



# Nöroendokrin Tümör Tedavisinde Radyoembolizasyon

## Radioembolization in the Treatment of Neuroendocrine Tumors

© Zeynep Gözde Özkan

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

Metastatik hale geçtikten sonra oldukça agresif bir form kazanan nöroendokrin tümör (NET) tanılı hastalarda karaciğer metastazları sağkalımı belirlemektedir. Ancak genelde multifokal ve diffüz şekilde yayılım göstermeleri nedeniyle hepatic rezeksiyon pek çok hastada mümkün olmamaktadır. Bu aşamadan sonra seçilmesi gereken tedavi modalitesi hakkında halen kılavuzlarda görüş birliği bulunmamaktadır. Bu derlemede, radyoembolizasyonun karaciğer metastazlı NET tanılı hastalardaki kullanımı, var olan diğer lokal ve sistemik tedavi modaliteleri ile birlikte ele alınmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Nöroendokrin tümör, karaciğer metastazı, bland embolizasyon, kemoembolizasyon, radyoembolizasyon, peptid reseptör radyonüklid tedavisi

### Abstract

Presence of liver metastases in a neuroendocrine tumor (NET) patient determines survival. Although surgical resection is accepted as a curative treatment modality, the multifocal and disseminated nature of hepatic metastases in NET patients does not allow this modality to be used often. There is no consensus for the convenient choice of treatment for inoperable hepatic metastases in NET patients. In this review, usage of radioembolization in NET patients with hepatic metastases is discussed along with other local and systemic therapy modalities.

**Keywords:** Neuroendocrine tumor, hepatic metastases, bland embolization, chemoembolization, radioembolization, peptide receptor radionuclide therapy

### Giriş

Nöroendokrin tümörler (NET), ender görülen ve oldukça komplike klinik tablolar oluşturabilen heterojen bir grup tümördür. Gastrointestinal ve bronkopulmoner traktan gelişebilmekle birlikte yaklaşık %70'i gastroenteropankreatik (GEP) sistemden köken alır (1). İnsidansları 100.000 kişide 5,25 olarak bildirilmiştir (2).

NET'lerin, nöroamin ve peptidleri sentezleme, depolama ve sekrete edebilme özellikleri bulunur (3). Karsinoid sendrom denilen ve flushing, diyare, sağ kalp yetmezliği gibi bulgular içeren tablolara yol açabilen fonksiyone NET'ler olabileceği gibi, nonfonksiyone NET'ler de bulunabilir. Fonksiyone NET'lerin yol açtığı

linik tablo 25 yıldan daha uzun süredir somatostatin analoglarıyla (SSA) tedavi edilmektedir (4). Ancak hastalık progresyonunda hasta yönetimi daha karmaşık bir hal almakta ve alternatif tedavilerin seçiminin hem sağkalım hem de hayat kalitesi üzerinde önemli etkisi olmaktadır.

NET'ler her ne kadar yavaş büyüyen tümörler olsalar da başlangıç veya hastalık sürecinde metastaz saptanmasından sonra sağkalım yaklaşık olarak 3 yıl olarak bildirilmiştir (5). Karaciğer, metastatik hastalığın en sık görüldüğü organdır (6). NET'lerin karaciğer metastazlarında uygulanması gereken optimal tedavi belirli değildir. Günümüzde cerrahi rezeksiyon, radyofrekans ablasyon (RFA), kemoembolizasyon ve

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Zeynep Gözde Özkan, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: zgozdeozkan@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0360-358X

©Telif Hakkı 2019 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

radyoembolizasyon uygulanabilecek lokal tedaviler iken, sistemik tedavi seçenekleri arasında SSA, interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), sitotoksik kemoterapötikler, rapamisinin memeli hedefi (mTOR) inhibitörü ajanlar ve antianjiyojenik ilaçlar sayılabilir. Yüz sekiz tane, primer kitlenin rezeksiyonu sonrasında karaciğer metastazı gelişmiş olan GEP-NET hastasından oluşan bir çalışmada hepatik tümör sayısı, Ki-67 değerinin yüksekliği ve tedavi şeklinin sağkalım üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (7). Çalışmada karaciğer metastazları için hastaların 48 tanesine lokal tedaviler (kemoembolizasyon, RFA, metastazektomi), 15 tanesine sistemik tedaviler (IFN- $\alpha$ , SSA ve kemoterapi) ve 45 tanesine kombine tedavi (hem lokal hem sistemik tedavi) uygulanmış olup, medyan sağkalım lokal tedavi alan grupta 60 ay iken, sistemik tedavi grubunda 13 ay, kombine tedavi grubunda ise 27 ay olarak bildirilmiştir. Yazarlar tedavi sürecine lokal tedavilerin eklenmesinin sağkalım üzerine olumlu etki yaptığını ifade etmişlerdir.

Lokal tedavi seçenekleri arasında cerrahi rezeksiyon, karaciğere sınırlı metastatik hastalıkta en iyi sağkalıma yol açan tedavi modalitesi olarak kabul edilmektedir (8,9,10). Ancak genelde tümör sayısının fazlalığı nedeniyle her hastada cerrahi tedavi seçeneğini kullanmak mümkün olmamaktadır. Pankreatik NET grubunda karaciğer metastazlarının tedavisi ile ilgili 13 çalışmayı içeren bir meta-analizde, karaciğer metastazları cerrahi olarak rezeke edilen hasta grubunda sağkalım 84 ay olarak bildirilmişken, karaciğer metastazları diğer yöntemlerle tedavi edilmiş grupta bu süre 17 ay olarak ifade edilmiştir (11). Yazarlar hepatik rezeksiyonun semptom cevabını da daha iyi sağladığını vurgulamışlardır. Scott ve ark. hepatik rezeksiyonla %70 ve üzerinde yapılan sitoredüksiyonun anlamlı sağkalım avantajı (134 vs. 38 ay) sağladığını bildirmişlerdir (12). Touzios ve ark. ise karaciğerdeki tümör oranının %50'nin üzerinde olduğu durumda rezeksiyonun sağkalım avantajı sağlamadığını vurgulamışlardır (13). Hepatik rezeksiyon nadiren küratif bir tedavi yaklaşımı olup, R0 rezeksiyona rağmen hastaların %90'dan fazlasında nüks hastalık gelişmektedir (14,15). Ayrıca genelde metastatik lezyonların karaciğer içinde multifokal veya diffüz yayılım göstermeleri nedeniyle hastaların ancak %5-15'i rezeksiyon için uygundur (16).

RFA genelde sınırlı metastatik hastalıkta, tümör odakları 5 cm'den küçükse, cerrahiden kaçınmak veya desteklemek amacıyla yapılır (17). Bland embolizasyon veya kemoembolizasyon multifokal ve diffüz metastatik hastalık varlığında kullanılabilir lokal tedavi yöntemleridir. Son birkaç dekattır kullanılmakta olan radyoembolizasyon da benzer endikasyonlarla

karaciğer metastazlı NET hastalarında uygulanmaktadır. Radyoembolizasyon sonrasında, bland embolizasyon ve kemoembolizasyon işlemleri sonucunda görülen hepatik iskemi gelişmemesi nedeniyle özellikle akut ve subakut toksisiteler açısından diğer iki metottan daha üstün olarak değerlendirilmektedir (18).

Elf ve ark.'nın karaciğer metastazlı ince barsak kökenli 11 NET hastasını içeren ve bland embolizasyon ile radyoembolizasyonun tedavi etkinliğini karşılaştırdıkları prospektif, randomize çalışmalarında tedavinin 3. ayında yapılan kontrollerde polivinil alkol partikülleriyle yaptıkları bland embolizasyonun Solid Tümörlerde Değerlendirme Kriterleri'ne (RECIST) göre yapılan değerlendirmede reçine küreler ile yapılan radyoembolizasyona göre daha etkin tedavi kontrolü sağladığını göstermekle birlikte, 6. ay kontrolünde iki tedaviye verilen yanıt arasında anlamlı fark saptamadıklarını bildirmişlerdir (18). Bu durumu radyotoksik etkinin, iskemik etkiden daha geç görülmesi ile açıklamışlardır. Radyoembolizasyon ile tetiklenen immün aktivasyonun tedavi yanıtında etkili olduğunu gösteren başka tümör gruplarında yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (19). Chew ve ark., 41 tane hepatosellüler karsinom tanılı ve radyoembolizasyon ile tedavi edilmiş hastada Y-90 mikroküreler ile yapılan radyoembolizasyonun lokal immün yanıtı neden olduğunu ve bu yanıtın pek çok immün kaskadı (T, öldürücü hücreler ve doğal öldürücü hücreler aktivasyonu, antijen sunumu ve immün hücre motilitesi) aktive ederek erken ve geç dönemde görülebilecek sistemik yanıtlara da yol açabileceğini vurgulamışlardır (19). Bu durum Elf ve ark.'nın bulgularıyla uyumlu görünmekte olup, radyoembolizasyonun immünoterapötik ajanlarla birlikte kullanıldığında yüz güldürücü sonuçlar doğurabileceğini de düşündürmektedir (18). Radyoterapinin, immünoterapinin etkinliğini abskopal etki üzerinden kuvvetlendirebildiği ve bunun radyoembolizasyon için de geçerli olabileceğini gösteren literatürde bir kaç adet olgu sunumu bulunmaktadır (20,21). Radyoembolizasyonun bu yöndeki kullanım alanını kesinleştirmeye yönelik geniş hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bland embolizasyon, embolizan maddenin yanında kemoterapötik ajanların da kullanıldığı kemoembolizasyon ile karşılaştırıldığında, 2 yöntem arasında tedavi yanıtı ve sağkalım açısından anlamlı farklılık tespit edilememiştir (9,22,23). Yapılan çalışmalarda NET grubundaki karaciğer metastazlarında bland/kemoembolizasyon ile sağlanan hastalık kontrol oranı %11,1-100 (medyan: %50) ve sağkalım

9,3-80 ay (medyan: 36 ay) olarak bildirilmiştir (24,25,26). On bir tane bland/kemoembolizasyon ve 7 adet radyoembolizasyon yapılmış hastanın incelendiği sistematik derlemelerinde Jia ve ark., NET hastalarının karaciğer metastazlarında uygulanan radyoembolizasyonun 3. ayında bakılan hastalık kontrol etkinliğini ortalama %86 (%62,5-100) olarak belirlemiş, medyan sağkalımı ise 28 ay (14-70 ay) olarak bildirmişlerdir (27). Hasta grupları arasındaki fark göz önüne alındığında direkt karşılaştırma mümkün olmasa bile özellikle radyoembolizasyonun hastalık kontrolündeki etkinliği oldukça yüz güldürücü düzeydedir. Medyan sağkalım açısından bland/kemoembolizasyon grubundan daha başarısız gibi görünmekle birlikte, 11 makaledeki toplam 388 hastanın 77 tanesinde (%19,8) radyoembolizasyondan önce bland embolizasyon veya kemoembolizasyon yapılmış olduğu göz önüne alındığında, radyoembolizasyon ile sağlanan daha düşük sağkalımın bu agresif gidişli hastalar nedeniyle olduğu söylenebilir.

On bir tane bland/kemoembolizasyon ve 7 adet radyoembolizasyon yapılmış hastaların değerlendirildiği başka bir derlemede, semptomatik yanıt, görüntüleme bazlı tedavi yanıtı ve sağkalım açısından radyoembolizasyon ile bland/kemoembolizasyon arasında anlamlı bir fark bulunmamış olmakla birlikte özellikle medikal destek tedavi gerektiren yan etkiler bland/kemoembolizasyon grubunda çok daha yüksek oranda saptanmıştır (28). Radyoembolizasyon sonrasında sık görülen yan etkiler post-radyoembolizasyon sendromu olarak da adlandırılan karın ağrısı, bulantı/kusma ve yorgunluk olup, sıklığı %44,4 olarak bildirilmiştir (27). Genelde hastaneye yatış gerektirmeyen basit destek tedaviler ile bu semptomlar giderilebilmektedir. Radyoembolizasyon sonrası görülebilecek en ciddi komplikasyon hedef olmayan organlardaki radyasyon hasarı olup, radyoembolizasyon öncesi dönemde yapılan hepatic arter perfüzyon çalışmasındaki titiz değerlendirme sayesinde yapılacak doğru hasta seçimi ve profilaktik olarak aberran damarların embolizasyonu gibi önlemlerin alınması ile büyük oranda önlenilmektedir. Benzer tedavi etkinliği için tekrarlayan bland/kemoembolizasyon işlemi yapmak gerekirken, radyoembolizasyonun genelde tek sefer ile benzer sonuçlar sağlayabildiği de embolizasyon tedavileri arasında seçim yaparken akılda tutulması gereken bir durumdur (25).

Rhee ve ark., karaciğer metastazlı NET tanılı 20 hastaya Y-90 reçine mikroküre ve 22 hastaya Y-90 cam mikroküre uygulamış ve tedavi yanıtını RECIST

kriterleriyle değerlendirdiklerinde %50 ve %54 gibi birbirine çok yakın oranlar bulmuşlardır (29). Medyan sağkalımlar da reçine ve cam mikroküreler için sırasıyla 28 ay ve 22 ay olarak bildirilmiştir. Mevcut sonuçlar kesin yargıya varmak için çok yetersiz olsa da iki mikroküre yönteminin NET hasta grubunda anlamlı bir tedavi farklılığına yol açmadığını düşündürmektedir.

Karaciğer metastazlı NET grubunda embolizasyon tedavisinin seçimi konusunda henüz bir fikir birliği sağlanamamıştır. Bu konuda devam eden prospektif randomize çalışmalar (Randomized Embolization Trial in Neuroendocrine Tumors, ClinicalTrials.gov NCT02724540) sonuçlandığında daha kesin ifadeler kullanmak mümkün olacaktır (30). Kılavuzlarda NET sebebiyle takip edilen hastalarda SSA tedavisi ile karsinoid semptomların suboptimal kontrolü sağlandığında karaciğere yönelik embolizasyon tedavileri ek tedavi olarak önerildiği gibi, everolimus ya da peptid reseptör radyonüklid tedavi (PRRT) gibi sistemik tedaviler de kombinasyon olarak önerilmektedir (31). Bir mTOR inhibitörü olan everolimusun metastatik NET hastaları için gelecek vaat eden bir anti-tümör ajanı olduğu farklı randomize faz 3 çalışmalarda (RADIANT 2-4) kanıtlanmıştır (32,33,34). SSA'larıyla kombinasyonunun yanında bu 2 ilaç grubunun radyoembolizasyon ile kombinasyonunun da güvenle kullanılabileceğini gösteren bir faz 1 çalışmada progresyonsuz sağkalım 18,6 ay iken, total sağkalım 46,3 ay olarak bildirilmiştir (35).

PRRT, tümörde eksprese edilen somatostatin reseptörleri yoluyla hedefe uygulanan sistemik bir radyonüklid tedavi yöntemidir. Bir randomize, faz 3 çalışma olan NETTER-1'de midgut NET hastalarında güvenliği ve etkinliği kanıtlanmıştır (36). PRRT'nin kemoterapi veya hedefe yönelik ajanlarla yapılan kombinasyon tedavilerine ilişkin sonuçlar da literatürde yer almaya başlamıştır. Yordanova ve ark., PRRT veya kemoterapi alırken progresse olmuş 15 adet grade 2/3 NET hastasında PRRT ve temozolomid (n=3) ile PRRT, temozolomid ve kapesitabin (n=12) kombinasyonunun etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında medyan progresyonsuz sağkalımı 7,1 ay, medyan total sağkalımı ise 25,3 ay olarak belirtmiş olup, hasta grubunun büyük çoğunluğunda ciddi bir yan etki olmadığı da bildirilmiştir (37). PRRT'nin everolimus ile kombinasyonunun incelendiği bir faz 1 çalışma olan NETTLE'da da düşük gradlı NET hastalarının tedavisinde ümit vaat eden bir protokol olduğu bildirilmiştir (38).

Radyoembolizasyon ve PRRT kombinasyonu da tedaviye dirençli, karaciğer metastazlı NET tanılı hasta

grubunda başvurulabilecek alternatif bir yöntemdir. Hamiditabar ve ark., en az 1 kür Lu-177 DOTATATE ile yapılan PRRT uygulanmış 143 hastayı incelediklerinde bunlardan 51 tanesine daha önce hepatik embolizasyon (30 hastada bland/kemoembolizasyon, 10 hastada radyoembolizasyon, 11 hastada hem bland/kemoembolizasyon, hem radyoembolizasyon) yapıldığını ve hastalarda embolizasyon sayısı veya embolizasyon ile PRRT'nin ilk kürü arasında geçen süre ne olursa olsun, bu hasta grubunda klinik veya istatistiksel anlamlılığı olan herhangi bir toksisite saptanmadığını vurgulamışlardır (39). Bu çalışmada bland/kemoembolizasyon ve PRRT arasında geçen ortalama süre 32,4 (4,2-134,8) ay, radyoembolizasyon ve PRRT arasında geçen ortalama süre ise 30,5 (4,8-93,6) ay olarak bildirilmiş olup, yazarlar hepatik embolizasyon sonrası PRRT'ye başlamadan önce 4-6 ay beklenmesinin uygun olacağını vurgulamışlardır. Tedavi etkinlikleri incelendiğinde daha önce hepatik embolizasyon yapılmış ve yapılmamış grupta tedaviler sonrası saptanan stabil hastalık, parsiyel yanıt ve progrese hastalık oranları sırasıyla %59,5 ve %43,5, %17 ve %17, %23,4 ve %38,8'dir. Genel olarak hepatik embolizasyon almış grupta PRRT'den fayda görme oranı %76,5 olarak saptanmışken, bu oran embolizasyon yapılmamış grupta %61,1 olarak bildirilmiştir. Literatürde PRRT'den sonra progrese olmuş karaciğer metastazlarına yönelik yapılmış radyoembolizasyon tedavileri ile de ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Ezziddin ve ark., 23 hastada PRRT sonrasında kurtarma tedavisi olarak uygulanan radyoembolizasyon sebebiyle hastaların hiçbirinde ciddi toksisite gelişmediğini belirtmiş ve medyan sağkalımı radyoembolizasyon işleminden itibaren 29 ay, PRRT'nin ilk küründen itibaren ise 54 ay olarak bildirmişlerdir (40). Yirmi hastalık, yaklaşık yarısında önce radyoembolizasyon ardından PRRT yapılmış, kalan yarısında ise önce PRRT, ardından radyoembolizasyon uygulanmış hastaların incelendiği bir başka çalışmada da grad 3 veya 4 nefrotoksisite, hepatotoksisite ve hematotoksisite olmadığı bildirilmiştir (41). Barbier ve ark., da karaciğer metastazları takipte progrese olmuş 40 NET tanılı hastaya yapılan 54 radyoembolizasyon tedavisini içeren çalışmalarında 18 hastanın (%45) daha önce PRRT almış olduğunu vurgulamış ve bu grupta hepatik fonksiyonlarda herhangi bir bozulmanın görülmediğini bildirmişlerdir (42). PRRT sonrası hepatik progresyon görülen hastalarda radyoembolizasyonun güvenle uygulanabileceğini bildirmekle birlikte karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olan veya hepatik

tümör yükü çok olan hastalarda radyoembolizasyonda uygulanacak dozlarda azalmaya gidilmesinin gerekli olabileceğini de vurgulamışlardır.

Altmış dokuz GEP-NET hastasını içeren ve bu gruptan 12 tanesine daha önce kemoembolizasyon yapılmış olan hastalardan oluşmuş bir çalışmada PRRT sonrası progresyonsuz sağkalım analizi yapılmış ve PRRT öncesi yapılmış kemoembolizasyonun erken hastalık progresyonu için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (43). Kemoembolizasyon yapılmış ve yapılmamış gruptaki progresyonsuz sağkalımlar ise 13 ay ve 31 ay ( $p=0,002$ ) olarak bildirilmiştir. Daha önce kemoembolizasyon yapılmış 12 hastadan 9'unda (%75) PRRT'den sonraki 6 ay içinde, daha önce kemoembolizasyon yapılmış bölgelerde progresyon olduğu tespit edildiği ifade edilmiştir. Bu sebeple çalışmanın sonucunda PRRT öncesi karaciğerdeki tümör yükünü azaltmaya yönelik olarak kemoembolizasyon yapılması önerilmemiştir. Bu durum, bland/kemoembolizasyonun prensibinde var olan total hepatik arter oklüzyonu ve bunu takiben tümör hücrelerinde hipoksi yaratılması ile ilişkilendirilebilir (39). Çünkü kanser hücreleri hipoksik ortamda uygulanan radyoterapi veya kemoterapiye rezistans gösterebilmektedirler (44). Bu açıdan radyoembolizasyon işlemi esnasında hepatik arterde total oklüzyona sebep olunmaması hem böyle bir hipoksik ortamın oluşmasına sebep olmamakta, hem de hepatik arter kanalının açık olması sebebiyle ilerleyen dönemlerde yapılabilecek yeni tedavilere de engel olmamaktadır. Ancak bu hasta grubunda seçilmesi gereken embolizasyon yöntemi ile ilişkili olarak kılavuzlarda hala net bilgiler yer almamakta olup, randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Metastatik NET hastalarında kullanılabilecek diğer tedaviler arasında antianjiyojenik ilaçlar gelmektedir. Bu durumun sebebi NET'lerin hipervaskülerize tümörler olmalarıdır. Bir tirozin kinaz analogu olan sunitinibin çift kör, placebo kontrollü bir faz 3 çalışmada progrese pankreatik NET hastalarında istatistiksel olarak anlamlı progresyonsuz sağkalım artışı (5,6 ay) sağladığı saptanmıştır (45). Bir multikinaz inhibitörü olan pazopanib ve bir vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörü olan aksitinibin anti-tümör etkileri de bu hasta grubunda araştırılmış, VEGF-A2'ye karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikor olan bevacizumab da özellikle bu hasta grubunda oktreotid ve/veya everolimus ile kombine olarak kullanılmıştır (46). IFN- $\alpha$ 'nın da bu hasta grubunda karsinoid sendrom ile ilişkili semptomları %5-10 hastada azalttığı bildirilmiştir (47) olmakla birlikte Kuzey Amerika Nöroendokrin Tümör

Birliği Konsensus Kılavuzu'nda IFN- $\alpha$ 'nın toksisite ve yan etki profili göz önüne alındığında ancak başka tedavi seçeneği bulunmadığı durumda kullanılması gerektiği belirtilmiştir (31). Barbier ve ark., da 40 NET tanılı hastaya yapılan 54 radyoembolizasyon tedavisini içeren çalışmalarında bir hastalarının radyoembolizasyon ile ilişkili karaciğer hastalığı sebebiyle tedaviden 3 ay sonra öldüğünü ve altta yatan herhangi bir karaciğer hastalığı olmamasına ve dozimetrik çalışmaların hassasiyetle yapılmış olmasına rağmen hastanın kendisine söylendiğinin aksine kullandığı IFN- $\alpha$ 'yı radyoembolizasyondan 2 hafta önce kesip, en erken 3 ay sonra başlamak yerine radyoembolizasyondan hemen sonra başlamasının IFN- $\alpha$ 'nın radyosensitizer özelliği sebebiyle bu üzücü tablo ile son bulmuş olabileceğini ifade etmişlerdir (42). Çalışmalarının sonuç cümlelerinde de IFN- $\alpha$ 'nın radyoembolizasyondan en erken 3 ay sonra tekrar başlanabileceğini vurgulamışlardır.

NET'lerde genelde görülen düşük proliferatif aktivite ve muhtemelen DNA tamir enzimi olan metil-guanidin-metiltransferazın yüksek düzeyde eksprese edilmesi nedeniyle bu tümörler genelde kemorezistan kabul edilir (48). Nöroendokrin karsinom tanılı hastalara uygulanan platin-bazlı rejimlere genelde cevap alınsa bile, remisyon süresi kısadır (46). Kapesitabin ve temozolamid gibi diğer sitotoksik kemoterapötik ajanlarla devam eden çalışmalar sonuçlandığında agresif form kazanmış NET tanılı hastalar için alternatif tedavi seçenekleri hakkında daha çok yorum yapılabilir hale gelecektir (46).

### Sonuç

Sonuç olarak, yavaş seyirli bir hastalık olarak kabul edilen NET, metastatik hale geçtikten sonra oldukça agresif seyretmekte olup, özellikle karaciğer metastazları sağkalımı belirlemektedir. Bu hasta grubunda küratif tedavi seçeneği olarak cerrahi rezeksiyon telaffuz edilse de, pek çok hasta bu tedavi yöntemi için uygun olmamakta ve hepatic embolizasyon yöntemleri bu hasta grubunda sıklıkla başvuru olan yöntem olmaktadır. Her ne kadar tedavi etkinliği ve sağkalım açısından bland embolizasyon, kemoembolizasyon ve radyoembolizasyon arasında belirgin bir farklılık saptanmamış olsa da, toksisite ve yan etki görülme sıklığının diğer yöntemlere göre daha az olması ve daha az tekrar gerektirmesi nedeniyle radyoembolizasyon diğer embolizasyon yöntemlerinden daha ön plana çıkmaktadır. Ayrıca başta PRRT olmak üzere, NET hastalarında kullanılan sistemik tedaviler ile de kombinasyonlarında olumlu sonuçlar alınmakta ve ciddi toksik etkilerle karşılaşmamaktadır. İmmünoterapi gibi henüz onkoloji tedavi protokollerine

yeni giren ancak çok yüz güldürücü sonuçlar gösteren bir tedavi modalitesi ile de olası kombinasyonunun önemli düzeyde tedavi etkinliğine yol açabileceği öngörülmektedir. Ancak karaciğer metastazlı NET hastalarında radyoembolizasyonun kullanımını daha kesin kriterlere kavuşturacak geniş hasta sayılı, prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### Kaynaklar

1. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005;128:1717-1751.
2. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after carcinoid: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;20:3063-3072.
3. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004;25:458-511.
4. Kamp K, Gumz B, Feelders RA, et al. Safety and efficacy of everolimus in gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors after Lu177-octreotate. *Endocrine-Related Cancer* 2013;20:825-831.
5. Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* 2015;121:589-597.
6. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, et al. Barcelona Consensus Conference participants. ENETS consensus guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012;95:74-87.
7. Lv Y, Han X, Xu XF, et al. Risk factors affecting prognosis in metachronous liver metastases from WHO classification G1 and G2 gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors after initial R0 surgical resection. *BMC Cancer* 2019;19:335.
8. Stinner B, Kisker O, Zielke A, et al. Surgical management for carcinoid tumors of small bowel, appendix, colon, and rectum. *World J Surg* 1996;20:183-188.
9. Madoff DC, Gupta S, Ahrar K, et al. Update on the management of neuroendocrine hepatic metastases. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:1235-1249; quiz 1250.
10. Oberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumors—a condensed overview of diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 1999;10:3-8.
11. Yu X, Gu J, Wu H, et al. Resection of liver metastases: a treatment provides a long-term survival benefit for patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Oncol* 2018;2018:6273947.

12. Scott AT, Breheny PJ, Keck KJ, et al. Effective cytoreduction can be achieved in patients with numerous neuroendocrine tumor liver metastases (NETLMs). *Surgery* 2019;165:166-175.
13. Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, et al. Neuroendocrine hepatic metastases: Does aggressive management improve survival? *Ann Surg* 2005;241:776-785.
14. Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, et al. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3129-3136.
15. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003;197:29-37.
16. Saxena A, Chua TC, Bester L, et al. Factors predicting response and survival after yttrium-90 radioembolization of unresectable neuroendocrine tumour liver metastases: a critical appraisal of 48 cases. *Ann Surg* 2010;251:910-916.
17. Steinmüller T, Kianmanesh R, Falconi M, et al. Frascati Consensus Conference participants. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumours: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2008;87:47-62.
18. Elf AK, Andersson M, Henrikson O, et al. Radioembolization versus bland embolization for hepatic metastases from small intestinal neuroendocrine tumors: short- term results of a randomized clinical trial. *World J Surg* 2018;42:506-513.
19. Chew V, Lee YH, Pan L, et al. Immune activation underlies a sustained clinical response to Yttrium-90 radioembolisation in hepatocellular carcinoma. *Gut* 2019;68:335-346.
20. Ghodadra A, Bhatt S, Camacho JC, et al. Abscopal effects and Yttrium-90 radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39:1076-1080.
21. Deipolyi AR, Bromberg JF, Erinjeri JP, et al. Abscopal effect after radioembolization for metastatic breast cancer in the setting of immunotherapy. *J Vasc Interv Radiol* 2018;29:432-433.
22. Gupta S, Yao JC, Ahrar K, et al. Hepatic artery embolization and chemoembolization for treatment of patients with metastatic carcinoid tumors: the M. D.Anderson experience. *Cancer J* 2003;9:261-267.
23. Pericleous M, Caplin ME, Tsochatzis E, Yu D, Morgan-Rowe L, Toumpanakis C. Hepatic artery embolization in advanced neuroendocrine tumors: efficacy and long-term outcomes. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016;12:61-69.
24. Clark OH, Benson AB et al. NCCN Neuroendocrine Tumors Panel Members. NCCN clinical practice guidelines in oncology: neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:712-747.
25. Del Prete M, Fiore F, Modica R, et al. Multidisciplinary Group for NeuroEndocrine Tumors of Naples. Hepatic arterial embolization in patients with neuroendocrine tumors. *J Exp Clin Cancer Res* 2014;33:43.
26. Kulke MH, Shah MH, Benson AB et al. National comprehensive cancer network. Neuroendocrine tumors, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13:78-108.
27. Zhongzhi Jia, Weiping Wang. Yttrium-90 radioembolization for unresectable metastatic neuroendocrine liver tumor: a systematic review. *Eur J Radiol* 2018;100:23-29.
28. Kennedy A, Bester L, Salem R, et al. NET-Liver-Metastases Consensus Conference. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver- Metastases Consensus Conference. *HPB (Oxford)* 2015;17:29-37.
29. Rhee TK, Lewandowski RJ, Liu DM, et al. 90Y Radioembolization for metastatic neuroendocrine liver tumors: preliminary results from a multi-institutional experience. *Ann Surg* 2008;247:1029-1035.
30. Chen JX, Wileyto EP, Soulen MC. Randomized embolization trial for NeuroEndocrine tumor metastases to the liver (RETNET): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018;19:390.
31. Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for surveillance and medical management of midgut neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2017;46:707-714.
32. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. RADIANT-2 Study Group. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumors associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011;378:2005-2012.
33. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Eng J Med* 2001;364:514-523.
34. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016;387:968-977.
35. Kim HS, Shaib WL, Zhang C, et al. Phase 1b study of pasireotide, everolimus, and selective internal radioembolization therapy for unresectable neuroendocrine tumors with hepatic metastases. *Cancer* 2018;124:1992-2000.
36. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 trial of Lu177-DOTATATE for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125-135.
37. Yordanova A, Ahrens H, Feldmann G, et al. Peptide receptor radionuclide therapy combined with chemotherapy in patients with neuroendocrine tumors. *Clin Nucl Med* 2019;44: e329-e335.

38. Claringbold PG, Turner JH. Neuroendocrine tumor therapy with lutetium-177-octreotate and everolimus (NETTLE): a phase I study. *Cancer Biother Radiopharm* 2015;30:261-269.
39. Hamiditabar M, Ali M, Bolek L, et al. Safety and effectiveness of 177Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy after regional hepatic embolization in patients with somatostatin-expressing neuroendocrine tumors. *Clin Nucl Med* 2017;42:822-828.
40. Ezziddin S, Meyer C, Kahancova S, et al. 90Y Radioembolization after radiation exposure from peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2012;53:1663-1669.
41. Geisler J. Toxicity of sequential treatment with radioembolization and PRRT in hepatic metastasized neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2012;53:1189.
42. Barbier CE, Garske-Román U, Sandström M, Nyman R, Granberg D. Selective internal radiation therapy in patients with progressive neuroendocrine liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1425-1431.
43. Campana D, Capurso G, Partelli S, et al. Radiolabelled somatostatin analogue treatment in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: factors associated with response and suggestions for therapeutic sequence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1197-1205.
44. Rockwell S, Dobrucki IT, Kim EY, Marrison ST, Vu VT. Hypoxia and radiation therapy: past history, ongoing research, and future promise. *Curr Mol Med* 2009;9:442-458.
45. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-513.
46. Cives M, Strosberg J. Treatment strategies for metastatic neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Curr Treat Options in Oncol* 2017;18:14.
47. Oberg K, Funa K, Alm G. Effects of leukocyte interferon on clinical symptoms and hormone levels in patients with mid-gut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. *N Eng J Med* 1983;309:129-133.
48. Kulke MH, Hornick JL, Fraumeni C, et al. O6-methylguanine DNA methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15:338-345.