

Gastro-İntestinal Kanalin Karsinoid Tümörleri

Dr. Tülây Canda*

Karsinoid tümörler sindirim kanalının Lieberkühn kriptlerindeki Kultschitzky hücrelerinden gelişir.^{19,21,23,34,42}

Gümüş tuzlarına karşı tümör hücrelerinin aşırı affinitesi nedeni ile Arjantaffinoma'lar ismi de verilir.¹⁴ Chromaffinoma, enterochromaffine tümörler, argentaftin carcinoma gibi isimler de verilmiştir.⁴²

Kultschitzky hücreleri mide-barsak kanalında, mide bezlerinin taban kısımlarında, Lieberkühn kriptlerinde ve en fazla appendiks ile terminal ileumda bulunur.²¹

Piëron bu hücelere benzer hücrelerin bronş guddelerinde, uterus, safra kesesi, tükrük bezlerinde ve olgun teratomlar içinde yer alan sindirim sistemi komponentlerinde de görüldüğünü bildirmektedir.²⁵

Bu tümörler pankreasta, Meckel divertikülünde ve testis teratomlarında görülebilir.^{4,13,22,29,30,38,41} Ayrıca bronşun (28 vaka), ovariumun primer (48 ve 4 vaka) ve metastatik (35 vaka) karsinoid tümörleri bildirilmiştir.^{13,29,30,33,38}

Görülme sıklığı: Ritchie²⁷'nin 175891 ameliyat ve otopsi materyeli üzerindeki yaptığı çalışmada 138 karsinoid tümör vakasına (% 08) rastlanmıştır.

Görülme yaşı: Her yaşta görülebilir. Yaş ortalaması, appendikste 25-27, ileumda 45, kolonda ise 55 dir.^{9,10} Forbus'un bildirdiği vaka ise 10 günlük bir çocuktur.¹¹

Karsinoid tümörler embriyolojik gelişme seviyesine göre, ön barsak (bronş, mide, proksimal duodenum, pankreas), orta barsak (ince barsaklar, çekum appendiks, sağ kolon), son barsak (sol kolon, rektum) karsinoidleri diye üç lokalizasyonda incelenir.³⁶

* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsü Uzman Asistanı.

Vücuttaki karsinoid tümörlerin % 90' ını sindirim sisteminde yer alır.²¹ Sindirim sisteminde de % 85-96' sı ileo-çekal valvülde, az olarak da mide ve duodenumda yerleşir.^{20,26}

Akciğerin karsinoid tümörleri ise, akciğer tümörlerinin % 2-5' ini meydana getirir. Daha çok ana bronşlarda, daha az da bronkopulmoner sistemin daha küçük dallarında, bronş lümenine veya akciğer parankimine doğru gelişir.^{12,14}

Appendiksin karsinoid tümörleri genellikle 0,5-2 cm çapta ve tek bir nodül halindedir. Mukoza salimdir ve çoğunlukla submukozada yer alır, semptom vermez, çoğu kez otopside tanınır, % 10 vakada ise regioner lenf ganglionlarına metastaz yapar.²⁸

Appendiks dışındaki sindirim sistemi lokalizasyonlarında, tümör 2-3 cm çapta (çocuk başı iriliğinde vakalar bildirilmiştir⁶), çoğunlukla multipldir, mukoza salimdir, submukozada yerleşen tümör bazen serozaya kadar ilerler.^{8,28} 1947 de % 47 sinin, 1955 de ise % 75 inin daha çok regioner lenf ganglionlarına, daha az da karaciğere metastaz yaptıkları bildirilmektedir.^{7,18,24,39}

Tümörün kesit yüzü gri-beyaz, sarımsı renktedir.^{28,34}

Karsinoid tümörlerin histopatolojik görünümlerinde, Dünya sağlık Teşkilatına göre (1967), mozaik, asiner, trabeküler, spindle cell gibi alt tipler kabul edilmiştir.¹⁷ Ayrıca mukus içeren tipleride vardır.^{15,16}

Silver gümüşleme metoduna göre argentaffin hücreli, argyrophil hücreli, non-reaktif hücreli karsinoid diye üçe ayrılır, 1971 de ise histolojik özelliklerine göre 5 tipe ayrılmıştır.³⁶

Tip A: Tümör nodüller, solid kitleler yapar.

Tip B: Tümör yer yer birbirini çaprazlayan kordonlar yapar.

Tip C: Tümör kordonlar, asiner ve rozet yapıları yapar.

Tip D: Tümörde az veya atipik diferansiasyon vardır.

Mixed tip: Tümörde dört tipin değişik kombinasyonları vardır.³⁶

Argentaffin granüller 5HT (serotonin), argyrophil granüller ise 5-HT in prekursoru olan 5-HTP içerir. Ön barsaktaki bazı atipik karsinoidler 5-HT yerine 5-HTP salgılar.³⁵

Tümör hücreleri üniform görüntüde olup, malign şekillerde mitoz, dev hücre ve anaplazi görülür.⁴²

Tümörün stroması, bazen ince retikulum liflerinden ibarettir, bazende geniş kollagen bağ dokusu şeklindedir.¹⁴

Karsinoid tümörler ilk defa 1952 de tanımlanan karsinoid sendromu meydana getirirler.⁵ Bu sendromu, tümör hücrelerinin salgıladığı kateşol aminlerden serotonin (5-hydroxytryptamine) meydana geti-

rir.^{3,14,21,37,42} Serotonin aminoasidlerden olan tryptophanın bir ürünüdür, kanda trombositler içinde bulunur ve çeşitli organlardaki amino oxidase tarafından okside edilerek 5-hydroxy-indole acetic acid (5-HİAA) haline getirilir ve bu şekilde idrar ile atılır.^{14,21} 5-HİAA'nın normal idrardaki günlük miktarı 2-9 mg dır.²¹ Bu miktarın 25 mg in üzerinde olması, fonksiyonel karsinoid tümörü düşündürür.^{14,23} 5-HİAA'nın idrardaki miktarı zaman zaman değiştiği için testleri tekrarlamakta yarar vardır, özellikle bu test metastazların bulunup bulunmayışı veya tümörün tam çıkarılıp çıkarılmadığının kontrolü için önemlidir.¹⁴

Serotonin çok büyük tümörlerde ve karaciğer metastazları olan vakalarda salgılanır ve karsinoid sendrom daha belirlidir.^{1,14,42}

Serotoninin kan damarlarını, sindirim sistemini, bronş ve uterus kaslarını stimüle edici etkisi vardır.²¹

Bu sendromun klinik belirtileri

1- Diare: günde 20-30 defa sulu, kansız defekasyon. Karında kramp şeklinde ağrı.²¹

2- Hastanın yüzü ve boyun derisi zaman zaman, özellikle karın ve karaciğer palpe edilince kızarır.²¹

3- Solunum güçlüğü nöbetleri.^{21,28,42}

4- Pellegraya benzer deri değişiklikleri. Özellikle aminoasidlerden çok fazla serotonin yapılmasına ve nikotinic asid sentezinin tam yapılamaması ile açıklanmaktadır.^{21,40}

5- Hipoproteinemi ve kas harabiyeti: Protein sentezinin azalmasına bağlıdır.⁴⁰

6- Hipotansiyon.¹⁴

7- Sağ kalpte valvül lezyonu: Özellikle pulmoner ve trikuspit valvüllerde stenoz, buna bağlı bulgular gelişir.^{21,23,37,42} Lezyonların sağ kalpte oluşu ise kan ile sağ kalbe ve oradan akciğerlere gelen serotoninin hemen tamamının akciğerlerdeki mono-amino-oksidad tarafından inaktive olması ile açıklanmaktadır.¹⁴

Tanı

Küçük tümörlerin çoğu ancak otopside tanınır. Büyük tümörlere radyogramlarda tanı konabilir. Ayrıca klinik veriler tanıya götürür. Mukoza genellikle sağlam olduğu için tanıda sitoloji iyi netice vermez.^{12,19,32}

Karsinoid tümörlerde prognoz iyidir. Godwin'in yaptığı çalışmada appendikste yer alan karsinoid tümörlerde 5 yıldan fazla yaşama süresi % 99, sigmoid kolondakiler ve metastazları bulunan vakalarda ise % 33 dür.¹³ Zakariai'nin yaptığı çalışmada ise yalnız submukozada yer alan ve semptom vermeyenlerde 5 yıldan fazla yaşama süresi % 85, serozaya kadar ilerleyen, metastaz yapan ve semptom verenlerde ise % 5 dir.⁴³

Gereç ve Yöntem

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsünde 1.1.1966 ve 31.12.1975 tarihleri arasında 42237 biyopsi ile 620 otopsi materyelinden 4 vaka karsinoid tümör tanısı almıştır. Bu vakaların orijinal hematoksilen-eozin ile boyanmış kesitleri yeniden ışık mikroskopunda incelenmiştir.

Vakalarımızın tümü sindirim sisteminde (3 vaka appendiks, 1 vaka mide) yer almaktadır. Bu nedenle çalışmamızda karsinoid tümörlerin sindirim sistemi tümörleri içinde görülme sıklığı ve yerleşme yeri ile yaşa ve cinse göre dağılımı gözden geçirilmiştir.

Bulgular

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsünde, son on yıllık (1.1.1966 ve 13.12.1975) devrede, toplam 42857 biyopsi ve otopsi materyelinden 497 tanesini gastro-intestinal sistem tümörleri oluşturmaktadır. Bunlardan 4 tanesini karsinoid tümörler içerir.

3 vaka appendikste yer almakta ve metastaz göstermemektedir. Midede yer alan bir vakada ise mezenter ve karaciğerde metastaz bulunmaktadır.

Karsinoid tümörler sindirim sistemi tümörleri içinde yaklaşık % 0.8 sıklıkta görülmüştür. Tümör % 75 (3 vaka) appendikste, % 25 (1 vaka) midede yerleşmiştir.

Karsinoid tümörler mide tümörlerinin % 0.3 ünü, appendiks tümörlerinin % 50 sini içerir.

Vakalarımızın 3 ü kadın, 1 i erkektir. En genç vaka 14, en yaşlısı 40, ortalama yaş ise 26 dır.

Vaka Bildirileri

Vaka 1: G.G. 14 yaşında erkek. 2.5 yıldan beri epigastriumda ağrı, bulantı, kusma ve zayıflama şikayetleri olan hastanın mide radyogramlarında bir çok yuvarlak kitlenin bulunduğu bildirilmektedir. Lenfoma klinik tanısı ile mide, omentum ve karaciğerden biyopsi materyeli alın-

miştir. Mide (Prot. No: 60/69) makroskopik görünüm: 0.6 x 0.4 x 0.4 cm boyutlarda, kesit yüzü kirli beyaz renkte materyel. Mikroskopik gözlem; muskuler tabaka arasında asidofil sitoplazmalı, yuvarlak, oval nüveli hücreler adenoid, trabeküler dizilim göstermekte, solid kitleler yapmakta. Hücrelerde yer yer mitoz ve anaplazi izlenmekte. Arada bağ dokusu bantları seçilmekte (Şekil 1). Omentum: (prot. No: 61/69) Makroskopik olarak 1 x 1.5 x 1 cm boyutlarda yağ dokusundan zengin, arada kirli beyaz renkte kısımları bulunduran materyelin mikroskopik gözleminde, yağ dokusu içinde aynı özellikte tümör hücreleri seçilmekte. Karaciğer (Prot.No: 62/69): Bir kenarı 1.5 cm uzunlukta, üçgen piramit şeklinde, kesit yüzü homojen ve kirli beyaz renkte materyel. Mikroskopik gözlem; iki küçük alanda karaciğer dokusu izlenmekte. Bunun dışında kalan sahaları aynı özellikteki tümör hücrelerinin oluşturduğu solid, adenoid, trabeküler yapılar ve arada bağ dokusu stromanın bulunduğu tümör dokusu meydana getirmekte. (Şekil 2)

Tanı: 1) Midede karsinoid tümör (mikst tip)

2) Omentum ve karaciğerde karsinoid tümör metastazı.

Vaka 2: S.T. kadın. Kronik apandisit klinik tanısı ile gelen 2792/67 protokol numaralı materyelin makroskopisinde; appendiks duvarının bir tarafında yaklaşık 0,5 cm çapta, kirli beyaz renkte bir alan izlenmekte. Mikroskopik olarak; submukozadan başlayan ve serozaya kadar yayılan tümör dokusu appendiks duvarının bir tarafında yer almakta. Yuvarlak, oval nüveli, asidofil sitoplazmalı, üniform görüntüdeki hücreler solid yapılar meydana getirmekte. Arada bağ dokusu seçilmekte (Şekil 3).

Tanı: Karsinoid tümör (mikst tip).

Vaka 3: T.F. 23 yaşında kadın. 698/68 protokol numaralı appendiks ameliyat materyelinde makroskopik olarak, bir alanda cidarda kalınlaşma görülmüştür. Mikroskopik gözlemde; submukozada küçük bir alanda asidofil sitoplazmalı, yuvarlak nüveli, üniform görüntüde hücreler solid yapılar meydana getirmekte. Tümör dokusu arasında bağ dokusu izlenmekte.

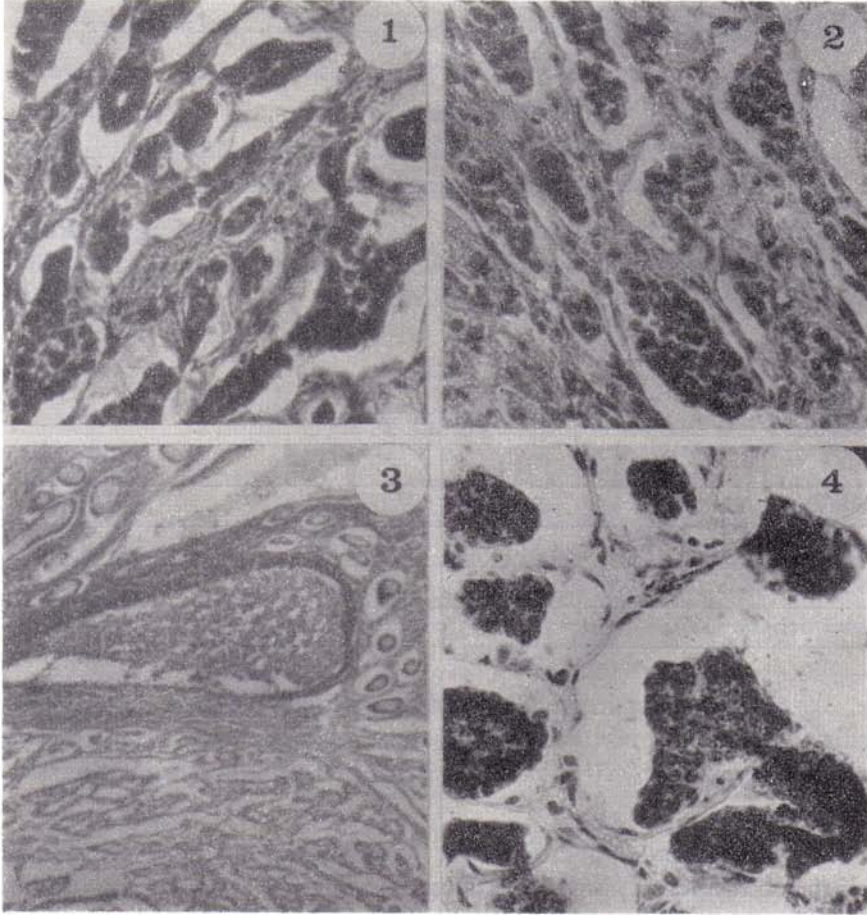
Tanı: Karsinoid tümör (tip A)

Vaka 4: M.B. 40 yaşında kadın. Kronik apandisit klinik tanısı ile appendiks ve irermiş lenf nodülü gönderilmiştir.

969/75 protokol numaralı appendiks ameliyat materyelinde, makroskopik olarak bir alanda 0,3 cm çapta, kirli beyaz renkte, kalınlaşma görülmekte. Mikroskopik gözlemde; yalnız submukozada tümör dokusu bulunmakta. Hücreler üniform görüntüde, sitoplazmalarında yer yer ince granüller bulunmakta ve yuvarlak, oval nüveli. Bu hücreler solid yapılar meydana getirmekte. Arada yer yer geniş bağ dokusu seçilmek-

te (Şekil 4). Lenf ganglionu, reaksioner lenf ganglionu özelliğinde olup metastaz görülmemiştir.

Tanı: Karsinoid tümör (tip A)



Şekil 1

Midede yer alan karsinoid tümör. Mikst tip (hücreler trabeküler, solid ve adenoid yapılar meydana getirmekte)

Şekil 2

Karaciğerde karsinoid tümör metastazı. Mikst tip. (Tümör hücreleri trabeküler, solid yapılar meydana getirmekte)

Şekil 3

Appendikste yer alan karsinoid tümör. Tümör serozaya kadar ilerlemekte. Mikst tip (tümör hücreleri adenoid ve solid yapılar meydana getirmekte)

Şekil 4

Appendikste, submukozada yer alan karsinoid tümörün daha fazla büyütülmüş görüntüsü. Tip A (tümör hücreleri solid yapılar meydana getirmekte)

Tartışma

Karsinoid tümörler mide, barsak kanalının Lieberkühn kriptlerindeki Kultschitzky hücrelerinden gelişir.^{19,21,23,34,42}

1956 da Pearson'nun, 175891 ameliyat ve otopsi materyeli üzerinde yaptığı çalışmada 138 karsinoid tümöre (% 0.08) rastlanmıştır.²⁴

Çalışmamızda ise 42857 biopsi ve otopsi materyelinden 4 vaka (% 0,01) karsinoid tümör tanısı almıştır.

Tablo I de görüldüğü gibi, Godwin'in yaptığı çalışmada vakaların % 77,3 ü appendikste, % 0,3 ü midede yer almaktadır.¹³

Zakariai'nin yaptığı çalışmada, vakaların % 29,91 i appendikste, % 6,54 ü midede yer almaktadır.⁴³ Çalışmamızda ise vakaların % 75 i appendikste, % 25 i midede lokalizedir.

TABLO I
Karsinoid Tümörlerde Lokalizasyon

	Appendiks	Mide
Zakariai ve Ark. (1975)	% 29.9	% 6.5
Ekinci ve Bacacı (1975)	% 73.3	% 6.6
Godwin ve Ark. (1975)	% 77.3	% 0.3
Kendi Serimiz (1976)	% 75.	% 25

Appendiksin karsinoid tümörleri, çoğunlukla tek bir nodül halindedir. Üzerindeki mukoza bütünlüğünü kaybetmemiştir. Subserozaya kadar ilerleyebilir. % 10 vakada regioner lenf ganglionlarına metastaz yapar.²⁸

Çalışmamızda, appendikste yer alan karsinoid tümörlerden, ikisi yalnız submukozada bulunmaktadır. Bir vakada ise, submukozadan başlayan tümör serozaya kadar ilerlemiştir. Vakaların hiç birinde metastaz görülmemiştir.

Appendiks dışındaki karsinoid tümörler çoğunlukla bir çok nodül halindedir ve sıklıkla regioner lenf ganglionlarına, az olarak da karaciğere metastaz yaparlar.^{8,18,24}

Çalışmamızda midede yer alan karsinoid tümör vakasının radyogramlarında, bir çok nodül olduğu bildirilmektedir. Tümör mezenter ve karaciğere metastaz yapmıştır.

Karsinoid tümörler her yaşta görülebilir. Ryden'in çocuklarda, appendikste yer alan, 30 karsinoid tümör vakasında yaptığı çalışmada, va-

kaların yaşları 15 den küçüktür ve en genç vaka 7, en yaşlısı ise 14 yaşındadır.³¹

Ekinci ve Bacacı'nın yaptığı çalışmada ise, appendikte yer alan karsinoid tümörlerde ortalama yaş 27.6 , en küçük yaş 17, en büyük yaş ise 65 dir.⁹

Kendi çalışmamızda ise appendikte yer alan karsinoid tümörlerde ortalama yaş 31.5, en küçük yaş 23, en büyük yaş ise 40 dir.

Ekinci ve Bacacı'nın serisinde, midede yer alan karsinoid tümör vakasının yaşı 51, kendi serimizde ise 14 dür.⁹

Tablo II de görüldüğü gibi appendiks karsinoid tümörlerinin, cinse göre dağılımı Godwin'in çalışmasına göre¹³, % 52 erkek, % 48 i kadın, Ryden'in serisinde³¹ % 77 si kız, % 23 erkek, Ekinci ve Bacacı'nın serisinde⁹ % 55 i kadın, % 45 i erkek. Kendi çalışmamızda ise vakaların % 100 ü kadın olup, erkek vakaya raslanmamıştır. Buradanda anlaşıldığı gibi appendiks karsinoid tümörleri kadınlarda daha fazla görülmektedir.

TABLO II
Appendikte Yeralan Vakaların Cinslere Dağılımı

	Kadın (%)	Erkek (%)
Godwin ve Ark. (1975)	48	52
Ekinci ve Bacacı (1975)	55	45
Ryden ve Ark. (1975)	77	23
Kendi Serimiz (1976)	100	—

Sonuç

1- Serimiz 4 vakadan oluşmaktadır. Bunun üçü (% 75) appendiks, biri (% 25) midede yer almaktadır.

2- Kürsümüzün son 10 yıllık (1966-1975) materyelinin % 0.01 ini, aynı devredeki sindirim sistemi tümörlerinin % 0.8 ini karsinoid tümörler oluşturmaktadır.

3- Vakaların yaş ortalaması 26 dır. Appendikte lokalize olanlarda ise yaş ortalaması 31.5 dir.

4- Vakaların 3 ü kadın, 1 i erkektir. Appendikte lokalize olan vakaların ise hepsi kadındır.

5- Appendikte yer alan vakalarda tümör tek bir nodül halindedir. Metastaz görülmemiştir.

6- Midede yer alan karsinoid tümör, bir çok nodül halindedir. Mezenterde ve karaciğerde metastaz bulunmaktadır.

7- Karsinoid tümörler, iyi huylu tümörler olmakla birlikte metastaz yapabilirler.

8- Kürsümüzün son 10 yıllık materyelinde, sindirim sistemi dışında, karsinoid tümörlere rastlanmamıştır.

Özet

Kürsümüzün 10 yıllık (1966-1975) arşivine ait, 42857 adet biopsi ve otopsi materyelinin 497 tanesini mide-barsak kanalı tümörleri oluşturmaktadır. Bunlardan 4 tanesi karsinoid tümör tanısı almıştır.

Vakalarımızın 3ü appendiks, 1 i midede yer almaktadır. Midede yer alan karsinoid tümör karaciğer ve omentuma metastaz yapmıştır. Appendikte yer alan tümörlerde ise metastaz görülmemiştir.

Vakalarımızın ortalama yaşı 26, en genç vaka 14, en yaşlısı ise 40 yaşındadır.

4 vakamızın 3 ü kadın, 1 i erkektir.

Arşivimizdeki materyelde, sindirim sistemi dışında karsinoid tümörlere rastlanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Ackerman, L. V., Del Regato, J. A.: Cancer. Third Ed. Mosby, 1962, S. 248.
2. Anderson, W. A. D.: Pathology, Ed. 6, Vol.: II, The C. V. Mosby Company, Saint Louis, 1971, S. 1158-1160.
3. Baeza, M.: Carcinoid tumors of gastrointestinal tract. Dis. Colon Rectum, **12**: 147, 1969.
4. Berkheiser, S. W.: Carcinoid tumor of the testis occurring in a cystic teratoma of the testis. J. Urol., **82**: 352, 1959.
5. Björck, G., Axén, O., Thorson, A.: Unusual cyanosis in a boy with congenital pulmonary stenosis and tricuspid insufficiency. Fatal outcome after angiocardio-graphy. Am. Heart. J., **44**: 143, 1952.
6. Bretschger, E.: Klinik und Prognose der Appendix-und Dünndarmcarcinome. Deutsch Ztschr. f. Chir., **249**: 297, 1973.
7. Dockerty, M. B.: Carcinoids of gastrointestinal tract. Am. J. Clin. Path., **25**: 794, 1955.
8. Dockerty and Ashburn, F. S.: Carcinoid tumors (So-Called) of the ileum. Report of thirteen cases in which three was metastasis. Arch. Surg. **47**: 221-246, 1943.
9. Ekinci, C., Bacacı, K.: Gastrointestinal kanalın karsinoid tümörleri. Patoloji bülteni. Sayı: 1-2, 1975. S. 68-79.
10. Ewing, J.: Neoplastic diseases. A treatise on Tumors. Carcinoma of intestine, 4 th editon, Philadelphia. London: W. B. Saunders Co., 1940, S. 721-739.

11. Forbus, W. D.: Argentaffine tumors of the appendix and small intestine. Bull. Johns. Hopkins Hosp., **37**: 130-153, 1925.
12. Fried, V. B.: Tumors of the lung and mediastinum. LEA and Febiger, 290, 1958.
13. Godwin, J. D.: Carcinoid tumors. (An analysis of 2837 cases) Cancer. **36**: 560-569, 1975.
14. Günel, Ö.: Akciğer tümörleri, Ankara Patoloji Derneği, II. Simpozyum, 1971, S. 106-119.
15. Horn, R. C.: Carcinoid tumors of the colon and rectum. Cancer, **2**: 819-837, 1949.
16. Klein, H. Z.: Mucinous carcinoid tumor of the vermiform appendix. Cancer **33**: 770-777, 1974.
17. Kreyberg, L., Liebow, A., and Vehlinger, E. A.: Histological Typing of Lung Tumors, WHO, Geneve, 1967.
18. Kunkel, W. M., Jr., Waugh, J. M., and Dockerty, M. B.: Carcinoid of rectum with metastasis: Report of case Ann. Surg. **139**: 224, 1954.
19. Lubarsch, O.: Ueber den primären Krebs des ileum nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen Von Krebs und Tuberkulose. Arch. Path. Anat. **III**: 280-317, 1888.
20. Mac Donald, R.: A study of 356 carcinoid of the gastrointestinal tract: report of four new cases of the carcinoid syndrome. Amer. J. Med., **21**: 867, 1956.
21. Mentes, N. K.: Klinik gastroenterology. Ege. Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, No.: 74, 1969, S. 188-190.
22. Mrazek, R. G., Godwin, M. C., and Mohardt, J.: Carcinoid tumors, clinical and pathologic study of 27 cases, surg., Gynec, Obst. **96**: 661, 1953.
23. Netter, F. H.: Digestive System. Part.: II, U.S.A. 1973, S. 165.
24. Pearson, U. M., and Fitzgerald, P. J.: Carcinoid tumors: a reemphasis of their malignant nature, Cancer, **2**: 1005, 1949.
25. Piéron, R., Alaoui, A., Martin, E. Lesorbe, B., et Kourilsky, R.: Tumeur carcinoidale a double localisation apparemment primitive bronchique et iléale, 46, 1356-1360, Semptop Paris, 1970.
26. Porter, J. E., and Whelan, C. S.: Argentaffine tumors: Report of 84 cases, three with metastases. Am. J. Cancer, **36**: 343, 1939.
27. Ritchie, A.C.: Carcinoid tumors. Am. J. M. So., **232**: 311-328. 1956.
28. Robbins, S. L.: Pathologic basis of disease, W. B. Saunders Company, Philadelphia. London. Toronto, 1974, S. 942-976.
29. Robboy, S. J., Norris, H. J., Scully, R. E.: Insular carcinoid primary in the ovary (A clinicopathologic analysis of 48 cases). Cancer **36**: 404-418, 1975.
30. Robboy, S. J., Scully, R. E., Norris, H. J.: Carcinoid metastatic to the ovary (A clinicopathologic analysis of 35 cases). Cancer **33**: 798-811, 1974.
31. Ryden, S. E., Drake, R. M., Franciosi, R. A.: Carcinoid tumors of the appendix in children. Cancer, **36**: 1538-1542, 1975.
32. Rubin, E. H., Rubin, M.: Thoracic disease, Saunders, 1961, S. 538.
33. Salyer, D. C., Salyer, W. R., Eggleston, J.: Bronchial carcinoid tumors. Cancer **36**: 1522-1537, 1975.
34. Saphir, O.: A text on systemic Pathology. Vol. II., Grune Stratton, New york and London, 1959, S. 1011-1013.

35. Singh, I.: Argyrophil and argentaffin reactions individual granules of enterochromaffin cell of reserpine treated guinea pigs. *A. tellforsch.* **81**: 501-510, 1967.
36. Soga, J., Tazawa, K.: Pathologic analysis of carcinoids. Histological Reevaluation of 62 cases. *Cancer* **28**: 990-998, 1971.
37. Thorson, A., et al.: Malignant carcinoid of small intestine (clinical and pathologic syndrome) *Amer. Heart. J.*, **47**: 795, 1954.
38. Trevenen, C., Banerjee, R., Lauchlan, S. C.: The ovarian carcinoid. *Cancer* **31**: 1482-1486, 1973.
39. Weibel, L. A., Joergenson, E. J., and Keasby, L. E.: A clinical Study of Small bowel tumors. Report of 165 lesions. *Am. J. Gastroenterol.*, **21**: 466-477, 1954.
40. Wells, B. B., Halsted, J. A.: *Clinical Pathology*, Saunders, 4 th Ed. 1967, S. 106.
41. Wilson, H. E., et al.: Carcinoid tumors: a study of 78 cases. *Amer. J. Surg.*, **105**: 35, 1963.
42. Wood, D. A.: Tumors of the intestines. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D. C. 20305, 1967, S. 73-91.
43. Zakaria, Y. M., Quan, H. Q., Hajdu, S. I.: Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *Cancer* **35**: 588-591, 1975.