

Bölüm 26

NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİN TEDAVİSİNDE LOKAL ABLATİF TEDAVİLER

Meltem ÖZDEMİR¹

GİRİŞ

Nöroendokrin tümörler (NET), aynı embriyolojik orijine sahip olmakla birlikte vücudun pek çok farklı bölgesine dağılmış konumda olan nöroendokrin hücrelerden köken alan nadir tümörlerdir. NET'ler lokalizasyon, biyokimyasal davranış, büyüme paterni ve malignite potansiyeli yönünden birbirinden farklılıklar gösteren tümörlerin oluşturduğu heterojen bir gruptur (1). Son yıllarda görüntüleme teknolojilerinde ve tedavi seçeneklerinde kaydedilen hızlı gelişmeler, NET tanı ve tedavi yaklaşımlarında köklü değişikliklere neden olmuş ve pek çok yeni görüntüleme tekniği ve tedavi yöntemi rutin uygulama alanına girmiştir (2).

NET olgularının %40-50 kadarının, ilk tanısında metastatik hastalık ile prezente oldukları bildirilmiştir. NET'ler daha çok karaciğere metastaz yapma eğiliminde olup, karaciğer metastazı varlığı bu hastalardaki yaşam kalitesini düşürmekte ve prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Karaciğer metastazında tercih edilen tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Bununla birlikte rezeksiyon pek az olguda mümkün olabilmekte ve rezekte edilemeyen karaciğer metastazlarının tedavisi ciddi bir sorun teşkil etmektedir (3). Son yıllarda, karaciğer metastazlarına yönelik olarak girişimsel radyoloji eşliğinde uygulanan lokal tedavi teknikleri hayli popülerite kazanmış ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemlerin başlıca endikasyonları, lokal tümör hacmi kontrolü ve konvansiyonel medikal tedavilere dirençli sek-

retuar sendromdur. Predominant ekstrahepatik metastatik hastalıkta ve nöroendokrin karsinomda bu tedaviler önerilmemektedir.

Girişimsel radyoloji eşliğinde uygulanan lokal tedaviler genel olarak ablatif tedaviler ve embolizasyon uygulamaları olmak üzere iki başlık altında toplanabilir (4). Bu bölümde, NET olgularındaki karaciğer metastazlarının tedavisinde kullanılan başlıca ablasyon ve embolizasyon teknikleri ele alınacaktır.

ABLATİF TEDAVİLER

Ablatif tedaviler, tümör dokusunun, aşırı yüksek ya da düşük ısılar ile veya alkol gibi nekroze edici ajanlarla yok edilmesi esasına dayanmaktadır. Perkütan, laparoskopik veya laparotomi esnasında uygulanabilirler. Bu yöntemlerle en iyi sonuçların, 2 cm'den daha küçük lezyonlarda alındığı bildirilmiştir (3-4) (Şekil 1 ve 2).

a) Radyofrekans Ablasyon (RFA)

RFA, yüksek sıcaklığın sitotoksik etkilerine dayalı olarak karaciğerde lokal olarak uygulanan termal ablatif bir tekniktir. Yüksek frekanslı bir akım, elektrot iğneleri yoluyla karaciğere iletilir ve yüksek frekans tarafından üretilen iyonik titreşimler, koagülasyon nekrozuna neden olur. İşlem sonrasında, elde edilen tümör nekrozunun düzeyini değerlendirmek için bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme kullanılabılır (5). Bu yöntemin kullanıldığı karaciğer me-

¹ Radyoloji Uzmanı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji bölümü. meltemkaan99@gmail.com

c) Trans-Arteriyel Radyoembolizasyon (TARE)

TARE uygulaması, TAE ve TAKE ile aynı prensiplere dayalıdır. TARE, bir radyoizotop ile yüklenen mikron boyutlu embolizan parçacıkların doğrudan hepatik arter içine enjeksiyonu ile gerçekleştirilir. Bu uygulamada, 30 µm boyutlu ⁹⁰İt-riyum içerikli cam mikrokürecik veya reçine bir kateter yoluyla hepatik arter içine enjekte edilir. ⁹⁰İt-riyum bir β-emicidir ve stabil bir madde olan ⁹⁰Zirkonyuma bozunur. Milyonlarca radyoaktif mikroküre (reçine varsa 15 ila 20 milyon, camsa 1 ila 8 milyon) hepatik arter içine salınır. Radyoaktif mikroküreler tümöral vasküler yolları tercih eder. Bu sayede normal karaciğer dokusu nispeten korunurken yüksek dozda radyoembolizan materyal tümöral dokuya yönlendirilir. Bu teknik birden fazla odağı hedeflemek için geliştirilmiş olup karaciğer metastazlarının sayısı ve yerleri kullanımını sınırlamaz. Bu tedavi tercihi olarak normal karaciğeri korurken tümör dokusuna yüksek dozda radyasyon verir (14-17).

TARE, toksisite profili düşük olan bir tedavi tekniğidir. Bu uygulamanın en yaygın yan etkileri karın ağrısı, bulantı, ateş ve halsizliktir. TARE’de, radyoembolizan ajanların non-selektif enjekte edilmesinden kaynaklanan komplikasyonlar ise karaciğer fonksiyon bozukluğu, radyasyon gastriti, gastrik/ duodenal ülser ve radyasyon kaynaklı pnömonidir (16).

SONUÇ

Literatürde, bu bölümde ana hatları ile ele alınmış olan lokal tedavi yöntemlerinin etkinliğini birbirleri ile kıyaslamalı olarak değerlendiren yeterince randomize çalışma mevcut değildir. Dolayısıyla bu yöntemlerin herhangi birinin diğerine oranla üstün olduğundan söz etmek şimdilik mümkün değildir. Hangi yöntemin tercih edileceğine dair karar, tümörün boyutu, lokalizasyonu, histolojik derecesi, progresyon süresi, karaciğer invazyon oranı ve her tedavinin kendine özgü yan etkileri gibi kriterler dikkate alınarak verilmelidir. Bu hasta grubunda, her bir hastanın bireysel özellikleri dikkate alınarak tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi ve tedavinin yönetimi multi-disipliner kurullar tarafından üstlenilmesi gereken çok yönlü bir sorumluluktur.

Anahtar Kelimeler: Nöroendokrin tümör, karaciğer metastazı, radyofrekans ablasyon, trans-arteriyel embolizasyon, trans-arteriyel kemoembolizasyon, trans-arteriyel radyoembolizasyon

KAYNAKÇA

1. Reznek RH. CT/MRI of neuroendocrine tumours. *Cancer Imaging*. 2006 Oct 31;6:S163-77.
2. Zandee WT, de Herder WW. The Evolution of Neuroendocrine Tumor Treatment Reflected by ENETS Guidelines. *Neuroendocrinology*. 2018;106(4):357-65.
3. Dermine S, Palmieri LJ, Lavolé J, et al. Non-Pharmacological Therapeutic Options for Liver Metastases in Advanced Neuroendocrine Tumors. *J Clin Med*. 2019;8(11):1907.
4. Mayo SC, Herman JM, Cosgrove D, Bhagat N, Kamel I, Geschwind JF, Pawlik TM. Emerging approaches in the management of patients with neuroendocrine liver metastasis: role of liver-directed and systemic therapies. *J Am Coll Surg*. 2013 Jan;216(1):123-34.
5. Mohan H, Nicholson P, Winter DC, O’Shea D, O’Toole D, Geoghegan J, et al. Radiofrequency ablation for neuroendocrine liver metastases: a systematic review. *J Vasc Interv Radiol*. 2015 Jul;26(7):935-42.e1.
6. Zappa M, Abdel-Rehim M, Hentic O, Vullierme MP, Ruszniewski P, Vilgrain V. Liver-directed therapies in liver metastases from neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Target Oncol*. 2012;7:107-16.
7. Elias D, Goéré D, Leroux G, Dromain C, Lebouilleux S, de Baere T ve ark. Combined liver surgery and RFA for patients with gastroenteropancreatic endocrine tumors presenting with more than 15 metastases to the liver. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35:1092-97.
8. Akyildiz HY, Mitchell J, Milas M, Siperstein A, Berber E. Laparoscopic radiofrequency thermal ablation of neuroendocrine hepatic metastases: Long-term follow-up. *Surgery*. 2010;148:1288-93.
9. Perrodin SF, Renzulli MM, Maurer MH, Kim-Fuchs C, Candinas D, Beldi G, Lachenmayer A. Can microwave ablation be an alternative to resection for the treatment of neuroendocrine liver metastases? *Endocr Pract*. 2019 Dec 20.
10. Park DH, Choi JH, Oh D, et al. Endoscopic ultrasonography-guided ethanol ablation for small pancreatic neuroendocrine tumors: results of a pilot study. *Clin Endosc*. 2015;48(2):158-164.
11. Lewis MA, Hobday TJ. Treatment of neuroendocrine tumor liver metastases. *Int J Hepatol*. 2012;2012:973946.
12. Bilchik AJ, Sarantou T, Foshag LJ, Giuliano AE, Ramming KP. Cryosurgical palliation of metastatic neuroendocrine tumors resistant to conventional therapy. *Surgery*. 1997;122:1040-48.
13. Del Prete M, Fiore F, Modica R, et al. Hepatic arterial embolization in patients with neuroendocrine tumors. *J Exp Clin Cancer Res*. 2014;33(1):43.
14. Kennedy A, Bester L, Salem R, Sharma RA, Parks R.W, Ruszniewski P. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): Guidelines

- from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference. HPB 2015;17: 29-37.
15. de Baere T, Deschamps F, Tselikas L, Ducreux M, Planchar d D, Pearson E ve ark. GEP-NETS UPDATE: Interventional radiology: Role in the treatment of liver metastases from GEP-NETs. Eur J Endocrinol. 2015;172: R151–R166.
 16. King J Quinn R, Glenn DM, Janssen J, Tong D, Liaw W, Morris DL. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. Cancer 2008, 113, 921-29.
 17. Peker A, Çiçek O, Soydal Ç, Küçük NÖ, Bilgiç S. Radioembolization with yttrium-90 resin microspheres for neuroendocrine tumor liver metastases. Diagn Interv Radiol. 2015;21(1):54–59.
 18. Do Minh D, Chapiro J, Gorodetski B, et al. Intra-arterial therapy of neuroendocrine tumour liver metastases: comparing conventional TACE, drug-eluting beads TACE and yttrium-90 radioembolisation as treatment options using a propensity score analysis model. Eur Radiol. 2017;27(12):4995-5005.