



OLGU SUNUMU

CASE REPORT

CBU-SBED, 2020, 7(4): 576-579

Nadir Karaciğer Metastazı Bulunan Nöroendokrin Tümör Olgusu

A Rare Case of Neuroendocrine Tumor with Liver Metastasis

Tahir Buran¹, Elmas Kasap¹, Gamze Göksel Öztürk³, Burcu Almacan İnce²

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

²Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

³Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

e- mail: tahir.buran@hotmail.com, elmaskasap@yahoo.com, gamzegoksel@hotmail.com,

burcu_almazcon@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-8077-2582

ORCID: 0000-0002-4335-1156

ORCID: 0000-0002-7991-0036

ORCID: 0000-0002-8596-5738

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Burcu Almacan İnce

Gönderim Tarihi / Received: 25.06.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 24.09.2020

DOI: 10.34087/cbusbed.757640

Öz

Nöroendokrin tümörler, nöroendokrin sistem hücrelerinden köken alan heterojen bir neoplazm grubundan oluşmaktadır. Bu olgu sunumunda diffüz karaciğer metastazı ile seyreden non-fonksiyone bir nöroendokrin tümör olgusu tartışılmıştır. Kliniğimize karın ağrısı ve karında şişlik şikayetleri ile başvuran 61 yaşındaki erkek hastanın yapılan radyolojik ve nükleer tıp incelemelerinde karaciğerde diffüz metastazla uyumlu çok sayıda hipodens kitle lezyonları saptandı. Yapılan karaciğer biyopsisi, hepatik nöroendokrin tümör metastazı ile uyumlu bulundu. Diffüz karaciğer tutulumu birlikte hastanın yaşının ileri olması nedeni ile cerrahi rezeksiyon düşünülmüdü. Hastaya uzun etkili somatostatin analogu başlandı. Takiplerde hastanın semptomları geriledi. Sonuç olarak nadir görülen nöroendokrin tümörleri yavaş seyri için yakın zamana kadar asemptomatik seyretmesine karşın, yaygın karaciğer metastazıyla birlikte non-fonksiyone olarak karşımıza çıkabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hepatik metastaz, Karaciğer, Nöroendokrin Tümör

Abstract

Neuroendocrine tumors arise from neuroendocrine system cells, and constitute a heterogeneous group of neoplasms. In this case report, a case of non-functional neuroendocrine tumor presented with diffuse liver metastases is discussed. Radiological and nuclear medicine examinations of a 61-year-old male patient admitted to our clinic with complaints of abdominal pain and abdominal swelling revealed multiple hypodense mass lesions consistent with diffuse metastasis in the liver. Liver biopsy showed neuroendocrine tumor in hepatic metastases. Surgical resection as a treatment option was not applicable because of her advanced age and diffuse liver metastases. Long-acting somatostatin analogue was prescribed for the patient. In the follow-up, despite reduction in the patient's symptoms. In conclusion, it should be kept in mind that although neuroendocrine tumors, which are rare, have been asymptomatic until recently, despite their slow course, they may present as non-functional with extensive liver metastasis.

Key words: Hepatic metastases, Liver, Neuroendocrine tumor

1. Giriş

Endokrin sistem, endokrin bezlerle birlikte, sindirim ve solunum yollarında yer alan endokrin hücreler gibi, ekzokrin hücreler arasına yayılmış glandüler doku ve hücreleri de içermektedir [1]. Endokrin sistem, sinir sistemi ile bir dizi sinir antijen ve elemanları paylaşması

nedeni ile bu sistemden köken alan tümörler nöroendokrin tümörler olarak adlandırılmıştır [2]. Nöroendokrin tümörler, amin ve peptid üreten nöroendokrin sistem hücrelerinden köken alan, heterojen bir neoplazm grubundan oluşmaktadır [3]. Nöroendokrin tümörler oldukça nadir görülen ve yavaş

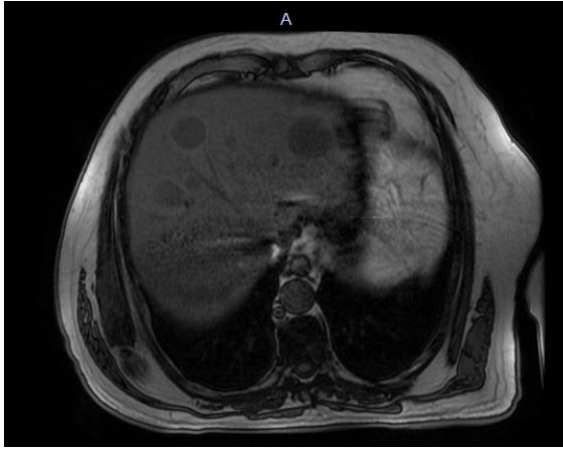
büyüyen tümörlerdir. İleri yaşta ve bayanlarda daha sık görülmektedir. İnsidansı 2/100.000 olup tüm malignansilerin yaklaşık %0.5'ini oluşturmaktadır [4]. Kadınlarda üreme çağıında nöroendokrin tümör görülme sıklığı erkeklerden biraz daha fazladır. Yaşla birlikte her iki cinsiyette de görülme sıklıkları artar. Bu tümörler karakteristik olarak histolojik endokrin doku belirteçleri olan intraselüler kromogranin A, sinaptofizin ve nöron spesifik enolaz içerirler [3]. Nöropeptid ve biyojenik amin salgılamalarına göre fonksiyonel ve fonksiyonel olmayan nöroendokrin tümörler şeklinde kategorize edilebilirler. Nöroendokrin tümörler yaklaşık %85 oranında gastrointestinal sistem ve pankreastan köken alır [5]. Bu tümörlerin büyük çoğunluğunu karsinoid tümörler oluşturmaktadır. Yerleşim yeri olarak en sık kolon-rektum ve ince barsakta bulunur, bunu appendiks vermiformis takip eder. Nöroendokrin tümörler %40-80 oranında tanı anında metastatik olabilirler. En sık metastaz yaptıkları yerler karaciğer, kemik ve akciğerdir [6]. Metastatik karaciğer tümörlerinin yaklaşık %10'nunu oluştururlar [7]. Bu olgu sunumunda diffüz karaciğer metastazı ile seyreden non-fonksiyone bir nöroendokrin tümör olgusu tartışılmıştır.

2. Olgu Sunumu

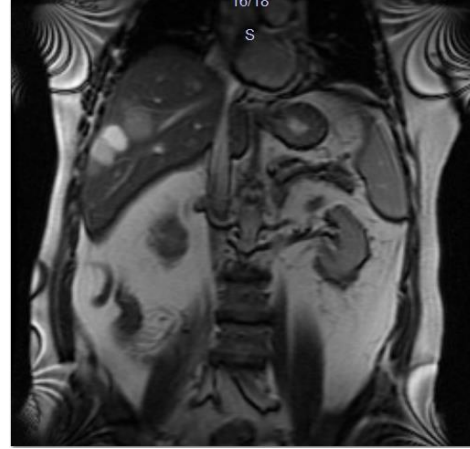
Karın ağrısı, karında şişlik, kaşıntı şikayetleri ile kliniğimize başvuran 61 yaşındaki erkek hastanın bu

yakınmaları yaklaşık 1 yıldır mevcut olup ayrıca son bir yılda 20 kg kilo kaybı olduğunu bildirmiştir. Hasta karın ağrısının daha çok karın sağ üst ve orta kısmına lokalize, arada sırta vuran tarzda olduğu ifade etmiştir. Fizik muayenede hastanın genel durumu orta, kan basıncı 100/70 mmHg, nabız 88/dak, ateşi 36,5 °C ve solunum sayısı dakikada 16 idi. Karaciğer orta hatta kot yayından itibaren 4 cm olarak palpe ediliyordu. Laboratuvar incelemelerinde bakılan hematolojik, biyokimyasal, serolojik, immunolojik ve hormonal parametrelerde anlamlı bir özellik saptanmadı (Tablo 1 ve 2). Hepatit B ve C enfeksiyonuna ait viral serolojik belirteçler negatifti. Yapılan batın-pelvik ultrasonografisinde karaciğer boyutunun arttığı (175 mm), parankim ekosu grade 2-3 hepatosteatoz uyumlu, en büyüğü sol sobta 43 x 38 mm boyutlarında izoekoik periferik hipoekoik çok sayıda solid lezyon izlendi. Dinamik Manyetik Rezonans görüntülemesinde karaciğerde tüm segmentlerde 1-4 cm boyutunda T1 hipointens T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens belirgin kontrast tutulum göstermeyen hipovasküler metastatik kitleler saptandı. Segment 6-7 de lokalize yaklaşık 3 cm boyutunda hemoroji içermekte olup; mezenter yağlı doku içerisinde orta hattın sağında yaklaşık 5-6 cm lik düzensiz konturlu çevre yağlı dokuya uzanım gösteren ve barsak anslarının serozası ile ilişkili olduğu görülen solid kitlesel lezyon izlendi (Şekil 1 ve Şekil 2).

ŞEKİL-1



ŞEKİL-2



Şekil 1-2. Dinamik Manyetik Rezonans görüntülemesinde karaciğerde saptanan solid kitlesel lezyonlar

Toraksa yönelik bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları normal sınırlarda değerlendirildi. Primer odağı net olarak saptanamayan hastanın metastatik karaciğer lezyonlarından yapılan karaciğer biyopsisi'' nöroendokrin morfolojili tümör infiltrasyonu'' ile uyumlu bulundu (Derece II NET). İmmünohistokimyasal boyamada kromogranin, sinaptofizin pozitif ve Ki- 67 %15-18 saptandı. Ancak primer/metastatik ayrımı patolojik olarak konulamadı. Bilgisayarlı Tomografi görüntüsünde kesitler dahilindeki ince bağırsak ansları ve kolon segmentleri normal duvar kalınlığı göstermekle birlikte, yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopik incelemede antral gastrit bulguları saptandı. Kolonoskopik inceleme hemoroid dışında patolojik

bulgu saptanmadı. Primer odak ve evreleme açısından hastaya Ga-68 DOTATATE ile PET/BT görüntülemesi yapıldı. Batın içerisinde ve ileum lokalizasyonunda somatostatin reseptör pozitifliği gösteren lezyonlar, multipl karaciğer metastazları ile uyumlu geldi. Tümöre ait herhangi bir hormon, nöropeptid veya biyojenik amin tespit edilemedi. Kardiovasküler sistem muayenesi normaldi. Hastada yüzde ve göğüs üst bölümünde kızarma (flushing), sulu ishal, bronkospazm, öyküsü bulunmuyordu.

Karaciğer biyopsisinde tümörün metastatik nöroendokrin morfoloji ile uyumlu olması, sinaptofizin ve kromogranin boyamalarının da pozitif olması Ga-68 DOTATATE ve PET/BT görüntülemesinde

nöroendokrin tümör ile uyumlu gelen hastaya metastatik non-fonksiyone nöroendokrin tümör tanısı konuldu. Hastaya uzun etkili somatostatin analogu başlandı. Hastanın tedavisineyanıt alınması üzerine devam edilmektedir. 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.

Tablo 1 ve Tablo2. Hastanın laboratuvar incelemelerinde saptanan değerler

Başlangıç Değerleri - Tablo 1

Hemoglobin (g/dL) (12,3-15,3)	13
Lökosit (K/UL) (4,6-10,2 bin)	8000
MCV (fl) (80-97)	78
Platelet (K/UL) (142-424 bin)	230000
PTZ (sn) (9,5-14)	13.2
C reaktif protein (mg/L) (0-8)	19
Sedimentasyon (mm) (8-15)	5
Üre (mg/dL) (10-45)	35
Kreatinin (mg/dL) (0,5-1,4)	0.9
Glukoz (mg/dL) (70-115)	99
Na (mmol/L) (136-145)	144
K (mmol/L) (3,5-5,1)	4,7
Ca (mg/dL) (8,4-10,2)	8,8
Fosfor (mg/dL) (2,7-4,5)	5.3
Cl (mmol/L) (98-109)	107
Total bilirubin (mg/dL) (0,2-1)	0,5
AST (U/L) (10-40)	19
ALT (U/L) (10-35)	31
ALP (U/L) (38-174)	97
GGT (U/L) (0-50)	32
LDH (U/L) (124-243)	167
Albumin (g/dL) (3,5-5)	3.1

3. Tartışma

Ender olarak görülen nöroendokrin tümörler, ilk olarak karaciğere metastazla hastaneye başvurabilirler [8]. Çoğu vakada multiloküler ve bilober tutulumu rağmen tümör yavaş büyür [8,9]. Metastatik nöroendokrin tümörler uzun süre karaciğere sınırlı kalabilmektedir [10]. Fonksiyone nöroendokrin tümörler, salınan çeşitli hormonlara veya aktif tümör ürünlerine bağlı semptomlar oluşturmaktadır [3]. Bununla beraber çoğu hastada karaciğer metastazına rağmen tümör fonksiyonel olmayabilir [11]. Nöroendokrin tümörlerde tümör yükü ve dolaşımdaki kromogranin A düzeyi arasında bir korelasyon vardır [12]. Kromogranin A'nın en yararlı olduğu tümörler non-fonksiyonel tümörlerdir. Non-fonksiyone tümörlerde, nöroendokrin hücrelerde bulunan bir protein olan kromogranin A'nın %60–80 hastada serumda artmış olması tanı ve tedavi sonrası takip sürecinde oldukça faydalıdır [13]. Hastamızda yüksek düzeyde görülmüş olup takip edilecektir. Fonksiyone olmayan nöroendokrin tümörler yaptıkları metastazlara ve kitle etkisine bağlı semptomlar oluşturmaktadır [14]. Buna bağlı olarak, bu hastalarda karın ağrısı, karında

Özel Testler- Tablo2

C-peptid: 5.3 ng/ml (1.1-4)
Paratiroid hormon: 25 pg/ml (15-65)
Kalsitonin: 2 pg/ml (2-5)
Büyüme hormonu: 0.9 ng/ml (0.06-5)
Kortizol: 12 ng/dL (6-19)
ACTH: 39.1 pg/mL (5-60)
24 saatlik idrarda homovalinik asit: 3 mg/24h (2-6,9)
5-hidroksi indol asetik asit: 6 mg/24h (2-9)
Metanefrin: 37 ug/24h (74-297)
Normetanefrin: 99 ug/24h (105-354)
Vanilmandelik asit: 1,1 mg/24h (1,4-6,6)
Kromogranin A: 318 ng/ml (<94)
TSH: 3 uIU/mL (0,27-4,2)
FT3: 3,26 ng/dL (2,3- 4,2)
FT4: 1,37 ng/dL (0,89-1,76)
CA-15-3: 20 U/ml (< 25)
AFP : 1,6 ng/ml (0-8)
CA-19-9: 1,23 U/ml (< 40)
CEA: 0,8 ng/ml (< 4,3)

şişlik, kilo kaybı, sarılık, bulantı ve kusma gibi şikayetlere yol açabilirler [15]. Bizim olgumuzda tümöre bağlı hormon artışı veya tümör ürünlerine bağlı klinik semptomlar yoktu. Vakamızda sadece yaygın karaciğer metastazlarına bağlı karın ağrısı ve karın şişliği şikayetleri mevcuttu. Tanısal görüntüleme yöntemleri

olarak ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, endoskopi ve endoskopik ultrasonografi kullanılabilir. Ayrıca somatostatin reseptör sintigrafisi, PET-BT ve metaiyodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafisi de tanıda kullanılabilir. Nöroendokrin tümörlerin karaciğere soliter veya tek lob metastazlarında, sistemik hastalıklarına ait radyolojik bulgu yoksa cerrahi rezeksiyon yapılabilir [5]. 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. Ayrıca tedavide radyofarmasötik ajanlardan Yttrium (90) ve İndium (111) işaretli oktreotid'te kullanılabilir [16,17,19]. Tedavide Lutesyum-177 (Lu-177) DOTATATE'de kullanılmaktadır. Lu 177 ileri orta bağırsak nöroendokrin tümörü olan hastalarda yüksek doz oktreotid LAR önemli ölçüde daha yüksek bir yanıt oranı ile sonuçlanmıştır [18,19]. Olgumuz, karaciğere yaygın metastazları olan ileri yaşta bir hasta olması nedeni ile cerrahi rezeksiyon düşünülmüdü. Hastaya uzun etkili somatostatin analogu başlandı ve tedavisine devam edilmektedir.

4. Sonuç

Sonuç olarak nadir görülen nöroendokrin tümörlerin alışageldiği yavaş seyrinin aksine tümüyle yakın zamana kadar asemptomatik seyretmesine karşın, yaygın karaciğer metastazıyla birlikte non-fonksiyone olarak kliniğimize başvurabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Referanslar

1. Solcia, E, Kloppel, G, Sobin, L.H, Histological typing of endocrine tumours, Second edition WHO Heidelberg:Springer-Verlag, 2000, 38-74.
2. Rindi, G, Villanacci, V, Ubiali, A, Biological and molecular aspects of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, *Digestion*, 2000, 62, 19-26.
3. Adam, M, Douglas, G.A, *Neuroendocrine Tumors: Review and Clinical Update*, 2007, 51, 12-20.
4. Taal, B.G, Visser, O, Epidemiology of neuroendocrine tumours, *Neuroendocrinology*, 2004, 80, 3-7.
5. Sutcliffe, R, Maguire, D, Ramage, J et al, Management of neuroendocri liver metastases, *American Journal of Surgery*, 2004, 187, 39-46.
6. Mazzaferro, V, Pulvirenti, A, Coppa, J, Neuroendocrine tumor metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation, *Hepatology*, 2007, 47, 460-466.
7. Benevento, A, Boni, L, Frediani, L, et al, Result of liver resection as treatment for metastases from noncolorectal cancer, *Journal of Surgical Oncology*, 2000, 74, 24-29.
8. Blonski, W.C, Reddy, K.R, Shaked, A et al, Liver transplantation for metastatic neuroendocrine: A case report and review of the literature, *World Journal of Gastroenterology*, 2005, 11, 7676-7683.
9. Frilling, A, Rogiers, X, Malago, M et al, Liver transplantation in patients with liver metastases of neuroendocrine tumors, *Transplantation Proceedings*, 1998, 30, 3298-3300.
10. Ahlman, H, Friman, S, Cahlin, C et al, Liver transplantation for treatment of metastatic neuroendocrine tumors, *Annals N.Y Academy Science*, 2004, 1014, 265-269.
11. Sarmiento, J.M, Que, F.G, Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors, *Surgical Oncology of Clinics of North America*, 2003, 12, 231-242.
12. Nobels FRE, Kwekkeboom DJ, Bouillon R, et al. Chromogranin A: its clinical value as marker of neuroendocrine tumors. *European Journal of Clinical Investigation* 1998;28:431-438
13. Sekiya K, Ghatei MA, Salahuddin MJ, et al. Production of GAWK (Chromogranin-B 420-493)-like immunoreactivity by endocrine tumors and its possible diagnostic value. *Journal of Clinical Investigation* 1989;83:1834-1842
14. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, Y et al. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *Journal of American College Surgery*, 2000; 190:432-445.
15. Plöckinger, U, Wiedenmann, B. Diagnosis of non-functioning neuroendocrine gastro-enteropancreatic tumours. *Neuroendocrinology*, 2004, 80, 35-38.
16. Chatal, J.F, Le Bodic M.F, Kraeber-Bodere, F et al, Nuclear medicine applications for neuroendocrine tumors, *World Journal of Surgery*, 2000, 24, 1285-1289.
17. Olausson, M, Friman, S, Cahlin, C, et al, Indications and results of liver transplantation in patients with neuroendocrine tumors, *World Journal of Surgery*, 2002, 26, 998-1004.
18. Strosberg, J, El-Haddad, G, Wolin, E et al, Phase 3 trial of 177Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors, *New England Journal of Medicine*, 2017, 376, 125- 135.
19. Sanli, Y, Garg, I, Kandathil, A et al, Neuroendocrine Tumor Diagnosis and Management: ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT, *FOCUS ON: Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2018, 211, 267-277.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

