

## *Assessing the Prevalence and Characteristics of Neuroendocrine Tumors in Patients Attending Tehran Imam Khomeiny Referral Hospital, 2004-2010*

Sanambar Sedighi<sup>1</sup>,  
Isa Jahanzad<sup>2</sup>,  
Laleh Ghadirian<sup>3</sup>,  
Jahangir Rafat<sup>1</sup>,  
Saghi Vaziri<sup>4</sup>,  
Saba Vahedi<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine, Cancer Research Center, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Department of Pathology, Cancer Research Center, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>4</sup> Cancer Research Center, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>5</sup> Resident in Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received June 9, 2012 ; Accepted January 13, 2013)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Incidence of neuroendocrine tumors is increasing in the world. These tumors have a high complexity in clinical presentation, tumor stage and grade. In addition, using markers such as Ki67 level could help in estimating the grade of the tumor. The purpose of this study was to assess the hospital prevalence of neuroendocrine tumors, their origin and association between pathology and immunohistochemistry with Ki67 level.

**Materials and methods:** All patients' records (2004-2010) were reviewed to select patients with neuroendocrine diagnosis, then their pathology and histochemistry samples were reexamined. Patients' demographic characteristics in addition to type, grade and origin of tumors were recorded in a check list.

**Results:** Incidence of neuroendocrine tumors was 8 in 1000 patients. A total of 189 patients including 52.9% male and 47.1% female were found with neuroendocrine tumor diagnosis whose mean age was 49.6 years. Pathology diagnoses were carcinoid (27%), round cell tumor (21.2%) and undifferentiated carcinoma (18.5%). The mean levels of Ki67 were significantly different according to tumor grade, location, necrosis, pathology and immunohistochemistry.

**Conclusion:** This study showed the benefits of Ki67 marker in diagnosing and determining tumor status, thereby helpful in choosing the type of treatment.

**Keywords:** Prevalence, endocrine tumors, Ki67, tumor grade, tumor pathology

# بررسی شیوع و خصوصیات تومورهای نورواندوکراین در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی (ره) شهر تهران [مرکز ارجاعی] طی سال های ۸۹-۸۳

صنمبر صدیقی<sup>۱</sup>عیسی جهانزاد<sup>۲</sup>لاله قدیریان<sup>۳</sup>جهانگیر رافت<sup>۱</sup>ساقی وزیری<sup>۴</sup>صبا واحدی<sup>۵</sup>

## چکیده

**سابقه و هدف:** بروز تومورهای نورواندوکراین در سالهای اخیر رو به افزایش بوده است. تومورهای نورواندوکراین تنوع زیادی از نقطه نظر تظاهرات بالینی، مرحله و درجه بدخیمی دارند. همچنین استفاده از مارکرهایی چون Ki67 می تواند به تعیین مرحله بیماری کمک نماید. هدف انجام این تحقیق بررسی شیوع بیمارستانی تومورهای نورواندوکراین، منشأ اولیه تومور، بررسی ارتباط تشخیص پاتولوژی و ایمونوهیستوشیمی با سطح Ki67 بود.

**مواد و روش ها:** تمام پرونده های بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی (ره) طی سال های ۸۳-۸۹ بررسی و موارد با تشخیص تومور نورواندوکراین انتخاب گردید، سپس بلوک های پاتولوژی و ایمونوهیستوشیمی این بیماران تحت بررسی مجدد قرار گرفت. مشخصات بیماران، نوع، مرحله و محل اولیه تومور در چک لیست وارد شد.

**یافته ها:** شیوع تومور نورواندوکراین در حدود ۸ در ۱۰۰۰ بیمار بود. داده ها از ۱۸۹ بیمار با یافته پاتولوژیک تومور نورواندوکراین مورد تحلیل قرار گرفت. میانگین سنی ۴۹/۶ سال و ۵۲/۹ درصد بیماران مرد و ۴۷/۱ درصد زن بودند. تشخیص پاتولوژی اولیه در ۲۷ درصد موارد کارسینوئید تومور، ۲۱/۲ درصد تومور سلول گرد (Round cell tumor)، ۱۸/۵ درصد کارسینوم تمایز نیافته بود. میانگین سطح Ki67 در بیماران بر حسب Tumor grade، محل تومور، نکروز تومور، ایمونوهیستوشیمی و تشخیص پاتولوژی، تفاوت معنی دار داشت.

**استنتاج:** بر اساس این مطالعه استفاده از مارکر Ki67 می تواند در تشخیص و تعیین وضعیت تومورهای نورواندوکراین که بر تصمیم گیری در مورد درمان تأثیر گذار است، کمک کننده باشد.

**واژه های کلیدی:** شیوع، تومورهای نورواندوکراین، Ki67، درجه بدخیمی تومور، پاتولوژی تومور

## مقدمه

نئوپلاسم های ناشایع با رشد آهسته و بروز ۱-۲ در ۱۰۰/۰۰۰ نفر می باشند (۴-۲). در حال حاضر اطلاعات

بروز تومورهای نورواندوکراین در سال های اخیر رو به افزایش بوده است (۱). تومورهای نورواندوکراین

drsaba\_vahedi@yahoo.comE-mail:

**مؤلف مسئول: صبا واحدی -** تهران: دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره)

۱. گروه داخلی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲. گروه پاتولوژی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳. دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴. مرکز تحقیقات سرطان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۵. دستیار داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۳/۲۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۱/۷/۲۵ تاریخ تصویب: ۱۳۹۱/۱۰/۲۴

ورود شامل تشخیص تومور نورواندوکرین و معیارهای خروج شامل عدم وجود نمونه برای انجام مجدد پاتولوژی و ایمونوهیستوشیمی بود. اطلاعات هویتی بیماران محرمانه باقی ماند.

پس از انتخاب نمونه‌ها، بلوک‌های موجود پاتولوژی و ایمونوهیستوشیمی بیماران تحت بررسی مجدد پاتولوژی و ایمونوهیستوشیمی قرار گرفتند. روش انجام ایمونوهیستوشیمی: بلوک‌ها ابتدا برش خوردند سپس برش‌ها به آب رسانده شده با آنتی‌بادی اولیه انکوبه شدند. پس از شستشوی مجدد، با کیت Evrision TM از شرکت داکو (دانمارک) رنگ‌آمیزی گردیدند (آنتی‌بادی ثانویه + رنگ‌زدای Diammino Benzidine پلی‌مرها). در مورد Ki67 قبل از مرحله آنتی‌بادی اولیه، Antigen Retrived با استفاده از بافر سیترا pH=6 ۰/۰۱ مولار در میکروویو به عمل آورده شد. نحوه گزارش Ki67 به صورت درصد و در چندین منطقه که دارای بالاترین تراکم Labeling می‌باشند اندازه‌گیری و میانگین آن‌ها گزارش می‌شود (۹). بر اساس مطالعات قبلی درصد تخمین زده شده از Ki67 به صورت کم (۱۰-۰ درصد) و زیاد (>۱۰ درصد) در نظر گرفته شد (۱۰).

گردآوری داده‌ها توسط پژوهشگر و ابزار شامل چک لیستی حاوی اطلاعات مورد نیاز بود. مشخصات بیماران شامل سن، جنس، تشخیص، منشأ اولیه و درجه بدخیمی (بر اساس تقسیم‌بندی WHO) فراوانی ایمونوهیستوشیمی، وجود نکروز تومور، درگیری غدد لنفاوی، وجود متاستاز و فراوانی محل‌های آن و سطح Ki67 ثبت گردید و پس از آن تمامی داده‌ها وارد برنامه SPSS13 شد. بیان نتایج برای متغیرهای کیفی به صورت تعداد و شیوع و برای متغیرهای کمی به صورت میانگین و انحراف معیار بود ( $p < 0/05$ ). آنالیز آماری بسته به نوع متغیرهای مورد بررسی شامل chi square independent samples t-Test، Mann Whitney U و ANOVA بود.

محدودی در مورد پیش‌آگهی بالینی درازمدت و فاکتورهای پروگنوستیک این تومورها در دسترس می‌باشد (۵). به کارگیری تکنیک‌های تشخیصی جدیدتر از جمله روش‌های بیوشیمی-ایمونوهیستوشیمی و مولکولی، در شناسایی، تنوع گونه‌های هیستوپاتولوژی، رفتار بالینی و تعیین پیش‌آگهی این تومورها تأثیر به‌سزایی داشته است. طبقه‌بندی جدید WHO با توجه به در نظر گرفتن رفتار بیولوژیک تومورها بر اساس مکان تومور و میزان تمایز، هم از نظر بالینی و هم از لحاظ تعیین عوامل پروگنوستیک سودمندتر از دسته‌بندی‌های گذشته است (۶).

مطالعاتی نیز در گذشته بر روی مارکرهای ایمونوهیستوشیمی و مارکرهای کروموسوم‌گرائین A و سیناپتوفیزین، ارتباط آن‌ها را با تومورهای نورواندوکرین نشان داده است که از آن جمله می‌توان به بررسی تیرگری و همکاران (۱۳۸۳) و مجبی (۱۳۸۵) اشاره نمود (۷، ۸). پیچیدگی تومورهای نورواندوکرین از نقطه نظر تنوع تظاهرات بالینی، مرحله و درجه بدخیمی و امکان بالقوه استفاده از مارکرهایی چون Ki67 جهت تعیین رفتار بیولوژیک و طول عمر بیماران، به منظور افزایش احتمال انتخاب بهترین درمان محرک و عامل تصمیم‌گیری برای انجام این تحقیق بوده است. هدف این تحقیق بررسی شیوع بیمارستانی و خصوصیات این تومورها از نظر منشأ اولیه تومور، درجه بدخیمی، مرحله تومور، وجود متاستاز و محل آن و ارتباط بین تشخیص پاتولوژی و ایمونوهیستوشیمی با سطح Ki67 می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه مقطعی در بیمارستان امام خمینی (ره) (انستیتو کانسر) انجام گرفت به این صورت که تمام پرونده‌های مراجعات بیمارستانی از سال ۸۹-۱۳۸۳ (۵ سال) بررسی شد (نمونه‌گیری راحت). معیارهای

## یافته‌ها

در این مطالعه پرونده ۱۸۹ بیمار که دارای تشخیص انواع کارسینوم‌های نورواندوکراین بودند مورد بررسی قرار گرفت. شیوع تومور نورواندوکراین ۸ در ۱۰۰۰ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی (ره) بود. تعداد مردان ۱۰۰ (۵۳ درصد) و زنان ۸۹ (۴۷ درصد) و میانگین سنی ۴۹/۶ سال با بازه ۷۸ سال (۴-۸۲) بود. میانگین سنی مبتلایان در دو جنس با یکدیگر تفاوت معنی دار داشت (جدول شماره ۱). تعداد بیماران زیر ۴۰ سال ۵۳ نفر (۲۸ درصد)، ۴۱ تا ۶۰ سال ۸۴ نفر (۴۴/۵ درصد) و بالای ۶۰ سال ۵۲ نفر (۲۷/۵ درصد) بود.

فراوانی تشخیص اولیه تومورهای نورواندوکراین، منشأ اولیه تومورهای نورواندوکراین، انواع درجه تمایز تومورهای نورواندوکراین درگیری غدد لنفاوی، متاستاز به دیگر ارگان‌ها، نکروز تومور، محل‌های متاستاز تومورهای نورواندوکراین و فراوانی ایمونوهیستوشیمی در جدول شماره ۲ آورده شده است. میانگین درصد Ki67 در بیماران بر حسب نکروز تومور، میزان ایمونوهیستوشیمی، تشخیص پاتولوژی و درجه بدخیمی تفاوت معنی دار داشت. درصد Ki67 تنها بر حسب محل تومور تفاوت معنی دار نداشت (جدول شماره ۳). در مورد تشخیص پاتولوژی، درصد Ki67، درجه پایین بدخیمی کمتر از درجه بالا و متوسط بود و در مورد میزان مثبت بودن ایمونوهیستوشیمی، درصد Ki67 در ایمونوهیستوشیمی + بالاتر از ++ و +++ بود.

## بحث

در این مطالعه مقطعی که با استفاده از پرونده ۱۸۹ بیمار مبتلا به تومور نورواندوکراین انجام گرفت، تعداد مردان بیش از زنان بود که مشابه با مطالعه Lim و همکاران (۲۰۱۱) در کشور کره بود (۱۱).

بیشترین تومورها در گروه سنی ۴۰-۶۰ سال بودند که مشابه با مطالعه تیرگری و همکاران بود (۷). شایع‌ترین

**جدول شماره ۱:** میانگین سنی بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی (ره) شهر تهران (مرکز ارجاعی) طی سال‌های ۸۹-۸۳ با تشخیص تومورهای نورواندوکراین به تفکیک جنس

جنس	شیوع تعداد (درصد)	انحراف معیار $\pm$ میانگین	سطح معنی داری
مرد	۱۰۰ (۵۳)	۵۲/۲۵ $\pm$ ۱۵/۸۲	
زن	۸۹ (۴۷)	۴۶/۶۳ $\pm$ ۱۷/۴۶	۰/۰۲
جمع	۱۸۹ (۱۰۰)	۴۹/۶ $\pm$ ۱۶/۸۰	

**جدول شماره ۲:** فراوانی خصوصیات اندازه گیری شده در تومورهای نورواندوکراین در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی (ره) شهر تهران (مرکز ارجاعی) طی سال‌های ۸۹-۸۳

خصوصیت	شیوع تعداد (درصد)
تشخیص اولیه	
کارسینوئید	۵۱ (۲۷)
آدنوکارسینوما	۴۰ (۲۱/۲)
تومور سلول گرد	۳۵ (۱۸/۵)
کارسینوم تمایز نیافته	۳۲ (۱۶/۹)
تومور نوروآنکتودرمال	۲۳ (۱۲/۲)
دیگر تومورها	۸ (۴/۲)
منشأ اولیه تومور	
دستگاه گوارش	۵۲ (۲۷/۵)
قفسه سینه	۳۳ (۱۷/۵)
شکم	۳۲ (۱۶/۹)
ناشناخته	۳۲ (۱۵/۹)
سر و گردن	۲۵ (۱۳/۲)
لگن	۱۳ (۶/۹)
انتهاها	۳ (۱/۶)
درجه تمایز	
تمایز یافته	۶۸ (۳۶)
تمایز کم	۵۳ (۲۸)
بدون تمایز	۲۸ (۱۴/۸)
تمایز متوسط	۲۷ (۱۴/۳)
دیگر	۱۳ (۶/۹)
محل متاستاز	
کبد	۴۸ (۲۵/۴)
ریه	۱۸ (۹/۵)
استخوان	۵ (۲/۶)
پریتونوم	۱۳ (۶/۹)
چند ارگان	۱۲ (۶/۳)
دیگر مکان‌ها	۹ (۴/۸)
عدم وجود متاستاز	۸۴ (۴۴/۴)
ایمونوهیستوشیمی	
+	۴۰ (۲۱/۲)
++	۱۳۴ (۷۰/۹)
+++	۱۵ (۷/۹)
جمع	۱۸۹ (۱۰۰)

جدول شماره ۳: میانگین درصد Ki67 بر حسب خصوصیات تومورهای نورواندوکراین در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی (ره) شهر تهران (مرکز ارجاعی) طی سال‌های ۸۹-۸۳

خصوصیت	انحراف معیار ± میانگین	سطح معنی داری
درجه بدخیمی		
پایین	۱۰/۵۲ ± ۷	
متوسط	۴۷/۴۴ ± ۲۶/۴۳	
بالا	۴۸/۳۳ ± ۲۰/۹۳	۰/۰۰۱
کل	۳۵/۴۳ ± ۱۸/۱۲	
محل تومور		
دستگاه گوارش	۳۷/۸۶ ± ۲۹/۵۸	
انتهاها	۷۰ ± ۳۵	
سر و گردن	۳۷/۵۷ ± ۲۸/۲	
قفسه سینه	۱۸/۳ ± ۱۸	
شکم	۱۷/۷ ± ۲۴/۸۲	۰/۰۷
لگن	۵۰ ± ۳۴/۶۴	
ناشناخته	۴۲/۶ ± ۲۴/۶۷	
کل	۳۴/۶۵ ± ۲۸/۱۶	
نکروز تومور		
بله	۱۷/۱ ± ۲۲/۵	
خیر	۴۶/۶ ± ۲۵/۷	
کل	۳۴/۹ ± ۲۸/۳	۰/۰۰۱
ایمونوهیستوشیمی		
+	۶۱/۲ ± ۱۶/۱	
++	۲۸ ± ۲۶/۳	
+++	۲۷/۳ ± ۳۶/۹	۰/۰۰۱
کل	۳۵/۱ ± ۲۸/۱	
تشخیص پاتولوژی		
کارسینوما غیر متمایز یافته	۵۳/۶ ± ۲۲/۷	
تومور سلول گرد	۵۰ ± ۲۴/۲	
آدنوکارسینوما	۵۶/۳ ± ۱۲/۶	
نورواکتودرمال	۷ ± ۶/۵	۰/۰۰۱
کارسینوئید	۹/۲ ± ۱۴/۳	
کل	۳۵/۱ ± ۲۸/۱	

کارسینوم سلول کوچک در موارد بیشتری بر اساس مورفولوژی است و نسبت کمتری جهت تأیید تشخیص به IHC فرستاده می‌شوند، قابل توجه باشد. فراوانی تشخیص اولیه تومورهای نورواندوکراین به ترتیب شامل تومور کارسینوئید و آدنوکارسینوما بود که مشابه با دیگر مطالعات مانند مطالعه Alsina بود (۱۲). اکثر بیماران نکروز و متاستاز و نصف بیماران درگیری غدد لنفاوی داشتند که شایع‌ترین محل متاستاز به کبد بود که با مطالعات دیگر نظیر Pape (۲۰۰۸) مشابه بود و این شیوع با توجه به درناژ خونی و لنفاوی دستگاه گوارش به کبد قابل توجه است. متاستاز به سایر نواحی با مراحل پیشرفته‌تر بیماری همراهی داشت (۱۴). در مطالعه تیرگری و محبی، مارکرهای ایمونوهیستوشیمی و مارکرهای نورواندوکراین اختصاصی، کروموجرانین A، سیناپتوفیزین، مارکرهای اپی‌تلیالی سیتوکراتین و Ki67 در تومورهای نورواندوکراین مثبت بودند. در این مطالعات کروموجرانین مثبت در ایمونوهیستوشیمی و Ki67 کمتر با پیش‌آگهی بالینی به مراتب بهتر همراه بودند که مشابه با مطالعه حاضر بود (۸،۷). مطالعه حاضر درصد Ki67 را به عنوان مارکر برای تعیین درجه بدخیمی و دیگر مشخصات مربوط با پیش‌آگهی نامطلوب تومورهای نورواندوکراین مناسب نشان داد که مشابه با دیگر مطالعات مانند مطالعه Rindi و همکاران (۲۰۰۶) بود (۱۵).

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که تومورهای نورواندوکراین گروه هتروژنی از تومورها هستند که اکثریت آن‌ها به دلیل بی‌علامت بودن و تشخیص دیر هنگام، متاستاتیک هستند. هتروژن بودن بیماران مورد مطالعه از نظر محل اولیه و تمایز تومور می‌تواند تصمیم‌گیری در مورد نوع درمان را تحت‌الشعاع قرار دهد. استفاده از درصد مارکر Ki67 می‌تواند در پیش‌بینی وجود نکروز و تشخیص پاتولوژی تومور به هدف تعیین بهترین درمان کمک کننده باشد. انجام مطالعاتی به منظور بررسی امکان پیش‌بینی میزان بقاء به کمک درصد مارکر Ki67 در بیماران در کشور پیشنهاد می‌گردد.

محل درگیری اولیه دستگاه گوارش (کبد) و بعد قفسه سینه (ریه) بود که با مطالعه Alsina و همکاران (۲۰۱۱) در اسپانیا که بیشترین محل درگیری برونکوپولمونری بود مطابقت نداشت (۱۲). در بررسی Alsina میزان بروز این تومورها ۴۲۹/۱۰۰/۰۰۰ و در مطالعه Hauso و همکاران (۲۰۰۸) ۴/۴۴ درصد نفر به ازای هر سال برآورد گردید (۱۳،۱۲) که این مطالعات بر اساس بروز در جامعه بوده، جامعه هدف آن با مطالعه حاضر که در مانگاه ارجاعی است متفاوت و قابل مقایسه نمی‌باشد لذا نیاز به وجود سیستم ثبت در سطح جامعه را مطرح می‌نماید. به نظر می‌رسد این موضوع چون تشخیص

---

## References

1. Kocha W, Maroun J, Kennecke H, Law C, Metrakos P, Ouellet JF, Reid R, et al. Consensus recommendation for the diagnosis and management of well differentiated gastroenterohepatic neuroendocrine tumours. *Curr Oncol* 2010; 17(3): 49-64.
2. Durante C, Boukheris H, Dromain C, Duvillard P, Leboulleux S, Elias D, et al. prognostic factors influencing survival from metastatic (stage IV) gastroenteropancreatic well differentiated endocrine carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16(2): 585-597.
3. Rosenau J, Bahr MJ, von Wasielewski R, Mengel M, Schmidt HH, Nashan B, et al. Ki67, as a prognostic indicator of long term outcome after liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumour. *Clinical Transplantation* 2002; 73(3): 386-394.
4. Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, Rilling WS, Quebbeman EJ, Wilson SD, et al. Neuroendocrine hepatic metastasis: Does aggressive management improve survival? *Ann Surg* 2005; 241(5): 776.
5. Yoon SN, Yu CS, Shin US, Kim CW, Lim SB, Kim JC. Clinicopathologic characteristics of rectal carcinoids. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25(9): 1087-1092.
6. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014: 13-27.
7. Tirgary F, Jahanzad I, Yazdani F. Neuroendocrine carcinoma tumors of immunohistochemistry department of "Cancer institute" in 1996-2000. *Tehran University Medical Journal (TUMJ)* 2003; 61(2): 90-94.
8. Mohebbi AR, Emami AR, Daneshi A. A case report of Nasopharyngeal Neuroendocrine Carcinoma. *J Iran Univ Med Sci* 2008; 13(53): 169-175.
9. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors, A review of Nomenclature, Grading, and Staging Systems. *Pancreas* 2010; 39(6): 707-719.
10. Tan PH, Bay BH, Yip G, Selvarajan S, Tan P, Wu J, et al. Immunohistochemical detection of Ki67 in breast cancer correlates with transcriptional regulation of genes related to apoptosis and cell death. *Mod Pathol* 2005; 18(3): 374-381.
11. Lim T, Lim T, Lee J, Kim JJ, Lee JK, Lee KT, Kim YH, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: incidence and treatment outcome in a single institution in Korea. *Asia Pac J Clin Oncol* 2011; 7(3): 293-299.
12. Alsina M, Marcos-Gragera R, Capdevila J, Buxó M, Ortiz RM, Barretina P, et al. Neuroendocrine tumors: a population-based study of incidence and survival in Girona Province, 1994-2004. *Cancer Epidemiol* 2011; 35(6): e49-54.
13. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AK, et al. Neuroendocrine Tumor Epidemiology. *Cancer* 2008; 113(10): 2655-2664.
14. Pape UF, Berndt U, Müller-Nordhorn J, Böhmig M, Roll S, Koch M. Prognostic factors of long term outcome in gastroenteropancreatic NET. *Endocrine-related cancer. Endocr Relat Cancer* 2008; 15(4): 1083-1097.
15. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, et al. TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449(4): 395-401.