

# Metastatik nöroendokrin tümör: Metastatik tümörlerde karaciğer naklinin tek endikasyonu

Metastatic neuroendocrine tumor: The only liver transplant indication in metastatic tumors

Onur Yaprak\*, Kadir Koray Baş\*, Yıldırım Yüzer\*, Yaman Tokat\*

*Nöroendokrin tümörler, tüm vücutta yaygın olarak bulunan, nöroamin ve peptid üreten nöroendokrin sistem hücrelerinden kaynaklanmış olup, diğer kanser türlerine göre daha yavaş büyüme eğilimindedirler. En sık metastaz yaptıkları organ karaciğerdir. Karaciğerde çok sayıda ve yaygın kitleler saptanmış ve karaciğer rezeksiyonuna elverişli olmayan hastalarda karaciğer nakli tek tedavi alternatifidir. Metastatik karaciğer tümörlerinin tedavisinde, seçilmiş nöroendokrin kaynaklı tümörler dışında karaciğer naklinin yeri yoktur. Nöroendokrin kaynaklı metastatik karaciğer tümörlerinde karaciğer nakli için prognostik sınırlar tarif edilmiştir. Bu olgu sunumunda karaciğerde nöroendokrin tümöre bağlı yaygın metastaz bulunan ve canlı vericiden karaciğer nakli sonrası 4 yıldır yaşayan bir hasta sunulmuş ve aynı zamanda tanı ve tedavi yöntemleri tartışılmıştır.*

**Anahtar Kelimeler:** Nöroendokrin tümör, karaciğer nakli, karaciğer tümörü

\*Florence Nightingale Hastanesi, Hepatobiliyer Cerrahi ve Organ Nakil Merkezi, İstanbul, Türkiye

Dr. Onur Yaprak  
E-posta: onuryaprak@hotmail.com

Makale Geliş Tarihi: 24.03.2011  
Makale Kabul Tarihi: 29.06.2011

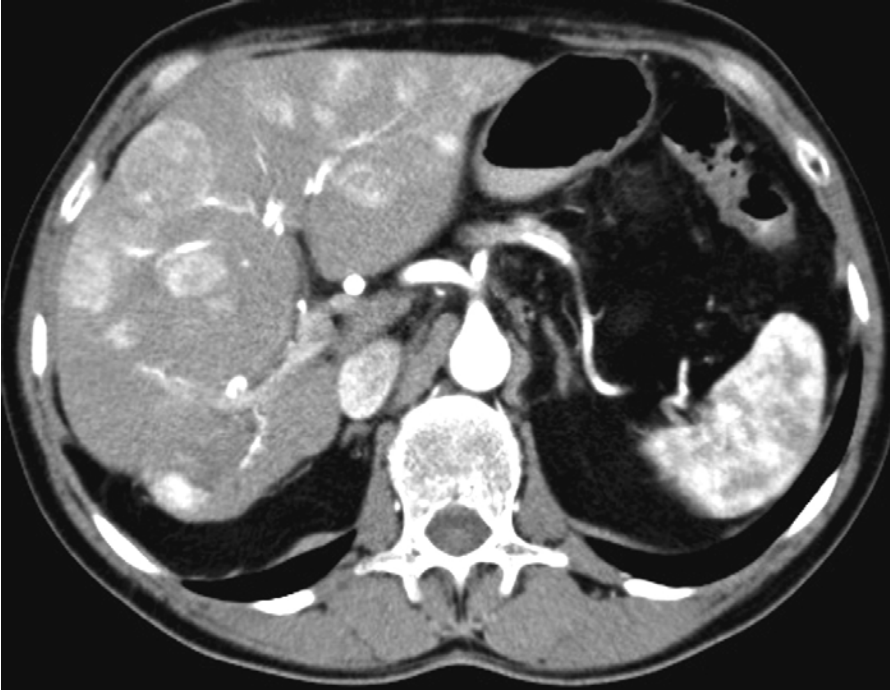
## GİRİŞ

Nöroendokrin tümörler tüm vücutta yaygın olarak bulunan, nöroamin ve peptid üreten nöroendokrin sistem hücrelerinden kaynaklanan, diğer kanser türlerine göre daha yavaş büyüme eğiliminde olan tümörler olup, insidansı 1-1.5/100.000 oranındadır. Bu tümörlerin nöral hücrelerle ilişkili sinaptofizin, nöron-spesifik enolaz ve kromogranin A gibi proteinleri eksprese etmesinden dolayı nöroendokrin ismi kullanılmıştır. Nöroendokrin sistem tümörleri tüm kanserlerin yaklaşık %2 sini oluştururlar (1). Çoğu tümör sporadik olarak gelişmekteyse de nadiren çoklu organ neoplazmalarının bir parçası olarak görülebilirler (2). Kadınlarda üreme çağıında nöroendokrin tümör görülme sıklığı erkeklerden biraz daha fazladır. Yaşla birlikte her iki cinsiyette de görülme sıklıkları artar. Yerleşim yeri olarak en sık kolon-rektum ve ince barsakta bulunur, bunu appendiks vermiformis takip eder. Nöroendokrin tümörler en sık karaciğere metastaz yaparlar. Diğer tedavi yöntemlerine cevap alınamayan seçilmiş hastalarda karaciğer nakli ile uzun süreli sağ kalmalar bildirilmiştir.

Bu olgu sunumunda, karaciğerde yaygın nöroendokrin tümör metastazı nedeniyle canlı vericiden karaciğer nakli yapılan bir hasta sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

Altmış üç yaşındaki erkek hasta 13 yıl önce mekanik barsak obstrüksiyonu nedeniyle acil olarak ameliyat geçirmişti. Ameliyat sırasında ileoçekal valvi tutan 4 cm çapta tümöral kitle saptanan hastaya sağ hemikolektomi ve ileotransversostomi ameliyatı uygulanmış olup patoloji sonucu nöroendokrin tümör olarak rapor edilmişti. Özgeçmişinde, karsinoid sendrom düşündürecek diare, flushing, karın ağrısı gibi yakınmalarının hiçbir dönemde olmadığı öğrenildi. Ameliyattan sonra tarama amaçlı yapılan tetkiklerde; serum gastrin, kalsitonin, tiroid fonksiyon testleri, pankreatik polipeptid, kromogranin A, serotonin, bazal kortizol, idrarda 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) düzeylerinin normal sınırdan saptandığı ve yapılan görüntülemelerde; bilgisayarlı tomografi (BT) ve somatostatin reseptör sintigrafisinde başka herhangi bir tümöral odak saptanmadığı rapor edilmişti. Dört yıllık takip süresinde kromogranin A düzeylerinde artış olmayan ve sintigrafi ve tomografilerde nüks hastalık saptanmayan hastada 5. yıldan sonra kromogranin A düzeyinde artmayla beraber karın BT'de karaciğer sağ lobda en büyüğü 2 cm çapta 3 adet metastaz saptanması üzerine interferon-alfa tedavisi başlanmış ancak tümörlerde ilerleyen yıllarda da boyut ve sayı artışı olması üzeri-



Resim 1. Yaygın karaciğer metastazlarının bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüsü.

ne 2 kez kemoembolizasyon uygulanmıştı. Ameliyattan 10 yıl sonra ise uzun etkili somatostatin tedavisi (ayda bir 30 mg) uygulanmaya başlanılmış, ancak yeterli yanıt sağlanamamış ve karaciğerde en büyüğü 5 cm çapta olan çok sayıda ve her iki lobda metastatik lezyon gelişmişti. Karaciğer dışı diğer organlarda tutulum olmayan hasta canlı vericiden karaciğer nakli amacıyla temmuz 2007'de kliniğimize yatırıldı. Resim 1'de BT görüntüsündeki yaygın tümöral tutulum yer almaktadır. Biyokimya tetkiklerinde aspartat aminotransferaz: 20 U/L (normal, 10-40); alanin aminotransferaz: 25 U/L (normal, 0-40), gamma glutamil transpeptidaz: 68 U/L (normal, 0-50), alkalin fosfataz: 176 U/L (normal, 35-129 U/L), albumin: 4.7 g/dl (normal, 3.5-5), bilirübin: 0.8 mg/dl (normal, <1.5 mg/dl), alfa-fetoprotein (AFP): 1.2 ng/dl, kromogranin A: 38 ng/ml (normal, 0-40), idrarda 5-HİAA: 5.6 mg/24 saat (normal, 2-9), protrombin zamanı 11 sn (normal, 10-12 sn) idi.

Hastanın 55 yaşındaki eşi canlı verici adayı olarak hazırlandı. Ameliyatta eşinden alınan 885 gram sağ lob karaciğer nakil edildi. Greft ağırlığının alıcı vücut ağırlığına olan oranı 1.09 idi. Karaciğer nakli sonrası herhangi bir komplikasyon gelişmeyen verici 8. günde, alıcı 17. günde taburcu edildi. Patolojik in-

celemede tümörün iyi diferansiye histolojik tipte olduğu, Ki-67 indeksinin %3 olduğu rapor edildi. Nakil sonrası immunsupresyon olarak takrolimus ve prednizolondan oluşan tedavi başlandı. 3 yıllık takiplerinde sorun olmayan hastanın nakil sonrası 4. yılda serum kromogranin A artışı (serum kromogranin, 98 ng/ml) ile birlikte yapılan oktreotid sintigrafisi ve pozitron emisyon tomografisinde (PET) çölyak trunkus superior komşuluğunda lobüle konturlu 3 cm kitile lezyonu saptandı. Nöroendokrin tümör lenf nodu metastazı nedeniyle tekrar ameliyat gerçekleştirildi. Ameliyat sırasında çölyak lenf nodu diseksiyonu yapılan hasta postoperatif 7. günde sorunsuz taburcu edildi. Patoloji sonucunda eksize edilen 3 cm çapındaki kitlenin nöroendokrin tümör metastazı olduğu, çıkarılan diğer 10 lenf nodunda ise metastaz bulunmadığı bildirildi. Tekrar uzun etkili somatostatin tedavisi ayda bir kez olarak başlandı. Hasta halen nakil sonrası 4. yılını tamamlamış olup yeni bir nüks olmaksızın normal karaciğer fonksiyonları ile izlenmektedir.

#### TARTIŞMA

Nöroendokrin tümörlerin %60-90'ı gastrointestinal ve pankreatik sistemde gelişmekte olup, akciğer, timus, adrenal gland, mesane, larinks gibi organlar dışı yerleşim yerleridir (3). Pankreastan

kaynaklanan ve hormon üreten tümörler salgıladıkları hormonlara göre, gastrinoma, insülinoma, somatostatinoma, glukoganoma, vipoma gibi isimler almaktadırlar. Gastrointestinal sistem ve bronşlarda gelişenler, karsinoid tümörler olarak da adlandırılmaktadır. Tanı anında hastaların %40-80'inde uzak metastaz saptanmakta olup, karaciğer, kemik ve akciğer en sık metastaz yaptıkları organlardır (4). Nöroendokrin tümörler, nöroamin ve peptid üretilen üretilmemelerine göre fonksiyonel veya non-fonksiyonel olarak sınıflandırılmakta olup, pankreastan kaynaklanan tümörlerde fonksiyonel olma oranı %50-60 oranındayken, diğer organlardan köken alan tümörler daha ziyade non-fonksiyonel olma eğilimindedirler (5-7). "Flushing", diare, karın ağrısı gibi yakınmalarla seyreden karsinoid sendrom fonksiyonel tümörü olan hastaların %5'inde gelişmekle beraber, karaciğerde yaygın metastatik hastalık durumunda bu oran %60'a kadar çıkabilmektedir (8). Aşırı serotonin ya da prostoglandin salınımı karsinoid sendroma yol açan mekanizmadır.

Tanıda, manyetik rezonans görüntüleme (MR), somatostatin reseptör sintigrafisi ve PET en önemli görüntüleme yöntemleri olup, fonksiyonel tümörlerde serum serotonin, gastrin, vazoadektif intestinal peptid, pankreatik polipeptid, idrarda serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asit (5-HİAA) düzeylerinin ölçümü tanı koymada yardımcıdır. Non-fonksiyonel tümörlerde, nöroendokrin hücrelerde bulunan bir protein olan kromogranin A'nın %60-80 hastada serumda artmış olması tanı ve tedavi sonrası takip sürecinde oldukça faydalıdır.

Karaciğere metastaz yapmış olan nöroendokrin tümörlerin tedavisinde, karaciğer rezeksiyonu, arteriyel kemoembolizasyon, radyofrekans ablasyon, radyonüklid tedavi ve karaciğer nakli başlıca küratif amaçlı yöntemler olup, sistemik medikal tedavide interferon ve somatostatin analogları semptomları yatıştırmak ve tümör büyümesini durdurmak amacıyla sıkça kullanılmaktadır. Bir somatostatin analogu olan oktreotidin, semptomları ve serum kromogranin A düzeylerini geriletmedeki etkisi kanıtlanmış olup bu tedavi aynı zamanda apoptozisi arttırmakta ve tümör endotelial büyüme faktörünü azaltarak, tümör büyümesini de geciktirmektedir. Nöroendokrin tümör tedavisinde başlı-

ca streptozotosin gibi kemoterapi ajanları denenmiş olmakla beraber tedavide üstünlüğü gösterilememiştir.

Nöroendokrin tümörlerin karaciğer metastazlarının tedavisinde ilk seçenek cerrahi rezeksiyon olmalıdır. Ancak karaciğer metastazlarının %80'i her iki lobda ve çok sayıda olma eğilimindedirler (9). Tanı anında ancak %15-20 hasta rezeksiyon için uygun olabilmekle beraber, rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalım çeşitli serilerde %46-85 ve hastalısız sağkalım %22-42 oranlarında bildirilmiştir (10). Rezeksiyon şansı olmayan hastalarda arteriyel kemoembolizasyon, radyofrekans ablasyon, radyonüklid tedavinin somatostatin analogları ile kombine kullanılması ile tümörün rezeksiyon sınırlarına çekilmesi, başka bir yöntem olarak da uygulanmaktadır. Ancak tümör kitlesinin %90'ının altında palyatif rezeksiyon uygulanan hastalarda rezeksiyonla cerrahi dışı diğer yöntemler arasında anlamlı klinik fark saptanmadığı bildirilmiştir (11). Son birkaç yıl içinde yaygınlaşan radyonüklid tedavide Itrium-90 ile işaretli küreler ile uygulanan radyoterapinin metastatik lezyonlarda %30-40 oranında etkili olduğu bildirilmektedir.

Rezeksiyon yapılamayacak olan ancak primer tümörü çıkarılmış ve en az 6 aydır hastalığın durağan seyrettiği hastalarda karaciğer nakli en önemli tedavi yöntemidir.

2007 yılında Mazzafero tarafından nöroendokrin tümör metastazlarında hangi hastalara karaciğer nakli yapılabileceğine yönelik kriterler tarif edilmiştir (4). Milan kriterleri olarak adlandırılan bu kriterler; primer tümörün yerleştiği organın portal sistemle direne olan karın içi organlardan birisi olması, 55 yaş altı, iyi diferensiyeli histolojik tip, karaciğer parankiminin %50'den azının tutulmuş olması, primer tümörün çıkarılmış ve en az 6 ay nüks gelişmemiş olması ve karaciğer dışı metastatik lezyon bulunmamasıdır. Bu faktörler dışında olumlu prognostik faktörler bir çok merkez tarafından araştırılmış olup, histolojik incelemede Ki-67 proliferasyon indeksinin %5 den küçük olması, tümörün nonfonksiyone olması nakil sonrası sağkalım ve nüks üzerinde etkili bulunmuştur (12). Aynı zamanda pankreas kökenli nöroendokrin tümörler gastrointestinal sistem kaynaklı olanlara göre daha kötü prognoz göstermektedir (13,14). Bizim hastamızda ileoçekal kökenli, nonfonksiyone, histolojik olarak iyi diferansiyeli, Ki-67 indeksi %3 ve uzun yıllardır sağkalım gösteren hastalık olması bakımından çok olumlu prognostik kriterlere sahiptir.

2008 yılı itibariyle bildirim yapılmış 75530 karaciğer naklinde 259 (%0.3) hastanın nöroendokrin tümör metastazı nedeniyle yapıldığı bildirilmiştir. Değişik serilerde karaciğer nakli sonrası 5 yıllık sağ kalım %36-90 ve hastalısız sağkalım

ise %9-77 oranlarında bildirilmiş olup, Milan kriterleri içinde olan hastalarda bu oranlar 5 yıl için %90 ve %77'dir (15).

Karaciğer nakli sonrası hastaların takibinde somatostatin reseptör sintigrafisi, MR ve serum kromogranin A düzeylerinin ölçümü rekürren hastalık takibi açısından son derece önemlidir. 3 ayda bir kromogranin A seviyesinin ölçümü ve 6 ayda bir MR ile görüntüleme ve şüpheli durumlarda ise sintigrafi çekilmesi önerilmektedir. Bizim hastamızda da kromogranin A düzeyinde artışla birlikte yapılan sintigrafide karaciğer naklinden 3 yıl sonra ortaya çıkan çölyak lenf nodu metastazı saptanmıştır. Karaciğer nakli sonrası adjuvan somatostatin analogu kullanılması rutin olarak önerilmez, ancak nüks hastalık sonrası kullanımı önerilir (4). Biz de hastamıza çölyak lenfadenektomi sonrası bir somatostatin analogu olan uzun etkili oktreotidi ayda bir şekilde tekrar başladık.

Sonuç olarak, metastatik karaciğer tümörü nedeniyle karaciğer nakli yapılması bugün için sadece nöroendokrin tümörlerde uygulanan bir istisnadır. Ancak hepatosellüler kanserlerde olduğu gibi nöroendokrin metastazlarında da uygun prognostik kriterler tarif edilmiştir. Bu kriterleri karşılayan ve diğer tedavi yöntemleriyle cevap alınamayan yaygın karaciğer metastazı durumunda karaciğer nakli ile uzun süreli sağkalım elde edilebileceği unutulmamalıdır.

## SUMMARY

### Metastatic neuroendocrine tumor: The only liver transplant indication in metastatic tumors

Neuroendocrine tumors are a heterogeneous group of neoplasms originating from endocrine cells, which are characterized by the presence of secretory granules as well as the ability to produce biogenic amines and polypeptide hormones. They are characterized by slow growth and frequent metastasis to the liver. The thera-

peutic approach to hepatic metastases should be considered with the number and distribution of the liver metastases. Liver transplantation should be considered in patients with neuroendocrine metastases to the liver that are not accessible with curative or cytoreductive surgery. We herein present a case with metastatic neuroendocrine tumor who underwent living donor liver transplantation and is surviving for 4 years.

**Key Words:** Neuroendocrine tumor, liver transplantation, liver tumor

## KAYNAKLAR

1. Yener O, Demiral G, Aksoy F, et al. Karsinoid tümöre bağlı gelişen intestinal iskemi: olgu sunumu. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2010; 26: 112-114.
2. Özlük Y, Güllüoğlu MG. Larinksin küçük hücreli nöroendokrin karsinomlarında TTF-1 ekspresyonu. *Türk Patoloji Dergisi* 2005; 21:17-20.
3. Yalçın K, Uraççı Z, Beştaş R, et al. Diffüz karaciğer metastazı ile başvuran bir hastada fonksiyonel olmayan nöroendokrin tümör: olgu sunumu. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2010; 9:27-31.
4. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? *J Hepatol* 2007; 47:460-466. doi:10.1016/j.jhep.2007.07.004
5. Oberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; 15:966-973. doi:10.1093/annonc/mdh216
6. McLoughlin JM, Kuhn JA, Lamont JT. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Curr Treat Opin Gastroenterol* 2004; 7:355-364. doi:10.1007/s11938-004-0048-7
7. İnce AT, Tosun S. Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi* 2005; 9:105-114.
8. Metz DC, Jensen RT. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. In: Rustgi AK, ed. *Gastrointestinal cancers. A companion to Sleisenger and Fordtrans. Gastrointestinal and Liver Disease*. Edinburgh: Elsevier Science Ltd 2003; 681-719.
9. Soga J, Yakuwa Y, Osaka M. Carcinoid syndrome: a statistical evaluation of 748 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* 1999;18:133-141.
10. Coppa J, Pulvirenti A, Schiavio M, et al. Resection versus transplantation for liver metastases from neuroendocrine tumors. *Transpl Proc* 2001; 33:1537-1539. doi:10.1016/S0041-1345(00)02586-0
11. Que FG, Nagorney DM, Batts KP, et al. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg*. 1995; 169:36-42. doi:10.1016/S0002-9610(99)80107-X
12. Rosenau J, Bahr MJ, von Wasielewski R, et al. Ki67, e-cadherin, and p53 as prognostic indicators of long-term outcome after liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Transplantation* 2002; 73:386-394. doi:10.1097/00007890-200202150-00012
13. Cahlin C, Friman S, Ahlman H, et al. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumor disease. *Transplant Proc* 2003; 35:809-810. doi:10.1016/S0041-1345(03)00079-4
14. Gregoire E, Le Treut YP. Liver transplantation for primary or secondary endocrine tumors. *Transpl Int* 2010; 23:704-711. doi:10.1111/j.1432-2277.2010.01110.x
15. Florman S, Toure B, Kim L, et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg* 2004; 8:208-212. doi:10.1016/j.gassur.2003.11.010