazokonstriktörler ise reseptör stimülasyonu ile tümörden vazoaaktif madde salgılamasını tetikleyebilmekte ve hipotansiyonun dirençli seyretmesine veya paradoksik olarak kötüleşmesine neden olabilmektedir (52,67). Bu nedenle bazı yazarlar tarafından sempatomimetik ajanların kullanımından kaçınılması önerilmiştir (52). Ancak literatürde bu ajanların güvenli olduğuna dair veriler de mevcuttur. Vazopressörlerle tedavi edilen 93 hastanın analiz edildiği bir çalışmada, karsinoid sekresyonda artış olmadığı sonucuna varılmış ve oktreotid tedavisiyle premedikasyon sonrası vazopressör kullanımının güvenli olduğu belirtilmiştir (68). Son yıllarda yapılmış olan başka bir çalışmada da epinefrin, norepinefrin gibi beta-adrenerjik agonistlerin kullanımında hipotansiyon riskinde artış saptanmamıştır (69). Ancak yazarlar retrospektif verilerden elde edilmiş kanıtlara dayalı olduğu ve hastalara farklı tedaviler de uygulandığı için kesin bir çıkarıma varmaktan kaçınmıştır (69). ENETS sempatomimetik ajanların kullanımından kaçınılmasını önermekle beraber bazı kliniklerde bu ajanların kullanıldığını kabul etmiştir (49). NANETS tarafından yayınlanan kılavuzda ise vazopressin ve fenilefrin ön planda olmak üzere vazokonstriktörlerin kullanımı önerilmiştir (60).

Karsinoid krize bağlı olan hipotansiyonun yanı sıra hipotansiyona yol açabilecek hipovolemi, düşük kardiyak output gibi diğer etiolojiler de akılda tutulmalıdır (52). Dolaşıma salınan peptitler nedeniyle hastalarda hipovolemiye fizyolojik yanıtın körelmesi sonucu

cerrahi sırasındaki kan kaybı miktarının belirlenmesi zor olabilmekte, hastaların santral venöz kateter ile izlemi önerilmektedir (52).

H1 ve H2 reseptör blokerleri ve steroidler karsinoid kriz tedavisinde ve peri-operatif kullanılabilen diğer ajanlardır. Bir kallikrein inhibitörü olan aprotinin deride kızarmanın tedavisinde etkindir ancak hipotansiyon tedavisinde kullanılmamaktadır (52). 5-HT3 reseptör antagonisti olan ondansetron kriz sırasında ishali kontrol etmek için kullanılabilir (70).

Sonuç

NEN oldukça heterojen davranış gösteren bir tümör grubudur. Fonksiyonel tümörlerden sentezlenen hormonlar hastanın kliniğinde belirleyici rol oynamasının yanında tanı da kullanılmaktadır. Klinikte fonksiyonel özelliği olmayan KrA gibi belirteçler yaygın olarak kullanılmakta ancak sınırlı fayda sağlamaktadır. Son yıllarda hızla gelişen moleküler teknolojilerle NET'lerin patogenezi mekanizmaları daha iyi anlaşılacak, tanı ve takipte yeni belirteçler ortaya çıkmaktadır.

Karsinoid kriz fonksiyonel NET'lerin neden olabileceği hayatı tehdit edebilen acil bir tablodur. Karsinoid krizin hangi hastalarda ortaya çıkacağını öngören risk faktörleri için ileri çalışmalara gereksinim vardır. Tedavinin temelini oktreotid oluşturmaktadır ancak günümüzde tedavi protokolleri konusunda uzlaşma mevcut değildir.

Kaynaklar

1. DeLellis RA. The neuroendocrine system and its tumors: an overview. *Am J Clin Pathol* 2001;115 Suppl:S5-16.
2. Rosai J. The origin of neuroendocrine tumors and the neural crest saga. *Mod Pathol* 2011;24 Suppl 2:S53-57.
3. Huguette I, Grossman AB, O'Toole D. Changes in the Epidemiology of Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2017;104:105-111.
4. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. 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;26:3063-3072.
5. La Rosa S, Uccella S. Classification of neuroendocrine neoplasms: lights and shadows. *Rev Endocr Metab Disord* 2021;22:527-538.
6. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008;9:61-72.
7. Clement D, Ramage J, Srirajaskanthan R. Update on Pathophysiology, Treatment, and Complications of Carcinoid Syndrome. *J Oncol* 2020;2020:8341426.
8. Klomp MJ, Dalm SU, de Jong M, Feelders RA, Hofland J, Hofland LJ. Epigenetic regulation of somatostatin and

- somatostatin receptors in neuroendocrine tumors and other types of cancer. *Rev Endocr Metab Disord* 2021;22:495-510.
9. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89-95.
 10. Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, et al. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology* 2017;105:201-211.
 11. Di Giacinto P, Rota F, Rizza L, et al. Chromogranin A: From Laboratory to Clinical Aspects of Patients with Neuroendocrine Tumors. *Int J Endocrinol* 2018;2018:8126087.
 12. Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med* 2003;348:1134-1149.
 13. Yang X, Yang Y, Li Z, et al. Diagnostic value of circulating chromogranin a for neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0124884.
 14. Hofland J, Zandee WT, de Herder WW. Role of biomarker tests for diagnosis of neuroendocrine tumours. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:656-669.
 15. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Chromogranin A—biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2427-2443.
 16. Wang YH, Yang QC, Lin Y, Xue L, Chen MH, Chen J. Chromogranin A as a marker for diagnosis, treatment, and survival in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:e247.
 17. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2622-2628.
 18. Koenig A, Krug S, Mueller D, et al. Clinicopathological hallmarks and biomarkers of colorectal neuroendocrine neoplasms. *PLoS One* 2017;12:e0188876.
 19. Kölby L, Bernhardt P, Swärd C, et al. Chromogranin A as a determinant of midgut carcinoid tumour volume. *Regul Pept* 2004;120:269-73.
 20. Niederle B, Pape UF, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology* 2016;103:125-138.
 21. Shah MH, Goldner WS, Benson AB, et al. Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19:839-868.
 22. Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* 2017;46:707-714.
 23. Halfdanarson TR, Strosberg JR, Tang L, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* 2020;49:863-881.
 24. Sherman SK, Maxwell JE, O'Dorisio MS, O'Dorisio TM, Howe JR. Pancreastatin predicts survival in neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2971-2980.
 25. Pählman S, Esscher T, Bergvall P, Odelstad L. Purification and characterization of human neuron-specific enolase: radioimmunoassay development. *Tumour Biol* 1984;5:127-139.
 26. Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol* 2015;867:125-143.
 27. Maxwell JE, O'Dorisio TM, Bellizzi AM, Howe JR. Elevated pancreatic polypeptide levels in pancreatic neuroendocrine tumors and diabetes mellitus: causation or association? *Pancreas* 2014;43:651-656.
 28. Panzuto F, Severi C, Cannizzaro R, et al. Utility of combined use of plasma levels of chromogranin A and pancreatic polypeptide in the diagnosis of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *J Endocrinol Invest* 2004;27:6-11.
 29. Sirek A, Sirek OV. Serotonin: a review. *Can Med Assoc J* 1970;102:846-849.
 30. Joish VN, Shah S, Tierce JC, et al. Serotonin levels and 1-year mortality in patients with neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncol* 2019;15:1397-1406.
 31. Buchanan-Hughes A, Pashley A, Feuilly M, Marteau F, Pritchard DM, Singh S. Carcinoid Heart Disease: Prognostic Value of 5-Hydroxyindoleacetic Acid Levels and Impact on Survival: A Systematic Literature Review. *Neuroendocrinology* 2021;111:1-15.
 32. Corcuff JB, Chardon L, El Hajji Ridah I, Brossaud J. Urinary sampling for 5HIAA and metanephrines determination: revisiting the recommendations. *Endocr Connect* 2017;6:R87-R98.
 33. Adaway JE, Dobson R, Walsh J, et al. Serum and plasma 5-hydroxyindoleacetic acid as an alternative to 24-h urine 5-hydroxyindoleacetic acid measurement. *Ann Clin Biochem* 2016;53:554-560.
 34. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol* 2013;19:829-837.
 35. van Bon AC, Benhadi N, Ender E, Fliers E, Wiersinga WM. Evaluation of endocrine tests. D: the prolonged fasting test for insulinoma. *Neth J Med* 2009;67:274-278.
 36. Ito T, Cadiot G, Jensen RT. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: increasingly difficult. *World J Gastroenterol* 2012;18:5495-5503.
 37. Varro A, Ardill JE. Gastrin: an analytical review. *Ann Clin Biochem* 2003;40:472-480.
 38. Sandru F, Carsote M, Albu SE, Valea A, Petca A, Dumitrascu MC. Glucagonoma: From skin lesions to the neuroendocrine component (Review). *Exp Ther Med* 2020;20:3389-3393.
 39. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
 40. Iwasaki M, Akiba Y, Kaunitz JD. Recent advances in vasoactive intestinal peptide physiology and pathophysiology: focus on

- the gastrointestinal system. *F1000Res*. 2019 Sep 12;8:F1000 Faculty Rev-1629.
41. Sandhu S, Jialal I. *ViPoma*. StatPearls. Treasure Island (FL) 2021.
 42. Malczewska A, Kos-Kudła B, Kidd M, et al. The clinical applications of a multigene liquid biopsy (NETest) in neuroendocrine tumors. *Adv Med Sci* 2020;65:18-29.
 43. Öberg K, Califano A, Strosberg JR, et al. A meta-analysis of the accuracy of a neuroendocrine tumor mRNA genomic biomarker (NETest) in blood. *Ann Oncol* 2020;31:202-212.
 44. Davis Z, Moertel CG, McIlrath DC. The malignant carcinoid syndrome. *Surg Gynecol Obstet* 1973;137:637-644.
 45. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012;61:6-32.
 46. Halperin DM, Shen C, Dasari A, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol* 2017;18:525-534.
 47. Condrón ME, Jameson NE, Limbach KE, et al. A prospective study of the pathophysiology of carcinoid crisis. *Surgery* 2019;165:158-165.
 48. Balestrero LM, Beaver CR, Rigas JR. Hypertensive crisis following meperidine administration and chemoembolization of a carcinoid tumor. *Arch Intern Med* 2000;160:2394-2395.
 49. Kaltsas G, Caplin M, Davies P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pre- and Perioperative Therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2017;105:245-254.
 50. Van Essen M, Krenning EP, De Jong M, Valkema R, Kwekkeboom DJ. Peptide Receptor Radionuclide Therapy with radiolabelled somatostatin analogues in patients with somatostatin receptor positive tumours. *Acta Oncol* 2007;46:723-734.
 51. Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, Schutt AJ, Rubin J, Hahn RG. Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1986;315:663-666.
 52. Veall GR, Peacock JE, Bax ND, Reilly CS. Review of the anaesthetic management of 21 patients undergoing laparotomy for carcinoid syndrome. *Br J Anaesth* 1994;72:335-341.
 53. Vaughan DJ, Brunner MD. Anesthesia for patients with carcinoid syndrome. *Int Anesthesiol Clin* 1997;35:129-142.
 54. Guo LJ, Tang CW. Somatostatin analogues do not prevent carcinoid crisis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:6679-6683.
 55. Condrón ME, Pommier SJ, Pommier RF. Continuous infusion of octreotide combined with perioperative octreotide bolus does not prevent intraoperative carcinoid crisis. *Surgery* 2016;159:358-365.
 56. Massimino K, Harrskog O, Pommier S, Pommier R. Octreotide LAR and bolus octreotide are insufficient for preventing intraoperative complications in carcinoid patients. *J Surg Oncol* 2013;107:842-846.
 57. Laing E, Kiss N, Michael M, Krishnasamy M. Nutritional Complications and the Management of Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2020;110:430-442.
 58. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. *Pancreas* 2010;39:753-766.
 59. Ramage JK, Davies AH, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005;54 Suppl 4(Suppl 4):iv1-16.
 60. Howe JR, Cardona K, Fraker DL, et al. The Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Consensus Guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society. *Pancreas* 2017;46:715-731.
 61. Seymour N, Sawh SC. Mega-dose intravenous octreotide for the treatment of carcinoid crisis: a systematic review. *Can J Anaesth* 2013;60:492-499.
 62. Parris WC, Oates JA, Kambam J, Shmerling R, Sawyers JF. Pre-treatment with somatostatin in the anaesthetic management of a patient with carcinoid syndrome. *Can J Anaesth* 1988;35:413-416.
 63. Roy RC, Carter RF, Wright PD. Somatostatin, anaesthesia, and the carcinoid syndrome. Peri-operative administration of a somatostatin analogue to suppress carcinoid tumour activity. *Anaesthesia* 1987;42:627-632.
 64. Kinney MA, Warner ME, Nagorney DM, et al. Perianaesthetic risks and outcomes of abdominal surgery for metastatic carcinoid tumours. *Br J Anaesth* 2001;87:447-452.
 65. Phan AT, Oberg K, Choi J, et al. NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus). *Pancreas* 2010;39:784-798.
 66. Quinlivan JK, Roberts WA. Intraoperative octreotide for refractory carcinoid-induced bronchospasm. *Anesth Analg* 1994;78:400-402.
 67. Peart WS, Robertson JI, Andrews TM. Facial flushing produced in patients with carcinoid syndrome by intravenous adrenaline and noradrenaline. *Lancet* 1959;2:715-716.
 68. Weingarten TN, Abel MD, Connolly HM, Schroeder DR, Schaff HV. Intraoperative management of patients with carcinoid heart disease having valvular surgery: a review of one hundred consecutive cases. *Anesth Analg* 2007;105:1192-1199.
 69. Limbach KE, Condrón ME, Bingham AE, Pommier SJ, Pommier RF. B-Adrenergic agonist administration is not associated with secondary carcinoid crisis in patients with carcinoid tumor. *Am J Surg* 2019;217:932-936.
 70. Kiesewetter B, Raderer M. Ondansetron for diarrhea associated with neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2013;368:1947-1948.