

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KARACİĞERİN NÖROENDOKRİN TÜMÖR
METASTAZLARININ TEDAVİSİNDE ⁹⁰Y'IN ETKİNLİĞİ

Dr. Okan ÇİÇEK

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Sadık BİLGİÇ

ANKARA

2012

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan “**Karaciğerin nöroendokrin tümör metastazlarının tedavisinde Y-90’ın etkinliği.**” başlıklı, **Dr. Okan Çiçek’in** ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:**09.10.2012**

Prof. Dr. Umman SANLIDİLEK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Sadık BİLGİÇ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı

Prof. Dr. Cemil YAĞCI
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı
Üye

ÖNSÖZ

Radyoloji Uzmanlık eğitimim süresince bana her türlü desteği sağlayan başta Sayın Hocam Prof. Dr. Sadık BİLGİÇ olmak üzere Radyoloji ABD Öğretim üyelerine,

Çalışma boyunca benden yardımını ve güler yüzünü esirgemeyen Nükleer Tıp ABD Öğretim üyeleri Prof. Dr. Nuriye Özlem KÜÇÜK, Yard. Doç. Dr. Elgin ÖZKAN ve Uzm. Dr. Çiğdem SOYDAL'a,

Eğitimim süresince beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum ve hep yanımda olan tüm asistan arkadaşlarıma ve emeği geçen herkese saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Okan ÇİÇEK

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
Önsöz	ii
İçindekiler	iii-v
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi-vii
Şekiller Dizini	viii
Tablolar Dizini	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Gastroenteropankreatik NET	3
2.1.1 Nöroendokrin Konsept	4
2.1.2 Karsinoid Tümörler	4-5
2.1.3 Sağkalım	5-6
2.1.4 Görüntüleme Yöntemleri	6
2.1.5 Pankreatik Nöroendokrin Tümörler	
2.1.5.1 Gastrinoma	6
2.1.5.2 İnsülinoma	7
2.1.5.3 Glukagonoma	7-8
2.1.5.4 Somatostatinoma	8
2.1.5.5 Vipoma	8
2.1.5.6 Pankreatik Polipeptidoma	8

2.2 Nöroendokrin Tümörlerde Tedavi Yöntemleri	
2.2.1 Cerrahi	9-10
2.2.2 Medikal	10-11
2.2.3 Hepatik Arteriyel Kemoembolizasyon	11-12
2.2.4 Selektif İntraarteriyel Radyonüklid Tedavi	
2.2.4.1 Genel Özellikler	12-13
2.2.4.2 Kontrendikasyonlar	13-14
2.2.4.3 Terapi Planı	14-15
2.2.4.4 Tedavi Öncesi Anjiyografi	16
2.2.4.5 Premedikasyon	16-17
2.2.4.6 Terapötik Anjiyografi	17
2.2.4.7 Tedavi Sonrası Görüntüleme	18-19
2.2.4.8 Komplikasyonlar ve Yan Etkiler	19-21
2.2.5 RF Ablasyon	21
2.2.6 Kriyoablasyon	21
2.2.7 Tedavide Yeni Ajanlar	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	
3.1 Hastalar	22-23
3.2 Takip	23
3.3 Tedavi Yanıtı	23-24
3.4 İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25

4.1 Radyoembolizasyon	25
4.2 Toksikite	26
4.3 Tedavi Yanıtı	26-28
5. TARTIŞMA	36-38
6. SONUÇLAR	39
ÖZET	
SUMMARY	
KAYNAKLAR	

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

APUD: Amine precursor uptake and decarboxylation

AST: Aspartat aminotransferaz

BSA: Vücut yüzey alanı

BT: Bilgisayarlı tomografi

TY: Tam yanıt

DTPA: Diethylenetriamine penta-acetic acid

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

18F-FDG: 18F-florodeoksiglukoz

GBq: Gigabecquerel

GIS: Gastrointestinal sistem

GGT: Gama glutamil transferaz

Gy: Gray

5-HIAA: 5-Hydroxyindoleacetic Acid

MAA: Makroagregat albumin

MIBG: ¹³¹I-Metaiodobenzylguanidine

MR: Manyetik rezonans

NET: Nöroendokrin tümör

NSAI: Nonsteroid antiinflamatuvar

PET: Pozitron emisyon tomografisi

PH: Progresif hastalık

PP: Pankreatik polipeptid

PY: Parsiyel yanıt

RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

RFA: Radyofrekans Ablasyon

RILD: Radyasyona bağlı karaciğer hastalığı

SH: Stabil hastalık

SIRT: Selektif intraarteriyel radyonüklid tedavi

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography

^{99m}Tc: Teknesyum-99m

US: Ultrasonografi

⁹⁰Y: Yttrium-90

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: a. Çöliyak arteriogramda normal gastroduodenal arter (ok başı), sağ gastrik arter (beyaz ok), hepatik arter dalları (siyah oklar) görülüyor. Arteriogramlar, sağ gastrik arter (b) ve gastroduodenal arterin (c) selektif kateterizasyonunu ve koil embolizasyonunu göstermektedir. İndirekt portal venogramda (d) portal venöz sistem patent izlenmektedir.

Şekil 2: Zamana göre kümülatif sağkalım eğrisi

Şekil 3: Sintigrafi ile değerlendirilen hastalarda tedavi yanıtı yüzdeleri

Şekil 4: BT ile değerlendirilen hastalarda tedavi yanıtı yüzdeleri

Şekil 5: Sintigrafide tedaviye cevap veren ve vermeyen gruplar arası sağkalım sürelerinde anlamlı farklılık saptanmıştır.

Şekil 6: BT'de tedaviye cevap veren ve vermeyen gruplar arası sağkalım sürelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Şekil 7: Sintigrafi ve BT ile değerlendirilen hastalarda tedaviye cevap veren ve vermeyen grupların medyan sağkalım süreleri gösterilmiştir. Sintigrafi ile değerlendirilen hastalarda 2 grup arasında sağkalım sürelerindeki belirgin farklılık görülüyor.

Şekil 8: Karaciğer sağ loba radyoembolizasyon uygulanan hastanın tedavi öncesi (üstte) ve sonrası (altta) sintigrafi görüntülerinde sağ lobdaki aktivite tutulumunda azalma ve hipoaktif alanlarda belirginleşme görülüyor.

Şekil 9: Karaciğer sağ lobda fokal patolojik aktivite tutulumu olan hastanın radyoembolizasyon sonrası görüntülerinde (altta) aktivite tutulumunda belirgin azalma dikkati çekiyor.

Şekil 10: Karaciğer sağ lob lateral kesiminde fokal artmış aktivite tutulumunda tedavi sonrası görüntülerde (altta) belirgin azalma görülüyor.

Şekil 11: Karaciğer sağ lob kubbe düzeyinde izlenen lezyonun radyoembolizasyon öncesi (üstte) ve sonrası (altta) BT görüntülerinde lezyonun belirgin küçüldüğü görülüyor.

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: NET'lerin histopatolojik sınıflaması

Tablo 2: Resin ve Glass mikrosferlerin temel özellikleri

Tablo 3: Resin mikrosferler için ampirik doz hesaplaması

1. GİRİŞ

Nöroendokrin tümörler (NET), birçok organdan köken alabilen nadir tümörlerdir ancak en sık intestinal sistemde görülürler. İntestinal sistemde köken aldıkları lokalizasyona göre basit olarak foregut (bronş, mide, pankreas, safra kesesi, duodenum), midgut (jejunum, ileum, apendiks, sağ kolon), hindgut (sol kolon, rektum) olarak sınıflanabilirler. NET'ler, hormon sekrete edip semptomatik olabileceği gibi asemptomatik (nonfonksiyonel) de kalabilirler (1).

NET insidansı 0,2/100.000 olup NET'ler tüm kanserlerin %0,5'ini oluşturur. ABD'deki yıllık prevalans 100.000'in üzerinde olup, bu rakam mide ve pankreas kanseri prevalansının üstündedir. NET insidansı 1973-2004 yılları arasında 5 kat artmıştır ve insidansın daha da artacağı tahmin edilmektedir. NET'ler diğer kanserler (over, meme, özofagus, endometrium gibi) ile birlikte bulunabilen tümörler olduğundan gözardı edilmemeleri gerekir (2).

Karaciğer, NET'lerin sık metastaz yaptığı bir organdır. Karaciğere metastaz yapan NET'ler için cerrahi, medikal, intraarteriyel tedavi yöntemleri vardır. İntraarteriyel tedavi yöntemlerinden ⁹⁰Y mikrosferlerin kullanıldığı radyonüklid tedavi son yıllarda gittikçe artan oranda uygulanmaktadır. Bu çalışmada karaciğer NET metastazlarının tedavisinde ⁹⁰Y maddesinin etkinliğini tedavi öncesi ve sonrası sintigrafi ve BT görüntülerini karşılaştırarak değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

NET'ler, birçok farklı organdan köken alabilir ancak en sık gastroenteropankreatik lokalizasyonda ve akciğerde görülür (3). NET, tüm gastrointestinal tümörlerin %1.2-%1.5'ni oluşturur. Çoğunluğu sporadik olarak ortaya çıkar ancak bazen ailesel endokrin kanser sendromlarının bir komponenti olarak görülebilirler (4).

NET'ler, farklı şekillerde sınıflandırılabilir. Örneğin pankreatik NET'ler ve diğer NET'ler olarak iki gruba ayrılabilir. Pankreatik NET'ler salgıladıkları hormonlara göre sınıflanırken (insülinoma, gastrinoma, glukagonoma, VIPoma gibi) diğer NET'ler embriyolojik kökenine göre üç grupta incelenebilir:

- Foregut (solunum sistemi, mide, duodenum)
- Midgut (ince barsak, appendiks, sağ kolon)
- Hindgut (distal kolon, rektum)

Güncel bir sınıflama olarak histopatolojik sınıflama yapılabilir. NET'ler hastalığın yayılım düzeyine göre de lokal, bölgesel ve uzak yayılım olarak sınıflandırılabilir (5).

Önemli olan bir nokta, küçük NET'lerin bile (<2 cm) metastatik olabileceğidir. NET'lerin %50'si tanı anında metastatiktir. Metastazların yarısı uzak metastaz olup diğerleri bölgesel yayılımdır. Metastazların tanı anında sık olması, tanının geç konulmasına bağlanmaktadır. NET'lerin köken aldığı organ, metastaz sıklığı açısından önemlidir. Örneğin, rektum kökenli NET'lerde metastaz oranı tanıda %10 iken bu oran ince barsak kökenli NET'lerde %70'dir. Uzak metastaz varlığında sağkalım ortalama 33 aydır (6).

Tablo 1: NET'lerin histopatolojik sınıflaması (5).

Histolojik sınıflama	İyi diferansiye (low grade)	Orta diferansiye (intermediate grade)	Kötü diferansiye (high grade)
Görünüm	Monomorfik	İyi tanımlanmamış	Pleomorfik
Prognoz	İyi	orta	Kötü
Mitoz	2'den az	2-20 arasında	20'den fazla
Ki-67	%3'ten az	%3-20 arasında	%20'den fazla
Nekroz	Yok	İyi tanımlanmamış	Var

2.1. Gastroenteropankreatik NET

Gastrointestinal sistemde NET'ler başlıca karsinoid tümörler ve pankreas adacık hücreli tümörler şeklinde görülür. Bu tümörler GIS boyunca yerleşmiş nöroendokrin hücrelerden köken alırlar. NET'ler, salgıları nedeniyle bazı hormonal sendromlara ve klinik semptomlara neden olmaktadır. Bazı hastalar tanı almadan yıllarca bu semptomlarla yaşayabilmektedir. Semptomlar salgılanan hormonlara bağlı ortaya çıkabileceği gibi tümörün lokal yayılımına ve metastatik yayılıma bağlı da ortaya çıkabilir (7).

NET'ler, GIS malign tümörlerinin yaklaşık %2'sini oluşturur. Çocukluk yaş grubunda daha da nadir görülen tümörlerdir. Karsinoid tümörler, pankreas adacık hücreli tümörlerden (65: 35) daha sık görülürler (8).

Karsinoid olmayan tümörlerden en sık görülenler insülinoma ve gastrinomadır. Yapılan bir çalışmada bu tümörlerin insidansının her yıl milyonda 0.4-0.9 arasında olduğu gösterilmiştir (9).

2.2 Nöroendokrin Konsept

İmmünohistokimyasal teknikler ve elektron mikroskopik incelemeler, nöroendokrin hücrelerin tanınmasına ve sınıflandırılmasına katkıda bulunmuştur. NET'ler, APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) hücrelerinden köken alırlar. Dolayısıyla bu tümörler hücre içerisinde yüksek miktarda karboksil grupları ve esterazlar taşır. İçerdikleri bu maddeler tümör markırı olarak kullanılmaktadır (10).

Nöroendokrin hücreler, ortak fenotipik özellikler taşıyan ve spesifik markır özelliği taşıyan proteinler üreten nöronal ve endokrin hücrelerden oluşur. Üretilen bu peptidler, membrana bağlı veziküllerde taşınır ve eksternal uyarılarla sekrete edilir (11).

2.3 Karsinoid Tümörler

Karsinoid tümörler, en yaygın nöroendokrin tümörlerdir. İntestinal sistemde submukozal nöroendokrin hücrelerden ve bronşial sistemden köken alabilirler. Sıklıkla apendiks (%45), ince barsak (%30) ve rektum (%15) kaynaklıdır (8).

1 cm'e kadar olan apendiks tümörlerinde %95 gibi yüksek bir oranda cerrahi kür sağlanabilmektedir. 1-2 cm arası tümörlerde %50 oranda metastaz riski bulunmaktadır. 2 cm'in üzerindeki apendiks tümörlerinde sağ hemikolektomi önerilmektedir (12).

Rektal karsinoidler, orta yaş erişkinlerde daha sıktır. Bu tümörler genellikle rektum anterior ve lateral duvarda bazen kanamalı submukozal nodül olarak tespit edilirler. Diğer karsinoidlerden farklı olarak gümüş boya tutmazlar ve serotonin üretmezler. Rektal karsinoidlerin çoğu 1 cm'den küçük olup metastatik değildir. 2 cm'den büyük tümörler ise genellikle metastatiktir. Anöploid rektal karsinoidler kötü prognozludur (13).

İnce barsak karsinoidleri sebep oldukları klinik semptomlarla ön plana çıkarlar. En sık distal ileumda görülürler, bazen çok sayıda olabilirler. Rektum ve apendiks karsinoidlerine göre metastaz eğilimleri daha fazladır (14).

Karsinoid sendrom, karsinoid tümörlerin neden olduğu en sık sistemik sendromdur. Hormonal tümör ürünlerinin sistemik dolaşıma katılmasıyla ortaya çıkar. İlk geçiş sırasında karaciğer, tümör ürünlerini sistemik dolaşıma karışmadan büyük oranda ortadan kaldıracaktır. Karsinoid sendromu olan hastalarda hepatik metastaz riski artar. Çünkü ince barsak ve apendiks karsinoidleri sıklıkla karsinoid sendroma neden olan, aynı zamanda metastatik olma riski yüksek karsinoidlerdir (13).

Karsinoid sendrom; paroksizmal flushing, diare, abdominal kramplar, yüzde telenjektaziler, ciltte pellegra benzeri lezyonlar, astım episodları, endokardial fibrozis ile karakterize bir tablodur. Karsinoid sendrom ve malign karsinoid sendrom (karsinoid kriz) ayrımı semptomların şiddetine göre yapılır (15).

Karsinoid sendromda semptomlardan sorumlu tutulan primer ajan olarak serotonin gösterilmektedir. Tümör dokusunda triptofan, bir dizi reaksiyon sonucu serotonine çevrilmekte ve serotonin monoamino oksidaz ile 5-hidroksi indol asetik aside (5-HIAA) dönüşmektedir. 5-HIAA, idrarla atılmaktadır. Sendromun şiddeti; 5HIAA'nın idrar düzeyi, tümörün boyutu ve hepatik metastazın neden olduğu disfonksiyon ile orantılıdır (16).

Hastaların 1/3'ü karsinoid sendroma bağlı kalp tutulumundan kaybedilir (17). Nedeni, sendroma bağlı özellikle sağ kalpte triküspit kapağı etkileyen endokardial fibrosis ve buna bağlı gelişen kalp yetmezliğidir (18).

2.4 Sağkalım

Karsinoid tümörler, en sık metastazlarını bölgesel lenf noduna, karaciğere, akciğere, kemiğe ve peritoneal kaviteye yaparlar. Sıklıkla ölümler karaciğer ve kalp yetmezliğine bağlı görülür. 5 yıllık sağ kalım oranı, tümörün yeri ve yayılımına bağlıdır. Bu oran, apendiks karsinoidlerinde %92-99, rektal karsinoidlerde %76-100, ince barsak karsinoidlerinde %42-71 olarak

bildirilmiştir (13). Genel sağ kalım ise semptomların başlamasından itibaren 2-8,5 yıl olarak bildirilmiştir (19).

2.5 Görüntüleme Yöntemleri

Tümörler en sık BT, MR veya anjiyografi ile tespit edilmektedir. Rektal, kolonik, gastrik karsinoidler ise endoskopi ile saptanmaktadır. BT, hastalığı evrelemede temel görüntüleme yöntemi olmakla birlikte anjiyografi, karaciğer metastazlarını saptamada ve tümörün vasküleritesini göstermede daha üstündür. Somatostatin reseptör sintigrafisi de bu tümörleri saptamada önemli bir görüntüleme yöntemidir. İndium 111 ile işaretli DTPA (diethylenetriamine penta-acetic acid) octreotid, bu amaçla sık kullanılmaktadır. Tümörü saptamada sintigrafinin sensitivitesi, %80-%90'dır. Sintigrafi, konvansiyonel inceleme ile saptanamayan metastazları başarı ile ortaya koyabilmektedir. Ayrıca insülinoma ve gastrinoma gibi tümörleri daha yüksek oranda saptayabilmektedir (20).

PET/BT, tümörün lokalizasyonunu belirlemede ve metabolik aktiviteyi göstererek tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (19).

2.6 Pankreatik Nöroendokrin Tümörler

2.6.1 Gastrinoma

Jejunal ülserasyonlar, rekürren gastrik ülserasyonlar gastrinoma için uyarıcıdır. Eşlik eden hipertrofik gastrik mukoza ve diare, gastrin sekrete eden tümörlerde beklenen bulgulardır.

Zollinger-Ellison sendromu, gastrinoma ile ilişkili bir sendromdur. Karakteristik bulguları; hipergastrinemi, hiperasidite, abdominal ağrı, diare, rekürren peptik ülserlerdir (21).

Gastrinomaların %60'ı maligndir. Tanı anında %50 hastada metastaz saptanır (22). Ortalama sağ kalım 3-6 yıldır (23).

Gastrinomalar, küçük submukozal tümörlerdir ve endoskopi sırasında rahatlıkla gözden kaçabilirler. Tümörü lokalize etmek için BT, MR, US, İndium-111 octreotid sintigrafisi ve anjiyografi kullanılan yöntemlerdir (24).

2.6.2 İnsülinoma

Nadir görülen sıklıkla benign pankreatik nöroendokrin tümörlerdir. Nöroglikopenik ve adreosempatik semptomlar ile karakterizedir. Şiddetli hipoglisemi yapan diğer nedenlerin ekarte edilmesi gerekir (25).

İnsülinomaların yaklaşık %30'u 1 cm'den küçüktür, %10'u multipl'dir. %10-%15 kadarı maligndir (26). Sıklıkla 30-60 yaş arası bayanlarda görülür. Birçok hasta hiperinsülinemi nedeni ile kiloludur. Otonom insülin sekresyonu nedeni ile hipoglisemik episodlar sık görülür (27).

BT, MR, selektif arteriyografi %40 hastada tümörü lokalize etmede yetersiz kalmaktadır. İntraoperatif US'nin pankreas adacık tümörlerini yüksek sensitivite ve spesifite ile saptadığı bildirilmiştir. İndium-111 octreotid sintigrafisi, konvansiyonel incelemelerde saptanamayan tümörleri lokalize edebilmektedir (28).

2.6.3 Glukagonoma

Pankreasın alfa hücrelerinden köken alan nadir tümörlerdir. Sıklıkla 50-70 yaş arası görülür. Çoğunluğu malign olan bu tümörler tanı anında %50-%80 oranında metastatiktir (29). Primer tümör pankreastadır, en sık metastaz yaptığı organ karaciğerdir (30).

Tanı anında tümör boyutu genellikle 5 cm'in üzerindedir ve pankreatik kapsül invazyonu sıktır. Glukagon seviyesi belirgin artmıştır. Nekrolitik migratuar eritem, glikoz intoleransı, anemi, tromboembolik hastalık, psikiyatrik bozukluklar görülebilmektedir (31).

BT, MR veya US, tümörü saptamak için kullanılmaktadır. İndium işaretli DTPA, tanıda kullanılan sensitivitesi yüksek bir yöntemdir. Selektif çölyak arteriyografi, tümörü ve karaciğer metastazlarını lokalize etmede altın

standarttır. MIBG sintigrafisi ve PET/BT tümörü saptamada kullanılabilen diğer modalitelerdir (32).

2.6.4 Somatostatinoma

Somatostatinoma, pankreas D hücrelerinden köken alan endokrin tümördür. Somatostatin genel olarak inhibitör bir hormondur ve pankreasta lokal regülatör rolü vardır (33).

Pankreas yada duodenumdan kaynaklanabilirler. Malign tümörler olup tanı anında genellikle metastatiktir. En sık metastazlarını; lenf nodu, karaciğer ve kemiğe yapar. Klinik olarak bu hastalarda diabetes mellitus, anemi, kilo kaybı, kolelityazis, diare, steatore, hipoklorhidri görülebilmektedir (34).

2.6.5 Vipoma

Erişkin hastalarda vipoma, pankreasta tek, büyük bir lezyon olarak görülür. Çocuklarda ise genellikle ekstrapankreatik yerleşimlidir. Tanı anında hastaların %60-%80'i metastatiktir. Hastalarda şiddetli sekretuar diare, hipokalemi ve aklorhidri görülür (29).

Vipomaların yaklaşık %80 kadarı pankreas yerleşimlidir. Pankreas kuyruğu en sık yerleşim yeridir. Tedavide cerrahi, RF ablasyon, somatostatin analogları uygulanabilmektedir (35).

2.6.6 Pankreatik Polipeptidoma

Pankreas PP hücrelerinden köken alır. 20-74 yaşları arasında görülebilmektedir. Yüksek plazma PP seviyeleri ile birlikte sekretuar diare, kronik duodenal ülser, nesidioblastosis görülür. Karaciğere metastaz yapar (29).

2.7 Nöroendokrin Tümörlerde Tedavi Yöntemleri

2.7.1 Cerrahi

Eğer mümkünse lokal tümörler cerrahi yolla çıkarılarak kür sağlanabilir. 1 cm'in altındaki karsinoid tümörlerde cerrahi ile %90'ın üzerinde kür sağlanabilmektedir (8).

İleri evre adacık hücreli tümörlerde cerrahi tedavi ile semptomlar azalabilir ve medikal tedavinin başarısı artırılabilir (36).

Çok odaklı adacık hücreli tümörlerde ve ekstrapankreatik gastrinomalarda cerrahi tedavi zordur. Bu hastalarda başarılı sonuçlar elde etmek için preoperatif ve intraoperatif aşamalarda tümörü iyi lokalize etmek gerekmektedir. Eğer cerrahi mümkün değilse semptomatik hastalarda radyoterapi denenebilir (37).

Uygulanan cerrahi tedavi küratif, sitoredüktif, palyatif karakterde olabilir (38). Yapılan çalışmalarda sitoredüktif cerrahinin sağkalım süresine katkı sağladığı gösterilmiştir. Palyatif cerrahi ise tümöre bağlı gelişen ince barsak obstrüksiyonları ve intestinal iskemik durumlarda semptomları azaltmak için uygulanmaktadır (39).

Metastatik hastalıkta cerrahi sınır negatif olarak yapılan küratif cerrahiler başarılıdır. Sadece sitoredüktif cerrahinin uygulandığı hasta gruplarında sağkalım süreleri bakımından farklı sonuçlar bulunmuştur (40).

İnsülinoma gibi tümörlerde cerrahi ile %85-%95 kür sağlanabilmektedir. Gastrinomalarda bu oran daha düşük olup %45-%65 arasındadır (41).

İnsülinoma gibi fonksiyonel tümörlerde tümörü lokalize etmek için, kalsiyum ile arteriyel stimülasyon ve hepatik venöz örnekleme gibi yöntemler yerini intraoperatif US'ye bırakmıştır (42). NET metastazlarının ablasyon tedavisinde nanopartiküllerin kullanımı üzerinde çalışmalar olmakla birlikte henüz yeterli veri bulunmamaktadır (43).

Seçilmiş bazı hasta gruplarında eş zamanlı olarak primer tümöre ve metastaza yönelik cerrahi uygulanmıştır, elde edilen 5 yıllık sağkalım oranı %73 olarak bildirilmiştir (44). Metastatik hastalıkta en sık cerrahi karaciğer

metastazlarına yönelik yapılmaktadır. Bunu ince barsak metastazları takip etmektedir (41).

Metastataza yönelik cerrahi uygulanan hastaların uzun dönem takiplerinde hastaların büyük bir kısmında 10 yıllık sürede %94 oranında rekürrens görülmektedir. Buna rağmen metastaza yönelik cerrahinin, tek başına medikal tedaviye üstün olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Cerrahi öncesinde neoadjuvan olarak sitotoksik kemoterapik ajanlar ve yttrium-90 kullanılabilir (44).

Metastatik NET'lerde karaciğer transplantasyonu tartışmalıdır. 5 yıllık sağkalım oranları çalışmalar arası farklılıklar göstermektedir. Transplant için hasta seçimi Milan kriterlerine (5 cm yada daha küçük tek tümör, 3 cm'den küçük 3 yada daha az tümör, ekstrahepatik yayılımın ve makrovasküler invazyonun olmaması) göre yapılmaktadır (45).

2.7.2 Medikal

Semptomların kontrolünde ve tümör yayılımının engellenmesinde önemli role sahiptir. Somatostatin, 14 aminoasitten oluşan bir peptittir. Birçok hormon üzerinde inhibitör etki gösterir. 1980'li yılların başından beri NET'lerde semptomların kontrolünde kullanılmaktadır (46). İlk dönemlerde subkutan yolla enjekte edilen somatostatin yerini octreotid ve lanreotid gibi uzun dönem etkili somatostatin analoglarına bırakmıştır (47). Octreotid, subkutan sensitivite testinin ardından 20 mg dozla başlanmakta ve semptomlara göre doz ayarlanmaktadır. Lanreotid, octreotid kadar etkili olduğu randomize çalışmalarda gösterilen diğer bir somatostatin analogudur (48).

Somatostatin analoglarının tümör üzerinde direkt ve indirekt etkileri olduğu düşünülmektedir. Direkt olarak tümör boyutunu küçültmekte ve apoptosisi aktive etmektedir. İndirekt olarak ise, antianjiogenesis ve immünomodülatör etkisi mevcuttur (49). İmmünomodülatör etkiyi ortaya çıkarmak için lanreotid ile interferon-alfa'nın birlikte kullanıldığı kombine tedavilerde ortalama sağkalım süresinin arttığı gösterilmiştir (50).

Metastatik karsinoid tümörü ve karsinoid sendromu olan 25 hastaya günde üç defa subkutan yolla 500 mikrogram octreotid verilerek yapılan çalışmada hastaların %72'sinde anlamlı biyokimyasal cevap alınmıştır. Bu hastaların 7'sinde flushing, 4'ünde diare tamamen ortadan kalkmıştır (47).

Octreotid, uzun dönem tolere edilebilmekle birlikte yağ malabsorbsiyonu, su retansiyonu, enjeksiyon yerinde ağrı, steatore, glikoz intoleransı, bulantı, kusma, kolelityazis gibi yan etkilere sahiptir (51).

Octreotid, vipoma ve gastrinomada da kullanılmakta olup özellikle diarede semptomatik iyileşme sağlamaktadır. Adacık hücreli tümörlerde diğer tümörler kadar etkili değildir (52). Octreotid etkisini, tümör hücreleri üzerindeki somatostatin reseptörleri üzerinden gösterir. Bu reseptörler insülinomada az bulunur. Bu nedenle ilacın hipoglisemik semptomlardaki etkisi düşüktür (53).

Bunlar dışında rekürren hipoglisemileri önlemek için diazoksit kullanılabilir. Glukagonomalı hastalarda proteinden zengin diyet, aminoasit infüzyonu, topikal çinko preparatları faydalı olabilir. Vipomalı hastalarda antidiareal ajan olarak loperamid ve kodein kullanılabilir (29).

2.7.3 Hepatik Arteriyel Kemoembolizasyon

Karaciğerin hipervasküler tümörleri, büyük oranda hepatic arterden beslenirler. Bu tedavide genellikle her iki lob selektif olarak embolize edilir ve birkaç seansta karaciğerin tümü embolize edilmiş olur.

Teknik olarak hepatic vasküleriteyi göstermek için diagnostik çölyak anjiogram elde edilir. Hepatic arter kateterize edilerek embolizasyon uygulanır. Portal ven oklüzyonu ve asit, bu tedavinin rölatif kontrendikasyonlarıdır. Farklı partiküler materyaller (polivinil alkol gibi) ve kemoterapik ajanlar (doksorubisin, streptozisin) birlikte tam staz elde edilene kadar kullanılmaktadır. Her embolizasyon işlemi 4 hafta arayla yapılmakta olup hastaların çoğunda tedavi 2-3 seansta tamamlanmaktadır (54).

Kemoembolizasyon; bulantı, kusma, ateş, abdominal ağrı gibi minör komplikasyonlara sahiptir. Hepatic transaminazlarda özellikle 2.-3. günlerde

yükselme olabilir (54). Yan etkiler genellikle 1 hafta içerisinde kaybolur. Karsinoid sendromlu hastalarda embolizasyon sırasında ya da hemen sonrasında akut hipertansiyon gelişebilir. Gastrit, duodenit, peptik ülser kanaması, gastrik perforasyon gibi şiddetli komplikasyonlar süperselektif hepatic kateterizasyon ile önlenmektedir. Tekrarlayan embolizasyonlarda nadiren hepatic veya renal yetmezlik bildirilmiştir (55).

Hepatic arteriyel embolizasyonun %59-%100 hastada semptomatik iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Bu iyileşme, tümör yükündeki azalma ve fonksiyonel tümörlerde hormonal sekresyonda azalma ile ilişkilendirilmektedir. Örneğin karsinoid sendromlu %51-%91 hastada 5-HIAA düzeylerinde %50'nin üzerinde düşüş saptanmıştır (56).

2.7.4 Selektif İntraarteriyel Radyonüklid Tedavi (SIRT)

2.7.4.1 Genel Özellikler

Portal venöz sistem, karaciğer kan akımının %80'ini karşılamaktadır. Kalan kan akımının %20'si hepatic arter ve dalları ile sağlanmaktadır. Ancak karaciğer içi tümörlerin kanlanması, %80-%100 gibi büyük oranda hepatic arterden olmaktadır. Tümöral damarlanma daha çok tümörün periferinde yoğunlaşmaktadır. Bu nedenle arteriyel yolla verilen mikrosferler daha çok tümörün periferel bölgesinde yoğunlaşmaktadır (57).

Yttrium-90(⁹⁰Y) ile ilgili klinik çalışmalar 1960'lı yıllarda başlamıştır. ABD'de bu konudaki çalışmalar 2000 yılından sonra yoğunlaşmıştır. ⁹⁰Y'ın tedavi amaçlı ilk kullanımları, topikal uygulamalar ve intratümöral enjeksiyonlar şeklinde başlamıştır (58).

Radyasyon, uygun dozda verildiğinde kanser hücreleri için letaldir. Hepatosit hücrelerinin radyasyona toleransı, kanser hücrelerine göre daha azdır. Tüm karaciğere ortalama 43 Gy'nin üzerinde radyasyon uygulandığında %50 hastada karaciğer disfonksiyonu gelişmektedir (59).

⁹⁰Y, nükleer reaktörlerde yttrium 89'un nötronlarla bombardımı ile elde edilmektedir. Yarı ömrü 64,2 saat olup zirkonyum 90'a ayrışmaktadır. ⁹⁰Y,

yüksek enerjili beta ışınları yaymaktadır. Ortalama penetrasyon derinliği 2,5 mm olup dokularda maksimum penetrasyonu 11 mm'dir (60).

Radyonüklid tedavide resin ve glass olmak üzere 2 tip mikrosfer kullanılmaktadır. Resin mikrosferleri, metabolize olmaz ve sekrete edilmezler. Adjuvan kemoterapi ile birlikte kullanılabilirler. Glass mikrosferler, çözünür olmayan ve ayrıışmayan mikrosferlerdir. İlk defa 1991 yılında Kanada'da kullanılmıştır. Glass mikrosfer 2000 yılında, resin mikrosfer 2002 yılında FDA onayı almıştır (61).

Tablo 2: Resin ve Glass mikrosferlerin temel özellikleri (61).

Mikrosferler	SIR-Sfer	TheraSfer
Materyal	Resin	Glass
Çap	20-60 mikrometre	20-30 mikrometre
Partikül başına aktivite	50 Bq	2500 Bq
Mikrosfer sayısı/3 GBq	40-80 milyon	1.2 milyon

Radyoembolizasyon için karaciğer fonksiyon testlerinden total bilirubin 2 mg/dl'den az, albumin 3 mg/dl'den fazla olmalıdır. AST ve ALT düzeyleri, normalin 5 katından yüksek olmamalıdır. Hemostaz parametrelerinde ciddi bozukluk olmamalıdır. Beklenen yaşam süresi 3 aydan fazla olmalıdır (62).

2.7.4.2 Kontrendikasyonlar

Bu tedavinin asıl olarak 2 kontrendikasyonu vardır; ilki yüksek hepatopulmoner şant (tek uygulamada 30 Gy'den fazla), diğeri

gastroduodenal bölge arterlerine reflü akım olmasıdır. Ayrıca yukarıda belirtilen karaciğer fonksiyon testleri belli düzeylerde olmalıdır. Portal ven trombozunda glass mikrosferler güvenle kullanılabilir. Yapılan bazı çalışmalarda resin mikrosferlerin de portal ven trombozunda güvenilir olduğu bildirilmiştir. Diagnostik ve terapötik anjiogramlarda kontrast madde kullanımı nedeniyle hastanın renal fonksiyonları göz önünde bulundurulmalıdır. Hemodiyaliz hastalarında SIRT uygulanabilir ancak öncesinde ve sonrasında diyaliz planlanmalıdır.

Hastaların Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru 2 ya da daha düşük, Karnofsky performans skoru %60'ın üzerinde olmalıdır. Aksi takdirde bu hastalarda radyasyona bağlı karaciğer yetmezliği riski ciddi artmaktadır. Rekürren biliyer enfeksiyonlu hastalarda uygulanacak girişim nedeniyle enfeksiyöz komplikasyon riski artacağı için bu hasta grubu özel olarak değerlendirilmelidir.

SIRT, portal hipertansiyonlu hastalarda portal basıncı artırabilmektedir. Eğer hastada portal hipertansiyona bağlı assit varsa tedavi sonra assit artabilmektedir. Tümöre bağlı eksudatif assitler ise tedavi sonrası azalmaktadır. Assit tek başına SIRT için kontrendikasyon oluşturmamaktadır.

Girişimsel vasküler komplikasyonları (kanama, rüptür, diseksiyon) önlemek için antianjiogenik ilaçlar işlemden 2-4 hafta önce kesilmelidir.

Bu hastalarda tedavi kararı cerrahi, radyoloji, nükleer tıp, gastroenteroloji, onkoloji ve radyasyon onkolojisinin interdisipliner yaklaşımı ile verilmelidir (62).

2.7.4.3 Terapi Planı

Öncelikle tümöral ve nontümöral karaciğer volümünü belirlemek, portal veni görüntülemek, ekstrahepatik tutulumu tespit etmek için BT ya da MR ile morfolojik görüntüleme yapılır. Hepatik ve renal fonksiyon testlerine, tümör markır düzeylerine bakılır. Morfolojik ve fonksiyonel (PET/BT) görüntüleme yöntemlerinin birlikte değerlendirilmesi, tedavi planı açısından ve aktif metastazların tedavi sonrası değişikliklerden ayırımında önemlidir. Hastalığın

yayılmına göre sağ veya sol loba ya da her iki loba tedavi uygulanır. Tedaviyi birkaç seansta uygulamak, tek seansta uygulamaktan daha güvenlidir. Her iki girişim arası süre 30-45 gün olmalıdır (63). Mikrosferlerin karaciğer içinde selektif dağılımı önemlidir. Mümkün olduğunca normal dokuyu korumak ve tümöral dokuya letal dozu (genellikle 120 Gy üstü) uygulamak amaçlanmalıdır. Normal dokuya yüksek radyasyon dozunun uygulanması karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilir (64).

Radyasyona bağlı karaciğer hastalığı; hepatomegali, assit, enzimlerde yükselme (özellikle alkalin fosfataz) ile karakterize klinik bir sendromdur. Tedavi sonrası 2 hafta ile 3 ay arasında ortaya çıkabilir. Progresif karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilir.

Doz hesaplaması, birkaç farklı metod (vücut yüzey alanı metodu, ampirik metod, partisyon metodu) ile yapılır. Resin mikrosferler için doz hesaplamada genellikle vücut yüzey alanı metodu veya ampirik metod kullanılır. Vücut yüzey alanı metodunda, yüzey alanı ve tümörün karaciğer volümüne oranı bilinmelidir. Vücut yüzey alanı (BSA)= $0,20247 \times h^{0.725} \times w^{0.425}$ formülü ile hesaplanır. Formülde h metre cinsinden boyu, w ise kilogram cinsinden ağırlığı ifade eder, böylece m² cinsinden alan hesaplanır . Doz (GBq)= (BSA-0,2) + (tümör volümü /tümör volümü+karaciğer volümü) formülü ile hesaplanır (66).

Tablo 3: Resin mikrosferler için ampirik doz hesaplaması (66).

Karaciğerdeki tümör yüzdesi(%)	Doz(GBq)
25'ten az	2
25-50 arası	2.5
50'den fazla	3

2.7.4.4 Tedavi Öncesi Anjiografi

Tedavi öncesi anjiografi ile çölyak arter, superior mezenterik arter, hepatic arter değerlendirilir. Gastrointestinal sisteme reflüyü önlemek için gastroduodenal artere, sağ gastrik artere ve diğer aksesuar arterlere koil ile embolizasyon gerekebilir. Hepatik arteriyel sistemdeki varyasyonlar tedavi planını değiştirebilir. Hepatik arterde ciddi stenoz varlığında verilen radyoembolizan madde hepatic arterde oklüzyona neden olabilir ve bunun sonucunda ekstrahepatik alana reflü olabilir. Komplet portal ven trombozunda iskemik komplikasyon riski artar.

Patolojik arteriovenöz damarlanmaya bağlı gelişen hepatopulmoner şant, hepatic arterden Teknisyum 99m (99mTc) işaretli makroagregat albumin (MAA) verilerek elde edilen planar sintigramlar üzerinden hesaplanır. Şantın 30 Gy üzerinde olması durumunda tedavi kontrendikedir (67).

2.7.4.5 Premedikasyon

Profilaktik antiülser medikasyonun (proton pompa inhibitörleri) tedaviden 1 hafta önce başlanarak, tedavi sonrası en az 4 hafta devam edilmesi önerilmektedir. Antiemetikler, tedavi öncesi ve sonrasında kullanılabilir ancak glass mikrosfer tedavisi alanlarda gerekli olduğunda kullanılmalıdır. Bazı hastalarda tedavi sonrası ateş, halsizlik, letarji görülebilir.

Bu tablo genellikle tedavinin tümör neovasküleritesi üzerindeki embolik etkisine bağlıdır. Hastalara eğer kontrendikasyon yoksa tedavi gününden başlayarak 3 gün boyunca oral steroid alması önerilmektedir. Tedavi sonrası oral analjezikler kullanılabilir (68).

2.7.4.6 Terapötik Anjiografi

Terapötik infüzyon, anjiografi ünitesinde deneyimli girişimsel radyolog tarafından özel bir set kullanılarak floroskopi eşliğinde yapılmalıdır. Kateter, terapi planı aşamasında yapılan anjiografideki pozisyona getirilir. Gastrointestinal trakt ile ilişkilenen yeni kollateral vasküler gelişmediği kontrol edilir. Her iki loba ya da süperselektif kateterizasyon ile sağ ya da sol loba infüzyon yapılır. Radyolog, floroskopi ile kontrol ederek infüzyonun sadece karaciğere doğru olduğundan emin olmalıdır. Özellikle embolik etkisi yüksek olan resin mikrosfer kullanılıyorsa bu aşamada reflü akım açısından çok dikkatli olunmalıdır. Hastaya tedavi sonrası gerekli medikasyonları yapılmalı, 6 saat supin pozisyonda kalmalıdır. 24 saat boyunca kasık bölgesi olası hematoma açısından kontrol edilmelidir. Kemoterapi alan hastalarda, tedaviden 2-3 hafta önce kemoterapiye ara verilebileceği gibi folinik asit, fluorourasil gibi kemoterapi ajanları SIRT ile birlikte kullanılabilir (69). Tedavi sonrası dönemde karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilmelidir. Radyasyona bağlı karaciğer hastalığını dışlamak için SIRT sonrası 2 ay boyunca 2 haftalık periyodlar halinde karaciğer fonksiyon testlerinin takibi önerilmektedir (68).



Şekil 1: a. Çöliyak arteriyogramda normal gastroduodenal arter (ok başı), sağ gastrik arter (beyaz ok), hepatik arter dalları (siyah oklar) görülüyor. Arteriogramlar, sağ gastrik arter (b) ve gastroduodenal arterin (c) selektif kateterizasyonunu ve koil embolizasyonunu göstermektedir. İndirekt portal venogramda (d) portal venöz sistem patent izlenmektedir (69).

2.7.4.7 Tedavi Sonrası Görüntüleme

Tedavi sonrası 24 saat içerisinde ekstrahepatik yayılımı dışlamak için sintigrafi önerilmektedir. Erken dönemde ödem, konjesyon, mikroinfarkt gibi geri dönüşümlü değişikliklerin takip sürecinde kaybolduğu görülmektedir.

BT'de görülen en sık bulgu, tedavi verilen alanlarda atenuasyonun azalmasıdır. Düşük atenuasyonlu alanlar heterojen görünüme neden olur ve bu görünüm yaklaşık 8 hafta sürer. Bu tablo, rekürren hastalık ile karıştırılmamalıdır (70). Yanıt değerlendirmesi, morfolojik imajlarda (BT, MR) RECIST kriterlerine göre yapılmaktadır. Tedavi sonrası tümör dokusu içinde canlı tümör hücreleri yanı sıra nekrotik alanlar ve skar dokusu da mevcuttur.

Bu nedenle morfolojik imajlarda tümör boyutu her zaman canlı tümör dokusu hakkında bilgi vermez. Bu nedenle morfolojik imajlarda tümör boyutuna göre yanıt değerlendirilmesi ancak aylar sonra doğru sonuçlar vermektedir (71). Yapılan çalışmalar, tedavi sonrası takipte FDG/PET ile BT'nin her zaman korele olmadığını göstermektedir. FDG/PET ile metabolik aktivitenin değerlendirilmesi, erken dönemde yanıt değerlendirilmesi açısından daha sensitif bulunmuştur. Sağkalım süresini etkileyen ekstrahepatik yayılım, morfolojik ve fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin kombine edilmesi ile başarılı şekilde saptanır ve erken tanı ile kemoterapi ve radyoterapi gibi modaliteler tedaviye eklenebilir (72). Hepatoselüler karsinom ve NET gibi düşük glukoz metabolizmasına sahip tümörlerin değerlendirilmesi, fonksiyonel görüntülemenin bazı kısıtlılıklarındandır.

2.7.4.8 Komplikasyonlar ve Yan Etkiler

Hasta seçimi uygun yapıldığında komplikasyon riski oldukça düşüktür. Tedavi sonrası 1-2 haftaya kadar görülebilen halsizlik, bulantı, abdominal ağrı gibi semptomlar özellikle resin mikrosfer kullanılan birçok hastada görülmekte olup komplikasyon olarak değerlendirilmemektedir. Bazı hastalarda tedavi sonrası görülebilen ateş, mikrosferlerin embolik etkisine bağlanmaktadır (68). Komplikasyonlar kabaca ekstrahepatik ve intrahepatik olarak ikiye ayrılabilir.

Karaciğer fonksiyon testlerinde özellikle ALT, ALP, bilirubinde hafif yükselme tedavi sonrası dönemde olmaktadır. Toksikite olasılığı, hastanın tedavi öncesi bilirubin düzeyi ile orantılıdır (69).

Radyasyona bağlı karaciğer hastalığı (RILD), normal parankimin telore edilebilir dozun (30 Gy) üzerinde radyasyona maruz kalması sonucu ortaya çıkar. Nadir (%0-%4) bir komplikasyondur. Değişik düzeylerde hepatik dekompanzasyon ile sonuçlanır ve hepatik venookluziv hastalıktan ayrılamaz (74). Klinik olarak anikterik assit, hepatomegali, hipoalbuminemi ile karakterizedir. Sarılık sık görülmez. AST, ALT değerleri hafif yükselir. Tümör volümü karaciğerin %70'ini geçtiğinde, bilirubin seviyeleri yüksek olduğunda,

tüm karaciğere 150 Gy üzerinde doz uygulandığında RILD riski artmaktadır (75). Profilakside kortikosteroid, ursodeoksikolik asit, düşük molekül ağırlıklı heparin, glutamin, prostoglandin E1, pentoksifilin faydalı olmaktadır (76).

SIRT sonrası biliyer komplikasyonlar, biliyer duktusların nekrozu sonucu gelişir. İnsidansı %10'un altındadır. Striktür ve dilatasyonlar, biloma formasyonu, biliyer kist, kolanjit, kolesistit, safra kesesi infarktı görülebilir (77). Patent sistik arteri olanlarda safra kesesi duvarında kalınlaşma görülebilir. Bu komplikasyonu önlemek için infüzyon sistik arterin distalinden yapılmalıdır (78).

Ekstrahepatik komplikasyon olarak; gastrointestinal ülserasyon ve kanama, gastrit, duodenit, kolesistit, pankreatit, radyasyon pnömonisi bildirilmiştir. Gastrointestinal komplikasyonlar %5'in altındadır. Embolizasyon sonucu gelişen hipoksiye bağlı mide ve duodenumda ülserasyon ve perforasyonlar görülebilir. Bu ülserasyonlar medikal tedaviye dirençli olup cerrahi gerekebilir (79). Pankreatit tablosu sıklıkla baş kısmını tutar. Karaciğere komşu organlarda özellikle karaciğer periferine yapılan mikrosfer tedavilerinde radyasyon maruziyeti sonucu komplikasyon gelişebilmektedir. Bazı radyasyon gastritleri bu şekilde gelişmektedir (68).

Akciğer radyasyona duyarlı bir organdır. Karaciğere verilen mikrosferlerin az bir kısmı intrametastatik arteriovenöz şantlar ile akciğere gitmektedir. Eğer %15'ten fazla geçiş varsa pnömoni riski artmaktadır. 30 Gy üzerinde şant pulmoner toksisite ile sonuçlanmaktadır. Ağır toksisite olan hastalarda tedavi sonrası 1 ay içinde ölüm görülebilmektedir (80).

NET'ler genellikle karaciğer ya da kemiğe metastaz yapar. Tüm metastatik karaciğer lezyonlarının yaklaşık %10'unu oluştururlar (81). Karaciğer metastazları BT, MR ya da octreotid sintigrafisi ile saptanabilir. PET/BT daha az sensitiftir ancak lezyonları saptadığında tümörün agresif karakterde olduğu söylenebilir (82). Primer NET'ler, en sık midgut (ince barsak ve apendiks) kökenlidir. 1 cm'den küçük midgut tümörlerinde %15-20 metastaz oranları bildirilmiştir. Bazı serilerde bu oran %69'a kadar çıkmaktadır. Metastaz oranları diğer bölgelerde daha azdır (83). NET karaciğer metastazları yavaş büyür ancak büyük boyutlara ulaşarak ve

hormon sekrete ederek semptomatik olabilirler. Yavaş büyümelerine rağmen karaciğer metastazlı NET'lerde 5 yıllık sağ kalım oranları %40 civarındadır (84). Bazı çalışmalarda sağkalım oranları %20'nin altında bulunmuştur (85).

2.7.5 RF Ablasyon

RF ablasyon ile tedavi edilen hastalarda semptomlarda %70-80 oranında iyileşme olduğu bildirilmiştir (86). Yöntemin komplikasyonları, pnömotoraks, nörit ve apsedir. Geniş şemsiyeli RFA probalarının kullanımı tümör destrüksiyonunu indükler. Alkol gibi intratümöral ajanların birlikte kullanımı tekniğin başarısını artırabilir (41).

2.7.6 Kriyoablasyon

Dondurarak yapılan tümör ablasyon yöntemidir. Probu büyük olması nedeniyle hemoraji riski vardır ve komplikasyon riski daha fazladır. Ancak son dönemlerde perkütan ablasyon için küçük probalar üretilmektedir (87).

2.7.7 Tedavide Yeni Ajanlar

Günümüzde kullanılan medikal terapilerin NET'lerde yeri sınırlıdır. Bu durum yeni ajanların bulunması için çalışmaları tetiklemiştir. NET'ler, vasküler tümörlerdir ve proanjiogenik moleküller üretirler. Bu hücrelerin yüzeylerinde büyüme faktörü reseptörleri ve ilişkili tirozin kinazlar bulunur. Bu reseptörleri hedef alan yeni inhibitör ajanlar üretilmektedir (88).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hastalar

Çalışmaya NET tanısı alan ve karaciğer metastazı bulunan 13 erkek, 7 kadın toplam 20 hasta dahil edildi. Tüm hastaların tedavi öncesi hepatik rezervi, kemik iliği rezervi (granülosit>1500/mikrolitre, trombosit>60000/mikrolitre, Hg>10 mg/dl), böbrek fonksiyonları ve hepatik vasküleritesi değerlendirildi. Karaciğer rezervi için serum AST, ALT, ALP, GGT, Total ve direk bilirubin düzeylerine bakıldı. AST, ALT, ALP, GGT düzeylerinin normalin 5 katından az olması esas alındı. Total bilirubin için sınır değer 2 mg/dl kabul edildi. Hepatik yetmezlik bulguları olan yaygın assiti, portal hipertansiyonu, portal ven trombozu olan hastalar ve beklenen sağ kalım süresi 3 aydan az olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hepatik arteriyel anatomiye değerlendirerek terapiyi planlamak için tüm hastalara hepatik/çölyak anjiyografi yapıldı. Bu anjiyografi sırasında gastrointestinal sisteme reflüyü önlemek için gastroduodenal artere koil ile embolizasyon yapıldı. Ayrıca terapi planının bir parçası olarak akciğere ve gastrointestinal sisteme şant varlığını araştırmak amacı ile tüm hastalara hepatik arter perfüzyon sintigrafisi uygulandı. Bu amaçla hepatik/çölyak anjiyografi sırasında intraarteriyel yol ile 150 MBq dozda ^{99m}Tc işaretli makroagregat albumin uygulandı. Takiben gamma kamera ile abdomen ve toraksın planar görüntüleri alındı. Planar görüntülerde karaciğer ve akciğerden ilgi alanları (ROI) çizilerek pulmoner şant fraksiyonu= (ROI akciğer/ ROI akciğer+ ROI karaciğer) formülü ile hesaplandı. Hepatopulmoner şantı %20'nin üzerinde olan hastalar pulmoner radyasyon fibrozisi gelişimini önlemek amacı ile çalışma dışında bırakılarak tedavi uygulanmadı. Tedaviye uygun olan hastaların Y-90 mikroküre tedavi dozları vücut yüzey alanı metoduna göre; Doz(GBq)= (BSA-0,2) + (tümör volümü/total volüm) şeklinde hesaplandı. Resin mikrosferler, hepatik arteriyel kateterizasyon ile floroskopi eşliğinde intraarteriyel olarak enjekte edildi. Mikrokürelerin karaciğerde mevcut lezyonlarda tutulduğunu ve karaciğer dışına kaçak olmadığını doğrulamak

amacı ile uygulama sonrası 2-6. saatlerde gamma kamera ile tüm vücut planar görüntüleri elde edildi. Tüm hastalar tedavi sonrası 24 saat hospitalize edildi ve semptomatik tedavi (NSAI, antiemetik ve H2 reseptör antagonisti) uygulandı.

3.2 Takip

Tedaviden 3 hafta önce ve 6 hafta sonra abdominopelvik BT (15 hastaya), ¹¹¹In-octreotide sintigrafisi (16 hastaya) ve 18F-FDG PET/BT (4 hastaya) ile görüntüleme yapıldı. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam kan parametreleri ilk ayda 2 haftada bir, sonrasında aylık periyodlar ile takip edildi. ¹¹¹In-octreotide sintigrafisi sırasında intravenöz ¹¹¹In-octreotide (222 MBq) uygulandıktan 4 ve 24 saat sonra tüm vücut planar görüntüler elde edildi. Gama kamera ile yaklaşık 500000 sayımlık tüm vücut planar görüntüleri ve gerekli görülen bölgelerde 300000 sayımlık spot görüntüler alındı. Gerekli görülen vücut bölgelerinden 24. saatte SPECT görüntüleme yapıldı.

3.3 Tedavi Yanıtı

Tedaviye yanıtı değerlendirmek amacı ile tedavi öncesi ve sonrası yapılan ¹¹¹In-octreotide sintigrafilerinde izlenen aktivite tutulumları vizüel ve semikantitatif olarak değerlendirildi. Buna göre tümör boyutunda ve aktivite tutulumunda anlamlı değişiklik olmaması stabil hastalık (SH), boyutta küçülme veya aktivite tutulumunda azalma olması parsiyel yanıt (PY), lezyonların tamamen kaybolması tam yanıt (TY), lezyon sayısında yada aktivitesinde artış olması progresif hastalık (PH) olarak kabul edildi.

Abdominopelvik BT'si olan hastaların tedavi yanıtı solid tümörlerde yanıt değerlendirmesi için kullanılan RECIST kriterlerine göre yapıldı. Buna göre tümörde progresyon olmayan ama %30'dan az küçülme olan hastalar stabil hastalık, tümör boyutunda %30'dan fazla küçülme olanlar parsiyel yanıt, lezyonların tamamen kaybolması komplet yanıt, tümör çapında

%20'den fazla büyüme olması progresif hastalık olarak kabul edildi. Her iki loba tedavi hastaların yanıt değerlendirmesi iki lobun ortalaması alınarak yapıldı.

Hastalar, BT ve sintigrafi yanıtlarına göre iki gruba ayrıldı. Buna göre komplet ve parsiyel yanıt olanlar tedaviye cevap veren grup, stabil hastalık ve progresif hastalık olanlar tedaviye cevap vermeyen grup olarak kabul edildi.

3.4 İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 20.0.0 kullanılarak yapıldı. Ortalama ve medyan kümülatif sağkalım analizi Kaplan-Meier metodu ile yapıldı. Sağkalım sürelerinin karşılaştırılmasında log Rank (Mantel-Cox) testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma sırasında Mart 2008 ile Haziran 2012 tarihleri arasında 20 hastaya toplam 27 intraarteriyel ⁹⁰Y mikroküre tedavisi uygulandı. Hastaların ortalama yaşı 55,2±12,2 (aralık; 30-76) olarak hesaplandı. Hastaların 13'ü erkek, 7'si kadındı. 6 hastada primer tümör ince barsakta, 4 hastada pankreasta, 2 hastada rektumda ve 1 hastada ise akciğerde saptanmıştı. 7 hastada ise primer odak bulunamamıştı. Tedavi öncesi ¹¹¹In-octreotide sintigrafisinde, 9 hastada ekstrahepatik tutulum saptandı. Bu hastaların 4'ünde lenf nodu, 2'sinde akciğer, 1'inde dalak, 1'inde akciğer, dalak ve kemik, 1'inde akciğer, lenf nodu ve dalakta aktivite tutulumu mevcuttu. Primer tümörü bilinen 6 hastaya primer odağa yönelik tedavi öncesi cerrahi uygulanmıştı. İntraarteriyel tedavi öncesinde 8 hastaya sadece uzun etkili somatostatin analogu ile 5 hastaya ise uzun etkili somatostatin analogu ve ¹¹¹In-octreotide ile tedavi uygulanmıştı. 4 hastaya uzun etkili somatostatin analogu sonrasında kemoembolizasyon, 1 hastaya ise kemoembolizasyon ve hepatik rezeksiyon uygulanmıştı. 1 hastaya somatostatin analogu sonrası hepatik rezeksiyon uygulanmıştı. 1 hasta tedavi öncesi herhangi bir tedavi almamıştı.

4.1 Radyoembolizasyon

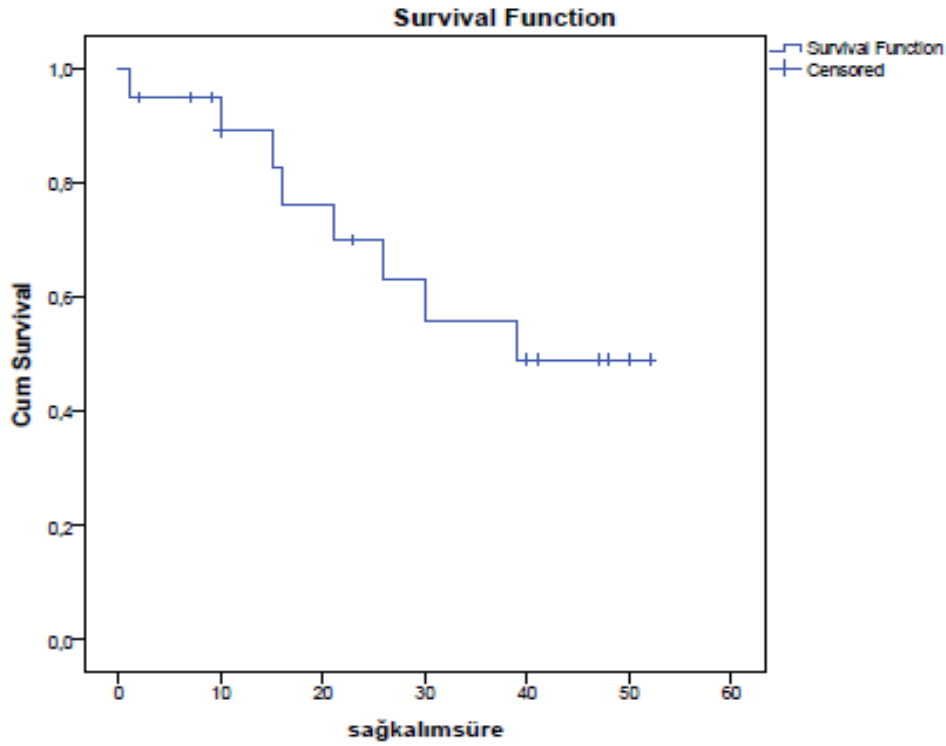
Mikroküre tedavisi, 13 hastada karaciğer tek lobuna (11 sağ, 2 sol) , 7 hastada her iki lobuna uygulandı. Ortalama doz 1,63 GBq olarak hesaplandı. Tedavi öncesi hepatik arter perfüzyon sintigrafisinde hepatopulmoner şant oranı tüm hastalarda %20'nin altındaydı. Bu yüzden hiçbir hastada hesaplanan dozda değişiklik yapılmadı. Tedavi öncesi medyan değerler AST için 26 U/L, ALT için 20 U/L, bilirubin için 0,48 olarak; tedavi sonrası ise AST için 28,5 U/L, ALT için 25 U/L, bilirubin için 0,54 olarak hesaplandı. Tedavi öncesi ve sonrasında ölçülen ALT değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,004).

4.2 Toksisite

Hiçbir hastada anjiyografik işlem sırasında herhangi bir komplikasyon görülmedi. Tüm hastalarda radyoembolizasyon sonrası hafif abdominal ağrı, bulantı gibi postradyoembolizasyon sendromu semptomları görüldü. Semptomatik tedavi ile tüm hastaların semptomları 1 hafta içerisinde geriledi ve 2 hafta içerisinde tüm semptomlar kayboldu. Hiçbir hastada uzun süre hastanede yatmayı gerektirecek ciddi komplikasyon olmadı.

4.3 Tedavi Yanıtı

Tedavi yanıtını değerlendirmek amacı ile 16 hastaya tedaviden yaklaşık 3 hafta önce ve 6 hafta sonra ¹¹¹In-octreotid sintigrafisi yapıldı. 15 hastanın tedavi öncesi ve sonrası abdominopelvik BT'si elde edilebildi. Tedavi sonrası ortalama takip süresi $26,7 \pm 3,2$ ay olarak hesaplandı. Tüm hastalar için genel sağ kalım süresi $36 \pm 4,3$ ay, 1 yıllık sağkalım oranı %87,5 olarak bulundu. Medyan sağ kalım süresi ise 39 ay olarak hesaplandı. Zamana göre kümülatif sağ kalım eğrisi şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2: Zamana göre kümülatif sağ kalım eğrisi

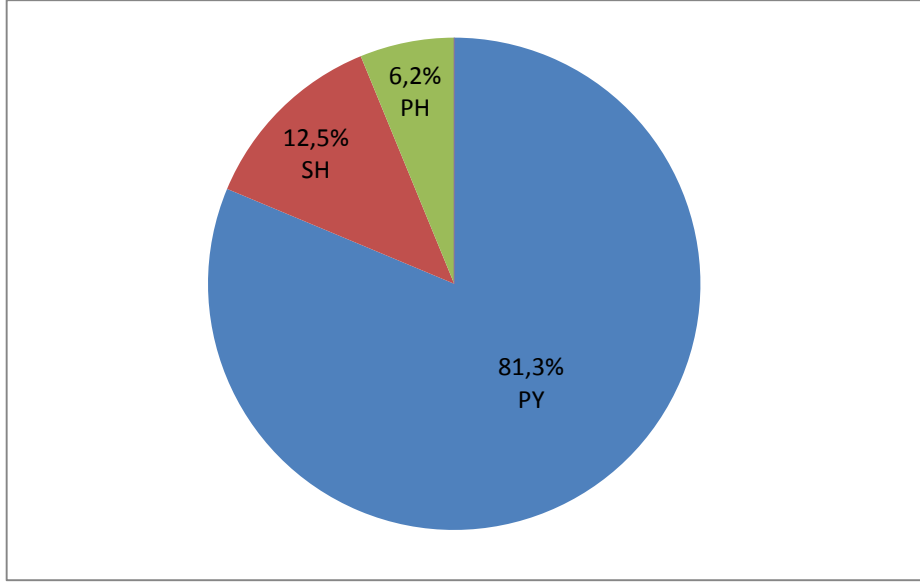
Tedavi öncesi ve sonrası ¹¹¹In-octreotide sintigrafisi ile değerlendirilen 16 hastanın 13'ünde (%81,3) PY, 2'sinde (%12,5) SH, 1'inde (%6,3) PH saptandı. Sintigrafi ile değerlendirilen 16 hastanın 6'sı takipler sırasında kaybedildi. Bu hastaların ortalama sağkalım süresi 21±2,8 ay olarak hesaplandı. Kaybedilen hastaların sintigrafileri karşılaştırıldığında 3 hastada PY, 2 hastada SH, 1 hastada PH mevcuttu. Progresif hastalığı olan hastanın ekstrahepatik tutulumları da vardı.

Tedavi öncesi ve sonrası BT incelemesi olan 15 hastanın 6'sında (%40) PY, 7'sinde(%46,7) SH, 1'inde(%6,7) TY, 1'inde(%6,7) PH saptandı. 13 hastanın hem sintigrafisi hem de BT'si vardı. Bunların arasında 5 hastada her iki modalitede de PY saptandı. 5 hastada sintigrafide PY olmasına rağmen BT'de SH mevcuttu. 1 hastada BT ve sintigrafide SH saptandı. 1 hastada sintigrafide PY bulunurken BT'de TY tespit edildi. 1 hastada sintigrafide SH bulunurken BT'de PH saptandı.

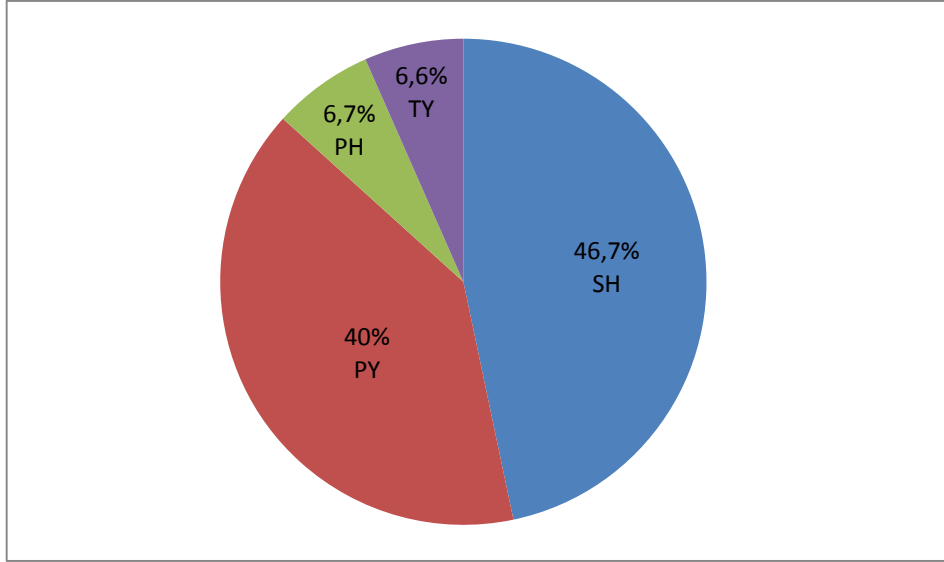
Sintigrafide tedaviye cevap veren grubun (PY ve TY) 1 yıllık sağkalım oranı %89, sağkalım süresi 42,5±4,7 ay, tedaviye cevap vermeyen grubun

(SH ve PH) 1 yıllık sağ kalım oranı %70, sağkalım süresi 22±4,3 ay, genel sağkalım süresi 37,9±4,4 ay olarak hesaplandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,030).

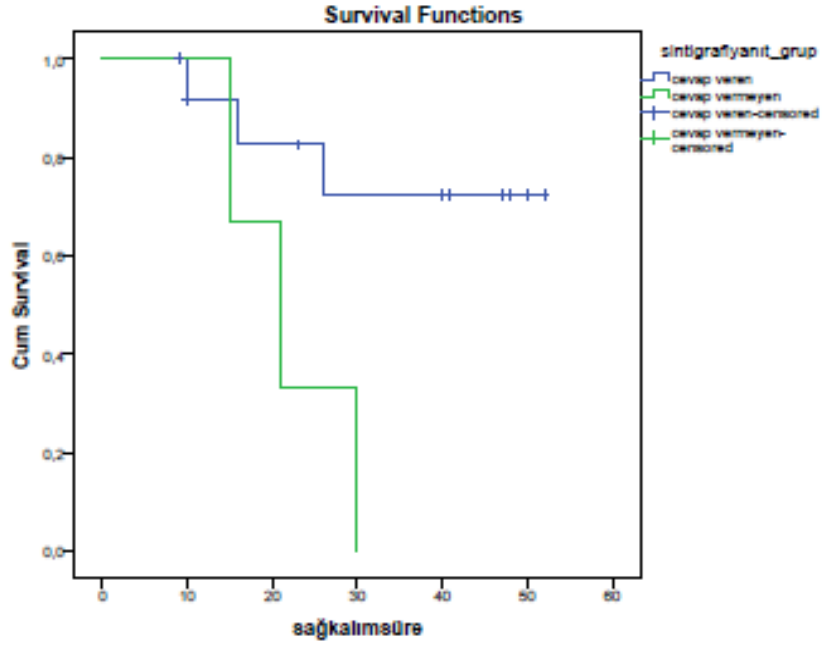
BT'de tedaviye cevap veren grubun 1 yıllık sağkalım oranı %95, sağkalım süresi 42,2±5,3 ay, tedaviye cevap vermeyen grubun 1 yıllık sağkalım oranı %80, sağkalım süresi 32,4±6,1 ay, genel sağkalım süresi 37,3±4,5 ay olarak hesaplandı. BT'de 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,489). FDG PET/BT ile değerlendirilen 4 hastanın 3'ünde PY, 1'inde TY saptandı. Hasta sayısının az olması nedeni ile istatistiksel değerlendirme yapılamadı.



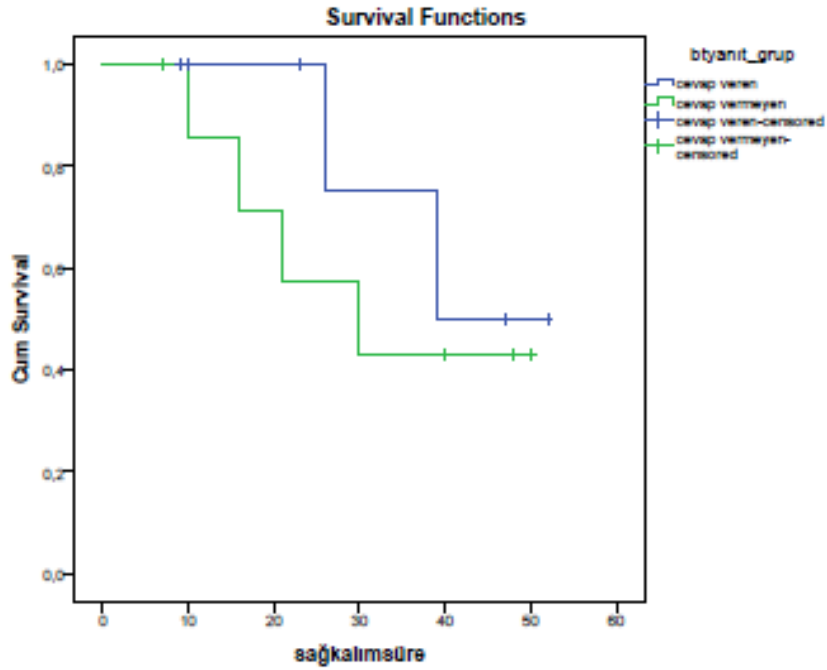
Şeki 3: Sintigrafi ile değeriendirilen hastalarda tedavi yanıtı yüzdeleri



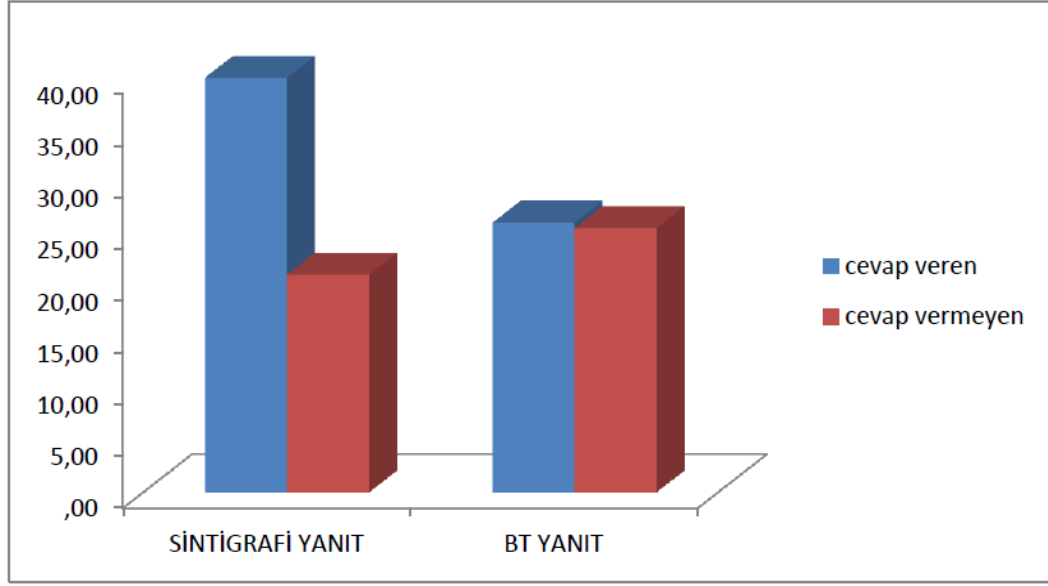
Şekil 4: BT ile değeriendirilen hastalarda tedavi yanıtı yüzdeleri



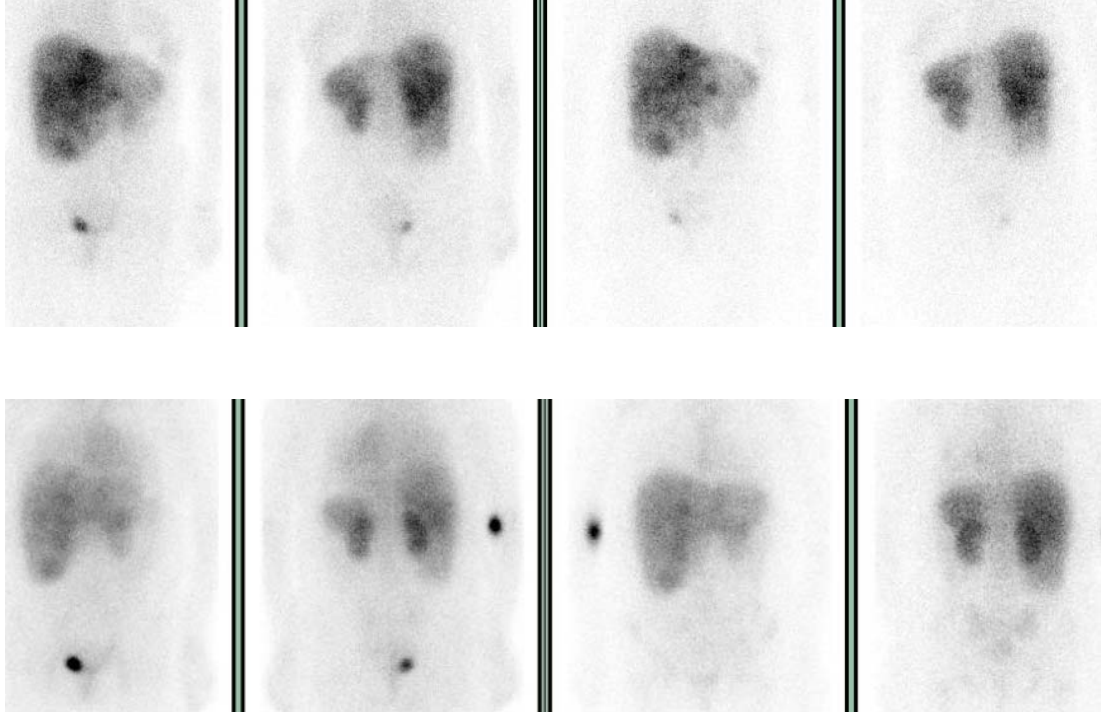
Şekil 5: Sintigrafide tedaviye cevap veren ve vermeyen gruplar arası sağkalım sürelerinde anlamlı farklılık saptanmıştır.



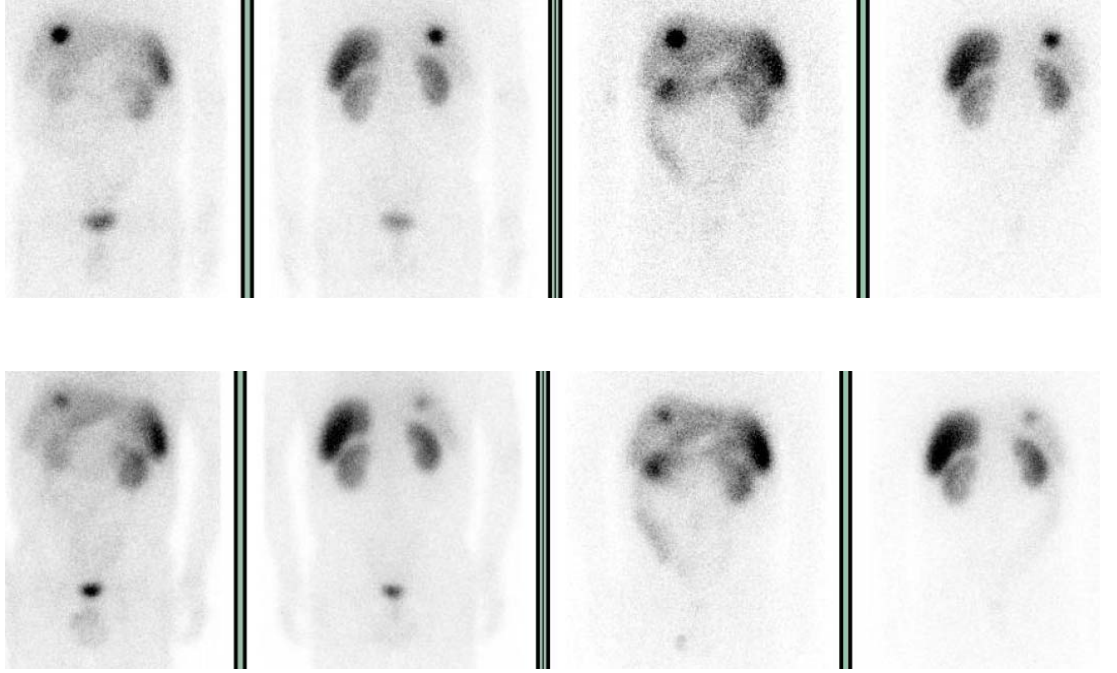
Şekil 6: BT'de tedaviye cevap veren ve vermeyen gruplar arası sağkalım sürelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.



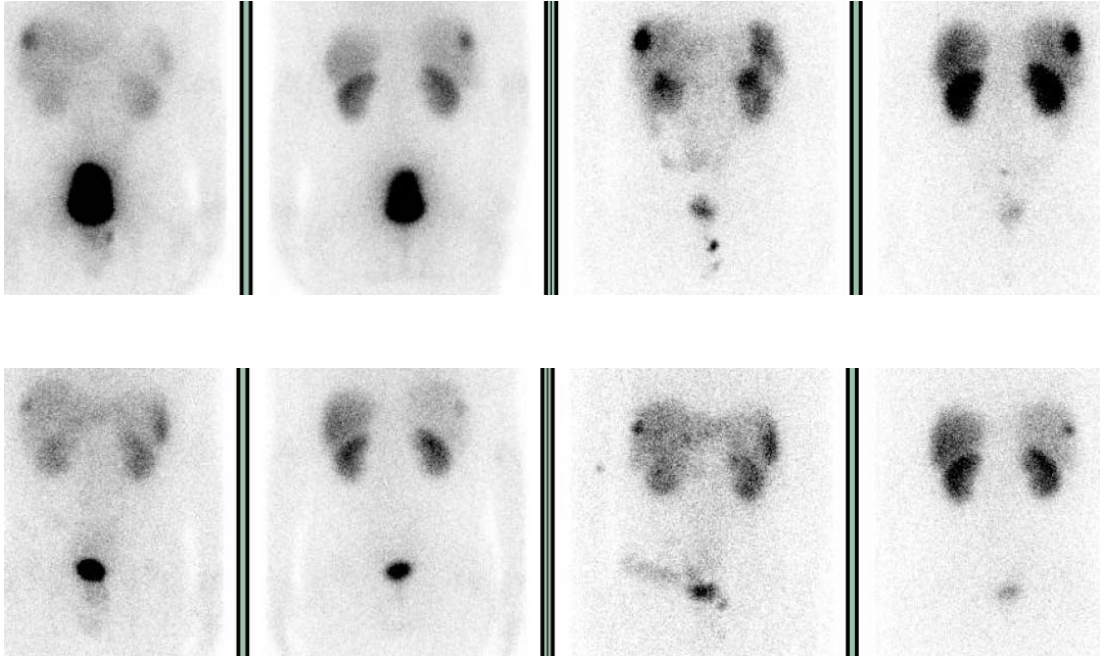
Şekil 7: Sintigrafi ve BT ile değerlendirilen hastalarda tedaviye cevap veren ve vermeyen grupların medyan sağkalım süreleri gösterilmiştir. Sintigrafi ile değerlendirilen hastalarda 2 grup arasında sağkalım sürelerindeki belirgin farklılık görülüyor.



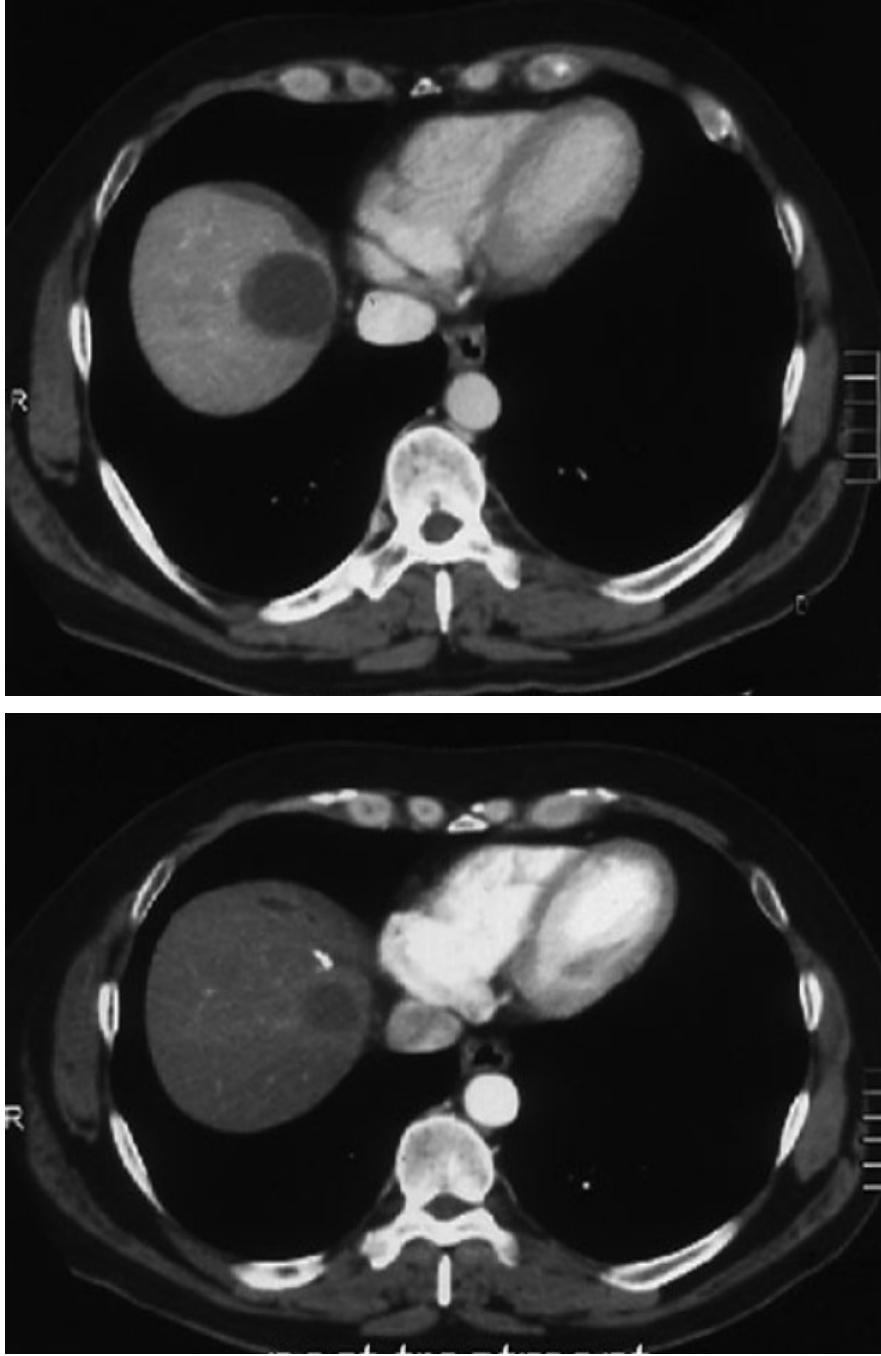
Şekil 8: Karaciğer sağ loba radyoembolizasyon uygulanan hastanın tedavi öncesi (üstte) ve sonrası (altta) sintigrafi görüntülerinde sağ lobdaki aktivite tutulumunda azalma ve hipoaktif alanlarda belirginleşme görülüyor.



Şekil 9: Karaciğer sağ lobda fokal patolojik aktivite tutulumu olan hastanın radyoembolizasyon sonrası görüntülerinde (altta) aktivite tutulumunda belirgin azalma dikkati çekiyor.



Şekil 10: Karaciğer sağ lob lateral kesiminde fokal artmış aktivite tutulumunda tedavi sonrası görüntülerde (altta) belirgin azalma görülüyor.



Şekil 11: Karaciğer sağ lob kubbe düzeyinde izlenen lezyonun radyoembolizasyon öncesi (üstte) ve sonrası (altta) BT görüntülerinde lezyonun belirgin küçüldüğü görülüyor.

5. TARTIŞMA

NET'ler, nadir görülen, genellikle yavaş seyirli, hormon sekrete eden tümörlerdir. Birçok organdan köken alabilirler ancak en sık midgut (ince barsak ve apendiks) karsinoidleri şeklinde ortaya çıkarlar. Son yıllarda NET insidansı artmaktadır. Özellikle bayan popülasyonda artış bildirilmektedir (89).

NET tanısı alan hastaların %46-93'ünde tanı anında karaciğer metastazı saptanmaktadır. Karaciğer metastazı olan hastalar, olmayanlara göre daha kötü prognozludur. Bu hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları %20'nin altındadır (90). Son yıllarda NET insidansındaki artışla birlikte tedavide ilerlemeler kaydedilmiştir. Günümüzde bu hastalara cerrahi, hepatik arteriyel kemoembolizasyon, selektif intraarteriyel radyonüklid tedavi (SIRT), RF ablasyon, kemoterapi, radyoterapi, biyoterapi, peptid reseptör terapisi, hedef antikor terapileri uygulanabilmektedir. Yapılan retrospektif çalışmalarda tek başına cerrahi rezeksiyonun, diğer tedavi yöntemlerine göre daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir ancak rezeksiyona uygun hastalar tüm hasta grubunun %10 kadarını oluşturmaktadır (91).

NET'li hastalara ⁹⁰Y tedavisi ilk olarak 1960'lı yıllarda uygulanmıştır. 2000'li yıllarda çalışmalar hız kazanmıştır. ⁹⁰Y, günümüzde karaciğerin primer ve metastatik tümörlerinde etkili bir tedavi yöntemi olarak güvenle uygulanmaktadır (92).

Kennedy ve ark.'nın (93) 10 merkezin dahil edildiği, medyan yaşı 58 olan, medyan aktivite dozunun 1,14 GBq olduğu, tüm hastalara resin mikrosferlerin uygulandığı 148 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada PY %60,5; SH %22,7; PH %4,9; TY %2,7 bulunmuştur. Bu oranlar bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir. Kennedy ve ark.'nın bu çalışmasında hastaların %7'si takipler sırasında kaybedilmiş olup medyan takip süresi 42 ay, medyan sağ kalım 70 ay olarak hesaplanmıştır. Medyan sağkalım süresinin yüksek olması takip süresinin uzun olması ile ilişkili olabilir. Bu çalışmada ekstrahepatik tümöral yayılım hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda hemen tüm hastalarda

postembolizasyon sonrası bulantı, ağrı gibi hafif semptomlar olurken bu çalışmada bu semptomlar %6,5 halsizlik, %3,2 bulantı, %2,7 ağrı gibi çok düşük oranlarda bildirilmiştir. Bu durum premedikasyon farklılıklarından kaynaklanabilir.

C. Q. Cao ve ark.'nın (94) ortalama yaşı 61 olarak hesaplanan 58 hasta üzerinde yaptığı çalışmada genel sağkalım süresi bizim çalışmamız ile benzer şekilde 36 ay bulunmuş ancak hastaların %33'ünde PH, %27'sinde SH, %27'sinde PY, %11'inde TY saptanmıştır. Progresif hastalık yüzdesinin bizim çalışmamıza göre yüksek olduğu bu çalışmada tümöral yayılım düzeyi önemli bir faktör olabilir.

Paprottka ve ark.'nın (95) 42 hasta üzerinde yaptığı çalışmada ortalama yaş 62, medyan aktivite dozu 1,63 GBq, ortalama takip süresi 16,2 ay olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada hastalar BT veya MR ile değerlendirilmiş olup %75 hastada SH, %22,5 hastada PY, %2,5 hastada PH saptanmıştır. Bizim çalışmamıza göre SH oranı yüksek, PY oranı daha düşük bulunmuştur. Ancak BT ile değerlendirilen hastalarda SH oranının yüksek olması bizim çalışmamıza benzerlik göstermektedir. Bu çalışmada ayrıca tümör markır düzeyleri çalışılmış olup kromogranin A düzeyinde %54,8; serotonin düzeyinde %37,3 düşüş saptanmıştır.

King ve ark.'nın (96) 34 hasta üzerinde yaptığı çalışmada ortalama yaş 61, ortalama takip süresi 35 ay, ortalama doz 1,99 GBq olarak bildirilmiştir. Bu hastaların 20'sinde ekstrahepatik tutulum saptanmıştır. Hastalar BT ile değerlendirilmiş ve takip edilmiştir. Çalışma sonucunda ortalama sağkalım süresi 27,6 ay bulunmuştur. Hastaların %33'ünde PH, %33'ünde PY, %18'inde TY, %15'ünde SH saptanmıştır. Bizim çalışmamıza göre ortalama sağkalım süresi düşük, progresif hastalık oranı yüksek bulunmuştur. Ekstrahepatik tutulumun düzeyi ve şiddeti bu çalışmada prognozu etkileyen önemli bir faktör olarak değerlendirilebilir.

McStay ve ark.'nın (97) medyan yaşı 57 olan 23 hastada yaptığı çalışmada BT ile tedavi yanıtı değerlendirilmiş ve %63 SH, %21 PH, %16 PY saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da BT ile değerlendirilen hastalarda SH

oranı bu çalışmadaki kadar yüksek olmasa da diğerlerine göre yüksek bulunmuştur.

Kalinowski ve ark.'nın (98) 9 hastada 12 intraarteryel terapi ile yaptığı çalışmada ortalama takip süresi 21,7 ay olarak bildirilmiştir. Bu hastaların %66'sında PY, %33'ünde SH bulunmuştur.

Sağkalım üzerinde etkisi olan en önemli prognostik faktörler olarak hepatic tümör yükünün az olması, kadın cinsiyet, iyi differansiasyonlu tümörler, komplet ya da parsiyel yanıt, ekstrahepatik metastazın olmaması bildirilmektedir (96).

Bizim çalışmamızda 1 yıllık sağkalım oranı %87,5, genel sağkalım oranı $36\pm 4,3$ ay bulundu. Sintigrafi ile değerlendirilen hastalarda 1 yıllık sağkalım oranı tedaviye cevap veren grupta %89, genel sağkalım $42,5\pm 4,7$ ay; cevap vermeyen grupta ise %70 ve $22\pm 4,3$ ay olarak hesaplandı. BT ile değerlendirilen hastalarda 1 yıllık sağkalım oranı cevap veren grupta %95, genel sağkalım $42,2\pm 5,3$ ay; cevap vermeyen grupta %80 ve $32,4\pm 6,1$ ay olarak hesaplandı. İki grup arasındaki genel sağkalım süreleri farkı, sintigrafi ile değerlendirilen hastalarda daha fazla bulunmuştur. Bu da tedaviye cevap veren ve vermeyen grubun ayrımında sintigrafinin önemini göstermektedir. Özellikle tedavi sonrası erken dönemde henüz tümörde morfolojik değişiklikler olmadan fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile daha başarılı sonuçlar alınabilmektedir. Literatürdeki çalışmalar genellikle morfolojik yada fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile yapılmış olup bizim çalışmamızda iki modalitede tedavi yanıtları ayrı ayrı bildirilmiştir.

Hasta sayısının az olması, çalışmanın retrospektif özellikte olması, bazı hastaların tedavi öncesi ya da sonrası tetkiklerinin başka merkezlerde yapılması ve bu nedenle görüntüleme yöntemlerindeki farklılıklar, tedavi sonrası semptomatik yanıt değerlendirmesinin yapılamaması bu çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

6. SONUÇLAR

⁹⁰Y ile radyoembolizasyon tedavisi özellikle tedaviye dirençli NET karaciğer metastazlarında etkin ve güvenli bir tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır. Yüksek radyasyon dozları tümöral dokuya selektif olarak verilerek lokal tümör kontrolü sağlanmakta, tümör yükü azaltılmakta, klinik semptomlar gerilemekte ve umut verici sağkalım süreleri elde edilmektedir. Literatürde bu konuda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bunun en önemli nedenleri olarak hepatik tümör yüzdesi, ekstrahepatik tutulumlar, tümörün differansiasyonu gösterilmektedir. Uygun hasta seçimi, iyi terapi planı, uygun teknik, tedavi sonrası iyi planlanmış klinik ve radyolojik takipler bu konudaki çalışmaların temel taşları olmalıdır.

ÖZET

Karaciğer nöroendokrin tümör metastazlarının tedavisinde ⁹⁰Y maddesinin etkinliği

Amaç

Bu çalışmada tedaviye dirençli karaciğer nöroendokrin tümör metastazlarında intraarteriyel ⁹⁰Yttrium tedavisinin etkinliğini göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya mart 2008 ve haziran 2012 tarihleri arasında NET tanısı alan ve karaciğer metastazı bulunan 20 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı $52,2 \pm 12,2$ olarak hesaplandı. Tedaviden önce hepatik ve renal testler yapıldı. Bilirubin değerleri bakıldı. Akciğere kaçağı değerlendirmek için ^{99m}Tc-makroagregat albumin testi yapıldı. Tedavi dozları vücut yüzey alanı metodu ile hesaplandı ve tüm hastalara hepatik kateterizasyon ile resin mikrosferler uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrasında hastalar abdominopelvik BT ve ¹¹¹In-octreotid sintigrafisi ile değerlendirildi. Tedavi yanıtına göre hastalar tedaviye cevap verenler ve vermeyenler olarak gruplandı.

Bulgular

Tüm hastalar için genel sağkalım süresi $36 \pm 4,3$ ay, 1 yıllık sağkalım oranı %87,5 bulunmuştur. ¹¹¹In-octreotid sintigrafisi ile değerlendirilen hastalarda tedaviye cevap veren grupta 1 yıllık sağkalım oranı %89, sağkalım süresi $42,5 \pm 4,7$ ay; tedaviye cevap vermeyen grupta 1 yıllık sağkalım oranı %70, sağkalım süresi $22 \pm 4,3$ ay bulunmuştur. Sintigrafi ile değerlendirilen hastalarda genel sağkalım süresi $37,9 \pm 4,4$ ay olarak hesaplanmıştır. BT ile değerlendirilen hastalarda tedaviye cevap veren

grupta 1 yıllık sağkalım oranı %95, sağkalım süresi $42\pm 5,3$ ay; tedaviye cevap vermeyen grupta ise bu değerler %80 ve $32\pm 6,1$ ay olarak bulunmuştur. BT ile değerlendirilen hastalarda genel sağkalım süresi $37,3\pm 4,5$ ay olarak hesaplanmıştır. Sintigrafi ile değerlendirmede tedaviye cevap veren ve vermeyen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,030$). BT'de ise 2 grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,489$). Tedavi öncesi ve sonrası medyan ALT değerleri sırasıyla 20 ve 25 U/L bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,004$). AST ve bilirubin düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sonuçlar

Karaciğer NET metastazlarında intraarteryel ^{90}Y tedavisi güvenli ve sağkalım üzerinde etkin bir tedavi yöntemidir. Tedavi yanıtı, fonksiyonel ve/veya morfolojik görüntüleme yöntemleri ile yapılabilmektedir. Yanıt değerlendirmesinde erken dönemde fonksiyonel, geç dönemde morfolojik görüntüleme yöntemleri daha faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: Bilgisayarlı tomografi, ^{111}In -octreotid sintigrafisi, karaciğer metastazı, NET, ^{90}Y ttrium mikrosfer

SUMMARY

Efficacy of intra-arterial ^{90}Y treatment in hepatic neuroendocrine tumor metastases

Purpose

The aim of this study was to examine the efficacy of intra-arterial ^{90}Y treatment in the management of hepatic neuroendocrine tumor metastases unresponsive to other treatment.

Material and Method

Twenty (20) patients with a mean age 52.2 ± 12.2 years and NET liver metastases were included. Before the treatment procedure, routine tests for renal and hepatic functions, bilirubin levels as well as $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -macroaggregated albumin test to detect any leakage to the lungs were done. Treatment doses were calculated using body surface area method and all patients received ^{90}Y resin microspheres through hepatic artery catheter. ^{111}In -octreotide scintigraphy and abdominopelvic computed tomography (CT) were done before and after treatment delivery. Based on their treatment response as assessed by either ^{111}In -octreotide scintigraphy or CT, patients were divided into two groups as responders and nonresponders.

Results

For all patients, 1-year survival rate and overall survival was 87,5% and $36 \pm 4,3$ months, respectively. Based on ^{111}In -octreotide scintigraphy findings, 1-year survival rate was 89% and 70% for responders and nonresponders, respectively, whereas corresponding survival was $42,5 \pm 4,7$ months and $22 \pm 4,3$ months. Based on ^{111}In -octreotide scintigraphy findings, overall survival was $37,9 \pm 4,4$ months. Based on CT findings survival data were as

follows: 1-year survival rate for responders 95%, nonresponders 80%; survival was $42,2\pm 5,3$ months for responders, $32,4\pm 6,1$ months for nonresponders. Based on CT findings, overall survival was $37,3\pm 4,5$ months. Based on ^{111}In -octreotide scintigraphy, difference between two groups was found statistically significant ($p=0,030$). However, based on CT, difference between two groups was not found statistically significant ($p=0,489$). The median ALT level was found 20 U/L and 25 U/L before and after treatment, respectively. Difference between two levels was statistically significant ($p=0,004$). However, AST and bilirubin levels was not statistically significant before and after treatment.

Conclusions

Intra-arterial treatment with ^{90}Y has survival benefits in liver metastases from NETs and safety procedure. Treatment response may be assessed functional and/or morphologic imaging modality. For treatment response, functional imaging in early period and morphologic imaging in late period may be more helpful.

Key words: Computed tomography, ^{111}In -octreotide scintigraphy, liver metastasis, NET, ^{90}Y ttrium microspher.

KAYNAKLAR

1. Socia E, Kloppel G, Sobin LH, et al. Histologic typing of endocrine tumors. In: WHO international histological classification of tumors. Heidelberg, Germany: Springer Verlag, 2000.
2. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after carcinoid: epidemiology and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35.825 cases in United States. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 3063-72.
3. Rindi G, Bordi C. Highlights of the biology of endocrine tumors of the gut and pancreas. *Endocr Relat Cancer.* 2003; 10: 427–436.
4. Oberg K. Carcinoid tumors: Current concepts in diagnosis and treatment. *Oncologist.* 1998; 3: 339–345.
5. Strosberg JR, Nasir A, Hodul P, Kvols L. Biology and treatment of metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Gastrointes Cancer Res.* 2008; 2: 113-125.
6. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003; 97: 934-59.
7. Touroutoglou N, Arcenas A, Ajani J, MD Anderson Cancer Center, Houston. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: comprehensive review.
8. Moertel CG: An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol.* 1987; 5: 1503–1522.
9. Buchanan KD, Johnston CF, O'Hare MMT: Neuroendocrine tumors. *Am J Med.* 1986; 81: 14-20.

10. Pearse AGE: The diffuse neuroendocrine system and the APUD concept: Related endocrine peptides in brain, intestine, pituitary, placenta and cutaneous glands. *Med Biol.* 1977; 55: 115–125.
11. Langley K: The neuroendocrine concept today. *Ann NY Acad Sci.* 1994; 733: 1–17.
12. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, et al: Carcinoid tumor of the appendix: Treatment and prognosis. *N Engl J Med.* 1987; 317:1699–1701.
13. Norton J, Levin B, Jensen R: Cancer of the endocrine system, in DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Philadelphia, JB Lippincott, 1993: 1371–1435.
14. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: *Robbins' Pathologic Basis of Disease*, Philadelphia, WB Saunders, 1994: 818–820.
15. Ajani JA, Carrasco H, Samaan NA, et al: Therapeutic options in patients with advanced islet cell and carcinoid tumors. *Reg Cancer Treat.* 1991; 3: 235–242.
16. Moertel CG: Treatment of carcinoid tumors and the malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol.* 1983; 1: 727–740.
17. Norheim I, Öberg K, Theodorsson-Norheim E, et al: Malignant carcinoid tumors. *Ann Surg.* 1987; 206: 115-120.
18. Lundin L: Carcinoid heart disease. *Acta Oncol.* 1991; 30: 499-505.
19. Öberg K: Treatment of neuroendocrine tumors. *Cancer Treat Rev.* 1994; 20: 331–355.

20. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Oei HY, et al: Somatostatin-receptor scintigraphy in gastroenteropancreatic tumors. *Ann NY Acad Sci.* 1994; 733: 416–424.
21. Jensen RT, Gardner JD: Zollinger-Ellison syndrome: Clinical presentation, pathology, diagnosis and treatment, in Dannenberg A, Zakim D (eds): *Peptic Ulcer and Other Acid-Related Diseases*. New York, Academic Research Association, 1991: 117.
22. Townsend CM, Thompson JC: Gastrinoma. *Semin Surg Oncol.* 1990; 6: 91–97.
23. Thompson JC, Terris BG, Wiener I, et al: The role of surgery in the Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg.* 1983; 197: 590–607.
24. Deveney CW, Deveney K E, Stark D, et al: Resection of gastrinomas. *Ann Surg.* 1983; 198: 546.
25. Fajans SS, Vinik AI: Diagnosis and treatment of insulinoma. In *Diagnosis and Management of Endocrine Related Tumors*. Fanten RJ, Manni A, Eds. Boston, Martinus Nijhoff, 1984: 235.
26. Vinik A: Endocrine tumors of the gastroenteropancreatic axis. In *Diagnosis and Management of Endocrine-Related Tumors*, 1984: 305.
27. Graeme CF, Bell DA, Flotte TJ: Aneuploidy in pancreatic insulinomas does not predict malignancy. *Cancer.* 1990; 66: 2365–2368.
28. Rosch T, Lighdale CJ, Botit JF, et al: Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med.* 1992; 326: 1721–1726.

29. Gower WR, Fabri PJ: Endocrine neoplasms (nongastrin) of the pancreas. *Semin Surg Oncol.* 1990; 6: 98–109.
30. Stacpoole PW: The glucagonoma syndrome: Clinical features, diagnosis, and treatment. *Endocrin Rev.* 1981; 2: 347.
31. Bloom SR, Polak JM: Glucagonoma syndrome. *Am J Med.* 1987; 82: 25–36.
32. Davidson S, Haslett C, Chilvers ER, eds. *Davidson' Principles and Practice of Medicine*, 20 edn. London: Elsevier Science; 2002.
33. Koerker DJ, Ruch W, Chideckel E, Palmer J, Goodner CJ, Ensinnck J, Gale CC: Somatostatin: hypothalamic inhibitor of the endocrine pancreas. *Science* 1974; 184: 482-484.
34. Vinik AI, Strodel WE, Eckhauser FE, et al: Somatostatinomas, PPomas, neurotensinomas. *Semin Oncol.* 1987; 14: 263–281.
35. Kane MG, O'Dorisio TM. VIPoma syndrome. *Semin Oncol.* 1987; 14: 282-291.
36. Thompson NW, Eckhauser FE: Malignant islet cell tumors of the pancreas. *World J Surg.* 1984; 8: 940–951.
37. Rich TA: Radiation therapy for pancreatic cancer: Eleven year experience in the JCRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1985; 11: 759–763.
38. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology.* 2005; 128: 1717-1751.

39. Osborne DA, Zervos EE, Strosberg J, et al. Improved outcome with cytoreduction versus embolization for symptomatic hepatic metastases of carcinoid and neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol*. 2006;13: 572-581.
40. Schurr PG, Strate T, Rese K, et al. Aggressive surgery improves long-term survival in neuroendocrine pancreatic tumors: an institutional experience. *Ann Surg*. 2007; 245: 273-281.
41. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008; 9: 61-72.
42. Falconi M, Bettini R, Boninsegna L, Crippa S, Butturini G, Pederzoli P. Surgical strategy in the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *JOP*. 2006; 7: 150-156.
43. Cherukuri P, Glazer ES, Curley SA. Targeted hyperthermia using metal nanoparticles. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010; 62: 339-345.
44. Hodul PJ, Strosberg JR, Kvols LK. Aggressive surgical resection in the management of pancreatic neuroendocrine tumors: when is it indicated? *Cancer Control*. 2008; 15: 314-321.
45. Hoti E, Adam R. Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers. *Transpl Int*. 2008; 21: 1107-1117.
46. Kvols LK, Martin JK, Marsh HM, Moertel CG. Rapid reversal of carcinoid crisis with a somatostatin analogue. *N Engl J Med*. 1985; 313: 1229-1230.

47. 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.
48. O'Toole D, Ducreux M, Bommelaer G, et al. Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance. *Cancer* 2000; 88: 770-776.
49. Kvols LK, Woltering EA. Role of somatostatin analogs in the clinical management of non-neuroendocrine solid tumors. *Anticancer Drugs.* 2006; 17: 601-608.
50. Kolby L, Persson G, Franzen S, Ahren B. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br J Surg.* 2003; 90: 687-693.
51. Anthony LB, Winn SD, Krozely MG, et al: Relationship of octreotide dose to its efficacy and toxicity in carcinoid syndrome (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1991; 10: 387.
52. Wynick D, Bloom SR: Clinical review: The use of the long-acting somatostatin analog octreotide in the treatment of gut neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73: 1-3.
53. Dunne MJ, Elton R, Fletcher T, et al: Sandostatin and gastroenteropancreatic endocrine tumors-therapeutic characteristics, in O'Dorisio TM (ed): *Somatostatin in the Treatment of GEP Endocrine Tumors.* Berlin, Springer Verlag, 1989: 93-113.

54. Ruzniewski P, Malka D. Hepatic Arterial Chemoembolization in the Management of Advanced Digestive Endocrine Tumors. *Digestion* 2000; 62: 79-83.
55. Ruzniewski P. Interventional radiology: less invasive or less effective? In: Modlin I, Oberg K, eds. *A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment*. No. 1. Hanover, Germany: Felsenstein CCCP; 2007.
56. Ruzniewski P, Rougier P, Roche A, et al. Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of endocrine tumors. A prospective phase II study in 24 patients. *Cancer*. 1993; 71: 2624-2630.
57. Lien WM, Ackerman NB. The blood supply of experimental liver metastases II: a microcirculatory study of the normal and tumor vessels of the liver with the use of perfused silicone rubber. *Surgery*. 1970; 68: 334-340.
58. Kennedy AS, Murthy R, Van Echo DA. Preliminary results of outpatient hepatic artery brachytherapy for colorectal hepatic metastases. *Eur J Cancer*. 2001; 37: 289.
59. Dawson LA, Normolle D, Balter JM, McGinn CJ, Lawrence TS, Ten Haken RK. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 53: 810–821.
60. Campbell AM, Bailey IH, Burton MA. Analysis of the distribution of intra-arterial microspheres in human liver following hepatic yttrium-90 microsphere therapy. *Phys Med Biol*. 2000; 45: 1023–1033.

61. Salem R, Lewandowski R, Roberts C, et al. Use of yttrium-90 glass microspheres (TheraSphere) for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma in patients with portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2004; 15: 335–345.
62. Kennedy A, Nag S, Salem R, et al: Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: A consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 68: 13-23.
63. Salem R, Lewandowski RJ, Atassi B: Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of yttrium-90 microspheres: Safety, tumor response and survival. *J Vascular interventional Radiology.* 2005; 16: 1627-1639.
64. Moroz P, Anderson JE, Van Hazel G: Effect of selective internal radiation therapy and hepatic arterial chemotherapy on normal liver volume and spleen volume. *J Surg Oncol.* 2001; 78: 248-252.
65. Fajardo LF, Berthrong M, Anderson RE (2001) Liver. In: *Radiation Pathology*, 1st edition. Oxford University Press, New York, 2001: 249-257.
66. Gulec SA, Mesoloras G, Stabin M. Dosimetric techniques in yttrium-90 microspheres therapy of liver cancer: the MIRD equations for dose calculations. *J Nuclear Medicine.* 2006; 47: 1209-1211.
67. Leung TW, Lau WY, Ho SK, et al. Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial 90yttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 33: 919–924.

68. Sirtex Medical Limited. Sirtex medical training manual, training program physicians and institutions. Australia. Accessed October 16, 2007.
69. Murthy R, Nunez R, Szklaruk J: Yttrium-90 microsphere therapy for hepatic malignancy: Devices, indications, technical considerations, and potential complications. *Radiographics*. 2005; 25(suppl 1): 41-55.
70. Marn C, Andrews J, Francis I, Hollett M, Walker S, Ensminger W. Hepatic parenchymal changes after intraarterial Y-90 therapy: CT findings. *Radiology* 1993; 187: 125–128.
71. Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J. RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment. *Eur J Cancer*. 2006; 42: 1031-1039.
72. Wong CY, Salem R, Raman S, Gates VL, Dworkin HJ. Evaluating Y-90 glass microsphere treatment response of unresectable colorectal liver metastases by FDG-PET: a comparison with CT or MRI. *Eur J Nuclear Medicine Mol imaging*. 2002; 29: 815-820.
73. Geworski L, Knoop BO, de Cabrejas ML, Knapp WH, Munz DL. Recovery correction for quantitation in emission tomography: a feasibility study. *Eur J Nuclear Medicine*. 2000; 27: 161-169.
74. Young JY, Rhee TK, Atassi B: Radiation dose limits and liver toxicities resulting from multiple yttrium-90 radioembolization treatments for HCC. *J Vascular Interventional Radiology*. 2007; 18: 1375-1382.
75. Kennedy AS, Nutting C, Jacobs T: A first report of radioembolization for hepatic metastases from ocular melanoma. *Cancer Invest*. 2009; 27: 682-690.

76. Senzolo M, Germani G, Cholongitas E: Venous occlusive disease: Update of clinical management. *World J Gastroenterology*. 2007; 13: 3918-3924.
77. Atassi B, Bangash AK, Lewansdowski RJ: Biliary sequelae following radioembolization with Y-90 microspheres. *J Vascular Interventional Radiology*. 2008; 19: 691-697.
78. Szyszko T, Al-Nahhas A, Tait P: Management and prevention of adverse effects related to treatment of liver tumors with Y90 microspheres. *Nuclear Medicine Commun*. 2007; 28: 21-24.
79. Carretero C, Munoz-Navas M, Betes M: Gastrointestinal injury after radioembolization of hepatic tumors. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 1216-1220.
80. Leung TW, Lau WY, Ho SK: Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial Y90 microspheres for inoperable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 33: 919-924.
81. Benevento A, Boni L, Frediani L: Result of liver resection as treatment for metastases from noncolorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2000; 74: 24-29.
82. Eriksson B, Orlefors H, Oberg K, Sundin A, Bergstrom M, Langstrom B. Developments in PET for the detection of endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005; 19: 311-324.
83. Akerstrom G, Hellman P, Hessman O, Osmak L. Management of midgut carcinoids. *J Surg Oncol*. 2005; 89(3): 161-169.

84. Godwin JD: Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases. *Cancer*. 1975, 36: 560-569.
85. Oberg K. Neuroendocrine Gastrointestinal tumors. A condensed overview of diagnosis and treatment. *Ann Oncol*. 1999; 10(suppl 2): 3-8.
86. Kvols LK, Turaga KK, Strosberg J, Choi J. Role of interventional radiology in the treatment of patients with neuroendocrine metastases in the liver. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009; 7: 765-772.
87. Sheen AJ, Poston GJ, Sherlock DJ. Cryotherapeutic ablation of liver tumours. *Br J Surg*. 2002; 89: 1396-1401.
88. C. J. Auernhammer and B. Göke. Therapeutic strategies for advanced neuroendocrine carcinomas of jejunum/ileum and pancreatic origin. *Gut*. 2011; 60 (7) : 1009-1021.
89. Boudreaux JP, Putty B, Frey DJ. Surgical treatment of advanced-stage carcinoid tumors: lessons learned. *Ann Surg*. 2005; 241: 839-845.
90. D. C. Madoff, S. Gupta, K. Ahrar, R. Murthy, J. C. Yao. Update on the management of neuroendocrine hepatic metastases. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2006; 17: 1235-1250.
91. S. C. Mayo, M. C. de Jong, M. Bloomston et al. Surgery versus intra-arterial therapy for neuroendocrine liver metastasis: a multicenter international analysis. *Annals of Surgical Oncology*. In press.
92. Gupta S, Johnson MM, Murthy R. et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. *Cancer*. 2005; 104: 1590-1602.

93. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-Microspheres: early results in 148 patients. *American Journal of Clinical Oncology*. 2008; 31(3): 271-279.
94. Cao CQ, Yan TD, Bester L, Liauw W, Morris L. Radioembolization with yttrium microspheres for neuroendocrine tumour liver metastases. *British Journal of Surgery*. 2010; 97: 537-543.
95. Paprottka PM, Hoffmann RT, Haug A et al. Radioembolization of symptomatic, unresectable neuroendocrine hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2012; 35(2): 334-342.
96. King J, Quinn R, Glenn DM et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer*. 2008; 113: 921-929.
97. McStay MK, Maudgil D, Williams M, Tibballs JM, Watkinson AF, Caplin ME, Buscombe JR. Large-volume liver metastases from neuroendocrine tumors: hepatic intraarterial 90Y-DOTA-lanreotide as effective palliative therapy. *Radiology*. 2005; 237(2): 718-726.
98. Kalinowski M, Dressler M, König A, El-Sheik M, Rinke A, Höffken H, Gress TM, Arnold R, Klose KJ, Wagner HJ. Selective internal radiotherapy with Yttrium-90 microspheres for hepatic metastatic neuroendocrine tumors: a prospective single center study. *Digestion*. 2009; 79(3): 137-42.

