

Diffüz karaciğer metastazı ile başvuran bir hastada fonksiyonel olmayan nöroendokrin tümör: Olgu sunumu

Non-functional neuroendocrine tumor in a patient with diffuse liver metastases: A case report

Kendal YALÇIN¹, Zuhat URAKÇI², Remzi BEŞTAŞ¹, Feyzullah UÇMAK¹

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı, ²İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır

Nöroendokrin tümörler, nöroendokrin sistem hücrelerinden köken alan heterojen bir neoplazma grubundan oluşmaktadırlar. Bu olgu sunumunda diffüz karaciğer metastazı ile seyreden non-fonksiyone bir nöroendokrin tümör olgusu tartışılmıştır. Kliniğimize karın ağrısı ve karında şişlik şikayetleri ile başvuran 62 yaşındaki bayan hastanın yapılan ilk değerlendirmesinde masif hepatomegali saptandı. Laboratuvar incelemelerinde hipertiroidi dışında anlamlı bir bulgu bulunmadı. Radyolojik incelemelerde ise karaciğerde diffüz metastazla uyumlu çok sayıda hipodens kitle lezyonları saptandı. Yapılan karaciğer biyopsisi, hepatik nöroendokrin tümör metastazı ile uyumlu bulundu. Hastada primer odak bulunamadı. Diffüz karaciğer tutulumu birlikte hastanın yaşının ileri olması nedeni ile cerrahi rezeksiyon düşünülmedi. Hastaya uzun etkili somatostatin analogu başlandı. Takiplerde hastanın semptomları gerilemesine rağmen radyolojik bulgularda gerileme gözlenmedi. Sonuç olarak nadir görülen nöroendokrin tümörlerin alışlageldiği yavaş seyrinin aksine tümüyle yakın zamana kadar asemptomatik seyretmesine karşın, yaygın karaciğer metastazıyla birlikte afonksiyone olarak prezente olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

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. In the initial evaluation, massive hepatomegaly was detected in a 62-year-old female admitted to our clinic due to symptoms of abdominal pain and bloating. There was no detectable abnormality except hyperthyroidism in the laboratory studies. Numerous hypodense mass lesions compatible with diffuse hepatic metastases were found in radiological examinations. Liver biopsy showed neuroendocrine tumor in hepatic metastases. No focus was found for the primary site of tumor. 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, there was no change in the tumor size. In conclusion, it should be kept in mind that rare neuroendocrine tumors may present with asymptomatic diffuse liver metastases with a non-functional tumor, despite the fact that these tumors have an indolent course.

Anahtar kelimeler: Karaciğer, nöroendokrin tümör, hepatik metastaz

Key words: Liver, neuroendocrine tumor, hepatic metastases

GİRİŞ

Endokrin sistem, endokrin bezlerle birlikte, sindirim ve solunum yollarında yer alan endokrin hücreler gibi, ekzokrin hücreler arasında 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 malignensilerin yaklaşık %0.5'ini oluşturmaktadır (4). Nöroendokrin tümörlerin büyük bir kısmı sporadik olarak görülürken olguların küçük bir kısmı kalıtsal geçiş göstermektedir. Bu tümörler karakteristik olarak histolojik endokrin doku be-

lirteçleri 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. Nöroendokrin tümörler %40-80 oranında tanı anında metastatik olabilirler. En sık metastaz yaptıkları yerler karaciğer, kemik ve akciğerdir (6). Metastatik karaciğer tümörlerinin yaklaşık %10'unu oluştururlar (7).

Bu olgu sunumunda karaciğere diffüz metastaz ile prezente olan non-fonksiyone bir nöroendokrin tümör olgusu tartışılmıştır.

İletişim: Kendal YALÇIN

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı, 21280, Diyarbakır, Türkiye
Faks: + 90 412 248 85 23 • E-mail: kendalyalcin@hotmail.com

Geliş Tarihi: 26.03.2010 • **Kabul Tarihi:** 01.07.2010

OLGU SUNUMU

Karın ağrısı ve karında şişlik şikayetleri ile kliniğimize başvuran 62 yaşındaki kadın hastanın bu yakınmaları yaklaşık bir aydan beri başlamış. Hastanın karın ağrısı daha çok karnın sağ üst ve orta kısmına lokalize imiş. Fizik muayenede hastanın genel durumu orta, kan basıncı 110/70 mmHg, nabızı 84/dak, ateşi 36,6 °C ve solunum sayısı dakikada 15 idi. Karaciğer orta hatta kot yayından itibaren 12 cm olarak kenarları düzensiz şekilde palpe ediliyordu. Tiroid sağ lopta 3x3 cm boyutunda nodüler kitle mevcuttu.

Laboratuvar incelemelerinde bakılan hematolojik, biyokimyasal, serolojik, immünojik ve hormonal parametrelerde anlamlı bir özellik saptanmadı (Tablo 1 ve 2). Hepatit B ve C enfeksiyonuna ait viral serolojik belirteçler negatif idi.

Yapılan batin-pelvik ultrasonografisinde karaciğer boyutunun arttığı, parankiminin heterojen olduğu ve karaciğerde en büyüğü sol lobun tamamını kaplayan, hiperekojen görünümde nekrotik odaklar içeren çok sayıda solid

Tablo 1. Hastanın hematolojik ve biyokimyasal parametreleri

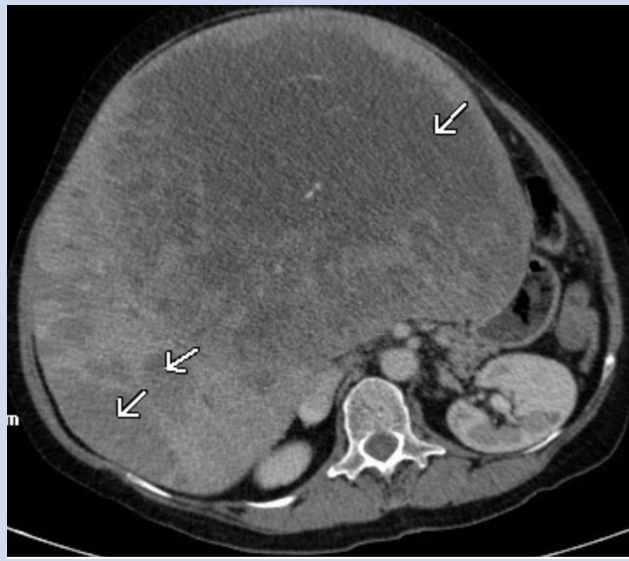
Değişkenler	Başlangıç değerleri
Hemoglobin (g/dL) (12,3-15,3)	12.8
Hematokrit (%) (35-47)	34.9
Lökosit (K/UL) (4,6-10,2 bin)	8000
MCV (fL) (80-97)	78
Platelet (K/UL) (142-424 bin)	206000
PTZ (sn) (9,5-14)	13.2
C reaktif protein (mg/L) (0-8)	7
Sedimentasyon (mm) (8-15)	5
Üre (mg/dL) (10-45)	35
Kreatinin (mg/dL) (0,5-1,4)	0.9
Glukoz (mg/dL) (70-115)	68
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)	15
ALT (U/L) (10-35)	14
ALP (U/L) (38-174)	97
GGT (U/L) (0-50)	32
LDH (U/L) (124-243)	166
Albumin (g/dL) (3,5-5)	4.1

Tablo 2. Hastada yapılan özel testler

İnsülin: 6 mU/ml (3-17)
C-peptid: 5.2 ng/ml (1.1-4)
Paratiroid hormon: 23.2 pg/ml (15-65)
Kalsitonin: 2 pg/ml (2-5)
Büyüme hormonu: 0.71 ng/ml (0.06-5)
Kortizol: 10.7 ng/dL (6-19)
ACTH: 39.1 pg/mL (5-60)
FSH: 43 mIU/ml (48-143)
Östradiol: 9.3 pg/mL (0-39,5)
Progesteron: 0.147 ng/mL (0,0-1,4)
Prolaktin: 12,4 ng/mL (3,4-24)
24 saatlik idrarda homovalinik asit: 2,2 mg/24h (2-6,9)
5-hidroksi indol asetik asit: 5,6 mg/24h (2-9)
Metanefrin: 35,8 ug/24h (74-297)
Normetanefrin: 99 ug/24h (105-354)
Vanilmandelik asit: 1,1 mg/24h (1,4-6,6)
TSH: 0.008 uIU/mL (0,27-4,2)
FT3: 0.67 ng/dL (0,18-0,46)
T3: 1,3 ng/dL (0,8-2)
T4: 9,7 ng/dL (5-14)
FT4: 2.2 ng/dL (0,93-1,7)
Anti-troglobin: 11,2 IU/mL (< 115)
Anti TPO: 6,4 IU/ml (0-34)
CA-15-3: 20 U/ml (< 25)
CA-72-4: 0.48 U/ml (< 6,9)
CA-125: 7.7 U/ml (< 35)
CA-19-9: 11.5 U/ml (< 40)
CEA: 1.8 ng/ml (< 4,3)
AFP: 1.54 ng/dL (< 14)
Beta-HCG: 1,36 mIU/ml (< 3)

kitle lezyonları izlendi. Batin-pelvik multislays tomografisinde karaciğer boyutları artmış (26 cm), parankimi heterojen, karaciğer sol lopta 10x12 cm boyutunda, mideyi ve pankreası iterek baskılayan segment 4 düzeyinde 7x3,5 cm boyutta, sol lob lateral segment düzeyinde ekzofitik büyüyen 9x8 cm boyutta intravenöz kontrast madde (IVKM) sonrası periferik tarzda kontrast tutulumu gösteren santrali hipodens 2 adet kitle izlendi. Ayrıca sağ lopta en büyüğü segment 6 düzeyinde 4,5x4 cm boyutta, IVKM sonrası belirgin kontrast tutulumu göstermeyen çok sayıda hipodens kitle mevcuttu (Resim 1a, 1b). PA akciğer grafisi ile toraks tomografi bulguları normal sınırlarda değerlendirildi.

Primer odağı saptanamayan hastanın metastatik karaciğer lezyonlarından yapılan karaciğer biyopsisi nöroendokrin morfolojili tümör infiltrasyonu ile uyumlu bulun-



Resim 1. a. Batın-pelvik multislays tomografisi (transvers kesit).

Resim 1. b. Batın-pelvik multislays tomografisi (koronal kesit).

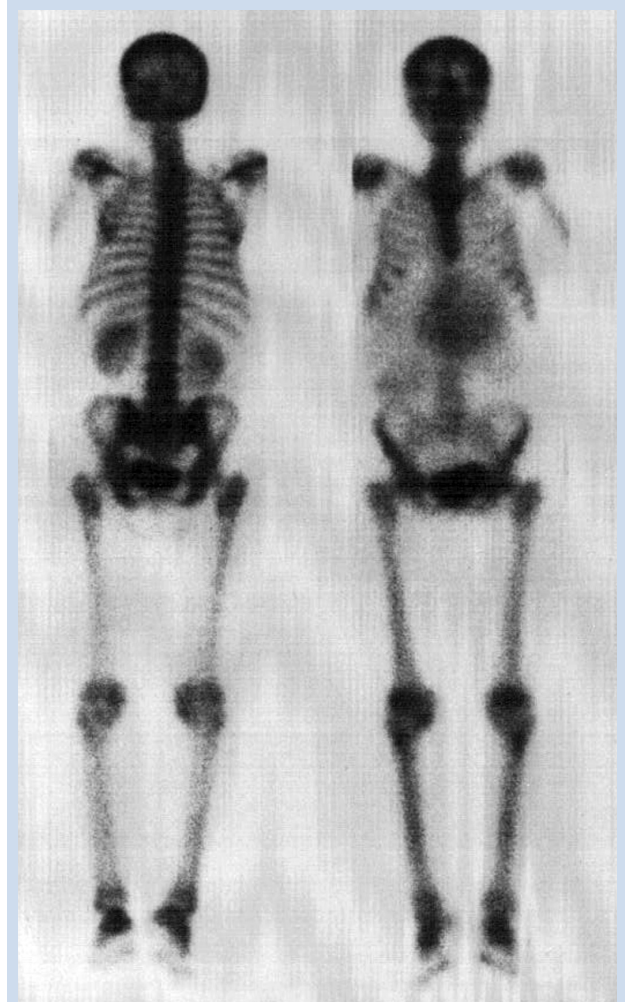
Batın-pelvik multislays tomografide şekil 1A (transvers kesit) ve şekil 1B (koronal kesit)'de görüldüğü gibi karaciğer boyutları artmış, parankimi heterojen görünümde, sağ ve sol lobta değişik çaplarda, çok sayıda hipodens kitle lezyonları izlenmektedir.

du. İmmünohistokimyasal boyamada kromogranin ve sinaptofizin pozitif saptandı.

Hastanın tiroid ultrasonografisinde en büyüğü 28x27 mm boyutunda çok sayıda, kalsifikasyon içeren nodüller mevcuttu. Tiroid sintigrafisinde ise makronodül içeren, hiperaktif ve dejenerasyon gösteren nodüller tiroid bulguları mevcuttu. Yapılan tiroid ince iğne aspirasyonu benign sitoloji ile uyumlu bulundu. Somatostatin reseptör sintigrafisinde karaciğer tutulumu dışında vücudun diğer kısımlarında radyoaktif madde tutulumu olmadı. Kemik metastazı için yapılan tüm vücut kemik sintigrafisi normal izlendi (Resim 2). Yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopik incelemede pangastirit bulguları saptandı. Kolonoskopik inceleme normal idi. İnce barsak grafisi normal olarak değerlendirildi. Kardiyak tutulum açısından yapılan ekokardiyografik inceleme normal bulundu.

Yapılan laboratuvar incelemelerinde hipertroidi dışında başka bir bulguya rastlanmadı. Tümöre ait herhangi bir hormon, nöropeptid veya biyojenik amin tespit edilemedi. Hastada bronkospazm, diare ve yüzde kızarma öyküsü bulunmuyordu. Görüntüleme yöntemleri ile sadece karaciğerde metastazla uyumlu tümör saptandı. Primer tümöre ait herhangi bir bulgu saptanamadı. Karaciğer biyopsisinde tümörün metastatik nöroendokrin morfoloji ile uyumlu olması, sinaptofizin ve kromogranin boyamalarının da pozitif olması nedeni ile hastada metastatik afonksiyone nöroendokrin tümör tanısı konuldu.

Karaciğerin her iki lobuda yaygın şekilde tutması ve has-



Resim 2. Normal tüm vücut kemik sintigrafisi.

tanın ileri yaşta olması nedeni ile cerrahi rezeksiyon düşünülmedi. Hastaya medikal tedavi olarak uzun etkili somatostatin analogu başlandı. Takiplerinde hastanın karın ağrısı yakınmalarında gerileme olmasına karşın radyolojik bulgularda değişiklik gözlenmedi.

TARTIŞMA

Ender olarak görülen nöroendokrin tümörler, ilk olarak karaciğere metastazla hastaneye başvuru olabilirler (8). Çoğu vakada multiloküler ve bilobler tutulumla rağmen tümör yavaş büyür (8, 9). Metastatik nöroendokrin tümörler uzun süre karaciğere sınırlı kalabilmektedir (10).

Fonksiyonel nöroendokrin tümörler, salınan çeşitli hormonlara veya aktif tümör ürünlerine bağlı semptomlar oluşturmaktadır (3). Bununla beraber çoğu hastada karaciğer metastazına rağmen tümör fonksiyonel olmayabilir (11). Fonksiyonel olmayan nöroendokrin tümörler yaptıkları metastazlara ve kitle etkisine bağlı semptomlar oluşturmaktadır (12). Buna bağlı olarak, bu hastalarda karın ağrısı, karında şişlik, kilo kaybı, sarılık, bulantı ve kusma gibi şikayetlere yol açabilirler (13). 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-CT ve metaiodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafisi de tanıda kullanılabilir. Tüm bu görüntüleme yöntemlerine rağmen hastalarda nöroendokrin tümörlerde %13 vakada primer tümör tespit edilemeyebilir ve bu tümörler primeri bilinmeyen kanserlerin %5'inden azını oluştururlar (14,15). Olgu-

muzda yapılan görüntüleme yöntemleri ile sadece karaciğerde yaygın metastaz saptandı.

Nöroendokrin tümörlerin karaciğere soliter veya tek lob metastazlarında, sistemik hastalığa ait radyolojik bulgu yoksa cerrahi rezeksiyon yapılabilir (5). Cerrahi yapılamayan hastalarda somatostatin analogları, interferon veya kemoterapi verilebilir. Hepatik arter embolizasyonu, kemobolizasyon, radyofrekans ablasyon ve kriyocerrahi alternatif tedavi seçeneklerini oluşturur. Ayrıca tedavide radyofarmasötik ajanlardan Yttrium (90) ve Indium (131) işaretli oktrotidte kullanılabilir (16). Cerrahi tedavi şansı olmayan, medikal tedaviye yanıtız ve tüm tedavilere rağmen hormon üretimine bağlı hayatı tehdit eden durumlarda hastalara karaciğer transplantasyonu yapılabilir (17). Olgumuz, karaciğere yaygın ve bilobler metastazları olan ileri yaşta bir hasta olması nedeni ile cerrahi rezeksiyon düşünülmedi. Hastaya uzun etkili somatostatin analogu başlandı. Tedavi sonrası takiplerinde hastanın semptomlarında gerileme olmasına karşın radyolojik bulgularda değişiklik gözlenmedi.

Karaciğer metastazı ile başvuran ve yapılan biyopsi ile nöroendokrin tümör tanısı konan hasta sayısı günümüzde giderek artmaktadır. Bunun sonucunda toplanan bilgiler bu hastalığın ve seyrinin daha iyi tanınmasını sağlamıştır. Fonksiyonel olmayan nöroendokrin tümörler, tümörün büyüklüğüne ve yaptığı metastazlara bağlı olarak karın ağrısı, karın şişliği gibi non-spesifik semptomlara yol açabilirler. Bu nedenle non-spesifik şikayetlerle başvuran ve karaciğerde yaygın metastazı bulunan hastalarda ayırıcı tanıda nöroendokrin tümörlerin de düşünülmesi gerekir. Sonuç olarak nöroendokrin tümörlerin alışılageldiği yavaş seyrinin aksine tümüyle yakın zamana kadar asemptomatik seyretmesine karşın yaygın karaciğer metastazıyla birlikte afonksiyone olarak prezente olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Solcia E, Kloppel G, Sobin LH. 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 GA. Neuroendocrine Tumors: Review and Clinical Update 2007;51:12-20.
4. Taal BG, 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. Am J Surg 2004;187:39-46.
6. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumor metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? J Hepatology 2007;47:460-6.
7. Benevento A, Boni L, Frediani L, et al. Result of liver resection as treatment for metastases from noncolorectal cancer. J Surg Oncol 2000;74:24-9.
8. Blonski WC, Reddy KR, Shaked A, et al. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine: A case report and review of the literature. World J Gastroenter 2005;11:7676-83.
9. Frilling A, Rogiers X, Malago M, et al. Liver transplantation in patients with liver metastases of neuroendocrine tumors. Transplant Proc. 1998;30:3298-300.

10. Ahlman H, Friman S, Cahlin C, et al. Liver transplantation for treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Ann N.Y Acad Sci* 2004;1014:265-9.
11. Sarmiento JM, Que FG. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:231-42.
12. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, Y et al. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg* 2000; 190:432-45.
13. Plöckinger U, Wiedenmann B. Diagnosis of non-functioning neuroendocrine gastro-enteropancreatic tumours. *Neuroendocrinology* 2004;80:35-8.
14. 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;26: 3063-72.
15. David RS, John DH, Anthony G. Neuroendocrin Carcinoma of unknown primary site. 2009;36;52-9.
16. Chatal JF, Le Bodic MF, Kraeber-Bodere F, et al. Nuclear medicine applications for neuroendocrine tumors. *World J Surg* 2000; 24: 1285-9.
17. Olausson M, Friman S, Cahlin C, et al. Indications and results of liver transplantation in patients with neuroendocrine tumors. *World J Surg* 2002;26:998-1004.