



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**LU-177 PEPTİD RESEPTÖR TERAPİSİ SONRASI Y-90
RADYOEMBOLİZASYON TEDAVİSİ ALAN NÖROENDOKRİN
TÜMÖRÜ KARACİĞER METASTAZI OLAN HASTALARDA TÜMÖR
VASKÜLARİZASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

RADYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Eren ERTEK

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet BAŞ

İSTANBUL – 2023

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

LU-177 PEPTİD RESEPTÖR TERAPİSİ SONRASI Y-90
RADYOEMBOLİZASYON TEDAVİSİ ALAN NÖROENDOKRİN
TÜMÖRÜ KARACİĞER METASTAZI OLAN HASTALARDA
TÜMÖR VASKÜLARİZASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

RADYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Eren ERTEK

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet BAŞ

İSTANBUL – 2023

ÖNSÖZ

Radyoloji eğitim sürecim boyunca bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşarak bana katkıda bulunan Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Osman KIZILKILIÇ ve Radyoloji Anabilim dalının tüm öğretim üyelerine en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık tezimin oluşumunda benden yardımlarını esirgemeyen, disiplini, çalışkanlığı, bilimselliği, ahlaki ve etik yönleriyle örnek aldığım, benim için zaman ve emek harcayan , Girişimsel Radyoloji Öğretim Görevlisi, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ahmet BAŞ'a hem tez hem de radyoloji eğitimim için verdiği tüm katkılar için çok teşekkür ederim.

Radyoloji ihtisasım boyunca benden desteğini esirgemeyen, mesleğimi severek yapmamı bana tekrar aşılayan, hem tez hem de radyoloji eğitimim için verdiği tüm katkılar için Girişimsel Radyoloji Öğretim görevlisi Sayın Doç. Dr. Cesur SAMANCI'ya teşekkürü borç bilirim.

Tezimin oluşmasında bana olan yardımları ve destekleri için Nöroradyoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd.Doç.Dr. Bora KORKMAZER'e ve Asistan Dr. Ömer Faruk SARIAHMETOĞLU'na çok teşekkür ederim.

Asistanlık sürecim boyunca çalışmaktan mutluluk duyduğum ve desteklerini esirgemeyen Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Girişimsel Radyoloji'nin değerli hocaları, asistanları, hemşireleri, teknisyenleri ve personellerine emekleri için teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma, radyoloji hemşireleri, teknisyenleri ve personellerine emekleri için teşekkür ederim.

Bütün hayatım boyunca beni destekleyen, her zaman yanımda olan ve benim bu konuma gelmemi sağlayan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Eren ERTEK

İSTANBUL-2023

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR LİSTESİ	i
ŞEKİLLER LİSTESİ	iv
TABLolar LİSTESİ	v
ETİK KURUL ONAYI	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karaciğer	3
2.1.1. Karaciğer segmental anatomisi	3
2.1.2. Karaciğer arteriyel anatomisi	4
2.1.3. Karaciğer venöz anatomisi	6
2.1.4. Karaciğer bilier anatomisi	7
2.1.5. Karaciğer lenfatikleri	7
2.1.6. Karaciğer innervasyonu	8
2.1.7. Karaciğer embriyolojisi ve histolojisi	8
2.1.8. Karaciğer fizyolojisi	9
2.2. Nöroendokrin tümörler	10
2.2.1. Tarihçe ve Tanım	10
2.2.2. Epidemiyoloji	12
2.2.3. Semptom ve Bulgular	12
2.2.4. Karsinoid Sendrom	13
2.2.5. Sınıflandırma	13
2.2.6. Lokalizasyonlarına göre NET' ler	15
2.2.6.1. Timus NET	15
2.2.6.2. Bronkopulmoner NET	15
2.2.6.3. Özefagus NET	16
2.2.6.4. Gastrik NET' ler	17
2.2.6.5. Pankreas NET' leri	18
2.2.6.5.1. Nonfonksiyonel p-NET' ler	18
2.2.6.5.2. Fonksiyonel NET' ler	19
2.2.6.6. İnce Barsak NET' leri	22

2.2.6.7. Apendiks NET' leri	23
2.2.6.8. Kolorektal NET'ler.....	23
2.2.6.9. Primeri bilinmeyen NET'ler.....	23
2.2.7. NET'lerde tanı	24
2.2.7.1. Biyokimyasal ve Histopatolojik Belirteçler	24
2.2.7.2. Radyolojik Görüntüleme	26
2.2.7.3. Nükleer tıp	27
2.2.7.4. Endoskopik Tetkikler	28
2.2.8. NET'lerde tedavi.....	28
2.2.8.1. Cerrahi tedavi	28
2.2.8.2. Endoskopik rezeksiyon.....	28
2.2.8.3. Medikal tedavi	29
2.2.8.4. Minimal invaziv girişimsel işlemler	31
2.2.8.4.1. Perkütan ablasyon tedavileri.....	31
2.2.8.4.2. Endovasküler tedaviler	33
2.3. Yttrium-90 Selektif İnternal Radyasyon Terapisi (Transarteryel radyoembolizasyon).....	34
2.3.1. Y-90 endikasyonları.....	36
2.3.2. Tc-99m MAA İnfüzyonu ve Planlama	37
2.3.3. Y-90 doz hesaplanması.....	38
2.3.4. Y-90 uygulanması.....	39
2.3.5. İşlem sonrası gelişebilen komplikasyonlar ve yan etkiler	41
2.3.6. İşlem sonrası takip ve görüntüleme	41
2.4. Lu-177 DOTA-TATE Peptid Reseptör Radyonüklit Tedavisi (Lu-177 PRRT)..	43
2.4.1. Lu-177 DOTA-TATE PRRT endikasyonları	44
2.4.2. Lu-177 DOTA-TATE PRRT Uygulaması ve aminoasit protokolü.....	45
2.4.3. Dozimetri	47
2.4.4. Yan etkiler.....	47
2.4.5. Tedaviye yanıt ve takip.....	48
2.5. Tümoral anjiogenez.....	49
3. MATERYAL VE METOD	52
3.1. Hasta Bilgileri	52
3.2. Lu-177 DOTA-TATE ve Ga-68 DOTA-TATE hazırlama işlemi	52
3.3. Ga-68 DOTA-TATE PET/BT İncelemesi	53
3.4. Tedavinin yapılması ve tedavi sonrası görüntüleme.....	54
3.5. Tedavi sonrası değerlendirme	54

3.6. Y-90 operasyonu öncesi laboratuvar ve görüntüleme.....	54
3.7. Y-90 öncesi Tc-99 MAA infüzyonu	55
3.8. Y-90 mikroküre uygulaması	56
3.9. Y-90 tedavisi sonrası takip ve kontrol	57
3.10. Tümörlerin vasküler gradelemesi.....	57
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	60
5. BULGULAR	61
6. TARTIŞMA.....	69
7. SONUÇ	73
8. KAYNAKLAR.....	74
9. EKLER	100
10. ÖZGEÇMİŞ	101
11. İNTİHAL TARAMA RAPORU.....	102

KISALTMALAR LİSTESİ

NET	: Nöroendokrin tümör
PRRT	: Peptit Reseptör Radyonüklid Terapisi
MAA	: Makroagregasyonlu albümin
Tc-99m MAA	: Teknesyum-99m makroagregat albümin
TAE	: Transarteryel embolizasyon
TAKE	: Transarteryel kemoembolizasyon
TARE	: Transarteryel radyoembolizasyon
Y-90	: Yttrium 90
SMA	: Superior mezenterik arter
BT	: Bilgisayarlı tomografi
VCI	: Vena Kava İnferior
RHA	: Sağ hepatik arter
LHA	: Sol hepatik arter
LGA	: Sol gastrik arter
a.	: Arter
DNES	: Diffüz nöroendokrin sistem
GEP-NET	: Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler
VİP	: Vasoaktif intestinal peptid
SEER	: Surveillance, Epidemiology and End Results
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
NEK	: Nöroendokrin karsinom
MEN	: Multipl Endokrin Neoplazi
VHL	: von-Hippel Lindau
TC	: Tipik karsinoidler
AC	: Atipik karsinoidler
LCNEC	: Büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar
SCLC	: Küçük hücreli akciğer karsinomları
ECL	: Enterokromafin benzeri hücreler
ZES	: Zollinger Ellison Sendromu
p-NET	: Pankreatik nöroendokrin tümörler

ACTH	: Adrenal kortikotropin hormon
GHRH	: Growth hormon releasing hormon
KHAK	: Küçük hücreli akciğer kanseri
MİNEN	: Mikst nöroendokrin-nöroendokrin olmayan neoplazmalar
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
USG	: Ultrasonografi
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
İOUS	: İntraoperatif Ultrasonografi
NSE	: Nöron spesifik enolaz
ENETS	: Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı tomografi
SRI	: Somatostatin reseptör görüntülemesi
SRS	: Somatostatin reseptör sintigrafisi
SSTR	: Somatostatin reseptörleri
SSA	: Somatostatin analogları
KT	: Kemoterapi
LA	: Laser ablasyon
RFA	: Radyofrekans ablasyon
MWA	: Mikrodalga ablasyon
IE	: İrreversibl elektroporasyon
cTAKE	: Konvansiyonel transarteryel kemoembolizasyon
DEB-TAKE	: İlaç salınımlı partikülle yapılan transarteryel kemoembolizasyon
SIRT	: Selektif internal radyoterapi
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
SPECT	: Single foton emisyon tomografisi
RECİST	: Response evaluation criteria in solid tumors
mRECİST	: Modified response evaluation criteria in solid tumors
IAEA	: Uluslararası Atom Enerjisi Kurumu
EANM	: Avrupa Nükleer Tıp Derneği
SNMMI	: Kuzey Amerika Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Derneği
MIRD	: Medical internal radyasyon doz
ESMO	: European Society for Medical Oncology
c-kit	: Kök hücre büyüme faktörü
KHAK	: Küçük hücreli akciğer kanseri

HPLC	: Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
RP-HPLC	: Ters faz yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
ITLC	: Hızlı ince tabaka kromatografisi
ROC	: Receiver operating characteristic
AUC	: Area Under Curve
PTZ	: Protrombin zamanı
INR	: İnternal Normalisation Ratio
DSA	: Digital Substraksiyon Anjiografi
RT	: Radyoterapi



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 : Karaciğerin segmental anatomisinin saat yönünde Numaralandırılması	4
Şekil 2 : Hepatik arterin şematik çizimleri	6
Şekil 3 : Tc-99 MAA enjeksiyonu öncesi sistik arterin koil ile embolizasyonu	56
Şekil 4 : Grade 1 (tümörde anormal vaskülarizasyon yok)	58
Şekil 5 : Grade 2 (tümörde boyanma tarzında hafif vaskülarizasyon mevcut)	58
Şekil 6 : Grade 3 (boyanma tarzında ve anormal vaskülarizasyon birlikte)	59
Şekil 7 : Grade 4 (arteriovenöz şantın izlendiği yaygın NET metastazları)	59



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. : Michels klasifikasyonuna göre hepatik arterin varyasyonları.....	5
Tablo 2. : WHO 2010 NET sınıflandırılması.....	14
Tablo 3. : WHO nöroendokrin tümör 2019 sınıflaması.....	15
Tablo 4. : Fonksiyone p-NET Sendromları.....	19
Tablo 5. : NET'lerin biyokimyasal belirteçleri ve ilgili olan endikasyonları.....	25
Tablo 6. : Hedefe yönelik ajanlar.....	30
Tablo 7. : Y-90 tedavisinde kullanılan mikrosferler arasındaki farklar.....	36
Tablo 8. : TARE sonrası yanıtı değerlendirmek için en yaygın kullanılan görüntüleme kılavuzları.....	42
Tablo 9. : PRRT'de kullanılan radyoizotoplar.....	43
Tablo 10. : NET tümörlerin DSA görüntülemeler ile gradeleme kriterleri.....	57
Tablo 11. : NET karaciğer metastazı olan tüm hastalardaki tanımlayıcı bulgular.....	62
Tablo 12. : Tümörlerin histopatolojik tiplendirmeleri.....	63
Tablo 13. : Hastaların klinik ve radyolojik bulguları.....	63
Tablo 14. : Vasküler gradelemesi yapılan hastaların sınıflandırılması.....	64
Tablo 15. : Lu-177 tedavisi alan ve almayan NET hastalarında Y-90 işlemi öncesinde yapılan vasküler gradelemeye dair CHART grafiği.....	65
Tablo 16. : Lu-177 DOTA-TATE tedavisinin tümör/tümör-dışı karaciğer parankiminin aldığı aktivite ile ilişkisini gösteren tablo.....	66
Tablo 17. : Lu-177 dozu ile NET vasküler gradelemesi arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi.....	67
Tablo 18. : Lu-177 tedavisi ile Tc-99 MAA infüzyonu arasındaki zamanın NET vasküler gradelemesi üzerine olan etkisini gösteren ROC eğrisi.....	68

ÖZET

Amaç: Nöroendokrin tümör (NET) karaciğer metastazı olan hastalarda, Lutesyum-177 (Lu-177 DOTATATE) peptid reseptör radyonüklid tedavisi (PRRT) sonrası Yttrium-90 (Y-90) radyoembolizasyonu yapılan hastalarda tümör vaskülaritesindeki değişimi değerlendirmek.

Gereç ve yöntemler: Enstitümüzde Mart 2010 - Aralık 2021 tarihleri arasında toplam 36 NET karaciğer metastazı hastasına radyoembolizasyon işlemi uygulandı. Hastalar iki gruba ayrıldı: Radyoembolizasyondan önce Lu-177 PRRT alan hastalar (22 hasta) ve sadece Y-90 radyoembolizasyonu alan hastalar (14 hasta). Y-90 radyoembolizasyonundan önce, her hasta tedavi planlaması ve makroagregasyonlu albümin (MAA) enjeksiyonu için anjiyografik olarak değerlendirildi. Her hastanın anjiyografik tümör vaskülaritesi 4 sınıfa ayrıldı. Bu sınıflandırma için ilk MAA enjeksiyonunun dijital çıkarma anjiyogramları kullanıldı. Lu-177 PRRT alan ve bu tedaviyi almayan hastaların vaskülaritesini karşılaştırmak amacıyla Mann Whitney U testi yapıldı.

Bulgular: Tümörlerin vaskülaritesi, sadece Y-90 radyoembolizasyonu ile tedavi edilen hastalarda, Y-90 radyoembolizasyonundan önce Lu-177 PRRT ile tedavi edilen hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksekti ($p=0.005$). Y-90 radyoembolizasyon öncesinde Lu-177 PRRT uygulanan hastalarda, 22,3 GBq üzerindeki toplam PRRT dozu, %94 duyarlılık, %50 özgüllük ile daha düşük tümör vaskülaritesi ile ilişkili bulundu. Lu-177 PRRT ile Y-90 radyoembolizasyonu arasında 7,5 aydan fazla bir süre varsa % 75 duyarlılık, %61,1 özgüllük ile vaskülaritenin yeniden kazanıldığı gözlemlendi. Vaskülarite derecelendirmesinde çift kör gözlemci arasında mükemmel bir uyum vardı.

Sonuç: Çalışmamız, NET karaciğer metastazları için Y-90 radyoembolizasyonundan önce Lu-177 PRRT alan hastalarda vaskülaritenin azaldığını göstermektedir. Bu verilerin tümör yanıt oranları üzerindeki etkisinin gösterilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler : Nöroendokrin tümör, Lu-177 DOTATATE, Yttrium-90

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the change of tumour vascularity in Yttrium-90 (Y-90) radioembolization after Lutetium-177 (Lu-177 DOTATATE) peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in patients with neuroendocrine tumor (NET) liver metastases.

Material and methods: A total of 36 NET liver metastases patients underwent radioembolization procedure at our institute from March 2010 to December 2021. Patients were divided into two groups: patients who received Lu-177 PRRT before Y-90 radioembolization (22 patients) and only Y-90 radioembolization (14 patients). Before Y-90 radioembolization, each patient was angiographically evaluated for therapy planning and macroaggregated albumin (MAA) injection. Each patient's angiographic tumor vascularity was categorized into 4 grades. Digital subtraction angiograms of the first MAA injection is used for this categorization. Mann Whitney U test was used to compare the vascularity of patients who received Lu-177 PRRT and who did not receive this treatment.

Results: The vascularity of tumors were significantly higher in patients who treated with only Y-90 radioembolization comparing to the patients treated with Lu-177 PRRT before Y-90 radioembolization ($p=0,005$). At Lu PRRT before Y-90 radioembolization group, PRRT dose above 22,3 GBq is associated with lower tumor vascularity with a % 94 sensitivity, % 50 specificity. Regaining of vascularity is observed if there is more than 7,5 months time period between Lu-177 PRRT and Y-90 radioembolization with a 75 % sensitivity, 61,1% specificity. There was excellent agreement between the two blinded observers in vascularity grading.

Conclusion: Our study demonstrates decrease of vascularity in patients who received Lu-177 PRRT before Y-90 radioembolization for NET liver metastases. Further studies regarding effect of decrease in response rates are warranted.

Keywords :Neuroendocrine tumor, Lu-177 DOTATATE, Yttrium-90

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöroendokrin tümörler vücudun birçok farklı yerinde izlenen karaciğere sıklıkla metastaz yapabilen oldukça vasküler tümörlerdir. Günümüzde primer tümörün kendisine ve karaciğerdeki metastazlara yönelik uygulanan birçok tedavi seçeneği bulunmaktadır. Özellikle medikal tedavide kullanılan anjiogenez inhibitörleri, sinyal iletim inhibitörleri ve diğer yeni nesil hedefe yönelik ajanlar tümör anjiogenezini inhibe ederek vaskülarizasyonda azalmaya neden olmaktadır. Bunun dışında primer tümör ve karaciğer metastazları için cerrahi, medikal tedavi, lokal ablatif yöntemler ve intraarteriyel tedavi yöntemleri gibi birçok tedavi metodu mevcuttur. Karaciğer parankiminin ağırlıklı olarak portal venden kanlanması ve karaciğer metastazlarının ağırlıklı olarak hepatik arterden beslenmesi intraarteriyel tedavilerin ön plana çıkmasında özellikle etkili olmuştur. NET'lerin yüksek oranda vasküler olması özellikle selektif intraarteriyel tedavilerin, tedavi planlamasında günümüzde gittikçe daha çok ön plana çıkmasını sağlamıştır. Transarteriyel embolizasyon (TAE), transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE), transarteriyel radyoembolizasyon (TARE,Yttrium-90) en çok bilinen ve uygulanan selektif intraarteriyel tedavi metodlarıdır.

NET'ler oldukça vasküler ve daha çok arteriyel yollarla beslenen tümörlerdir. Karaciğere metastaz yapan bu tümörler için uygulanan selektif arteriyel tedavilerden Yttrium-90 (Y-90) tedavisi, temelde tümöral dokunun beslendiği hepatik arter dalının selektif olarak kateterize edilip, hepatik arter yoluyla verilen Y-90 partiküllerinin hedef dokuda tahribata yol açması ve tümöral dokunun bu şekilde küçülmesi esasına dayanmaktadır [1,2]. Bu yolla NET karaciğer metastazı olan hastalarda, tümör boyutlarında küçülme, semptomlarda iyileşme ve yaşam sürelerinde uzama sağlanmaktadır.

Peptit Reseptör Radyonüklit Terapisi (PRRT) olarak bilinen Lu-177 DOTA-TATE tedavisi, tümöre spesifik reseptörlere, afinitesi yüksek radyo işaretli peptitlerin intravenöz yoldan ile sistemik yoldan verilmesiyle gerçekleştirilen internal radyoterapi esasına dayanan bir tedavi yöntemi olup günümüzde ön plana çıkan non-

invaziv sayılabilecek yöntemlerden bir diğeridir [3–5]. Lu-177 PRRT tedavisi Y-90 ‘dan farklı olarak hem karaciğer metastazlarına hem de primer tümörün kendisi üzerinde etki etmektedir. Bu tariflenen iki tedavi şeklinin , özellikle cerrahi yapılamayan olgularda minimal invaziv olarak uygulanması, hasta konforunu çok bozmaması ve yaşam sürelerinin uzatılması gibi büyük avantajları mevcuttur.

Araştırmamızda Enstitümüzde tedavi görmüş olan, Mart 2010 - Aralık 2021 tarihleri arasında NET karaciğer metastazı olan toplamda 36 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Amacımız, Y-90 tedavisi planlanan bu hastalar arasında, Y-90 tedavisi öncesinde Lu-177 PRRT tedavisi alan ve almayan hastaların vasküler gradelemelerindeki değişimi incelemek ve bu değişimin tedavi yanıtına olan olası etkilerinin (cerrahi, medikal ve minimal invaziv gibi tedavi seçenekleri olan) bu hasta grubundaki tedavi stratejisi (sıralaması) üzerine olası etkilerini tartışmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer

2.1.1. Karaciğer segmental anatomisi

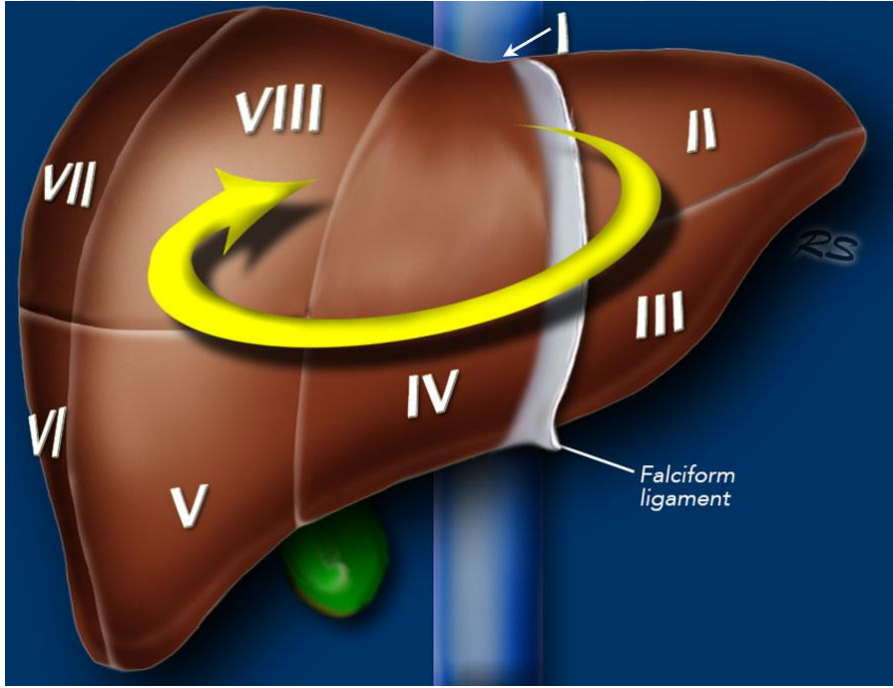
Karaciğer insan vücudaki en büyük organ olup, batın sağ üst kadranda diafragmanın altında yerleşim göstermektedir. İkili kan akımı ile beslenen tek parankimatöz organ olan karaciğerde portal ven karaciğer kan akımının yaklaşık %75'ini karşılarken hepatik arter ise yaklaşık %25'ini karşılamaktadır [6]. Karaciğerin venöz drenajı ise hepatik venler tarafından gerçekleştirilmektedir.

Karaciğer üst ve lateral yüzeyi diafragma ile sınırlanmaktadır. Medial kesimde özofagus ve mide ile inferior kesiminde transvers kolon, duodenum, sağ böbrek, sağ sürrenal bez ile komşuluk göstermektedir. Mide gastrohepatik ligament veya omentum minus aracılığıyla lig. venosum'a yapışarak karaciğer ile bağlantı kurmaktadır. Transvers kolon ve çıkan kolon karaciğer ile yakın komşuluk göstermektedir. Foramen Winslow abdominal boşluk ile omentum minusu birbirine bağlanmasını sağlar. Duodenum ve karaciğer hepatoduodenal ligament ile birbirlerine bağlanmaktadır. Hepatoduodenal ligament içerisinde hepatik arter, portal ven ve ana safra kanalı bulunmakta olup porta hepatisten karaciğere giriş yapmaktadır [7].

Karaciğeri saran yapıya Glisson kapsülü denilmekte olup anterior ve posterior yapraklara ayrılarak diafragmaya tutunmaktadır. Diafragmatik yüzdeki peritoneal duplikasyonlar koroner ligament olarak adlandırılmakta olup bu ligamentler karaciğerin diafragmaya tutunmasını sağlar. Bu ligamentler arasında kalan peritondan yoksun karaciğer yüzeyine area nuda adı verilir. Koroner ligamentin her iki kenardaki sınırlarını sağ trianguler ve sol trianguler ligamentler oluşturmaktadır. Falsiform ligament ise koroner ligamentin tam ortasından çıkıp anterior yönde karaciğer yüzeyini diafragma, batın ön duvarı ve umblikusa bağlayan ince bir bağıdır. Falsiform ligamentin alt kenarı boyunca göbekten umblikal fissüre kadar uzanan umblikal venin artığı olarak bilinen Ligamentum teres hepatistir. Karaciğerin sol arka

yüzeyinde sol portal venden sol hepatik vene ve VCI'a doğru uzanan ligament ise ligamentum venosum (sinus venosus kalıntısı)dur.

Couinaud klasifikasyonuna göre, karaciğer sekiz fonksiyonel segmentten oluşur. Her segmentin kendine ait hepatik arter dalı, portal dalı ve safra kanalından oluşan portal pedikülü mevcuttur. Segment II, III ve IV birlikte karaciğerin sol lobunu oluşturur. Sol lob lateral kesimini segment II ve III oluşturmakta iken Segment IV sol lobun medial kesimini oluşturur. Karaciğerin fonksiyonel sağ lobu, sağ hepatik ven yolu boyunca ön segment olan V ve VIII segmentlerinden ve arka segment olan VI ve VII segmentlerinden oluşur. Kaudat lob olarak adlandırılan Segment I karaciğerin dorsal porsiyonunu oluşturmakta olup posteriorda VCI sarmaktadır [8] [Şekil 1].



Şekil 1. Karaciğerin segmental anatomisinin saat yönünde numaralandırılması (<http://radiologyassistant.nl>)

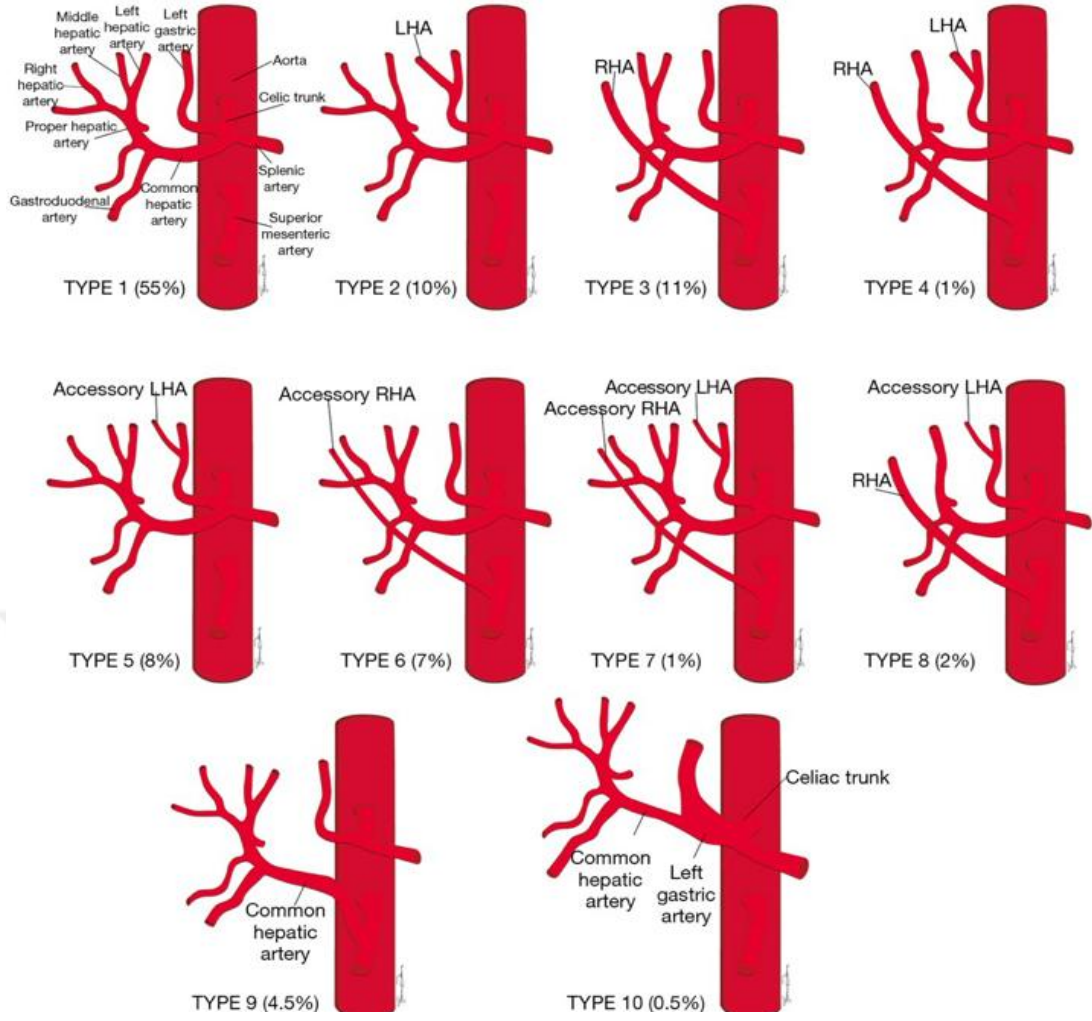
2.1.2. Karaciğer Arteryel Anatomisi

Çölyak trunkus, T12-L1 intervertebral diski seviyesinde abdominal aortanın anteriorundan köken alır. İlk olarak sol gastrik arteri veren bu arter, sonrasında ana hepatik arter ve splenik arter olmak üzere iki dala ayrılır. Alışılmış olan çölyak arter anatomisi toplumun %70'inde bulunmakta olup çok sayıda anatomik varyantları da mevcuttur.

Çölyak arterden % 95 oranında köken alan ana hepatik arterin terminal dalları a.gastroduedonalis ve a.hepatika propriadır. A.hepatika propria karaciğer içerisinde portal venin anterior kesiminde uzanarak parankim içerisine sol, orta ve sağ hepatik arter dallarını vererek uzanır. Süperior mezenterik arterden (SMA) dan köken alan sağ hepatik arter en sık görülen hepatik arter varyantıdır. İkinci olarak en çok izlenen varyant sol hepatik arterin sol gastrik arterden orjin almasıdır. Kadavralar üzerinde çalışılarak belirlenen bu varyasyonların sınıflaması Michels tarafından 10 alt tipe ve Hiatts tarafından 6 alt tipe ayrılmış olup Michels sınıflamasına ait tablo ve resimler gösterilmiştir [9] [Tablo 1] [Şekil 2].

Tablo 1. Michels klasifikasyonuna göre hepatik arterin varyasyonları

Tipler	Sıklık(%)	Tanım	Tipler	Sıklık(%)	Tanım
I	55	Standart	VI	7	Aksesuar SMA'dan çıkan RHA
II	10	Replase LHA	VII	1	Aksesuar LHA ve RHA
III	11	Replase RHA	VIII	2	Aksesuar RHA ve Replase LHA veya Aksesuar LHA
IV	1	Replase RHA ve LHA	IX	4,5	AHA SMA'e replase
V	8	Aksesuar LGA'den çıkan LHA	X	0,5	AHA LGA'e replase
AHA: Ana hepatik arter, RHA: Sağ hepatik arter, LHA: Sol hepatik arter, LGA: Sol gastrik arter, SMA: Superior mezenterik arter					



Şekil 2. Hepatik arterin şematik çizimleri

(A. Asokan¹, F. Abubacker Sulaiman², A. RAJENDRAN³, A. CHELLADURAI¹, V. K. Jagan⁴, A. N. PARIMALAI³, N. Chidambaranathan⁵; ¹CHENNAI/IN, ²Chennai, TN/IN, ³Chennai, TA/IN, ⁴Coimbatore/IN, ⁵Chennai, Tamil Nadu/IN)

2.1.3. Karaciğer venöz anatomisi

Portal ven; hepatoduodenal ligament içerisinde, hepatic arter ve koledokun arka komşuluğunda yerleşim göstermektedir. Porta hepatis düzeyinde sağ ve sol olmak üzere iki ana dala ayrılır. Sağ ana portal ven sonrasında anterior ve posterior dallarına ayrılarak anterior dalı ile segment 5 ve 8'i, posterior dalı ise segment 6 ve 7'yi besler. Sol ana portal ven ise ligamentum teres hepatisin medialinde yatay seyir gösterip ana gövdesi ile segment 2 ve 3'ü beslerken, inferior ve/veya superior dallar segment 4'ü beslemektedir. Kaudat lobun beslenmesi sağ ve sol ana portal venden gelen dallarla olmaktadır. Tip 1 sınıflandırma olarak tariflenen bu venöz anatomik yapının haricindeki diğer farklılıklar varyatif olarak kabul edilmektedir. Toplumun

%65-80 lik bir kesiminde multidedektör BT ve rekonstrüksiyon görüntüleri aracılığıyla yapılan çalışmalarda tip 1 anatominin olduğu gösterilmiştir [10,11].

Karaciğerin venöz drenajı 3 büyük hepatik ven ile sağlanmakta olup bunlar; sağ hepatik ven, orta hepatik ven ve sol hepatik ven. Sağ hepatik ven sağ lobu, orta hepatik ven sol lob medial segmenti, sol hepatik ven ise sol lob lateral segmenti drene eder. Populasyonun büyük bir kısmında sol ve orta hepatik venler birleşerek ortak bir trunkus oluşturup inferior vena kavaya açılırlar. Kaudat lobun VCI ya direkt venöz drenajı mevcuttur [12].

2.1.4. Karaciğer bilier anatomisi

Klasik biliyer anatomi toplumun sadece %58'inde izlenmekte olup, varyasyonlar oldukça sık görülmektedir [13]. Karaciğerin sağ lob posteriorunun drenajını sağlayan sağ posterior safra kanalı ile karaciğerin sağ lob anterior segmentinin drenajını sağlayan sağ anterior safra kanalı birleşerek sağ ana safra kanalını oluşturur. Karaciğerin sol lob segmentlerinden gelen dallar ise birleşerek, sol ana safra kanalını meydana getirir. Sağ ve sol ana safra kanallarının birleşmesi sonucu ana safra kanalı oluşur. Kaudat lobun safra drenajı ise genellikle sol ana safra kanalına olup az bir oranda da sağ ana safra kanalına olur. Sistik kanal genel olarak ana safra kanalının lateral kesimine açılmaktadır [14]. Ana safra kanalı sistik kanal bileşkesinden itibaren koledok olarak isimlendirilmektedir. Koledok hepatoduodenal ligament içerisinde seyir göstererek, portal venin anteriorunda, hepatik arterin ise lateral komşuluğunda yer alır. Ana pankreatik kanal ile birleşen koledok duodenum 2. kıtasına açılır. Vakaların bir kısmında ise koledok ve ana pankreatik kanal duodenuma farklı noktalardan açılırlar. Araştırmacılar biliyer sistemin varyasyonlarını genellikle sağ posterior safra kanalını temel alınarak sınıflandırmıştır [15].

2.1.5. Karaciğer lenfatikleri

Karaciğer vücuttaki lenf sıvısının yaklaşık %15-20'sini üretir. Hepatik lenf sıvısı perisinuzoidal Disse aralıklarındaki boşluklardan portal traktustaki birinci düzey lenfatik pleksuslara drene olmaktadır. Hepatik lenf sıvısı hücre ve protein bakımından zengindir. Karaciğerin esas lenfatik drenajını hepatik arter etrafındaki

hepatik ve çölyak nodları alır [16]. Ayrıca falsiform ligament ve epigastrik damarlardan parasternal nodlar, karaciğer yüzeyinden sol gastrik nodlar ve karaciğer periton ile kaplı olmayan çıplak yüzeyinden posterior mediastinel nodlar aracılığıyla drenaj sağlanmaktadır.

2.1.6. Karaciğer innervasyonu

Karaciğerin ve biliyer sistemin innervasyonu T7'den T10'a kadar uzanan sempatik lifler ve her iki vagustan orjin alan parasempatik lifler vasıtasıyla gerçekleşmektedir [17]. Karaciğerin kapsül innervasyonu frenik sinirler tarafından sağlanması nedeniyle karaciğer parankiminin akut distansiyonundan kaynaklanan ağrılar sağ omuzda hissedilir.

2.1.7. Karaciğer embriyolojisi ve histolojisi

Gebeliğin 3. haftasında endodermal epitelden bir çıkıntı olarak karaciğerin öncül yapısı oluşur (hepatik divertikül olarak da bilinir). Bu çıkıntı, hızlı bir biçimde sayısal artış gösteren ve septum transversumu penetre eden hücre kordonlarından oluşur. Primitif hücre kordonları birbiri ile anastomoz yapar [18]. Hepatik divertikül ve geleceğin duodenumu arasındaki bağ ana safra kanalını oluşturmak üzere daralır, ana safra kanalından dışa uzanım gösteren bir cep, sistik kanalı ve safra kesesini oluşturur. Vitellin venler yolk salktan sinus venosus'a kanı taşır ve gelecekte duodenum olacak ön bağırsak bölümünün çevresinde venöz bir ağ oluşturarak gelişmekte olan hepatik sinuzoidlere dökülürler. Bu vitellin venler sonrasında portal ven, süperior mezenterik ven ve splenik venleri oluşturacak şekilde birleşirler. Erken dönemde çift umblikal venler oksijenize kanı fetusa taşırlar. İlk etapta umblikal venler sinus venosus'a drene olmakta iken, 5. haftada hepatik sinuzoidlere drene olmaya başlarlar. Sağ umblikal ven bir süre sonra kaybolur. Sol umblikal ven ise daha sonra direkt hepatokardiak kanala drene olur, duktus venosus aracılığı ile hepatik sinuzoidleri bypass eder. Erişkin karaciğerinde sol umblikal ven artığı ligamentum terese dönüşmekte olup bu da falsiform ligamentin içerisinde umblikal fissüre doğru ilerler. Duktus venosus artığı ise karaciğer sol lobu altında küçük omentumun bitimi noktasında ligamentum venosum'u oluşturmaktadır. Gelişmekte olan hepatik sinuzoidler ve aktif hematopoeze de sekonder olarak karaciğer gestasyonun 10. haftasında vücut

ağırlığının %10'unu oluşturur. İntrauterin dönemin son 2 ayında hepatik hematopoiezis azalır ve böylece karaciğer ağırlığı vücut ağırlığının %5'ine iner. Karaciğerde safra oluşması, safra kesesi ve safra kanallarının gelişimiyle birlikte safranin ön bağırsağa drene olmaya başlaması gestasyonun 12. Haftası itibariyle gerçekleşmektedir [19,20].

Karaciğer parankiminde üç temel hücre grubu bulunmaktadır ; hepatositler, biliyer hücreler, Kupffer hücreleri. Karaciğer lobül olarak adlandırılan anatomik ünitelerden oluşur. Her lobül merkezinde santral ven ve bu venin etrafında dizilmiş hepatositler bulunur [19]. Lobülün çevresinde portal yollar yer almaktadır. Portal yolların içerisinde portal venüller, safra kanalcıkları, hepatik arterioller, lenfatikler ve sinirler mevcuttur. Sinüzoid endoteli ve hepatositler arası boşluğa Disse aralığı denilmektedir [20].

Disse aralığında karaciğer lenfi oluşur. Disse aralığında aynı zamanda esas görevi yağ depolamak olan yıldız biçimli İto hücreleri bulunur. Endotel tabakasını oluşturan hücreler arasında Kupffer hücreleri vardır [19]. Kupffer hücreleri makrofaj kökenli olup fagositozun yapılmasından sorumludur.

2.1.8. Karaciğer fizyolojisi

Vücut metabolizmasının büyük kısmının koordinasyon ve regülasyonu , barsaklardan dönen kanın depolanması ve filtre edilmesi, safranin sentezlenip safra kanalları aracılığı ile gastrointestinal sisteme geçişi karaciğerin esas fonksiyonlarıdır [21].

Karaciğerde galaktoz ve fruktozdan glikoz üretme, glikojen depolama gibi karbonhidrat metabolizmasını düzenleyici pek çok reaksiyon gerçekleşir [22,23]. Karaciğer kendisi için gerekli olan proteinleri ve plazma proteinlerini sentezlemektedir [23]. Ayrıca protein katabolizması sonucu oluşan amonyağın üreye dönüşümünü sağlar [24]. Karaciğerde esansiyel olmayan aminoasitlerin sentezi ve bazı aminoasitlerin birbirine dönüşümleri gerçekleşir [20]. Yağ asitlerinin hızlı beta oksidasyonu ve asetoasetik asit oluşumu, şilomikronlar başta olmak üzere, HDL, LDL ve VLDL gibi lipoproteinlerin sentezi, kolesterol ve

fosfolipidlerin sentezinin büyük bir kısmı, karbonhidrat ve proteinlerin yağlara çevrilmesi karaciğer tarafından gerçekleştirilmektedir. Karbonhidrat ve proteinlerin yağa dönüşümü karaciğerde gerçekleşmektedir. Ayrıca karaciğerde fosfolipit sentezi gerçekleşir. Vücuttaki demir büyük oranda karaciğerde ferritin olarak depolanır. Karaciğer hücrelerinde bulunan apoferritin, demirin depolanmasını sağlamaktadır [25]. Hormonların büyük kısmı ve elektrolitler karaciğerde yıkıma uğrar ve vücuttan uzaklaştırılır. Karaciğerde oksidasyon, metilasyon, asetilasyon, esterifikasyon ve konjugasyon gibi detoksifikasyon işlemleri gerçekleşir.

Karaciğer, retiküloendotelyal sistemin büyük bir kısmını oluşturan Kupffer hücreleri sayesinde büyük bir filtre işlevi görür. Kupfer hücreleri kandaki bakteriler ve diğer artıkların temizlenmesini sağlar. A, D, E, K gibi yağda çözünen ve suda çözünen B12 vitaminleri karaciğerde depolanır [23]. Kanın pıhtılaşmasında görev alan proteinlerin çoğu karaciğerde sentezlenir. Bu proteinler fibrinojen, protrombin, V, VII, VIII, IX, X, XI ve XII. Faktörlerdir [23]. Karaciğer kandaki plazminojen aktivatörlerini uzaklaştırarak ve kontrolsüz fibrinolizi engeller. Embriyolojik dönemde eritrosit, eritroblast, megakaryosit ve miyelositler karaciğerde üretilmektedir. Doğumdan sonra bu hücrelerin üretimi kemik iliğinde gerçekleşmekte olup yetersiz üretim durumlarında karaciğer tekrardan üretime geçer. Safranin üretimi de karaciğerde gerçekleştirilir [20]. Safra;konjuge billirubin, safra asitleri, safra pigmenti, fosfolipitler, kolesterol, protein, inorganik elektrolitler ve sudan oluşur. Bir günde salgılanan safra miktarı yaklaşık 500-1500 ml' dir. [26]. Safra asitleri sayesinde kolesterol vücuttan atılmış olur. Safranin büyük kısmı distal ileumdan tekrar geri emilir.

2.2. Nöroendokrin tümörler

2.2.1. Tarihçe ve Tanım

1870 yılında Alman fizyolog Rudolf P.H. Heidenhain (1834-1897) , oksintik, ana ve enterik hücrelerden ayrı bir grup gastrointestinal hücrenin varlığını keşfeden ve "sarı" kromat boyama özelliklerine fark eden ilk kişiydi. 1897'de Rus anatomist ve histolog Nikolai K. Kultschitzky (1856–1925) tarafından bu tanım

geniştirilerek kullanılmaya devam etmiştir. Daha sonra Carmelo Ciaccio (1877–1956) 1907 yılında “enterokromaffin” terimini ortaya attı ve bu terimi kullandı. 1914'te Fransız cerrah Antonin Gosset (1872–1944) ve Fransız-Kanadalı patolog Pierre Masson (1880–1959) gümüş boyama teknikleri kullanarak karsinoid tümörlerin argentaaffin boyama özelliklerini gösterdiler ve bu sayede bu hücrelere argentaaffin hücreler adını vermişlerdir [27].

1907 yılında Oberndofer ilk defa “karsinoid” terimini kullanmıştır [28,29]. Bu tümörlerin görünümünün karsinomlara benzemesine rağmen karsinom kadar agresif olmadığını düşünmesi nedeniyle “karsinoid” terimini kullanmıştır. 1953 yılında Lembech karsinoid tümörlerde serotonin içerdiğini göstermiş ve 1955’de Page ve ark. bu hastalarda 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) in idrarda arttığını belirlemişlerdir [30]. “Karsinoid tümör, APUDoma, endokrin neoplasm, nöroendokrin tümör” gibi birbirinden farklı adlandırmalarla anılan bu tümör grubu daha sonrasında “nöroendokrin tümör” başlığı altında sınıflandırılmıştır [31,32].

Nöroendokrin tümörler farklı organlarda ortaya çıkan ve vücutta yaygın bulunan nöral krest kökenli diffüz nöroendokrin sistem (DNES) hücrelerinden kaynaklanan tümörlerdir [33]. DNES hücreleri daha çok gastrointestinal, bronkopulmoner sistem, genitoüriner sistemlerde görülürken nadir olarak da santral sinir sistemi, larinks, meme parankimi, tiroid, paratiroid gland adrenal bez ve hipofizde izlenmektedir [34].

Gastroenteropankreatik tümörler [GEP-NET: insülinoma, gastrinoma, Vasoaktif intestinal peptid (VIP)oma]; katekolamin sekresyonu yapanlar (feokromasitoma, paraganglioma, ganglionöroma, ganglionöroblastoma, nöroblastom) ; meduller tiroid karsinomu, kromofob pituiter adenom, küçük hücreli akciğer kanseri, Merkel hücreli tümörler olarak sınıflandırılabilir [35]. Salgıladıkları peptid hormonları tanısal biomarker olarak kullanılabilmeyle birlikte diyare ve flushing gibi semptomlara da neden olabilmektedir [36].

2.2.2. Epidemiyoloji

NET'ler nadir görülen ve yavaş büyüyen tümörler olup bütün kanserlerin yaklaşık olarak % 0.5'ini oluşturmaktadır. Nöroendokrin tümörlerin toplumdaki prevalansı 35/100.000 kişi, insidansı ise 5.25 /100.000 kişi olup sıklığı giderek artış göstermektedir [30,37]. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) programına göre 1973'te bildirilen 100.000 kişide 1.09 oranında görülen bu tümör, 2012'de 100.000 kişide yıllık 6.98'lik insidansla artmakta olup, bu oran öncekilerden yaklaşık 7 kat fazladır [38]. Bu artış, klinisyenlerin farkındalığının artışıyla birlikte endoskopik ve radyolojik tetkik sıklığının artışına bağlanabilir [32,39].

2.2.3. Semptom ve Bulgular

Nöroendokrin tümörler tesadüfi olarak bulunabilir veya klinik semptomlardan şüphelenilerek tanı konulabilir. NET'ler salgıladıkları hormonlarla klinik semptomlara neden olduklarında “fonksiyonel” olarak adlandırılırlar [Tablo 4]. Çoğu NET biyolojik olarak aktif bir hormon üretmez ve “nonfonksiyonel” olarak adlandırılır [40–43]. Hem fonksiyonel hem de nonfonksiyonel NET'ler, genellikle alternatif bir tanıya atfedilen nonspesifik semptomlar nedeniyle geç tanı alırlar. En sık şikayetler arasında karın ağrısı, barsak obstrüksiyonu, diare, flushing, GIS kanaması, öksürük ve hemoptizi olarak yer almaktadır. Bilinen NET'leri olan hastalara verilen en yaygın ilk tanımlar arasında gastrit, irritabl bağırsak sendromu, anksiyete, inflamatuvar bağırsak hastalığı, astım ve menopoz bulunmaktadır [44]. Bazı semptomlar bir NET'in tanısını ve kaynaklandığı yeri değerlendirmede rol alabilir. İnce bağırsak NET'leri yaygın fibrozis oluşturarak, ince bağırsak tıkanıklığına veya mezenterik iskemiye sekonder tekrarlayan karın ağrısına neden olabilir. Midgut NET'leri olan ve cerrahi rezeksiyon uygulanan 121 hastanın retrospektif bir çalışmada, hastaların yaklaşık %65'inde belirgin mezenterik fibrozis ve %38'inde intestinal iskemi belirlenmiştir [45]. Bronkopulmoner NET'ler, merkezi yerleşimli lezyonlarla ortaya çıkma eğiliminde olup bronş tıkanıklığı, tekrarlayan obstrüktif pnömoni, öksürük ve hemoptiziye yol açarlar [43,46]. Ayrıca, bronkopulmoner NET'ler ektopik adrenokortikotropik hormon (ACTH) üretiminin bir kaynağı olabilir; klinisyenler nedeni bilinmeyen Cushing sendromunda bu tanıyı düşünebilir [47–49].

2.2.4. Karsinoid Sendrom

Flushing, diyare ve kalp kapak hastalığı ile karakterize olan karsinoid sendromu, NET'ler tarafından üretilen hormonların sistemik dolaşıma ulaşmasıyla ortaya çıkar. Bu sendrom en yaygın olarak karaciğer metastazları geliştikten sonra olur ve hormonları inaktive edebilen hepatik metabolizmanın bypas edilmesine sekonder olarak gelişir. Retrospektif kohort çalışmaları, patolojik olarak doğrulanmış gastrointestinal NET'leri olan hastaların %6-13'ünde ve bronkopulmoner NET'leri olan hastaların %1'inden azında karsinoid sendromun meydana geldiğini bildirmektedir [46,47,50,51]. Hindgut tümörleri (distal kolon ve rektum) tipik olarak hormonal olarak sessizdir ve karsinoid sendroma neden olmaz [51,52]. Karsinoid kriz, şiddetli flushing, bronkospazm ve hızlı dalgalanan kan basıncı ile karakterize, acil, yaşamı tehdit eden bir karsinoid sendrom tablosudur. Anestezi indüksiyonu veya bir NET'in palpasyonu, ablasyonu veya embolizasyonu nedenleriyle oluşabilir [53]. Bu nedenle, hastalara herhangi bir anestezi verilmeden önce veya tümöre yönelik herhangi bir manipülasyondan hemen önce bir somatostatin analogu verilmelidir [54,55].

2.2.5. Sınıflandırma

Nöroendokrin tümörlerin sınıflandırılması genellikle tümörün işlevselliği, köken aldığı lokalizasyonu ve histopatolojik özellikleri göz önüne alınarak yapılmaktadır. 1963 yılından sonra nöroendokrin tümörlerin sınıflandırılması genel olarak embriyolojik kökenlerine baz alınarak yapılmıştır [56]. Geniş ve heterojen bir tümör grubu olan NET'lerin biyolojik davranışlarının ve fonksiyonel yapılarının gözardı edilmesi nedeniyle embriyolojik sınıflama günümüzde rutinde kullanılmamaktadır [57,58].

NET'lerin sınıflandırılmasının standardize edilmesi amacıyla birçok girişimde bulunulmuştur. 1980 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) NET'lerin büyük bir kısmını "karsinoid" kavramı ile adlandıran bir sınıflama geliştirmiştir. Karsinoidler, enterokromafin hücre (klasik karsinoid), gastrin hücresi ve diğer olmak üzere farklı alt gruplarda değerlendirilmiştir [31,57]. 1980 den beridir WHO'nun klavuzları referans alınarak histopatolojik sınıflandırmalar yapılmaktadır. 2010 yılındaki WHO 'nun son sınıflamasında NET'ler proliferasyon indeksi, nekroz olup olmadığı ve mitotik indekslerine bakılarak düşük, orta ve yüksek grade olarak

sınıflanmışlardır [32,59] [Tablo 2]. Grade 1 ve 2 NET'ler (düşük grade–orta derece grade) iyi diferansiye NET'ler olarak kabul edilmekte olup bu gruptaki hastalarda daha uzun yaşam süresi beklenmektedir. [30,60]. Nöroendokrin karsinom (NEK) tanımlanması yalnızca az diferansiye NET'leri belirtmek için kullanılmıştır. Bu şekilde tümörün patolojisi ile klinik özellikler arasındaki çelişki giderilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda pankreas nöroendokrin karsinomlarının iyi ve az diferansiyasyon olarak farklı özellikler gösteren heterojen bir tümör grubu olduğu ifade edilmektedir [61]. Baştürk ve ark. yürüttüğü çalışmada WHO 2010 NET sınıflamasına [Tablo 2] göre mitoz sayısı ve Ki-67 indeksi uyumlu (mitoz: G2, Ki-67: G2) olan tümörlerin diskordans (mitoz: G2, Ki-67: G3) gösteren tümörlere kıyasla daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak nöroendokrin karsinom (yüksek grade-G3) olarak nitelendirilen tümörler içerisinde iyi diferansiye ve daha iyi prognoz gösteren tümörlerin yer aldığı anlaşılmıştır. NEK kavramının kullanımının yalnızca az diferansiye NET'lerin belirtilmesi için önerilmiştir [62]. 2017 yılında WHO, NET sınıflamasını güncellemiş olup pankreas NET leri için ve “yüksek grade NET (G3)” kategorisini eklemiştir. En son olarak da 2019 yılında WHO bu tanımlamayı tüm GEP-NET ler için uyarlamıştır [63] [Tablo 3]. Ancak bu uyarlamalar akciğer nöroendokrin tümörlerine uygulanmamıştır.

Tablo 2. WHO 2010 NET sınıflandırılması

Derece	Mitoz sayısı/ 10 BBA	Ki-67 indeksi (%)
NET G1	<2	<2
NET G2	2-20	3-20
NET G3 (NEK)	>20	>20
BBA : büyük büyütme alanı, NET : Nöroendokrin tümör, NEK : Nöroendokrin karsinom		

Tablo 3. WHO nöroendokrin tümör 2019 sınıflaması

Terminoloji	Diferansiyasyon	Grade	Mitoz	Ki-67 indeksi(%)
NET, G1	İyi diferansiye	Düşük	<2	<3
NET, G2	İyi diferansiye	Orta	2-20	3-20
NET, G3	İyi diferansiye	Yüksek	>20	>20
NEK, Küçük hücreli (SCNEC)	Az diferansiye	Yüksek	>20	>20
NEK, Büyük hücreli (LCNEC)	Az diferansiye	Yüksek	>20	>20
MINEN	İyi veya az diferansiye	Değişken	Değişken	Değişken
NET: Nöroendokrin tümör, NEK: Nöroendokrin karsinom, MINEN: Mikst nöroendokrin tümörler. Bunlar aynı zamanda adenokanser komponentler içerir.				

2.2.6. Lokalizasyonlarına göre NET' ler

2.2.6.1. Timus NET

Timusun primer nöroendokrin tümörleri (NET'ler), genellikle anterior mediastende yer alan nadir görülen ve biyolojik olarak çok agresiv neoplazmlardır. Daha çok dördüncü/beşinci dekatlarda erkeklerde daha sık görülürler. Vakaların %50'sinde NET'ler endokrinopatiler (Cushing sendromu, akromegali veya Çoklu Endokrin Neoplazi-1 (MEN-1) sendromu) ile ilişkilidir [64]. NET'lerin uzun vadeli sonuçları, yüksek rekürrens veya uzak metastaz gelişimi riski nedeniyle tamamen rezeke edilmiş tümörlerde bile kötüdür. Prognoz esas olarak tümörün evresine, invaziviteye, rezeksiyonun tamlığına, endokrinopatilerle olası ilişkiye ve nüks/uzak metastaz gelişimine bağlıdır [65].

2.2.6.2. Bronkopulmoner NET

Bronşiyal nöroendokrin tümörler (NET), vücutta diffüz olarak dağılan enterokromaffin hücrelerinden kaynaklanan heterojen nadir neoplazmlar grubuna aittir [66]. Bu tümörlerin insidansı, artan farkındalık ve tanıdaki gelişmeler nedeniyle özellikle son 30 yılda olmak üzere yılda yaklaşık %6 oranında artış göstermiştir [67]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), bronşiyal NET'in dört histolojik varyantını tanımlar: iyi

diferansiye tipik karsinoidler (TC), atipik karsinoidler(AC), büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar (LCNEC) ve küçük hücreli akciğer karsinomları (SCLC) [68] 2015 WHO sınıflandırmasının önceki sınıflandırmaya kıyasla en belirgin yönü, birlikte gruplanan LCNEC ve SCLC'den karsinoidlerin (tipik veya atipik) ayrılmasıyla temsil edilir [68,69]. Malignite derecelerine bağlı olarak, bronşiyal NET ayrıca düşük dereceli TC, orta dereceli AC ve yüksek dereceli LCNEC/SCLC olarak sınıflandırılabilir [68]. TC genellikle yavaş büyür ve sıklıkla akciğerlerin ötesine yayılmaz. AC tipik tümörlerden daha hızlı büyür ve diğer organlara metastaz yapma olasılığı daha yüksektir. Kötü diferansiye malign tümörün nadir bir formu olan LCNEC, prognoz ve tedavi açısından SCLC'ye benzer. SCLC, en hızlı büyüyen kanser türlerinden birini temsil eder ve prognozu genellikle kötüdür [70]. SCLC biyolojik açıdan NET olmakla birlikte davranış bakımından genellikle çok agresiftir ve bu lezyonların yönetimi de diğer bronşiyal NET'lerden çok farklıdır [71]. SCLC ve LCNEC ağır sigara içimi ile ilişkili bulunmuştur [47,72]. TC ve AC genellikle sporadik tümörlerdir; bununla birlikte, nadir ailesel vakalar da bildirilmiştir [73]. Hastaların %5'inden azında MEN tip 1 ile ilişkili olabilirler [74]. Karsinoid sendromun veya Cushing sendromunun semptomlarının ortaya çıkması nadirdir. Klinik tablo öksürük, hemoptizi, dispne, göğüs ağrısı veya hırıltı gibi semptomları içerebilir veya tamamen asemptomatik olabilir [75].

Ki-67 proliferasyon indeksi iyi diferansiye tümörleri kötü diferansiye tümörlerden ayırmaya yardımcı olur [70]. Başlıca patolojik biyobelirteçler kromogranin A, sinaptofizin ve CD56'dır [76]. Bronşiyal NET'in tüm santral formlarında fleksibl bronkoskopi endikedir, kanama riski yüksek hastalarda rijit bronkoskopi tercih edilebilir [67].

2.2.6.3. Özofagus NET

Özofagus NET'leri oldukça nadir görülen tümörler olup gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerin (GEP-NET) yaklaşık %0,05'ini oluşturur [77]. Büyük kısmı özofagus duvarını infiltre eden geniş ülser lezyonlarla oluşan az diferansiye nöroendokrin karsinomlardır [78]. İyi diferansiye özofagus NET'leri Barret özofagus ve adenokarsinomla ilişkili bulunmuştur [77].

2.2.6.4. Gastrik NET'ler

GEP-NET'lerin yaklaşık %5'i mideden orjin almaktadır [79]. Daha önce karsinoid tümörler olarak bilinen mide NET'leri, midenin enterokromaffin benzeri hücrelerinden(ECL) köken alır. Son zamanlarda, daha iyi klinik farkındalık ve tarama endoskopisindeki artış nedeniyle mide NET'lerinin insidansı artmıştır. Gastrik NET'ler, klinikopatolojik özelliklerine göre 3 tip iyi diferansiye NET ve az diferansiye nöroendokrin kanserler olarak sınıflandırılır [80].

Tip 1: Gastrik NET'lerin %70-80'ini oluşturur. Genel olarak 50-60 yaş arası kadınlarda daha sık görülür. ECL hücrelerden köken alır [80]. Oksintik mukozanın otoimmün kronik atrofik gastriti ve hipergastrinemi ile ilişkilidir. Oksintik mukozanın atrofiye uğraması parietal hücre kaybına neden olur. Hipoklorhidri, B12 eksikliği gelişir ve antral G hücreleri uyarılarak üretilen gastrin hormonu artar. Hipergastrinemin ECL hücrelerinin büyümesini uyardığı düşünülmektedir [81]. İyi prognozlu ve iyi diferansiye tümörlerdir. Erken evrede endoskopik olarak tedavi edilebilir.

Tip 2: Multiple endokrin neoplazi tip 1 (MEN-1) zemininde gelişen Zollinger-Ellison Sendromu (ZES) ile ilişkilidir [82]. ECL hücrelerden kaynaklanır. Tip 1'e benzer şekilde hipergastrinemi ve G hücre hiperplazisi ile ilişkilidir. Ancak Tip 1'den farklı olarak oksintik mukoza atrofisi değil hipertrofisi mevcuttur [83]. Kadın ve erkekleri aynı oranlarda etkiler.

Tip 3: Sporadik gelişen soliter tümörlerdir. MEN-1,ZES veya hipergastrinemi ile ilişkisi yoktur [81]. Olguların büyük bir kısmında ECL hücreler bulunur. EC ve G hücreleri oldukça nadir görülür [84]. Bazı nadir vakaların histamin ve 5-hidroksitriptofan salınımına bağlı flushing ile karakterize atipik karsinoid sendrom ile ilişkili olduğu belirtilmektedir [85].

Tip 4: Midenin az diferansiye NEK'leridir. 60-70 yaşları arasında görülür [85]. Adenokarsinomlara benzer biçimde hemoraji ve obstrüksiyona sebep olan büyük ülser lezyonlar şeklindedir. Hormon ilişkili semptom göstermez [78]. Olguların çoğu tanı aldığı anda ileri evrede olup prognozu kötüdür [86].

2.2.6.5. Pankreas NET' leri

Pankreatik nöroendokrin neoplazmlar (p-NET), nöroendokrin farklılaşma gösteren pankreas duktal epitelindeki öncül hücrelerden köken alan ve klinik olarak saptanan tüm pankreas tümörlerinin %2'sini oluşturan nadir görülen tümörlerdir. Otopsi çalışmalarında NET prevalansının %10'a kadar çıktığı bildirilmiştir [87–89]. Histopatolojik olarak, p-NET ' ler iyi diferansiye pankreas nöroendokrin tümörleri ve az diferansiye pankreas nöroendokrin karsinomları olmak üzere iki kategoriye ayrılmaktadır [87,88]. p-NET'ler ayrıca klinik özelliklerine göre fonksiyonel ve non-fonksiyonel tümörler olarak sınıflandırılır [87,88]. p-NET ' lerin %30'unu oluşturan fonksiyonel tümörler, aşırı hormon üretimine bağlı klinik bulgular göstermesi sayesinde tanımlanır ve bu nedenle non-fonksiyonel tümörlerden daha erken teşhis edilirler [87,88]. Bunun dışında endokrin dışı karsinomların özelliklerini taşıyan neoplazmlar ve nöroendokrin neoplazmlar mikst nöroendokrin-nöroendokrin olmayan neoplazmalar (MiNEN'ler) olarak sınıflandırılır [87,88]. p-NET' lerin çoğu sporadik olmasına rağmen, multipl endokrin neoplazi tip1 (MEN1), von Hippel-Lindau hastalığı (VHL), tüberoz skleroz kompleksi, nörofibromatozis gibi kalıtsal sendromların zemininde %10'a oranında gelişebilmektedir [90].

2.2.6.5.1. Nonfonksiyonel p-NET' ler

p-NET'lerin %80'e kadarı nonfonksiyonel tümörlerdir. Başka nedenlerle yapılan görüntülemelerde giderek daha fazla tanı konulmaktadır. Klinik olarak hormon salınımına dair bulgu göstermeseler de, tümörler fonksiyonel olarak klinik açıdan anlamlı olamayacak kadar küçük miktarlarda hormon salgılayabilir [91]. Bu tümörler sıklıkla hastalığın seyrinde lokal bası veya metastaz semptomları ile kendini gösterir ve tanı anında genellikle boyutsal olarak büyüktürler [87].

2.2.6.5.2. Fonksiyonel NET' ler

Fonksiyonel p-NET'ler farklı hücre gruplarından kaynaklanan, ürettikleri hormonlar aracılığı ile farklı klinik bulgulara neden olan tümörlerdir [Tablo 4].

Tablo 4. Fonksiyone p-NET Sendromları [92].

	Salgılanan biyoaktif peptid	İnsidans (yeni vaka/10 ⁵ populasyon/yıl)	Tümör lokalizasyonu	Malignansi (%)	MEN-1 ilişkisi (%)	Semptom ve bulgular
A. Sık görülen p-NET sendromları						
İnsülinoma	İnsülin	1-3	Pankreas(>%99)	<10	4-5	Hipoglisemi semptomları(%100)
Zollinger-Ellison sendromu	Gastrin	0,5-2	Duodenum(%70) Pankreas(%25) Diğer(%5)	60-90	20-25	Ağrı (%79-100) Diyare(%30-75) Özefageal semptom(%31-56)
B. Nadir görülen p-NET sendromları						
VIPoma	Vazoaktif intestinal peptid	0,05-0,2	Pankreas (%90) Diğer(%10, nöral, adrenal, periganglionik)	40-70	6	Diyare(%90-100) Hipokalemi(%80-100) Dehidratasyon(%83)
Glukagonoma	Glukagon	0,01-0,1	Pankreas(%100)	50-80	1-20	Döküntü(%67-90) Glukoz intoleransı (%38-87) Kilo kaybı(%66-96)
Somatostatino ma	Somatostatin	Nadir	Pankreas (%55) Duodenum/jejunum (%44)	>70	45	Diyabetes mellitus(%63-90) Kolelitiazis (%65-90) Diyare(%35-90)
GRHoma	Growth hormon releasing hormon	Bilinmiyor	Pankreas(%30) Akciğer(%54) Jejunum(%7) Diğer(%13)	>60	16	Akromegali(%100)
ACTHoma	ACTH	Nadir	Pankreas(ektopik Cushinglerin %4-16'sı)	>95	Nadir	Cushing's sendromu (%100)
Karsinoid sendrom yapan p-NET	Serotonin, taşikinin	Nadir	Pankreas (tüm karsinoidlerin <%1)	60-88	Nadir	Karsinoid sendrom
Hiperkalsemi yapan p-NET (PTHrp-oma)	PTHrp, diğerleri bilinmiyor	Nadir	Pankreas	84	Nadir	Hepatik metastaza bağlı karın ağrısı, hiperkalsemi semptomları
Muhtemel nadir p-NET sendromları (vaka bildirimleri)						
Kalsitonin salgılayan p-NET	Kalsitonin	Nadir	Pankreas	>80	16	Diyare (%50)
Renin salgılayan p-NET	Renin	Nadir	Pankreas	Bilinmiyor	Yok	Hipertansiyon
Lutenizan hormon salgılayan p-NET	LH	Nadir	Pankreas	Bilinmiyor	Yok	Anovulasyo, Virilizasyon(kadın),Libido kaybı(erkek)
Eritropoetin salgılayan p-NET	Eritropoetin	Nadir	Pankreas	Bilinmiyor	Yok	Polisitemi

İnsülinoma: En yaygın izlenen pankreas endokrin tümörleridir. Yetişkinlerde hiperinsülinemik hipogliseminin en yaygın nedenidirler [93]. Kadınlarda ve hayatın 5. dekadında daha sıklıkla tanı alırlar [94]. İnsülinomaların yaklaşık %90'ı 2 cm'den küçük olup çoğunlukla iyi sınırlıdır. Pankreasın baş, boyun ve gövde kesimi boyunca eşit olarak dağılmış soliter lezyonlardır. Tüm insülinoma vakalarının %8'i oranında çoklu lezyonlar halinde ortaya çıkar ve bu genellikle MEN1 ile ilişkilendirilir [95].

Hiperinsülinemik hipoglisemisi olan hastalarda insülinoma tanısı açısından tetkik etmek için öncelikle Whipple triadı olmalıdır [93]. Hastalarda, düşük kan glukoz seviyeleri (< 50 mg/dL), hipoglisemi semptomları ve ek olarak semptomların glukoz alımı veya düşük kan glukoz seviyelerinin düzeltilmesi ile Whipple triadının bu üçlüsü doğrulanır. Daha sonra insülin seviyeleri kontrol edilerek tanıya gidilir [96].

En iyi görüntüleme yöntemi modalitenin ulaşılabilirliği ve deneyime bağlı olarak değişmektedir. BT ve MRG insülinomaların %30-66'sını tespit edebilmekle birlikte küçük tümörleri belirleme yetenekleri sınırlıdır [93,94]. Son zamanlarda endoskopik ultrason, %93 duyarlılığı ve %95 özgüllüğü ile insülinomaların preoperatif olarak lokalize edilmesi için daha yaygın bir yöntem haline gelmiştir [97]. Barsak gazı ve öndeki diğer organları ekarte etmesi nedeniyle, küçük tümörlerin saptanmasında intraoperatif USG ile endoskopik ultrasonografiye kıyasla daha iyi tanı konulabilmektedir [98].

İnsülinomanın cerrahi olarak çıkarılması en iyi tedavi şekli olup hastaların %85-95'inde küratiftir [93,94]. Medikal tedavi yalnızca rezeke edilemeyen veya metastatik insülinomalı hastalar için uygundur. Somatostatin analogları ve mTOR inhibitörlerinin hipoglisemiye kontrol etmede ve tümör yükünü azaltmada belirgin etkiler gösterilmiştir [99,100].

Gastrinoma: Gastrinoma, mide antrumunun G hücreleri tarafından salgılanan gastrin ve gastrin öncülerini salgılayan pankreas veya duodenumun bir NET'idir [101]. Zollinger-Ellison sendromu (ZES) olarak da bilinen Gastrinoma sendromu, nadir görülen bir hastalıktır. Erkeklerde daha sık görülür ve genellikle yaşamın beşinci dekadında teşhis edilir [102,103]. Peptik ülser, ZES'in en yaygın belirtisidir.

Gastrinomların çoğu sporadik olup vakaların %20-30 kadarı MEN1 ile ilişkilidir. Gastrinomların yaklaşık %50-60'ı pankreasta ve %40-50'si duodenumda yerleşim göstermektedir [104]. Gastrinomların yaklaşık %60-90'ı maligndir ve tanı anında hastaların %50 'sinde uzak karaciğer metastazları bulunur. Tüm gastrinoma hastaları için 5 yıllık sağ kalım oranı %62 ile %75 arasında değişmektedir [105]. Açlık gastrin seviyesi tespiti ilk laboratuvar tarama testi olmalıdır. Normal gastrin seviyeleri gastrinomu dışlar ve açlık gastrin seviyeleri > 500 pg/mL veya normalin üst sınırının 5 katından fazlası gastrinomu düşündürür. Diğer birçok durumun gastrin seviyelerini yükseltmesi nedeniyle, tanıyı doğrulamak için provokatif bir test yapılmalıdır. En yaygın provokatif testler sekretin veya kalsiyum glukonat infüzyonudur [103]. Lokalize edilemeyen gastrinomu olan hastalar için BT/MRI, oktreotid taraması ve endoskopik ultrason gerekli olabilmektedir [106,107].

Sporadik gastrinomların tedavisi, tümörün tam cerrahi rezeksiyonunu ve bölgesel lenf nodlarının diseksiyonunu gerektirir [108,109]. Cerrahi rezeksiyon yapılamayan, tam rezeke edilemeyen veya genellikle multifokal olan MEN1'in bir bileşeni olan hastalar için medikal tedavi gereklidir [110]. Proton pompası inhibitörleri şu anda altın standart tedavi olmakla birlikte, agresif tümörler ve ilerlemiş gastrinomlar için kemoterapi ve diğer sistemik modaliteler gereklidir [111].

Glukagonoma: Nadir görülen aşırı glukagon salınımı ile karakterize tümörlerdir. Tanı anında yaklaşık %60-70'i karaciğer ve lenf nodlarına metastaz yapmıştır. Klinik olarak; deri döküntüsü (nekrolitik migratuar eritem), derin ven trombozuna yatkınlık, depresyon, glukoz intoleransı ve diyare ile karakterizedir [77].

VIPoma: Aşırı VIP hormonu üreterek sulu diyare, hipokalemi, hipoklorhidri, alkaloz ile karakterize Verner-Morrison Sendromu olarak isimlendirilen klinik tabloya yol açan p-NET'lerdir. Sıklıkla pankreasın kuyruk kısmında yerleşmektedir. Hastaların çoğu tanı anında karaciğer ve lenf nodları başta olmak üzere diğer organlara metastatiktir [34,78].

Diğer pankreatik NET'ler: Somatostatin, Adrenal kortikotropin hormon (ACTH), Growth hormon releasing hormon (GHRH), kalsitonin ve serotonin üreten oldukça nadir görülen tümörlerdir. ACTHoma'lar cushing sendromuna,

GHRHoma'lar akromegaliye, kalsitonin üretenler diyareye ve seratonin üretenler ise karsinoid sendroma sebep olabilirler [77].

2.2.6.6. İnce Barsak NET ' leri

İnce bağırsak NET'lerinin çoğu distal ileumdan kaynaklanır [112]. Hastaların yaklaşık %25'inde aynı anda multifokal tümörler ile tanı konulur [42]. Genellikle birbirine yakın kümelenmiş bağırsak NET'lerinin malignite potansiyeli tümör boyutuyla ilişkili olsa da, santimetreden küçük neoplazmalar bile metastaz yapabilmektedir [113]. Karaciğer, mezenter ve periton sık metastaz bölgeleridir. Mezenterin kökündeki lenf nodu metastazları, yoğun desmoplastik fibroz ile ilişkili olabilir, bu da bağırsakların düğümlenmesine ve mezenterik iskemiye neden olur [114]. Kramp tarzında, aralıklı karın ağrısı ve bağırsak obstrüksiyonu yaygın görülen belirtilerdir. [42] Duodenal karsinoidler duodenal veya biliyer obstrüksiyonla ortaya çıkabilmekle birlikte genellikle tesadüfen tespit edilir [115]. Hormonal olarak fonksiyonel olan duodenal NET'ler nadir görülmektedir.

İleri evre orta bağırsak NET ' leri, karsinoid sendroma neden olan vazoaktif maddelerle birlikte serotonin de üretir. Karsinoid sendrom, serotoninini doğrudan portal dolaşım yerine sistemik dolaşıma salgılayan karaciğer metastazı olan hastalarda görülür [116]. Tipik karsinoid sendromlu 91 hastanın bir analizinde, %73 hastada ishal, %65 hastada flushing ve %8 hastada bronkospazm geliştiği gösterilmiştir. İshal, serotonin 2A reseptörlerinin uyarılması yoluyla, flushing başlıca prostaglandinler ve P maddesi ve kallikrein dahil taşikininlere bağlı oluşmaktadır [117,118]. Flushing tipik olarak yüz, boyun ve üst gövdede daha çok alkol, stres, baharatlar ve tiramin içeren yiyecekler tarafından hızlandırılabilir. Karsinoid kalp hastalığı tipik olarak, sağ kalp kapakçıklarının fibrozuna neden olarak triküspit yetersizliğine ve pulmoner kapak stenozuna yol açan çok yüksek serum serotonin seviyelerine sahip hastalarda ortaya çıkar [119]. Karsinoid kalp hastalığı insidansı son yıllarda muhtemelen serotonin inhibe edici tedavilerin kullanımına bağlı olarak azalmaktadır [120].

2.2.6.7. Apendiks NET' leri

Apendiks neoplazmları nadirdir. Nöroendokrin tümörler, apendiksin en sık görülen tümörüdür ve apendiks neoplazmalarının %50'den fazlasını oluşturmaktadırlar [121]. Apendiks NET'leri diğer primer malign apendiks neoplazmalarının ortalama yaşının aksine, çok daha genç olan 30'lu ve 40'lı yaşlarda görülür [122]. Diğer bağırsak NET'lerinde olduğu gibi karsinoid sendroma neden olan serotonin ve diğer vazoaaktif maddeleri salgılayabilir. Apendiks NET'leri belirli bir klinik bulgu göstermez olup asemptomatiklerdir. Akut apandisit tanısı ile apendektomi yapılan hastalarda tesadüfen tanı konulabilir [123]. Apendektomi örneklerinin yaklaşık %1'inde saptanırlar [124]. Apendiks NET tedavisinde bazı olgularda basit apendektomi yeterli olurken, bazı hastalarda onkolojik prensipler izlenerek sağ hemikolektomi ile birlikte lenfadenektomi yapılmasını gerektirir [122].

2.2.6.8. Kolorektal NET'ler

Kolorektal NET'li hastalar rektal kanama, ağrı veya bağırsak alışkanlıklarında değişiklik ile başvurabilirler. Rektal NET'lerin çoğuna alt GİS endoskopisi sırasında tanı konur. Genellikle küçük ve submukozal yerleşimlidir [125]. 1 cm'den küçük olan düşük gradeli rektal NET'ler nadiren metastaz yapar ve genellikle bunların endoskopik veya transanal olarak rezeke edilmesi yeterlidir. Bunun aksine 2 cm'den büyük olan rektal NET hastaların %50'sinden fazlasında evre IV hastalık izlenmektedir. Orta büyüklükteki tümörlerin metastaz yapma potansiyeli muskularis proprianın invazyon derinliği ile ilişkilidir [126]. Çekumun distalindeki kolonik NET'ler ise rektal NET'lerden daha agresif olma eğilimindedir ve genellikle kötü diferansiyedirler [127].

2.2.6.9. Primeri bilinmeyen NET'ler

Metastatik NET ' lerin %13'ünde primer tümörün orijini belirlenememekte olup bunlar primeri bilinmeyen NET ' ler olarak adlandırılmaktadır. NET 'lerin klasik olarak sessiz tümörler olması ve tanı anında metastatik olması primeri bilinmeyen NET lerindeki kötü prognozu açıklamaktadır. [128]. Yetersiz kayıtlar, spesifik teşhis yöntemlerinin olmaması, kapsamlı bir teşhis çalışmasını yasaklayan diğer komorbiditelerin varlığı gibi çeşitli nedenlerden dolayı metastatik odakların

primer lezyonu bulunamayabilir. Bununla birlikte, kapsamlı teşhis çalışmalarının kullanımında bile tümörler tanımlanamayabilir. NET'lerin cerrahisi, medikal tedavi yönetimi ve prognozu, tümör evrelemesi ve derecelendirmesi ile birlikte bireysel tümör özelliklerine de bağlı olduğundan primer lezyonun lokalizasyonunu elde etmek için her türlü çaba gösterilmelidir [129].

2.2.7. NET'lerde tanı

2.2.7.1. Biyokimyasal ve Histopatolojik Belirteçler

Nöroendokrin hücrelerin içerdikleri vezikül ve proteinler tümör tiplerini göstermekte belirteç olarak kullanılmaktadır. Kromogranin A, serotonin, sinaptofizin, nöron spesifik enolaz (NSE) bunlardan birkaç tanesidir [Tablo 5].

Kromogranin A : Güçlü bir nöroendokrin doku belirtecidir. Fonksiyonel-nonfonksiyonel pankreatik NET, karsinoidler, feokromasitoma, medüller tiroid karsinomunun tanı ve takibinde oldukça kullanışlıdır [130]. Tümör yükü ile korelasyon göstermektedir.

Nöron spesifik enolaz(NSE) : Özellikle küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve nöroblastom için kullanılan bir belirteç olmakla birlikte GEP-NET'lerin tanısında da kullanımı mevcuttur. Nöroendokrin diferansiasyonu gösterir [131].

Serotonin (5-HT) ve metabolitleri (5-HIAA) : Serotoninin karsinoid sendromun patogenezinde temel rol oynayan hormon olup kandaki düzeyinin yüksek olması karsinoid sendroma ve kalp kapakçıklarında fibrozise neden olmaktadır [132]. Diyetten etkilenmesi ve trombositlerden salınması nedeniyle NET'lerde kanda serotonin ölçümü yerine olan idrarda bakılan metaboliti olan 5-HIAA ölçümü yapılmaktadır. [133]. 24 saatlik idrarda 5-HIAA ölçümü, karsinoid tümörler için yararlı bir laboratuvar belirteci olup testin özgüllüğünün %88 olduğu bildirilmiştir [134].

Ki-67 indeksi ve mitoz oranı: Ki-67 indeksi hücre bölünmesi esnasında nükleusta yer alan bir proteindir. Bu nedenle Ki-67 indeksinin fazla olması mitoz bölünme hızı ile korelasyon göstermekte olup güncel sınıflamalarda, Ki-67 ve mitotik indeksin yüksek olduğu durumlar tümör evrelemesinde artış ve prognozda kötüleşmeyi ifade etmektedir [135]. Proliferasyon oranının NET'lerin prognozu hakkında bilgi verdiği pek çok çalışmada gösterilmiştir [136,137]. Proliferasyon oranı, neoplastik hücrelerin Ki-67 belirtecinin boyalarla işaretlenme yüzdesi ile değerlendirilir [59]. Ki-67 indeksi artış gösterdikçe tümörün diferansiyasyon derecesi azalmaktadır. Mitoz oranı ile çoğunlukla koreledir. Ancak bazı olgularda mitoz oranı ile Ki-67 indeksi uyumsuzluk gösterebilmektedir. Ki-67 indeksi, mitoz oranına kıyasla proliferasyonu daha doğru belirlemektedir. Bu nedenle diskordans olması durumunda gradeleme ki-67 indeksi ile yapılır [59]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği (ENETS) yönergelerine göre NET'lerin diferansiyasyonu ve evrelemesi mikroskop altında Ki-67 proteini ve mitoz oranı ile tespit edilmektedir.

Tablo 5. NET'lerin biyokimyasal belirteçleri ve ilgili olan endikasyonları [138].

Genel Biyobelirteçler	İlgili Endikasyon
Kromogranin A	Hemen hemen tüm NET'ler
Nöron spesifik enolaz	Atipik karsinoidler, akciğer NEC, mikrositoma
Pankreatik polipeptid (PP)	Pankreatik NET
β -HCG(α -subunit)	Pankreatik, akciğer NET
Spesifik belirteçler	İlgili endikasyon
Serotonin, 5-HİAA	İyi diferansiye NET
Gastrin	Zolinger-Ellison Sendromu
İnsülin	İnsülin salgılayan pankreatik NET
Glukagon, VIP, Somatostatin	İyi diferansiye pankreatik NET
Katekolamin	Feokromositoma/paraganglioma
Kalsitonin	Tiroid meduller kanseri, pankreatik NET
PTHrp, ACTH, CRH, GHRH	Akciğer ve pankreatik NET(ektopik)
NTpro-BPN	Karsinoid sendromu (karsinoid kalp hastalığı)
NET: Nöroendokrin tümör, NEC: Nöroendokrin karsinom, 5-HİAA: 5-Hidroksiindolasetik asid, VIP: Vasoaktif intestinal peptid, PTHrp: Paratiroid hormonla ilişkili peptid, ACTH: Adrenokortikotropin hormon, CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon, GHRH: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon, NT pro-BPN: N-terminal pro brain natriüretik peptid	

2.2.7.2. Radyolojik Görüntüleme

Transabdominal US, genellikle NET görüntüleme için kullanılan ilk tekniktir. Bu teknik temelde olarak invaziv olmamasına ve kullanışlı olması nedeniyle tercih edilmektedir. Ancak etkinliği düşüktür. USG, ince iğne aspirasyon biyopsisi ve trucut biyopsilerinin yapılması için görüntüleme aracı olarak kullanılır. Son dönemlerde kullanılan kontrastlı USG, EUS(endoskopik USG) ve IOUS(intraoperatif USG) yeni geliştirilmiş teknikler incelemelerin duyarlılığının artmasına katkıda bulunmuştur. Hava ve kemik korteksinden penetrasyonun zayıf olması nedeniyle derin abdominal yapılar, akciğer ve kemik yapıların değerlendirilmesi yapılamamaktadır.

Bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları genellikle nöroendokrin tümör düşündüren belirti veya bulgularla başvuran hastalarda kullanılan ilk görüntüleme çalışmalarından biridir. BT, tümörlerin kendisi ile çevre yapıların anatomik detayını çok iyi gösterdiğinden, evrelemede ve cerrahi planlamada çok faydalıdır. Gastrointestinal sistem, akciğerin primer NET'leri ve bunların metastazları IV trifazik BT çekimlerinin arteriyel fazında belirgin kontrast tutar [139,140] Primer NET'lerde, BT taraması %73 oranında duyarlıdır [141]. BT inceleme, hepatik metastazlar için %80 ve ekstrahepatik metastazlar için %75 oranında duyarlılığa sahip olup metastaz taramaları için oldukça duyarlı bir tetkiktir [141,142].

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), NET'lerdeki hepatik metastazların ayrıntılı değerlendirmesi için kullanılan en iyi çalışmalardan biridir [143]. Primer ince barsak lezyonlarının veya bunlarla ilişkili lenfadenopatinin saptanmasında BT kadar faydalı olmamakla birlikte primer pankreas NET'lerin saptanmasında oldukça elverişli bir tetkiktir. MRG, BT ve standart somatostatin reseptörü tabanlı görüntülemeyi (OctreoScan) karşılaştıran bir çalışmada, hepatik metastazların saptanmasında MRG'nin diğer iki modaliteye göre daha duyarlı olduğu bildirilmiştir [144].

2.2.7.3. Nükleer tıp

NET'lerin değerlendirilmesinde en önemli görüntüleme araçlarından birisi de Somatostatin Reseptör Görüntülemeleridir (SRI). SRI, somatostatin reseptörlerini (SSTR) eksprese eden NET'lerin görüntülenmesi esasına dayanmakta olup MRG ve BT'de belirlenemeyen diğer lezyonların tespitini sağlayabilmektedir [145]. SSTR ekspresyonunun iyi diferansiye neoplazmalarda daha yaygın olması ve tümörde radyonüklid re-uptake miktarının tespiti sayesinde prognoz hakkında fikir verebilmektedir [145]. Bu modalite, SSTR ekspresyonunun yoğunluğuna dayalı olarak PRRT tedavisine uygun hastaları da belirleyebilir [146]. SPECT (OctreoScan) ile birlikte In-111 pentetreotid içeren SRI yaygın olarak kullanılmakta olup, son zamanlarda PET/BT ile birlikte Gallium-68 DOTA-somatostatin analogları (SSA) ile yapılan görüntüleme teknikleri giderek daha fazla kullanılmaktadır [147]. Ga-68 SSA ile yapılan görüntülemeler SPECT (OctreoScan) görüntülere kıyasla daha iyi bir uzaysal çözünürlüğe sahip olması, inceleme süresinin daha kısa olması sayesinde hastayı daha az radyasyona maruz bırakması ve daha iyi bir tümör-normal doku kontrastına sahip olması nedeniyle giderek daha çok ön plana çıkmıştır [148,149]. Ga-68 SSA'nın TOC (tirozin oktreotid), TATE (oktreotid) ve NOC (1-NaI3-oktreotid) gibi çeşitli preparasyonları mevcuttur. Bu preparatların hepsi de SSTR 2'yi iyi bir şekilde eksprese ettiği için herhangi birini seçmenin özel bir avantajı yoktur [150].

Genel olarak, özellikle NEK'lerde, proliferasyon hızı arttığında SSTR ekspresyonu azalır ve tümör gradelemesi arttığında Ga-68 SSA görüntülemesi negatif olur [151]. FDG-PET/BT ile görüntüleme onkolojide daha önce fark edilmemiş kanser lezyonlarını ortaya çıkarmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır [145,152]. Yüksek dereceli NET'ler ve özellikle NEK'ler için, FDG-PET/BT sıklıkla tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ancak Ga-68 SSA görüntüleme ile tespit edilen Grade 2 ile Grade 3 NET'lerde de pozitif olabilir. Ayrıca FDG-PET/BT pozitif olan NET'ler daha agresif bir seyir göstermekte olup ve PRRT'ye negatif yanıtın ön belirteci olabilmektedir [151,153]. Özellikle Grade 1 dışı NET'lerde her iki modalitenin uygulanmasına yönelik bir eğilim mevcuttur [154].

2.2.7.4. Endoskopik Tetkikler

Endoskopik ultrasonografi, pankreatik NET'lerin teşhisi için en hassas test olup duyarlılığı %82-%93 arasında değişmektedir [155,156]. Endoskopik ultrasonografi, özellikle 2 cm'den küçük tümörlerin tanımlanmasında ve insülinomanın lokalize edilmesinde belirgin faydalı bir tetkik olup [157] sıklıkla bu amaçla intraoperatif olarak kullanılır.

Bronkopulmoner NET tanısında bronkoskopi kullanılabilmekte olup mediastinoskopi, mediastinal metastazların tespit edilmesinde yararlıdır [158–160].

2.2.8. NET'lerde tedavi

2.2.8.1. Cerrahi tedavi

Tüm NET hastalarında cerrahi düşünülmelidir. İnsülinoma, apendiks ve rektal NET'li hastalar genellikle sadece cerrahi ile tedavi edilir. Bununla birlikte, tüm NET hastalarının %30'undan azında muhtemel olarak küratif cerrahi mümkündür ve nüksler sık görülmektedir. Primer tümörün rezeksiyonu ve/veya debulking cerrahisi, tam rezeksiyon (R0) elde edilemese bile lokal ve endokrin semptomların kontrolü için faydalı olabilir [161,162].

2.2.8.2. Endoskopik rezeksiyon

Endoskopik rezeksiyon tedavisi mide, duodenum ve rektumdan kaynaklanan NET'lerde yapılabilmektedir. Gastrik NET'ler tip 1 ve tip 2 alt tiplerinde, sayı olarak 6 adetten az ve 2 cm'den küçük lezyonlarda, mukozal ve submukozal sınırlı lezyonlarda; polipektomi, endoskopik mukozal rezeksiyon ya da endoskopik submukozal diseksiyon tedavileri uygulanabilmektedir.

Rekürrens oranları endoskopik rezeksiyon işlemleri sonrasında yüksektir. Çapı küçük olan gastrinoma dışı duodenum NET'lerde de lenf nodu metastazı ekarte edildikten sonra endoskopik rezeksiyon yapılabilmektedir [39,163,164]. Düşük gradeli çapı 2 cm'den küçük olan rektal NET'lerin genel olarak transanal endoskopik rezeksiyonu önerilmektedir. Tümör çapı 2 cm'den büyük rektal

NET'lerin yarısından fazlasında ise evre 4 hastalık mevcut olup bu vakalara aşağı anterior rezeksiyon ve abdominoperineal rezeksiyon önerilmektedir [165–167].

2.2.8.3. Medikal tedavi

- **Somatostatin analogları**

Karsinoid sendromdaki semptomları hafifletmek, tümör büyümesini stabilizasyonunu sağlamak ve yaşam kalitesini iyileştirmek için kullanılırlar. Vücuttaki doğal somatostatin peptitlerinin bağlandığı bir G proteinine bağlı membran reseptörü olan somatostatin reseptörlerinin (sst1-5) en az beş alt tipi vardır. Ağırlıklı olarak bulunan SSTR'ler sst5 olanlardır [168]. NET'lerin çoğunda (%70-95) sst5 reseptörü bulunmakta olup, insülinomaların yalnızca yarısında, kötü diferansiye NET'lerde ve somatostatinomalarda daha az oranda bulunmaktadır. Hormon salınımını engelleyerek karsinoid sendromda görülen flushing ve diyareyi önlemeyi sağlar. Somatostatin analoglarının antiproliferatif, antimitotik, antianjiyojenik ve immünmodülatör etkileri mevcuttur [169]. Somatostatin analogları kullanımında sıklıkla görülen yan etkiler; yağ malabsorpsiyonu, safra taşları, safra kesesi disfonksiyonu, vitamin A ve D malabsorpsiyonu, baş ağrıları, ishal, baş dönmesi ve hipoglisemi ve hiperglisemi yer alır.

- **Kemoterapötikler ve hedefe yönelik ilaçlar**

Az diferansiye grade 3 nöroendokrin karsinomların (NEK) tedavisi için kemoterapi (KT) ilk seçenektir. Tekli ajana yanıt çok düşük olduğundan kombine kemoterapi tedavileri tercih edilmektedir [170]. NEK 'ler, platin bazlı kemoterapi ile küçük hücreli akciğer karsinomlarına benzer şekilde tedavi edilir ve bu, tüm ENETS kılavuzlarında belirtilmiştir [171,172]. Sisplatin ile etoposidin kombinasyonu, %17-67 gibi yüksek yanıt oranlarıyla sonuçlanmakla birlikte medyan sağkalım halen sadece 7-19 aydır [172–174]. Platin bazlı kemoterapinin, Ki-67'si %20-55 olan NET'lerde etkisinin çok az olması nedeniyle kullanımı kötü diferansiye grade 3 NEK'lerle sınırlandırılmalıdır. 2016 ENETS yönergeleri, Streptozotosin/5-Fluorourasil kullanımını, Ki-67'si %5-20 olan, tümör volümü fazla veya hızlı progresyonu olan NET'lerle sınırlandırmaktadır [128]. Temozolomid ve kapesitabin

ile kombine kemoterapi, kanıt yetersizliğinden dolayı şu anda ENETS tarafından önerilmemektedir. Ancak faz II çalışmalarında umut verici sonuçlar bildirilmiştir [128].

Hedefe yönelik tedavi ilk olarak 2012 yılında ENETS kılavuzlarına dahil edildi [175]. Şu anda hem sunitinib hem de everolimus, ilerleyici metastatik pankreas NET tedavisi için ve everolimus da ilerleyici metastatik ince bağırsak NET tedavisi olan hastalar için ruhsatlandırılmıştır. Progresif pankreatik NET tedavisinde , daha önceden bu iki ilacın etkilerini kıyaslayan yeterli çalışma olmadığı için sunitinib veya everolimus için spesifik bir tercih yoktur. Bu nedenle tedavi seçimi daha çok hekimin tercihlerine bağlıdır [128] [Tablo 6].

Bevacizumab NET tedavisinde antianjiogenez özelliği nedeniyle kullanılan bir diğer yeni nesil ilaçlardandır. Son çalışmalar, kemoterapinin anjiogenez inhibitörleri (bevacizumab) ile kombine kullanılmasının mevcut tedavi rejimlerine kıyasla daha iyi sonuçlar verebileceğini göstermekle birlikte bu konuda halen yeterli kanıt mevcut değildir [176].

Tablo 6. Hedefe yönelik ajanlar [177].

Etki mekanizması	Etken madde
Somatostatin reseptör inhibitörü	Oktreotid, lanreotid, pasireotid
Anjiogenez inhibitörleri	
Anti-VEGF monoklonal antikoru	Bevacizumab
Tirozin kinaz reseptör inhibitörleri	Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, İmatinib, Vatalanib
Diğer	Talidomid
Sinyal iletim inhibitörleri	
PIK-3/Akt/m TOR yolunun inhibitörü	Everolimus, Temsirolimus
İnstülin benzeri büyüme faktörü reseptörünün inhibitörü	Cixitumumab, Dalotuzumab
Epidermal büyüme faktörü reseptörünün inhibitörü	Gefitinib
İmmünmodülatör	İnterferon- α

- **İnterferon- α Tedavisi**

IFN- α NET tedavisinde tek ilaç olarak kullanılabilmeyle birlikte somatostatin analogları ve kemoterapi ile kombine olarak da kullanılabilmektedir. IFN- α semptomların kontrol edilmesinde, biyokimyasal parametrelerde gerilemeyi sağlamada ve daha az oranda da tümör boyutlarında küçülmesinde faydaları mevcuttur [178]. Tümör proliferasyonunu inhibe etmesinin yanı sıra özellikle metastatik durumlarda fibrozis gelişimini kolaylaştırıcı ve de immunmodülatör etkileri mevcuttur. Apoptozisi uyarmakta olup bu sayede fibröz doku oluşumunu sağlar. Fonksiyonel tümörlerde özellikle insülinoma ve VİPoma'da hormonal sekresyonu azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Metastaz yapmış olan non-fonksiyonel tümörlerde oktreotide tedavisi altında progresyon olan durumlarda ardışık olarak okterotide ile birlikte verilebilir. Beraber kullanıldığında taşiflaksi gelişimini azalttığı belirtilmektedir. İnterferon kullanımının en önemli kısıtlayıcı özelliği yan etkileridir. Pek çok hastada tedavinin başlangıç döneminde grip benzeri semptomlar ve yüksek ateş izlenmektedir. Doz kısıtlamasına neden olan en ciddi yan etkiler ise depresyon, kronik yorgunluk ve nörolojik problemlerdir [158].

2.2.8.4. Minimal invaziv girişimsel işlemler

2.2.8.4.1. Perkütan ablasyon tedavileri

Perkütan ablasyon, hedef tümörün yok edilmesini sağlamak için termal veya termal olmayan enerjinin doğrudan uygulanmasına dayanır [179]. Tümörlerin perkütan tedavisini gerçekleştirmek için artık çeşitli ablasyon modaliteleri mevcuttur; yine de, NET'lerin metastazları da dahil olmak üzere karaciğer tümörleri için kullanılan en yaygın ablasyon modaliteleri lazer ablasyon (LA), radyofrekans ablasyon (RFA), mikrodalga ablasyon (MWA) ve geri dönüşümsüz elektroporasyondur (IE). İlk üç modalite, termal enerjiye dayanır ve son modalite, termal olmayan enerjinin verilmesine dayanır. Uygulamada LA, RFA ve MWA, aşırı sıcaklık oluşturmayı amaçlayarak hücre membranında çoklu delikler (gözenekler) oluşturan, hücresel membran boyunca fizyolojik iyonik homeostazın kaybolmasına ve buna sekonder hücresel ölümle sonuçlanmasına dayanır [179]. Klinik bir bakış açısından, NET karaciğer metastazı olan hastalarda perkütan ablasyon,

oligometastatik veya oligoprogresif karaciğer hastalığı olan hastalarda etkili lokal tümör kontrolü ve karsinoid semptomlar ile başvuran hastalarda etkili kontrol sağlamak amacıyla uygulanır.

Lazer ablasyon (LA): Genellikle 2 cm'den küçük boyutlu ablasyonlar için kullanılmaktadır. Lazer ablasyon nisbeten ucuz olup 18 G koaksiyel iğnelerinin perkütan olarak yerleştirilmesi esasına dayanır [179].

Radyofrekans ablasyon (RFA) : LA ile karşılaştırıldığında, RFA genel olarak 3 cm çapa ulaşan lezyonlarda, birden fazla elektrot etkinleştirildiğinde ise 4-4.5 cm ye ulaşan lezyonlarda kullanılabilen bir yöntemdir [179]. Büyük lezyonlarda çevre dokuların ısı emici etkisi bu yöntemin başarısını sınırlayan faktörlerden biridir [180].

Mikrodalga ablasyon (MWA) : Tek bir antenle 4 cm çapa ulaşan ablasyon lezyonlarında, birden fazla anten kümesiyle 5-6 cm ye ulaşan lezyonlarda çok kısa bir zaman aralığında kullanılabilen bir yöntemdir (genellikle 5-10 dk) [181,182]. RF ablasyon ile karşılaştırıldığında ısı emici etkinin daha az görülmesi avantajı olarak ön plana çıkmaktadır [183].

İrreversibl elektroporasyon (İE) : 3 ila 4 elektrot kümesi olduğunda nispeten küçük bir ablasyon bölgesine etki etmektedir (2-3 cm'ye kadar). Bu ablasyon yönteminin ana avantajı, safra kanalları ve ana karaciğer damarlarını destekleyen kollajen yapıları koruması nedeniyle santral yerleşimli karaciğer tümörlerinin tedavisi için endikedir [184,185]. Bununla birlikte, oluşabilecek aritmiler nedeniyle ağır kalp hastalığı öyküsü olan hastalarda İE dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır [186].

2.2.8.4.2. Endovasküler tedaviler

Transarteriyel Embolizasyon (TAE) ve Transarteryal Kemoembolizasyon (TAKE)

Normal karaciğer parankimi esas olarak portal ven tarafından kanlanırken, metastazlar neredeyse tamamen arteriyel hepatik sistem tarafından kanlanmaktadır. Bu, kesitsel görüntülemelerde tipik arteriyel artış gösteren NET karaciğer metastazları için özellikle tipiktir. Bu nedenle, transarteriyel embolizasyon (TAE) ve transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE), tümörü çevreleyen normal karaciğer parankiminin göreceli olarak korunmasını sağlayarak hedef NET metastazlarına iskemik hasarı indüklemek amacıyla uygulanmaktadır. TAE ve TAKE, esas olarak somatostatin analoglarına dayalı sistemik tedaviye rağmen rezeke edilemeyen lokal olarak gelişen veya semptomatik hepatik metastazları olan düşük dereceli (G1 veya G2) NET'li hastalarda palyatif tedaviler olarak önerilebilir [187,188].

TAE, hepatik arterin kateterizasyonuna ve kalibre edilmiş mikropartiküller veya gelfoam ile ilişkili etiyodize yağ kullanılarak yapılan embolizasyona karşılık gelir. TAKE, kemoterapötik ajanların (genellikle doksorubisin, sisplatin, gemsitabin veya mitomisin C) kullanımı [187,189], tümör hücrelerinde iskemi sağlaması ve kemoterapiye olan duyarlılığı arttırmaları ilkelerine dayanmaktadır. TAKE, yağ emülsiyonu (cTAKE) veya ilaç yüklü partiküller (DEB-TAKE) ile gerçekleştirilir. Tedavi toleransını arttırmak için seans başına bir hepatik lob tedavi edilir. Hasta tedaviye uygunluk kriterlerini karşıladığı ve tedavinin tümör büyümesini yavaşlatma ve semptomları azaltmada etkili olduğu sürece işlem 4 ila 6 haftada bir tekrarlanabilir. Vasküler prosedürler için genel kontrendikasyonlara (yani bozulmuş hemostaz, iyotlu kontrast madde alerjisi) ek olarak, spesifik kontrendikasyonlar portal ven trombozu ve bilio-enterik anastomozu içerir. Karaciğer parankiminin %75'inden fazlasında tümör yükü olan veya karaciğer fonksiyon bozukluğu (bilirubin düzeyi ≥ 3 mg/dL, asit) sergileyen hastalar, kısa bir süre sonra akut karaciğer yetmezliği riski yüksek olduğundan dikkatle tedavi edilmelidir [188,189]. Genel olarak, hastaların %80-86'sında, hidrasyon, analjezikler, steroidler ile tedavi edilmesi beklenen, çoğunlukla ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı ve karaciğer enzimlerinde yükselme ile karakterize post embolizasyon sendroma bağlı semptomlar

izlenmektedir. Hastaların %3-17'sinde majör komplikasyonlar ortaya çıkabilir ve bunlar arasında karaciğer yetmezliği, iskemik kolesistit, akut karsinoid sendrom ve karaciğer apsesi bulunur [188,189]. Hastaların %50-90'ında semptomatik iyileşme beklenir [189]. Ayrıca hastaların %80-100'ü radyolojik yanıt da gösterecektir [189,190]. Yanıt verenlerde, hepatik progresyonsuz sağkalım 10 aydan fazladır [191]. Şu anda, prospektif çalışmaların olmaması nedeniyle, NET karaciğer metastazlarının tedavisinde TAE'ye karşı TAKE'yi destekleyen hiçbir klinik kanıt yoktur [190]. Benzer şekilde, radyoembolizasyon ile karşılaştırıldığında TAE ve TAKE'nin tedavideki yerlerinin açıklığa kavuşturulması gerekmektedir [187].

Girişimsel Radyoloji ve Nükleer Tıp birimlerinin ortak tedavisi olan Yttrium-90 ve sadece Nükleer Tıp'ın uyguladığı tedavi yöntemi olan Lu-177 DOTA-TATE peptid reseptör radyonüklid tedavisi ilgili başlıklarda anlatılacaktır.

2.3. Yttrium-90 Selektif İnternal Radyasyon Terapisi (Transarteryel radyoembolizasyon)

Transarteryel radyoembolizasyon (TARE) veya literatürdeki diğer adlandırmaları ile Yttrium 90 (Y-90) mikroküre tedavisi, Selektif internal radyoterapi (SIRT), cerrahi yapılamayan primer karaciğer tümörleri veya karaciğere metastaz yapan tümörlerde uygulanan lokal-bölgesel girişimsel bir tedavi yöntemidir. Hepatik arterin kateterize edilmesi ile radyoaktif Y-90 yüklü mikropartiküllerin infüze edilmesi sonrası parçacıkların tümör yatağına dağılması tedavinin esasını oluşturmaktadır. Bu teknik ile tümör beslenmesi mikrovasküler düzeyde azaltılırken radyasyonun sistemik etkisi en az düzeye indirgenir. Ayrıca eksternal yolla karaciğerin tamamına uygulanamayacak radyasyon dozu endovasküler yoldan verilmiş olur [1,2].

SIRT tedavisinin ana etki mekanizması radyasyon yayılımı olup TAKE tedavisinin aksine embolik etkisi çok azdır. Y-90 izotopu ile işaretli mikroküreler kapiller sistemden venöz dolaşıma kaçmayacak oranda büyük partiküllerdir [192].

Y-90, strontium 90'ın bozunma ürünü olup ayrıca itriyum 89'un nötron ile bombardımanı yoluyla da üretilebilir. Y-90, kararlı zirkonyum 90'a (^{90}Zr) bozunma gösteren ve 64,1 saatlik (2.67 gün) fiziksel yarı ömrü olan saf bir radyoizotoptur [193]. Beta-partikül emisyonlarının yaklaşık ortalama enerjisi 0.94 MeV'dir [194].

Beta partikülü yayıcısı olan Y-90, uygun aktivasyonda etraf dokularda hücre ölümünün indüklenmesini sağlar. Karaciğer tümörlerinin tedavisinde normal karaciğer parankiminin radyasyona az toleranslı olması radyasyon tedavisinin sınırlamalarından biri olarak ön plana çıkmaktadır. Solid bir tümörde irreversibl hücre hasarı için 70 Gy'lik bir doz gerekli olur, ancak karaciğer parankiminin tolerans seviyesi 30-40 Gy'ye civarındadır. 40 Gy dozda radyasyon ile ilişkili karaciğer hasarının meydana gelme olasılığı yaklaşık %50'dir [195].

Radyonüklid tedavide başlıca 2 ayrı mikroküre kullanılmaktadır [196]. Bunlar resin ve cam mikrokürelerdir [Tablo 7].

Cam Mikroküre (TheraSphere; BTG, London, England): Cam mikroküreler çözünmeyen mikropartiküller olup ortalama çapları 20-30 µm kadardır [193].1999 yılında köprü tedavi olarak transplantasyon yapılmak istenen hastalarda kullanım girmek üzere ruhsat almıştır. Cam mikrokürelerde radyoizotop mikrokürenin matriksine bağlanır [197,198].

Resin mikroküre (SIR-Spheres; Sirtex Medical, North Sydney, Australia): Ortalama çapları 20-60 µm olup cam mikrokürelerden boyut olarak biraz daha büyüklüdür. Resin mikrokürelerde radyoizotop mikrokürenin yüzeyine bağlanmaktadır. Resin mikrosferlerin partikül başına spesifik aktivitesi düşük olup bu nedenle yüksek doz kullanmak gereklidir.

Cam mikroküreler yüksek spesifik aktiviteye sahip olup az sayıda kullanılırlar (daha az oranda radyoembolizan etki). Resin mikroküreler ise çok sayıda kullanılmakta olup daha düşük spesifik etkiye sebep olmaktadır (daha yüksek radyoembolizan etki). Ancak resin mikrosferlerin yüksek embolik etkisi nedeniyle portal ven trombozu olan hastalarda kullanılmaması önerilmekte olup kullanılacaksa da dozunun ayarlanması gerekmektedir.

Tablo 7. Y-90 tedavisinde kullanılan mikrosferler arasındaki farklar

Özellik	TheraSphere	SIR-Sphere
Taşıyıcı Madde	Cam	Resin
Doz Başı Mikroküre Sayısı	3-8x10 ⁶	30-60x10 ⁶
Ortalama	4x10 ⁶	50x10 ⁶
Özgül Ağırlık	Yüksek	Düşük
Mikroküre Başı Aktivite(Bq/mikroküre)	2500	50
Hepatopulmoner Şant Limiti	%10	%20
Süspansiyonda Kullanılan Solüsyon	Serum fizyolojik	Distile Su

2.3.1. Y-90 endikasyonları

Radyoembolizasyon için hasta seçimi multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmekte olup farklı merkezlerde kullanılan güncel radyoembolizasyon endikasyonları [199] :

-2. basamak kemoterapiye yanıtız olgularda

-Kurtarma tedavisi olarak

-1 ya da 2. basamak kemoterapiler için adjuvan tedavi gibi kullanılarak

Karaciğer fonksiyonları Y-90 tedavisinin yapılabilirliği açısından önem arzetmekte olup bunun için kullanılan en önemli parametreler protrombin zamanı (PTZ), albümin ve total bilirubindir [200]. Radyonüklid tedavinin uygulanabilmesi için hemostaz parametrelerinde ciddi düzeyde bozukluk olmaması gerekir. Albumin değeri 3 mg/dl' den fazla ve total bilirubin değeri 2 mg/dl den az olmalıdır [201]. Kemoterapötik bazı ilaçlar radyasyona hassasiyeti artırılması yoluyla radyasyona bağı karaciğer hastalığına yol açabilmektedir. Bu durumda tedavinin kesilmesi veya doz hesaplamasının yeniden ayarlanması yapılır [200]. Tedaviden 2-3 hafta önce kemoterapi ilaçlarının kesilmesi tedavinin doğru değerlendirilebilmesi açısından önerilmektedir [200].

Anjiyografi işleminin yapılması açısından uyum gösteren hastalar ve renal fonksiyonları normal olan hastalar tedavi edilebilmektedir. Karaciğer rezervlerinin yetersiz olması (bilirubin>3mg/dl, albumin<3 gr/dl), tekniyum işaretli makroalbumin agregatı (Tc-99m MAA) ya da Y-90'ın gastrointestinal sisteme kaçışı ve 30 Gy dozdan fazla hepatopulmoner şant varlığı radyoembolizasyon için kesin kontrendikasyon oluşturan durumlardır [199]. Bu durumların oluşumunu engellemek için rutin olarak işlem öncesi prova anjiyografisi ve Tc-99m MAA infüzyonu yapılır. Koagülopatinin düzeltilemeyişi rölatif kontraendikasyondur [199]. Portal ven trombozu olan hastalarda, özellikle cam mikroküreleri olmak üzere radyoembolizasyon tedavileri güvenli bir şekilde uygulanabilmektedir [196].

TARE yapılacak hastalarda Karnofsky performansı %60'ın üzeri ve Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skoru 2'nin altı olmalıdır. Bu kriterleri karşılayamayan olgularda işlem sonrası karaciğer yetmezliği gelişme ihtimali yüksektir [201].

2.3.2. Tc-99m MAA İnfüzyonu ve Planlama

Hedeflenen parankimin orjinine mikrokatater yerleştirilmesinden sonra genellikle 148 MBq (4 mCi) 99mTc-MAA dozu verilir [202]. MAA'nın partikül boyutlarının 10-90 µm arasında olması Y-90 mikrokürelerinin arteriyel dağılımları ve birikimlerinin tespiti açısından bir prova olarak değerlendirilir. Şant olması veya hedef dışı dağılım belirlenmesi durumunda tedavi esnasında profilaktik koil ile embolizasyon, kataterin yeniden lokalize edilmesi ya da tedavinin ertelenmesi gündeme gelebilir. Bu yolla gastrointestinal ülserler, pankreatit, radyasyona bağlı kolesistit ve radyasyon pnömonisi gibi potansiyel komplikasyonlar engellenebilir [193,203,204].

İntraarteriyel Tc-99m MAA uygulanmasından sonraki 1 saat içerisinde toraks ve batin bölgesinin Tc-99m MAA planar görüntülemesi ve single foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (SPECT) ve BT (SPECT/CT) ile birlikte değerlendirilmesi, hepatopulmoner şant oranını belirlemek için gerçekleştirilmektedir [205]. Serbest teknesyumun yol açtığı ekstrahepatik yanlış pozitif aktivitenin oluşmasını engellemek için görüntüler enjeksiyon zamanına mümkün olan en yakın zamanda alınmalıdır [205].

SPECT/CT ‘nin mevcut olmaması durumunda, bunun yerine SPECT faydalı olabilir. %20’den fazla akciğer şantı olan olgular radyasyon pnömonisi gelişme riski sebebiyle Y-90 tedavisi için uygun değildir. Akciğerlere iletilen total doz tedavi seansı başına 30 Gy’den ve kümülatif olarak ise 50 Gy’den azsa tedavi yine de uygun vakalarda yapılabilir. Bununla birlikte, %20’den fazla şantı olan olgularda akciğerleri koruma amaçlı dozun azaltılması tedaviyi genellikle yetersiz ve etkisiz kılar.

2.3.3. Y-90 doz hesaplanması

Y-90 tedavisinde doz hesaplaması mikrokürenin tipine göre değişmekle birlikte farklı metodlarla yapılabilmektedir. Y-90 cam mikrokürelerin homojen bir şekilde karaciğerde dağıldığı varsayımı üzerinden karaciğer volümü baz alınarak aktivite hesaplaması önerilmektedir. Bu yöntemde hedeflenen radyasyon dozu bilinmez. Bu nedenle karaciğerde fibrozis gelişme riskini en az düzeye indirmek için maksimum 100-120 Gy civarında radyasyon verecek miktarda aktivite istenir.

Basit internal dozimetrik yaklaşım ile Y-90 cam mikrokürelerle tedavi için verilecek aktivitenin belirlenmesi amaçlanır. Bu amaçla dozun verileceği karaciğer lobu veya segment hacmi ve hepatopulmoner şant oranı baz alınarak bu metod uygulanmaktadır [206].

Y-90 reçine mikrokürelerde “vücut yüzey alanı” ve “partisyon modeli” yöntemleri baz alınarak hastaya verilecek tedavi aktivitesi hesaplanabilir. Oldukça pratik bir yol olan vücut yüzey alanına dayalı hesaplama şu şekilde formülize edilmektedir [207] :

Aktivite (GBq): $[Vücut\ yüzey\ alanı\ (m^2\ cinsinden) \cdot 0,2] + \text{tümör volümü/tümör volümü} + \text{karaciğer volümü}$

Karaciğer fonksiyonu sınırda olan hastalarda, vücut yüzey alanına göre hesaplanan dozun %10-20 oranında düşürülmesi tavsiye edilmektedir. Ek olarak, hepatopulmoner şant oranı yüksek olan hastalarda da akciğer fibrozisinin azaltılması amacıyla dozları düşürülmesi önerilmektedir.

Tedavi aktivitesi planlaması için yapılan bir diğer yöntem anatomik partisyon modelidir. Anatomik partisyon modeli bazlı yöntemde amaç, tümörün maksimum yoğunlukta dozu alması ve tümör dışı parankimin minimum dozu almasıdır. Kişiselleştirilmiş tedavi için en ideal doz hesaplama yöntemi anatomik partisyon modelidir. Bu yöntemde tedavi dozu formülü ;

Öngürülen Aktivite (GBq): $D \text{ karaciğer} [(T/N \times \text{tümör kütlesi}) + \text{karaciğer kütlesi}] / 49670 (1\text{-pulmoner şant \%}/100)$

D karaciğer: Gy cinsinden karaciğere verilen standart nominal dozdur.

Partisyon modeline göre hesaplama yapıldığında, D değeri tümör-dışı karaciğer dokusunda karaciğer rezervi yeterli olanlarda 80 Gy'yi , sirotik karaciğeri olanlarda ise 70 Gy'yi geçmemelidir. Tümöre verilecek radyasyon dozunun üst limiti belirtilmemiş olup akciğerlere maksimum verilecek radyasyon dozu 25 Gy' yi geçmemelidir [208–210].

2.3.4. Y-90 uygulanması

Hastaya ana femoral arterden giriş yapıldıktan sonra aortogram elde edilmesini takiben mikrokater ana hepatik arter yoluyla Tc-99m MAA enjeksiyonu yapılan noktaya getirilir. Resin mikrokürenin kullanıldığı durumlarda, kan akımında değişiklik olabilmesi nedeniyle floroskopi eşliğinde Y-90 enjeksiyonu yaklaşık 20-30 dakika boyunca yapılır ve stagnasyon olduğunda işlem sona erdirilir. Cam mikroküre kullanılırken ise floroskopi altında enjeksiyona gerek duyulmaksızın 5 dk süren enjeksiyon yeterlidir [199]. Hastalığın karaciğerdeki dağılımı ve arteriyel beslenmesine göre lobe veya bütün karaciğere yapılacak şekilde işlem planlaması yapılabilir. Embolizan etkilerinin daha fazla olması nedeniyle resin mikrokürelerin kullanıldığı işlemlerde, enjeksiyon esnasında reflü olmamasına dikkat edilmesi oldukça önem arz etmektedir. Tüm karaciğere radyoembolizasyon planlanan hastalarda ise sağ ve sol ana hepatik arter dallarının aynı seansta ayrı ayrı kateterize edilmesi ile dozun verilmesi önerilir [211].

Y-90 tedavisi için hepatik vasküler anatomisinin bilinmesi önemli olup bundan dolayı işlem öncesi vasküler anatomisinin ayrıntılı olarak incelenmesi gerekir. Hedeflenmeyen arteriyel yapıların farkedilmeyişi gastrointestinal sistemde ülser, kolesistit ve cilt nekrozu gibi komplikasyonların oluşmasına sebebiyet verebilir. Tüm bu nedenlerden dolayı hedef lezyona yönelik doz hesaplanması için varyasyonlar ayrıntılı olarak incelenmelidir.

Gastroduodenal arter pankreas, duodenum ve midenin majör besleyici arterlerinden biri olup çölyak arter ve SMA arasında bağlantının sağlanmasında da rol oynar. İşlem esnasında gastroduodenal artere kaçak olması dirençli duodenal ülser, kanama ve pankreatit gibi komplikasyonların oluşmasıyla neticelenebilir [212].

Sağ gastrik arter genel olarak sol hepatik arterden köken almakla birlikte diğer tüm hepatik arter dallarından da varyatif olarak köken alabilmektedir. Bu artere kaçak olması durumunda dirençli mide ülserleri ve mide kanamaları olabilmektedir [212].

Aksesuar sol gastrik arter veya inferior frenik arter sol hepatik arterden köken alabilir bu nedenle bu arterlerin tespit edilmesi zor olabilir.

Sol hepatik arterin görüntülenmesi yapılırken dikkatle incelenmesi gereken 2 önemli husus mevcuttur : (a) Potansiyel bir hedef dışı embolizasyon kaynağı olabilmesi nedeniyle umblikal arterin orjinini tespit etmek önemlidir. (b) Segment IV arterlerinin görüntülenmesi esnasında belirgin karşı dolum yapan arterlerin varlığını belirlemek bir diğer önemli husustur. Söz konusu her iki durum da istenmeyen hedef dışı embolizasyona yol açabilmektedir.

Sistik arter çoğunlukla (%95) sağ hepatik arter kökenlidir. Fakat kesenin beslenmesi sadece sistik arterden olmayıp kese korpusundaki perforanlar, karaciğer parankiminden gelen dallar ve gastroduodenal arter kaynaklı da olabilir. Bundan dolayı sistik arterden kaçak olmaması için profilaktik embolizasyon yapılabilir [213].

Anatomik varyasyonların hedef dışı embolizasyonunun önlenmesi için hasta iyi değerlendirilmeli gerekli olması halinde profilaktik embolizasyon yapılmalıdır [212].

2.3.5. İşlem sonrası gelişebilen komplikasyonlar ve yan etkiler

TAKE ile kıyaslandığında radyoembolizasyon işleminde komplikasyon oranı daha azdır. Y-90 tedavisi uygulanan hastalarda işlem sonrası ilk iki hafta içerisinde, KCFT enzimlerinin kandaki seviyelerinin yükselmesi ile karakterize post-embolizasyon sendromu [199] izlenebilmekte olup TAKE'ye kıyasla daha hafif seyirli ve daha az hastane yatışı gerektirmektedir [214]. Radyoembolizasyona bağlı olarak en sık gelişen komplikasyon %5'ten az bir oranda görülen radyoaktivite kaçığına bağlı gastrointestinal ülser gelişimidir [215]. Radyasyona bağlı pnömoni, radyasyon kolesistiti, radyasyon hepatiti ve buna bağlı karaciğer yetmezliği, karaciğer apsesi ve pankreatit işlem sonrasında nadir gelişebilen diğer komplikasyonlardır [215]. Hasta seçiminin işlem öncesinde dikkatli bir şekilde yapılması ve bazal anjiyografinin doğru bir şekilde değerlendirilmesi ile bu komplikasyonları minimal seviyelere indirilebilmektedir [1]. Semptomatik tedavi ve steroid tedavisi komplikasyonlar için genel olarak yeterlidir. Kemik iliği supresyonu radyoembolizasyon uygulamalarının ilk dönemlerinde bildirilen bir yan etki olup olup resin ve cam mikrokürelerin kullanımıyla birlikte ortadan kalkmıştır [216].

2.3.6. İşlem sonrası takip ve görüntüleme

Y-90 işlemi bittikten sonra, hastanın kanama kontrolünün sağlanması için birkaç saat gözlem altında tutulması yeterli olup ve sonrasında aynı gün taburculuğu yapılabilir. Komplikasyon riski olan ve genel durumu riskli olan hastalar gereklilik halinde hastanede bir gece gözlem altında tutulabilir. Erken dönemde oluşan yan etkiler ve komplikasyonlara tanı konulması açısından 1 ay boyunca haftalık olarak hastalardan tam kan sayımı ve kan biyokimya kontrollerinin yapılması önerilmektedir. Tedavi sonrası 4-6. haftalarda erken tedavi yanıtını belirlemek için PET incelemesi yapılabilir. Ancak erken dönemde hastayı değerlendirmenin tedavi yönetiminde değişiklik oluşturmamasının beklenmediği durumlarda, tedaviden sonraki 2-3. aylarda BT ve/veya MRG ile tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve PET görüntüleme yapılması tedaviye olan yanıtı daha iyi değerlendirmeyi sağlamaktadır. Takip boyunca hastaların 2-3 ayda bir klinik, biyokimya ve görüntüleme modaliteleri ile takip edilmeleri önerilir [217,218]. Kesitsel incelemelerde tümör yanıtının değerlendirilmesi için genellikle RECIST (response evaluation criteria in solid

tumors) kriterleri kullanılır. WHO kriterlerinin yetersiz kaldığı durumları ortadan kaldırmak ve değerlendirmeyi standardize edebilmek amacıyla 2000 yılında ilk defa RECIST kriterleri oluşturulmuş ve 2009 yılında revizyonu yapılmıştır (RECIST 1.1) [Tablo 8].

Tablo 8. TARE sonrası yanıtı değerlendirmek için en yaygın kullanılan görüntüleme kılavuzları [219].

Kılavuzlar	Tanımlama	Sınıflama
WHO	Geniş alan :Tümörün 2 boyut ölçümü	Tam yanıt (CR): Hedef lezyon(lar) alanında %100 azalma Kısmi yanıt (PR): Hedef lezyon(lar) alanında $\geq$ %50 azalma, Stabil hastalık (SD): Hedef lezyon(lar) alanında $<$ %50 azalma veya $\leq$ %25 artış Progresif hastalık (PD): Hedef lezyona(lar) maksimum yanıtta sonra $>$ %25 ten fazla alan artışı veya yeni lezyon(lar) oluşması
RECIST	Uzun çap :Tümörün tek boyutlu ölçümü	Tam yanıt (CR): Hedef lezyon(lar) uzun çapında %100 azalma Kısmi yanıt (PR): Hedef lezyon(lar) uzun çapında $\geq$ %30 azalma, Stabil hastalık (SD): Hedef lezyon(lar) uzun çapında $<$ %30 azalma veya $\leq$ %20 artış Progresif hastalık (PD): Hedef lezyona(lar) maksimum yanıtta sonra $>$ %25 ten fazla uzun çap artışı veya yeni lezyon(lar) oluşması
mRECIST	Kontrastlanan dokunun uzun çapı :Tümörün tek boyutlu ölçümü	Tam yanıt (CR): Hedef lezyon(lar) kontrastlanan dokusunda %100 azalma Kısmi yanıt (PR): Hedef lezyonun(lar) kontrastlanan dokusunda $\geq$ %30 azalma, Stabil hastalık (SD): Hedef lezyonun(lar) kontrastlanan dokusunda $<$ %30 azalma veya $\leq$ %20 artış Progresif hastalık (PD): Hedef lezyonun(lar) kontrastlanan dokusunda maksimum yanıtta sonra $>$ %25 ten fazla alan artışı veya yeni lezyon(lar) oluşması

2.4. Lu-177 DOTA-TATE Peptit Reseptör Radyonüklit Tedavisi (Lu-177 PRRT)

Peptit radyonüklit reseptör tedavisi (PRRT) son 20 yıl içerisinde ileri evre nöroendokrin tümörlerin tedavisinde kullanılan bir yöntem olarak ön plana çıkmıştır. PRRT esas olarak somatostatin analogları aracılığıyla beta veya alfa ışını yayan bir radyonüklitin hücre yüzeyi veya tümör hücresinin içerisine taşınması sonrası internal radyoterapi ile etki etmesine dayanmaktadır [220]. Bunun için taşıyıcı olarak kullanılan somatostatin analogları ile somatostatin reseptörleri hedef seçilmektedir. Beta yayıcıları olan Y-90 ve Lu-177 ile alfa yayıcısı olan Ac-225 genellikle kullanılan terapötik etkinliği oluşturan radyonüklitlerdir [221] [Tablo 9]. Genel itibarıyla siklik oktapeptit (örnek olarak Tyr3-octreotide veya Tyr3-octreotate), şelat (örnek olarak DTPA, DOTA) ve radyonüklit olmak üzere radyoişaretli somatostatin analogları 3 temel yapıdan oluşmaktadır. Peptitler radyonüklitlerin hedef hücreye taşınmasında görev alırken şelatlar ise peptit ve radyonüklitin birleştirilmesini sağlarlar [222].

Terapötik etkinlik için ilk olarak In-111 kullanılmıştır. Ancak terapötik etkinliklerinin düşük olması sebebiyle beta enerjisi yüksek olan Y-90 radyonüklitleri In-111 yerine kullanılmaya başlanmıştır [Tablo 9]. Y-90 radyonüklitlerinin 12 mm'ye ulaşan doku penetrasyon özelliğine sahip olması ve daha etkin olmasına rağmen, nefrotoksisitesinin daha fazla olması ve tedavi sonrası optimal görüntülemenin yapılamaması gibi nedenlerden dolayı Lu-177 kullanılmaya başlamıştır. PRRT'nin tedavilerdeki kullanımı esas olarak Lu-177 işaretli somatostatin analogların kullanımı ile yaygınlaşmıştır [223].

Tablo 9. PRRT'de kullanılan radyoizotoplar [224].

Radyoizotop	Yarı Ömür (gün)	Radyasyon Tipi	Ortalama Enerji (keV)	Maksimum doku penetrasyon aralığı
In-111	2,81	γ , oje elektronu	171(%90)ve 247(%94) 0,5-25	10 μ m
Y-90	2,67	β^-	2270 (maks) ortalama 930(%100)	12 mm
Lu-177	6,71	β^- γ	497(maks) , ortalama150 (%79) 113(%6), 208(%11)	1,5-2 mm

İlk kez 2000'li yılların başlarında PRRT amacıyla NET'lerin tedavisinde kullanılmaya başlanan Lu-177 DOTA-TATE, 3. Kuşak radyoişaretli bir somatostatin analogudur [225]. Lu-177'nin Y-90 ile işaretli olan diğer peptitlere kıyasla tedavi sonrası kaliteli görüntüleme ve daha kolay internal dozimetri yapılmasını sağlama gibi avantajları mevcuttur [226,227].

2.4.1. Lu-177 DOTA-TATE PRRT endikasyonları

Tümör dokusunda somatostatin reseptör tip-2 ekspresyonunun yeterli olması PRRT endikasyonu için en önemli ön koşuldur. Uzun etkili somatostatin analogları tedavileri sonrası progrese olan metastatik veya inoperabl lokal ileri evre nöroendokrin tümör hastalarında ve operasyon başarısının artırılması için seçilmiş bazı hastalarda neoadjuvan tedavi olarak da uygulanabilir [220,228,229]. Çocuk yaş grubunda görülen SRS pozitif NET'ler, meme veya tiroid orjinli medüller karsinom, nöroblastom, feokromasitoma ve paraganglioma da PRRT tedavisinin etkinliği gösterilmiştir [228]. Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği (ENETS) ve Uluslararası Atom Enerjisi Kurumu, Avrupa Nükleer Tıp Derneği, Kuzey Amerika Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Derneği (IAEA-EANM-SNMMI) 'nin ortak kılavuzlarına göre PRRT'nin endikasyonları [228–230] :

- İnoperabl/metastatik iyi diferansiye (Grade I-II) NET ve iyi diferansiye Grade-III NET'ler [228,231]
- Somatostatin reseptör sintigrafisinde yeterli oranda tümör uptake'inin olması
- İnoperabl veya metastatik ileri evre hastalık mevcudiyeti
- En az 3-6 aydan fazla yaşam beklentisi
- %50 den fazla Karnofski Performans skoru

Kontraendikasyonları :

- Gebelik veya emzirme
- Bozulmuş böbrek fonksiyonları (kreatinin klirensi <40 mL/dk)
- Hematolojik parametrelerde bozulma (Hemoglobin <8 gr/dL, trombosit <75x10⁹/L, lökosit <2x10⁹/L)

- Bozulmuş karaciğer fonksiyonları (Normal sınırın 3 katından yüksek total bilirubin seviyesi , albümin <30 g/L, 1,5 kattan fazla uzamış protrombin zamanı)
- İleri derecede kardiyak yetmezlik

Bozulmuş böbrek fonksiyonları Lu-177 işaretli peptitler için tedavi için rölatif kontrendike olup, GFR'nin yaşa göre beklenen değerin %70 ve üstünde olması durumunda tedavi verilebilmektedir [228].

2.4.2. Lu-177 DOTA-TATE PRRT Uygulaması ve aminoasit protokolü

PRRT uygulaması ulusal standartlar ile uyumlu radyonüklit tedavi odalarında yapılır. İnkontinansı olan olgularda radyoaktif bulaş ihtimalinin yüksek olması nedeniyle bu hastaların yatırılarak takip edilmesi önerilmektedir. Tedaviden sonraki ilk 3 gün boyunca hastanın çocuk ve hamileler ile temasa geçmemesi önerilir [33].

IAEA-EANM-SNMMI 'ın ortak belirlenen kılavuzuna göre tedavi protokolü şu şekilde uygulanmaktadır [33,228,232] :

- Radyofarmasötigin volümünün 10 ile 100 ml arasında olması gerekmekte olup 10-30 dakika süren infüzyon şeklinde intravenöz yoldan uygulanmalıdır.
- Bilinen fonksiyonel NET'i olan hastalar , tedavi esnasında ve tedavi sonrasında karsinoid sendrom, hipotansiyon, hipertansiyon, diyare veya elektrolit bozukluğu açısından aralıklı olarak gözlenmeli ve rutin kan basıncı ile nabız takipleri yapılmalıdır.
- Lu-177 DOTATATE için tedavi sonrasında “paralel hol medium enerji kolimatörü” ile 208 keV enerji piki ve %15 genişliğinde pencere aralığı kullanılarak tüm vücut tedavi görüntülemesi yapılmalıdır. İlk hafta içerisinde görüntüleme yapılabilmekle birlikte 4. günde yapılması tercih edilmelidir. Dozimetre uygulaması yapılması durumunda ise 20 mL volümlü vial içerisinde 200 µCi Lu-177 içeren referans kaynak günlük hazırlanmalı ve hastanın baş hizasına yerleştirilip görüntü alınmalıdır.

- Uzun etkili somatostatin analoglarının tedavinin 4-6 hafta öncesinde, kısa etkili olanların ise tedavinin 24 saat öncesinde kesilmesi gerekir.
- Antiemetik etki sağlamak amacıyla tedavi öncesi intravenöz yoldan 5-HT3 reseptör antagonistleri uygulanır.
- Radyopeptid uygulamasından kısa süre önce düşük doz deksametazon IV yolla uygulanır.

PRRT tedavisi sabit veya hastaya göre kişiselleştirilmiş dozlarla yapılabilir. Lu-177 DOTA-TATE ile absorbe renal dozlardaki limitlere ulaşmadan 22-30 GBq (600-800 mCi) dozlarda tedavilerin uygulanabileceği ifade edilmektedir [228]. Kişiselleştirilmiş doz seçimi, vücut yüzey alanı, hematolojik ve renal faktörler ile hastanın klinik durumunun değerlendirilmesi veya dozimetri çalışması ile belirlenebilmektedir. Lu-177 DOTATATE tedavisi için aktivitenin 5,5-7,4 GBq (150-200 mCi) dozlarında , 6-12 hafta aralıklar ile 2-6 kür olarak uygulanması önerilmektedir [228]. PRRT lokal ileri NET'i olan seçilmiş olgularda neoadjuvan tedavi olarak uygulanabilir [233]. Lu-177 DOTA-TATE tedavi serisinde ilk 3-4 kürden cevap alınan, ileri dönem takiplerinde yeniden progresyon gelişen olgularda 2 kür olarak ve her bir seansta 15 GBq dozu geçmeyecek şekilde ek kurtarma tedavilerinin uygulanması önerilmektedir [234,235]. PRRT'de böbrek absorbe dozları için ortak belirlenen bir değer olmamakla birlikte, ortalama kabul gören limit doz 23-28 Gray'dir [236]. Anlamlı risk faktörü olmayan hastalarda 40 Gy'e kadar ulaşan dozlar uygulanabilmektedir [237].

Arjinin ve lizin bulunduran aminoasit solüsyonları PRRT uygulamalarında nefrotoksisitenin azaltılması amacıyla kullanılmaktadır [228]. Böbreğin aldığı radyasyon miktarında bu uygulama ile ortalama %27 (%9-53) oranında azalma sağlanmaktadır [171,230]. Glomerüler filtrasyon sonrasında tubuler gerialıma uğrayan pozitif yüklü aminoasitler, reabsorbsiyon esnasında radyopeptitler ile yarışarak böbreklerde biriken radyoaktif ajan miktarının azaltılmasını sağlarlar [238]. PRRT uygulaması, fonksiyonel tek böbreği olan olgularda böbrek fonksiyonlarının normal olması halinde güvenle yapılabilir [239].

2.4.3. Dozimetri

IAEA-EANM-SNMMI ortak kılavuzu, PRRT tedavisi yapılacak her hastaya dozimetri yapılmasını tavsiye etmektedir [228]. PRRT sonrası dozimetri uygulaması, gecikmiş nefrotoksisitenin tahmini ve sonraki tedavilerde dozun belirlmesine katkı sağlamaktadır [228,237]. Dozimetri hesaplamalarının yapılması için genellikle planar görüntüler kullanılmakta olup daha sonrasında SPECT ve SPECT/BT'nin kullanıldığı yöntemler de geliştirilmiştir. Tüm vücut, kemik iliği, böbrek ve tümörlere ait absorbe dozların hesaplanması, MIRD (Medical Internal Radiation Dose) şemaları kullanılarak yapılmaktadır [228,240].

2.4.4. Yan etkiler

PRRT ile ilişkili olarak mide bulantısı, karın ağrısı ve halsizlik gibi sıklıkla hafif düzeyde yan etkiler görülmektedir [226,241]. Lu-177 DOTATATE ile tedavi edilen hastaların %60 'ında çoğunlukla geçici karakterde saç dökülmesi izlenmektedir [242].

PRRT, kemik iliğinde ışınlamaya sekonder hematolojik toksisiteye neden olabilir. Hastaların büyük kısmında, PRRT uygulamasından 4-6 hafta sonra kan parametrelerinde en düşük seviyeye ulaşan hafif ve geri dönüşümlü hematolojik toksisite izlenir [226,241,243]. PRRT'ye ikincil olarak indüklenen şiddetli lenfopeni, en yaygın hematolojik toksisite olup [241,244] enfeksiyonlara karşı artan duyarlılıkla ilişkilendirilememiştir [245]. PRRT'de doz azaltımının en yaygın nedeni trombositopeni iken, kanama komplikasyonları nadiren izlenmektedir.

Böbreklerdeki SSTR ekspresyonu ve radyoaktif işaretli SSA'ların renal atılımı nedeniyle, böbrekler PRRT esnasında yüksek dozda radyasyona maruz kalır. Glomerüler filtrasyonun ardından SSA'lar, aktif taşıma nedeniyle renal korteksin proksimal tübüllerinde reabsorbsiyona uğrar [246]. Lizin ve arginin gibi aminoasit solüsyonlarının kullanımı ile, radyoaktif işaretli peptitlerin yeniden emilimi önemli ölçüde azaltılarak radyasyona bağlı nefrotoksisitede belirgin azalma sağlanır [247,248].

PRRT sonrası hastaların sırasıyla %12 ve %0.4-2.5'inde hafif ve şiddetli hepatotoksisite gözlenmiştir [249,250]. Klinik deneyime dayanarak, PRRT sonrası karaciğer yetmezliği, NET metastazlarının ciddi (>%90) karaciğer tutulumu vakalarında ortaya çıkabilir.

PRRT tedavisi ile tümörden metabolik olarak aktif aminlerin veya peptitlerin aşırı salınımına bağlı hormonal kriz tetiklenebilir. Bu yan etki tedaviden yaklaşık 48 saat sonrasına kadar ortaya çıkabilmekte olup hastaların yaklaşık %1'inde görülmektedir [251].

2.4.5. Tedaviye yanıt ve takip

NET'lerin tedavi yanıtının genellikle operasyondan 3 ay sonrasında değerlendirilmesi önerilmektedir. Ancak hastaların tümör yükü, fonksiyonel NET'lere bağlı oluşan semptomlara ve klinik bulgularına göre bu süre değişkenlik gösterebilmektedir [228,252]. ENETS klavuzlarına göre iyi diferansiye NET tanılı hastalarda tümör yükünün tespitinde Ga-68 DOTA-SSA ile yapılan Somatostatin reseptör sintigrafisinin altın standart olduğu ifade edilmektedir [252]. European Society for Medical Oncology (ESMO) kılavuzuna göre PRRT sonrası 3 aylık aralıklarla hasta takibi yapılmalı ve 6 aylık aralıklarla hasta kliniği baz alınarak görüntülemeler tekrarlanmalıdır [253]. Bunun dışında, kilo kaybı veya kilo artışı, kas gücünde kayıp, karsinoid sendroma veya karsinoid kalp hastalığına ait olabilecek bulgular, genel durum değerlendirmesi ile ilgili (Karnofsky skoru) ve semptomatik durum ile ilgili skorlamalar da yapılmalıdır [252]. PRRT sonrası serum kreatinin düzeyinin rutin takibi ve seanslar arasında 2-4 haftada bir tam kan sayımı yapılmalıdır. Kontrollerde renal ve kan parametrelerinde bozukluk tespit edilen hastalarda, hastanın kliniği ve ne kadar etkilendiğine bakılarak PRRT tedavilerinin bir süre ötelenmesi veya tamamiyle durdurulması önerilmektedir [228].

PRRT tedavisi sonrasında yapılan görüntülemeler somatostatin reseptör sintigrafisine benzer değerlendirme sağlamakta olup bu görüntülemeler sayesinde eski yapılan tedavilerin yanıtları hakkında genel bir değerlendirme yapılabilir [228].

NET tedavileri sonrasında, tümör anatomisindeki değişiklikleri değerlendirmek için tümörün köken aldığı organa göre 3-6 ay aralıklarla ultrasonografi, kontrastlı BT ve MR tetkiklerinin yapılması tavsiye edilmektedir. RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterleri tedavi yanıtının raporlanması için kullanılan en güncel değerlendirme tekniğidir [253,254].

2.5. Tümöral anjiogenez

Anjiogenez, vücutta gelişen fizyolojik ve patolojik pek çok olayın gelişiminde rol alan yeni kan damarlarının oluşumu ile sonuçlanan bir süreçtir. Yara iyileşmesi, rejenerasyon ve menstrüasyon gibi fizyolojik süreçlerde; tümör gelişimi, metastaz ve kronik inflamasyon gibi patolojik süreçlerde anjiogenez gelişimi önemli bir yer kaplamaktadır [255].

Tümöral anjiyogenez, solid tümörlerin büyümesi ve canlı kalabilmesi, yeterli besin ve oksijen sağlanması amacıyla meydana gelen, önceden var olan kan damarlarından yeni kan damarlarının oluştuğu karmaşık bir süreçtir [256,257]. Anjiyogenez, sadece büyüyen tümörlerde değil, aynı zamanda metastazlar için de bir gerekliliktir [258]. Tümöral anjiyogenez, tümörün yerleştiği dokuda, çevresindeki normal hücrelere sinyaller göndermesi sonrası bir takım moleküllerin salınmasıyla başlar ve salınan bu moleküller yeni kan damarlarının büyümesini teşvik eden proteinlerin sentezi için belirli genleri aktive eder [257].

Tümör anjiogenezi ile fizyolojik anjiogenez belirgin farklılıklar mevcuttur. [259]. Bunlardan en belirgin olanı patolojik anjiogenezde daha çok immatür ve tümör hücrelerinin yayılımını kolaylaştıran anormal yapı ve fonksiyonda yeni damarların oluşmasıdır [260].

Tümörler anjiyogenezi indüklemeksizin aylar ve yıllar boyunca kan desteği olmadan in situ olarak varlığını devam ettirebilmektedir. İn situ tümör içerisindeki bazı hücreler anjiyojenik switch olarak bilinen bir fenomenle anjiyojenik bir fenotipe dönüştüğünde, neoanjiogenez ile birlikte tümörlerde progresyon ve metastaz gelişmektedir. Bu mekanizmanın moleküler temeli, anjiyojenik faktörlerin artmış üretimi veya anjiyogenez inhibitörlerinin kaybı ile açıklanmaktadır [258]. Böylece, bir anjiyojenik fenotipe geçiş, anjiyogenezin pozitif ve negatif düzenleyicileri arasındaki dengedeki bir değişiklik ile düzenlenir [261].

Tümör hücrelerinin hiperproliferasyonu, oksijen tüketiminin artmasına neden olur ve besleyici damarlar yeterli kanı ulaştıramadığında tümör hipoksik hale gelir. Hipoksi pro-anjiyojenik faktörlerin üretimini indükler. Hipoksiye hücre adaptasyonda ilk olarak bir transkripsiyon düzenleyici ailesi olan hipoksi ile indüklenebilir faktörler (HIF'ler) aracılık etmektedir [262]. HIF'lerin bir alt birimi olan HIF-1α'nın hipoksi kaynaklı stabilizasyonu, VEGF, FGF ve PDGF dahil olmak üzere birkaç pro-anjiyojenik genin up regülasyonunu teşvik eder [263].

Anjiogenezin oluşumunda pek çok büyüme faktörü sürece katılmakta olup bunlar ;

- VEGF (Vasküler endotelial büyüme faktörü): Vasküler geçirgenlik faktörü olarak da bilinen VEGF, heparin bağlayıcı bir proteindir ve çeşitli tümörlerde seviyesi artar [264].
- Platelet Türevli Büyüme Faktörü (PDGF): PDGF ligandı ailesi, 5 farklı homodimer ve heterodimer formunda yapısal olarak ilişkili 4 çözünür peptitten oluşur ve damar olgunlaşması ve perisitlerin birleşmesinde rol oynamaktadır [265].
- Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF): 23 farklı proteinden oluşur ve 6 farklı grupta sınıflandırılır. Bu ligandlar, en eski anjiyojenik faktörler arasındadır ve vasküler endotelial hücrelerin hücre proliferasyonu, göçünü ve farklılaşmasını teşvik etmede rol oynar [257].
- Epidermal Büyüme Faktörü (EGF): 11 üye ve 4 EGF reseptöründen oluşur. Anjiogenezin indirekt düzenleyicilerinden biridir. EGFR yolağının aktivasyonu, VEGF gibi proanjiyojenik faktörlerin up regülasyonunu sağlamaktadır [266].
- Dönüştürücü Büyüme Faktörü-β (TGF β): TGF β hemen hemen her hücre tipi tarafından üretilir ve anjiyogenez, embriyonik gelişim ve yara iyileşmesine katılır ve güçlü büyüme önleme özelliklerine sahiptir. Seviyelerine bağlı olarak hem pro hem de anti anjiyojenik özelliklere sahiptir. Düşük seviyeler, anjiyogenez oluşumunu teşvik ederken, yüksek seviyelerde endotel hücrelerinin büyümesini durdurarak anjiogenezi engeller [257].
- Matriks Metalloproteinazlar (MMP'ler): MMP'ler, ekstrasellüler matriksi

bozarak ve matrikste depolanan anjiyojenik mitojenleri serbest bırakarak tümör anjiyogenezini indükler [257].

- TNF (Tümör nekroz faktörü): TNF, makrofaj, mast hücreleri ve T-lenfositlerden salınan bir sitokindir. Makrofajları aktive ederek anjiyojenik faktörler salgılanmasını sağlamaktadır.
- Anjiyopoietinler: Angiopoietin 1 ve 2, Tie reseptörleri aracılığıyla ilgili agonist ve antagonist sinyalleri nedeniyle hem proanjiyojenik hem de anti anjiyojenik olarak hareket edebilir.

NET'ler tipik olarak yoğun vaskülarizasyon gösteren tümörler olup anjiyogenezini düzenleyen yolların hastalığın gelişiminde ve ilerlemesinde önemli rol oynadığı iyi bilinmektedir [267]. NET vakalarının yüksek bir yüzdesinde (%64-80) hem endotelial vasküler büyüme faktörünün (VEGF) hem de tirozin kinaz reseptörlerinin (VEGFR) aşırı ekspresyonu bildirilmiştir [267]. Kök hücre faktörü reseptörü (c-kit), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve reseptörleri (PDGFR- α , PDGFR- β ve PDGFR- $\alpha\beta$) gibi diğer büyüme faktörleri de NET'lerin gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkilidir [268].

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Hasta Bilgileri

Çalışmamız tek merkezli retrospektif bir çalışma olup Helsinki Bildirgesi ile uyumludur. Çalışmamız Cerrahpaşa Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından değerlendirildi ve onaylandı.

Mart 2010-Aralık 2021 yılları arasında NET karaciğer metastazı olan tamamı Yttrium-90 (Y-90) tedavisi almış olup Lutesyum-177 DOTA-TATE (Lu-177) tedavisi alan ve almayan 36 hasta seçildi. Bunların 12 tanesi kadın ve 24 tanesi erkek hastalardı. Hasta grubumuzun yaş ortalaması erkek hastalarda 57, kadın hastalarda 59 idi.

Tüm hastalarımızda NET tanısı radyolojik ve histolojik olarak doğrulandı. Hastaların tümü konsey tarafından Y-90 kararı alınan ve bunların arasında bir kısmı Nükleer Tıp tarafından Lu-177 tedavisi yapılmış hastalardı. Birden fazla Y-90 tedavisi almış hastalarda ilk tedavi baz alındı. Y-90 tedavisinin uygunluğu için Tc-99 MAA infüzyonu esnasında alınan anjio görüntüleri baz alınarak değerlendirme yapıldı.

Tümoral kitlelerin anjio gradelemelerini Lu-177 DOTA TATE tedavisi alan ve almayan hastalar diye iki gruba ayırarak yaptık.

3.2. Lu-177 DOTA-TATE ve Ga-68 DOTA-TATE hazırlama işlemi

Lu-177 DOTA-TATE, Lu-177 aktivitesi ile orantılı olacak miktarda DOTA-TATE (40 MBq/μg) kullanılarak hazırlandı. İşaretleme sodyum askorbat tampon çözeltisi içerisinde (pH 4,5) 95°C de 20 dakikada literatürde belirtildiği üzere gerçekleştirildi [269]. Serbest Lu-177 nedeniyle oluşabilecek kemik iliği toksisitesini engellemek için son işaretli radyofarmasötik içerisine DTPA eklenip aynı zamanda nötralizasyon işlemi gerçekleştirildi. Steril serum fizyolojik çözeltisi ile dilue edilerek hastalara uygulandı. İşaretleme, son hasta dozunun hazırlanması ve hazırlık

esnasında kullanılan bütün çözeltiler laminar air flow kabın içerisinde aseptik koşulların sağlanması ve ilacı hazırlayan radyofarmasistin radyasyon güvenliği göz önünde bulundurularak yapıldı.

Ga-68 DOTA-TATE tam otomatik peptit sentez ünitesinin kullanımıyla yapıldı. Ge-68/Ga-68 jeneratörü sayesinde elde edilen Ga-68, SCX kartuşta saflaştırılmasının akabinde DOTA-TATE'in bulunduğu reaksiyon vialine gönderildi. İşaretleme işlemi tamamlandıktan sonra reaksiyon çözeltisi ekstraksiyon kartuşu (C18) ile saflaştırılıp steril filtre aracılığıyla sterilizasyonu sağlanarak son hasta ürünü literatür kayıtlarında belirtildiği üzere hazırlandı [270]. Bütün bu sentez işlemleri 25 dk. içerisinde yapılmaktadır.

Lu-177 ve Ga-68 ile DOTA-TATE işaretleme verimi ve radyokimyasal safsızlığı radyometrik dedektör ile kombine edilmiş terz faz yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (RP-HPLC) ve hızlı ince tabaka kromatografisi (ITLC) kullanımları aracılığıyla belirlendi. RP-HPLC analizleri için Asetonitril(%0,1 TFA) ve su (%0,1 TFA) çözeltileri kullanılarak seçicilik, çözünürlük (resolution) ve retansiyon süresi işaretli peptitlerin analizleri ile uyumlu olan HPLC metodu kullanılarak yapıldı. HPLC ile serbest Lu-177 ve Ga-68 içeriklerinin tespiti hedeflendi. pH değişimi nedeniyle oluşabilecek kolloidal Lu-177 veya Ga-68'in tespiti için ise ITLC metodu kullanıldı.

3.3. Ga-68 DOTA-TATE PET/BT İncelemesi

Tüm vücut Ga-68 DOTA-TATE PET incelemesi 64 kesit multidedektör BT ile bütünleştirilmiş yüksek çözünürlüklü PET tarayıcısı kullanılarak (Siemens Biograph LSO HI-RES PET-BT, Illinois, USA) gerçekleştirildi. Ga-68 DOTA-TATE görüntülemeleri tedavi öncesi ve tedavi sonrasında aynı PET/BT cihazı ile yapıldı. Radyofarmasötiğin intravenöz yoldan enjeksiyonundan 30-45 dk sonra hasta PET cihazına supine pozisyonda yatırıldı. Kranial verteksten uyluk orta kesimine kadar olan alanda BT ve hemen sonrasında PET görüntülemesi yapıldı. PET görüntülerinde BT den alınan verilerden oluşturulan attenüasyon haritası ile “attenüasyon düzeltme” uygulandı. Sonrasında her iki modalitenin verileri rekonstrükte edilerek 0,3 cm kesit kalınlığında transaksial, koronal ve sagittal planlar elde edildi.

3.4. Tedavinin yapılması ve tedavi sonrası görüntüleme

Hastalar ENETS PRRT kılavuzu referans alınarak belirlendi. Histopatolojik olarak NET tanısı alan, SRS’de tümör uptake’i karaciğer uptake’i ile eşit veya daha yüksek olan, ileri evre (unrezektabl) hastalığı olan, en az 3-6 ay yaşam beklentisi bulunan ve Karnofski Performans skorlaması % 50 den büyük olan hastalara Lu-177 DOTA-TATE tedavisi uygulanmıştır. Nefrotoksik etkinin azaltılması amacıyla tek gün 50g. Aminoasit protokolü tercih edilmiştir [271]. Tedaviler, aktivite 5,5-7,4 GBq (150-200 mCi) dozlarında olacak şekilde 10-12 hafta aralarla uygulanmıştır. Tedavi öncesinde uzun etkili somatostatin analogları 3-4 hafta önce; kısa etkililer ise 24 saat öncesinde kesilmiştir. Antiemetik olarak tedaviden 30 dk önce H₂ reseptör antagonisti (lüzum halinde) ve IV olarak serotonin 5-HT₃ reseptör antagonistleri uygulanmıştır.

Tedavinin uygulanmasından 24 saat sonra medium enerji kolimatörü kullanılarak 512x512 matriks ve 25 cm/dk hızda tüm vücut görüntüleri ve farklı vücut bölgelerinden SPECT imajları alındı ve sonrasında görsel olarak değerlendirildi.

3.5. Tedavi sonrası değerlendirme

Tedavi öncesi ve sonrası yapılmış tüm görüntüleme yöntemleri (Ga-68 DOTA-TATE PET/BT, MR, BT) kullanılarak değerlendirmeler yapıldı. Tedavi yanıtları RECIST kriterleri baz alınarak stabil hastalık, progresif (ilerleyen) hastalık, kısmi (parsiyel) yanıt ve tam yanıt olarak sınıflandırıldı [272]. Görüntüleme modalitelerinden farklı sonuçların elde edildiği hastalarda en kötü tedavi yanıtı değerlendirmeye için esas alındı.

3.6. Y-90 operasyonu öncesi laboratuvar ve görüntüleme

Karaciğer transaminazları (ALT, AST), bilirubin, albümin, GGT, ALP, üre, kreatinin, trombosit sayısı, kanama diyatezi için parsiyel tromboplastin zamanı (PTZ) ve International Normalization Ratio (INR); kanla bulaşabilecek hastalıkların bilinmesi için HBs antijen, Anti HCV ve Anti HIV antikorları işlem öncesi bakıldı.

Tüm hastalarımız Y-90 işlemi öncesinde kontrastlı BT ve/veya dinamik kontrastlı batın MRG ile tümör yerleşimi, sayısı ve büyüklüğü açısından değerlendirildi. Tüm hastalar işlem öncesi ve sonrası FDG-PET ve/veya Ga-68 DOTA-TATE PET (F18- fluoro-deoksi-glukoz pozitron emisyon bilgisayarlı tomografi) ile değerlendirildi.

3.7. Y-90 öncesi Tc-99 MAA infüzyonu

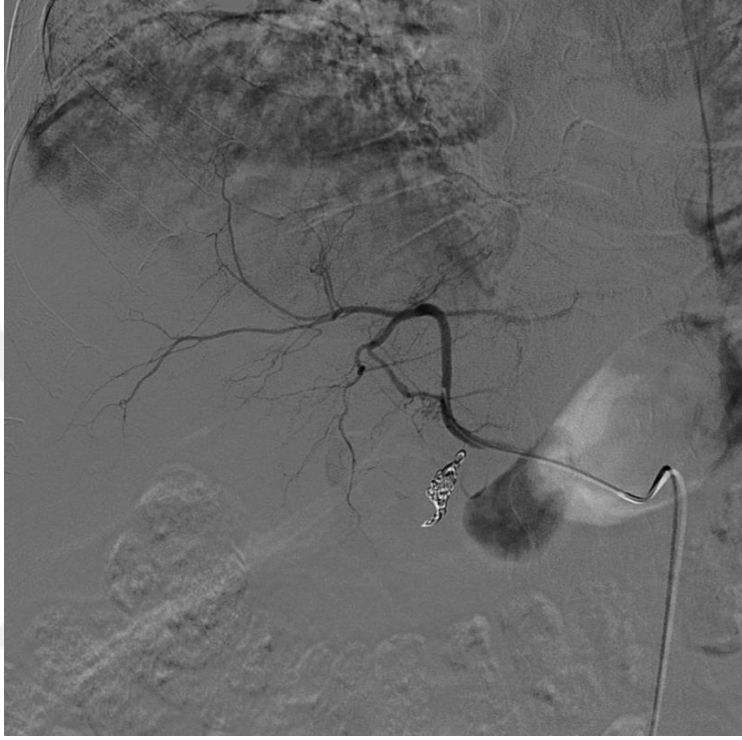
Hastalar işlem öncesi en az 8 saat oral alımı durdurdu . İşlemin yapılma şekli , amacı ve oluşabilecek komplikasyonlarla ilgili hastalar bilgilendirilip sözlü ve yazılı onamları alındı.

Hastalar işlem için 3D anjiyografi yapabilen C kollu Philips Allura Xper FD20 marka anjiyografi cihazına alındı.

Hastaların kommon femoral arterine steril şartlar altında seldinger yöntemi ile girişi takiben 5 French (F) giriş kılıfı yerleştirildi. Sonrasında 0.035’’ hidrofilik kılavuz tel rehberliğinde 4F USL anjiyografi kateteri T12 vertebra seviyesine dek ilerletildi. Dinamik pompa enjektörü ile 10 cc/sn hızında ve toplam 25 cc ayarlanmış şekilde 300 mg/100 ml konsantrasyonda kullanılan non-iyonik iyotlu kontrast madde aracılığıyla çölyak arter ve SMA görüntülemeleri yapıldı. Bu süreçte söz konusu vasküler yapıların anatomisi ve varyasyonları değerlendirildi. USL kateteri ile ana hepatik arter kateterize edilerek hepatik arteriogram yapıldı. Daha sonra 2,7 inç mikrokater 0,0018’’ mikrokılavuz tel rehberliğinde sağ ve sol hepatik arterler ayrı ayrı kateterize edilerek görüntüler alındı. Tümörün vaskülarizasyonu ve tümörü besleyen arterler değerlendirilerek Tc-99m MAA infüzyonunun yapılacağı en uygun alan belirlendi. Tezimizde referans aldığımız vasküler gradeleme işlemini bu aşamada yaptık. Reflü ya da kaçak olabilecek damarlar değerlendirilip buna göre gerekli olan bazı arteriyel dallar coil ile embolize edildi [Şekil 3]. Mikrokater en uygun pozisyona yerleştirilerek Tc-99m MAA enjeksiyonu öncesi kontrol anjiogram alındı. Son olarak 2-6 mCi Tc-99m MAA bolus olarak enjekte edilip mikrokater 5 cc salin ile yıkandıktan sonra işlem sonlandırıldı. Hasta işlemden sonraki 1 saat içerisinde Nükleer Tıp Anabilim Dalı’na SPECT/CT incelemesi yapılmak üzere gönderildi. Çekilen SPECT/CT sonrası yapılan değerlendirmede hepatopulmoner şant oranı,

ekstrahepatik alanda dağılım olup olmadığı ve tümör ve tümör çevresindeki tutulum oranı hesaplandı. SPECT/CT ile istatistiksel analizlerimizde kullandığımız tümör ve tümör-dışı karaciğer parankimlerinin alacağı aktivite oranları (T/N) hesaplandı.

T/N: (tümör aktivitesi/tümör kütlesi) / (karaciğer aktivitesi/karaciğer kütlesi)



Şekil 3. Tc-99 MAA enjeksiyonu öncesi sistik arterin koil ile embolizasyonu

3.8. Y-90 mikroküre uygulaması

Hastalar Tc-99m MAA enjeksiyon işlemi öncesinde olduğu gibi hazırlanılıp işleme Tc-99m MAA işleminde kullanılan benzer katater ve mikrokataterler kullanılarak başlandı. Selektif görüntülemelerde Tc-99m MAA esnasında profilaktik embolizasyonu yapılmış damarların durumu ve yeni oluşabilecek kollaterallerin varlığı açısından tekrar değerlendirme yapıldı. Mikrokatater Tc-99m MAA enjeksiyonu yapılan lokalizasyona konumlandırılarak son kontrol görüntülemesi yapıldı. Mikrokateter lokalizasyonunun doğrulanmasının hemen akabinde 10 cc % 0.9 NaCl salin ile kateter yıkandı. Y-90 mikroküreleri düşük basınçta sabit hızda reflü oluşturmayacak şekilde enjekte edildi. Enjeksiyon bitiminde kateterler çekilip hasta

gözlem alanına alındı. İntroduser çıkarılıp hemostaz kontrolü yapıldı. Hasta nükleer tıp birimine transfer edildi. Ekstrahepatik aktivitenin belirlenmesi maksadıyla 1 saat içerisinde Bremsstrahlung görüntülemesi yapıldı. Hastalar bir gün boyunca gözlemde tutulduktan sonra taburcu edildi.

3.9. Y-90 tedavisi sonrası takip ve kontrol

Y-90 işlemi sonrasında 1. Ay, 3. Ay ve 6. aylarda kontrol görüntüleme olarak dinamik kontrastlı batın MR, laboratuvar için tam kan sayımı , genel biyokimya ve tümör belirteçleri istendi. Tümör yanıtı mRECİST kriterleri (Tablo 8) baz alınarak ve PET-MR ile değerlendirildi.

3.10. Tümörlerin vasküler gradelemesi

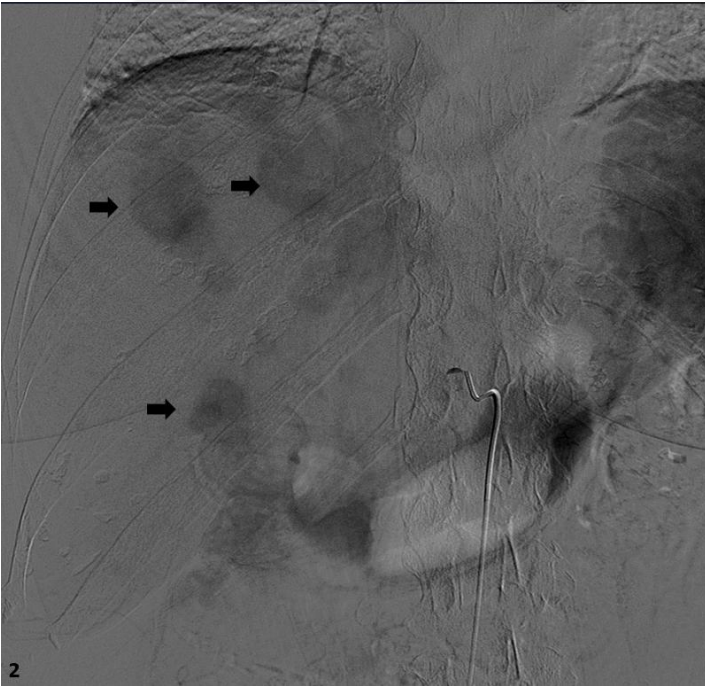
Kira L. Chow ve arkadaşları [273] , 2000 yılında Rekürren Glioblastoma Multiforme ve Anaplastik Astrositomlar üzerine yaptıkları bir çalışmada, Stephen M. Russell ve arkadaşlarının [274] 2009 yılında Gliomlar üzerine yaptıkları çalışmalarda DSA ile görsel olarak yaptıkları gradeleme sistemleri kullanıldı. (Tablo 10) Kent T Sato. ve ark. karaciğer metastazlarının vaskülarizasyonunun Y-90 tedavisi sonrası sağkalımı tahmin etmedeki rolü üzerine olan etkilerini araştırdıkları bir çalışmada, BT/MR ve DSA ile tümör vaskülarizasyonlarını hipovasküler ve hipervasküler olarak iki gruba ayırarak değerlendirmiştir [275]. Bizlerde bu çalışmaları baz alarak iki farklı radyolog tarafından vasküler gradelemeleri yaptık. Grade 1 ve grade 2 hastaları hipovasküler, grade 3 ve grade 4 tümörleri ise hipervasküler olarak kabul ederek çalışmamızı gerçekleştirdik [Tablo 10] [Şekil 4-7].

Tablo 10. NET tümörlerin DSA görüntülemeler ile gradeleme kriterleri

Grade 1	Anormal vaskülarizasyon yok.
Grade 2	Boyanma tarzında hafif vaskülarizasyon
Grade 3	Boyanma tarzı ve anormal vaskülarizasyon birlikte
Grade 4	Arteriovenöz şant



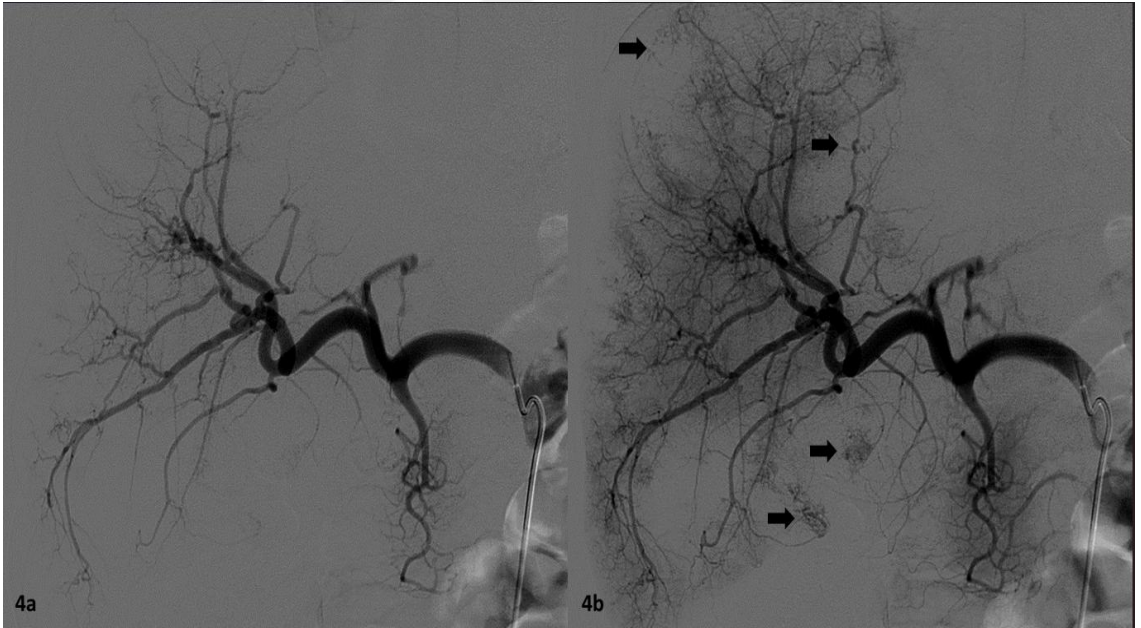
Şekil 4. Grade 1 (tümörde anormal vaskülarizasyon yok)



Şekil 5. Grade 2 (tümörde boyanma tarzında hafif vaskülarizasyon mevcut)



Şekil 6. Grade 3 (boyanma tarzında ve anormal vaskülarizasyon birlikte)



Şekil 7. Grade 4 (arteriovenöz şantın izlendiği yaygın NET metastazları)

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

IBM-SPSS 20.0 ile analizler yapıldı. Hasta sayısı 50 den az olduğu için Shapiro-Wilk testi yapıldı. Hasta dağılımının normal olmadığı gösterildi.($p= ,000$) Bu nedenle istatistiksel analizler için non-parametrik testler uygulandı. Bağımsız ikili değişkenler arasındaki istatistiksel anlamlılık testi Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikleri yüzde, ortalama, standart sapma olarak sunuldu. Tüm testlerde anlamlılık sınırı 0,05 olarak kabul edildi.



5. BULGULAR

Y-90 tedavisi yapılmış 36 hastanın 12 (%33.3)' si kadın 24 (%67.7)'si erkek hastaydı [Tablo 10].

Hastaların yaşları 37 ile 80 arasında olup yaş ortalaması 57.8 (SS:11.6) idi. Erkek hastaların yaşları 37 ile 76 arasında olup yaş ortalaması 57.1(SS:11.3) idi. Kadın hastaların yaşları 42 ile 80 arasında olup yaş ortalaması 59.3(SS:12.6) idi [Tablo 11].

WHO'nun 2019'daki son sınıflamasında Ki-67 indeksi %20'nin altında olan hastalar düşük ve orta grade iyi diferansiye NET olarak kabul edilmekte iken, %20 üzerinde olan hastalar yüksek grade iyi diferansiye NET ve kötü diferansiye NEK(nöroendokrin karsinom) sınıflamasında kabul edilmektedir. 29 hastanın Ki-67 indeksleri mevcut olup bunların 13 (% 44.8) 'ü % 20 'nin altında 16 (% 55.2)'sı % 20 ve üstünde olup ortalaması 15.3 (SS:19.3) olarak hesaplandı. Diğer 7 hastanın patoloji raporlarındaki Ki-67 indekslerine ait bilgilere ulaşılamadı [Tablo 11].

Hastaların tamamı (%100) ECOG performansı 0-1 olan hastalardan seçildi [Tablo 11].

11 (% 30.5) hastada pankreatik NET, 9 (% 25) hastada gastrointestinal NET, 5 (%13.8) hastada akciğer karsinoid tümör, 1 (% 2.7) hastada böbrek NET, 1 (% 2.7) hastada timüs NET, 9 (% 25) hastada primeri bilinmeyen NET mevcuttur [Tablo 12].

Tc-99 MAA işlemi öncesinde çekilen BT, MR , FDG PET-BT ve kontrol Ga-68 PET/BT'lerden yapılan değerlendirmelerde 15 (%41.7) hastanın ekstrahepatik metastazı mevcut iken 21 (%58.3) hastanın ekstrahepatik metastazı yoktu. Bu hastaların içerisinde Lu-177 DOTA-TATE ve Y-90 tedavilerini birlikte alan 22 hastanın 11 (%50) inde ekstrahepatik metastaz mevcut iken diğer 11 (%50) hastada ekstrahepatik metastaz yoktu. Sadece Y-90 tedavisi alan 14 hastanın 10 (% 71.6)

‘unda ekstrahepatik metastaz var iken diğ er 4 (%28.4) hastada ekstrahepatik metastaz yoktu [Tablo 13].

Tc-99m MAA iş lemi ö ncesinde çek ilen kontrol Ga-68 PET/BT incelemelerden yapılan vizual kalitatif skorlamada 15 hastanın hepatik tümör yükü % 50 ve altında iken 21 hastanın hepatik tümör yükü % 50 nin üzerindeydi [Tablo 13].

Lu-177 DOTA-TATE ve Y-90 tedavileri ö ncesinde hastaların tedavi geçmiş leri ne bakıld ığında; 13 (% 36.1) hastada primer kitle rezeksiyonu, 4 (%11.1) hastada karaciğ er segmenter rezeksiyonu, 19 (%52.7) hastada somatostatin analogları kullanımı, 21 (%58.3) hastada KT/RT ö yküsü, 2 (%5.5) hastada TAKE/RF ve diğ er lokal ablatif tedavi ö yküsü mevcuttur. 14 (%38.8) hastada tek tedavi, 19(%52.7) hastada birden tedavi uygulanmış olup 3 (%8.3) hastada herhangi bir tedavi geçmiş i bulunmamaktadır [Tablo 13].

Tablo 11. NET karaciğ er metastazı olan tüm hastalardaki tanımlayıcı bulgular

Temel değ iş kenler	Sayı	Yüzdelik(%)
Toplam	36	100
Yaş	Ort:57.8 (SS:11.6)	
Kadın	Ort:59,3 (SS:12,6)	33
Erkek	Ort:57,1 (SS:11,3)	67
Cinsiyet		
Kadın	12	33
Erkek	24	67
ECOG		
0-1	36	100
2-3	0	0
Ki-67 indeksi		
ki-67<%20	13	44.8
ki-67 >%20	16	55.2

Tablo 12. Tümörlerin histopatolojik tiplendirmeleri

Tümör tipleri	Hasta sayısı (36)	Yüzdelik (%)
Pankreatik NET	11	30.5
Gastrointestinal NET	9	25
Akciğer karsinoid tümör	5	13.8
Primeri bilinmeyen NET	9	25
Böbrek NET	1	2.7
Timus NET	1	2.7

Tablo 13. Hastaların klinik ve radyolojik bulguları

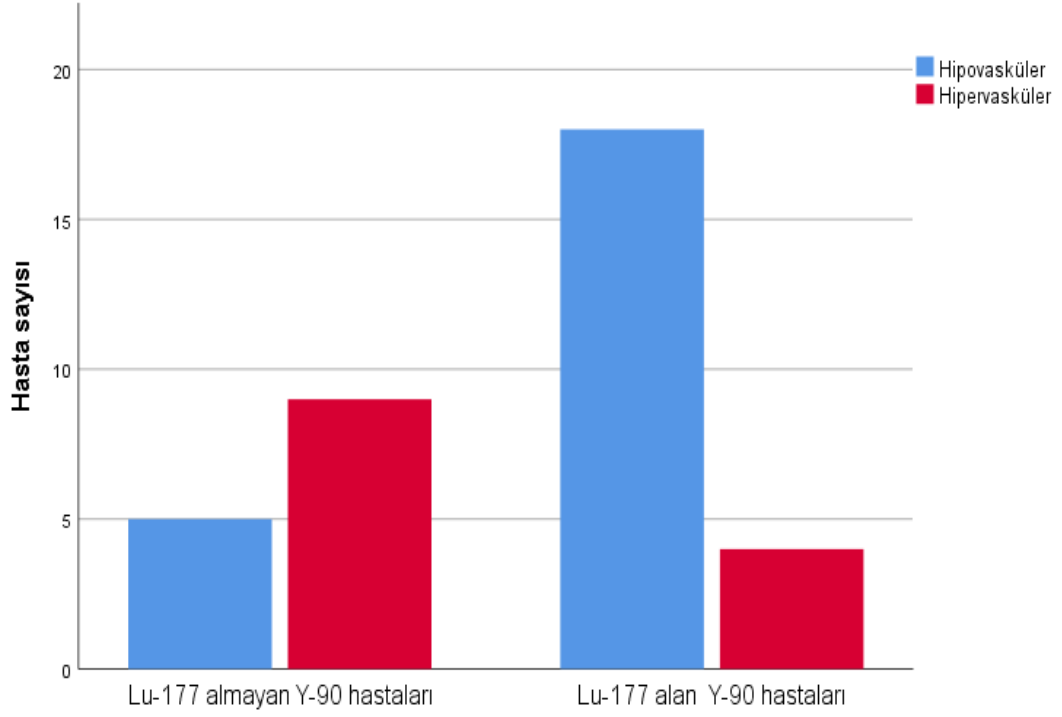
	Y-90 (14 Hasta)(%)	Lu-177+Y-90 (22 Hasta)(%)
Ekstrahepatik metastaz		
Var	4 (28.5)	11 (50)
Yok	10 (71.5)	11 (50)
Hepatik tümör yükü		
≤%50	6 (42.8)	9 (40.9)
>%50	8 (57.2)	13 (59.1)
Tedavi geçmişi		
Yok	1 (7.1)	2 (9.09)
Primer kitle rezeksiyonu	6 (42.8)	7 (31.8)
Karaciğer rezeksiyonu	2 (14.2)	2 (9.09)
Somatostatin analogları	3 (21.4)	16 (72.7)
Antikanser tedavi(KT/RT)	8 (57.1)	13 (59.1)
TAKE/RF ve diğer lokal ablatif tedaviler	1 (7.1)	1 (4.5)

36 hastanın 22 (%61.1)' si Lu-177 DOTA-TATE ile Y-90 tedavilerini birlikte alırken 14 (%38.9)'ü sadece Y-90 tedavisi almıştır [Tablo 14]. Lu-177 tedavisi alan ve almayan hastalarda grade 1 ve grade 2 hastalar hipovasküler, grade 3 ve grade 4 hastalar hipervasküler olarak kabul edildi [Tablo 14] [Tablo 15]. Lu-177 tedavisi alan ve almayan Y-90 hastaları arasında, karaciğerdeki NET metastazlarının hipervasküler ve hipovasküler olmaları açısından yapılan istatistiksel analizde anlamlı ilişki saptandı($p=0.005$). Buna göre hastaların Lu-177 tedavisi almış olması NET tümör anjiogenezinde azalmaya neden olmaktadır.

Tablo 14. Vasküler gradelemesi yapılan hastaların sınıflandırılması

	Hipovasküler		Hipervasküler	
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Lu-177+Y-90 (22 hasta)	7 (% 31)	11 (% 50)	3 (% 13.6)	1 (% 4.5)
Y-90 (14 hasta)	0 (% 0)	5 (% 35.7)	7 (% 50)	2 (% 14.2)

Tablo 15. Lu-177 tedavisi alan ve almayan NET hastalarında Y-90 işlemi öncesinde yapılan vasküler gradelemeye dair CHART grafiği



İki bağımsız radyolog tarafından, Lu-177 tedavisi alan ve almayan hastalar arasında vasküler gradeleme yapıldı. Yapılan istatistiksel analizde, iki gözlemci arasında %95 güven aralığında gözlemciler arası anlamlı uyumluluk saptandı.(İntraklas korelasyon değeri:0.937, alt aralık :0,880, üst aralık :0.967 p=,000)

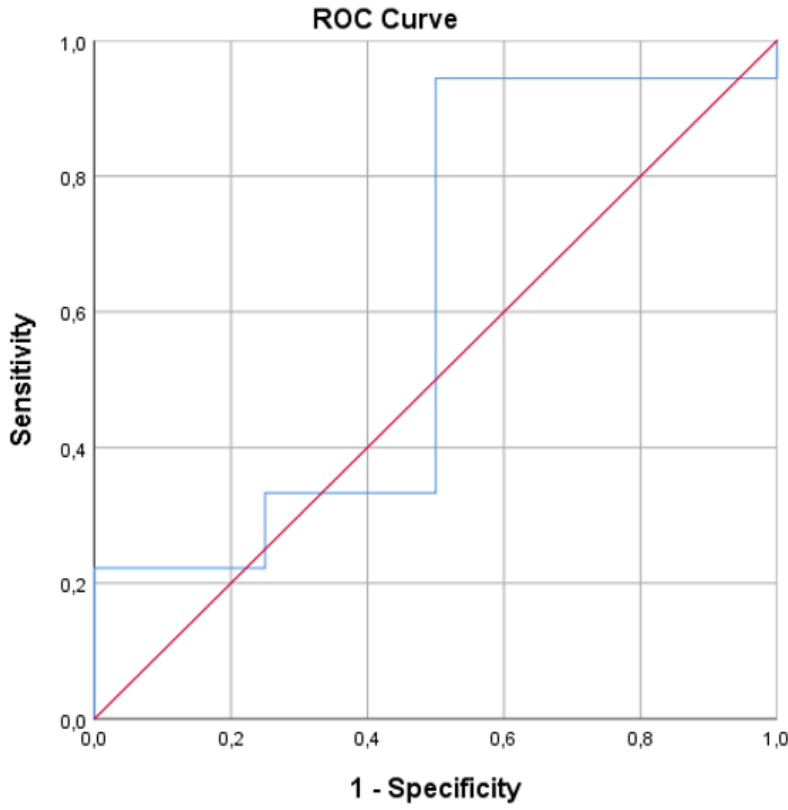
Tc-99m MAA sonrası çekilen SPECT/CT ile yaptığımız tümör ve tümör-dışı karaciğer parankimlerinin aldığı aktivite oranları Lu-177 DOTA-TATE tedavisi alan hastalarda ortalama $3,11 \pm 1,03$, Lu-177 DOTA-TATE tedavisi almayan hastalarda ortalama $3,66 \pm 2,11$ olarak hesaplanmıştır. Lu-177 DOTA-TATE tedavisi alan ve almayan Y-90 hastalarında bakılan tümör ve tümör-dışı karaciğer parankiminin aldığı aktivite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı [Tablo 16].

Tablo 16. Lu-177 DOTA-TATE tedavisinin tümör/tümör-dışı karaciğer parankiminin aldığı aktivite ile ilişkisini gösteren tablo

Tümör/Target-Tümör	Hasta sayısı	Değer Ortalaması	Standart sapma
Lu-177 DOTA-TATE tedavisi alan	14	3,6679	2,11099
Lu-177 DOTA-TATE tedavisi almayan	22	3,1123	1,03766

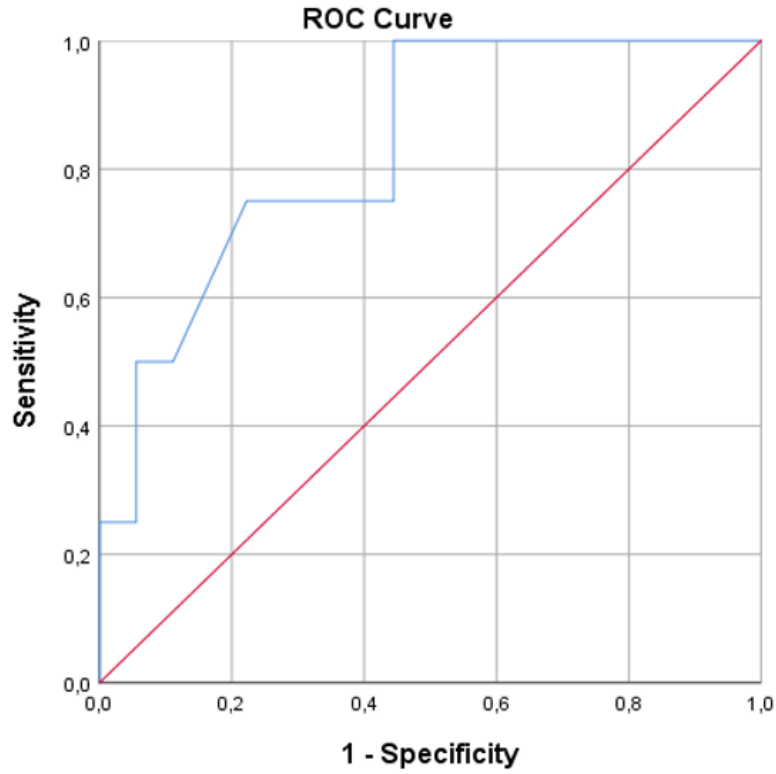
Total alınan Lu-177 DOTA-TATE dozu hasta başına minimum 7,7 GBq maksimum 66,5 GBq olup uygulanan ortalama kümülatif Lu-177 DOTA-TATE dozu $38,7 \pm 15,5$ GBq dur. Lu-177 tedavisi almış olan hastalarda Lu-177 dozu ile vasküler gradeleme arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Area Under Curve:0.611) [Tablo 17]. %95 güven aralığında Lu-177 dozu 22,3 GBq olarak belirlendiğinde sensitivitesi %94 spesifitesi %50 olarak hesaplandı. Buna göre Lu-177 dozunun artması lezyonların vaskülarizasyonunda azalmaya neden olmaktadır.

Tablo 17. Lu-177 dozu ile NET vasküler gradelemesi arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi



Hastaların aldıkları son Lu-177 DOTA-TATE dozu ile Tc-99m MAA infüzyonu arasında geçen süre minimum 1 ay, maksimum 41 ay, ortalama olarak 12,8 (SS:13,1 ay olarak hesaplanmıştır. Bu süreler ile vasküler gradeleme arasında yapılan istatistiksel analizde anlamlı ilişki saptandı (Area Under Curve :0.833) [Tablo 18]. Lu-177 ile MAA arasındaki süre 7.5 ay olarak belirlendiğinde, %95 güven aralığında sensitivite %75 spesifite % 61.1 olarak belirlendi. Buna göre, söz konusu işlemler arasındaki sürenin uzaması lezyonların revaskülarize olması ile sonuçlanmaktadır.

Tablo 18. Lu-177 tedavisi ile Tc-99 MAA infüzyonu arasındaki zamanın NET vasküler gradelemesi üzerine olan etkisini gösteren ROC eğrisi



Diagonal segments are produced by ties.

6. TARTIŞMA

NET 'ler , nöroendrokin hücrelerden kaynaklanan , yüksek oranda vaskülarize olan , değişken agresiflik ve yayılım gösterebilen heterojen bir kanser grubudur. Günümüzde rezeke edilemeyen NET tedavisinde somatostatin analogları (SSA), KT, RT, hedefe yönelik yeni nesil ajanlar, lokal ablatif yöntemler, TAKE ve TARE (Y-90) ve Lu-177 DOTA-TATE PRRT (Peptid reseptör radyonüklit terapi) gibi tedaviler uygulanmaktadır. Bu tedavilerden olan β -ışınları yayan Y-90 mikrokürelerin kullanıldığı transarteriyel radyoembolizasyon (TARE), karaciğer ağırlıklı rezeke edilemeyen metastatik nöroendokrin tümörleri olan hastalarda onlarca yıldır kullanılmaktadır [219]. Y-90 tedavisinin ana etki mekanizması radyasyon yayılımı olup TAKE tedavisinin aksine embolik etkisi çok azdır.

Peptid reseptör radyonüklid tedavi (PRRT), somatostatin reseptörlerini (SSTR) eksprese eden NET'lerin tedavisinde kullanılan terapötik bir seçenektir. PRRT'de en yaygın olarak kullanılan iki peptid, DOTATOC ve DOTATATE'tir. Bu yöntem; radyoaktif madde işaretli somatostatin analoglarının SSTR eksprese eden NET'lere bağlanarak internal radyoterapi ile etki etmesi esasına dayanmaktadır [3–5].

NET'lerin yüksek oranda vasküler tümörler olması nedeniyle, son yıllarda tümör anjiyogenezi ve tümör vaskülarizasyonları üzerinden yeni nesil tedavilerin geliştirilmesi için önemli çabalar harcanmıştır. Bu çabalar, ana anjiyogenik faktörlere veya bunların hücre yüzeyindeki reseptörlerine yönelik spesifik hedefli tedavilerin geliştirilmesiyle sonuçlanmıştır.

Bizler bu çalışmamızda, Y-90 tedavisi uygulanacak hastalarda, önceden Lu-177 DOTA-TATE PRRT tedavisi almış hastaların bu tedaviyi almamış hastalara kıyasla DSA görüntülerinin değerlendirilmesi ile tümör vaskülarizasyonlarının düşük olduğunu tespit ettik($p=0.005$). Bu sayede Lu-DOTA-TATE PRRT tedavisinin tümör vaskülarizasyonu ve tümör anjiogenezinde azalmaya neden olup olmadığını belirlemeyi amaçladık. Vaskülarizasyon gradelemesi bu konuda daha önceden yapılmış bazı çalışmalar baz alınarak, görsel olarak iki farklı bağımsız radyolog

tarafından gerçekleştirildi ve gözlemciler arasında uyum mükemmeldi (İntraclass korelasyon değeri: 0,937).

Nöroendokrin tümörlerin neoanjiogenez ve vaskülarizasyonlarının yüksek oluşu, tedavideki gelişmelerin bu konuda ilerlemesine ve pek çok klinik çalışmanın oluşmasına zemin hazırlamıştır. Özellikle medikal tedavide son yıllarda sıkça kullanılan anti-VEGF analogları ve tirozin kinaz inhibitörleri, neoanjiogenezin inhibe ederek etki gösteren yeni nesil ajanlar olarak ön plana çıkmaktadır. Bu konuda anti-VEGF analoglarının moleküler düzeyde yeni damarların büyümesini engellediği ancak kararlı tümör vaskülarizasyonuna karşı olan etkisinin çok daha az olduğu bildirilmiştir [276]. Çalışmamızda Lu-177 DOTA-TATE PRRT tedavisinin tümör vaskülarizasyonlarındaki azalmaya neden olması neoanjiogenezin inhibisyonu dışında da tümör büyümesinin engellenmesinin mümkün olduğunu göstermektedir. Ancak bu noktada Lu-177 DOTA-TATE PRRT tedavisinin neoanjiogenez ve matür vaskülarizasyon üzerindeki etkisinin tam olarak anlaşılması için fizyopatolojik düzeyde yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Stephen M. Russel ve ark. gliomlar üzerine DSA görüntüleri ile vasküler gradeleme yaptıkları bir çalışmada, artmış tümör vaskülarizasyonunun yüksek grade malignite ile ilişkili olduğu ve ayrıca da sağ kalımı azalttığı bildirilmiştir [274]. Ancak Kent T Sato. ve ark. karaciğer metastazlarının vaskülarizasyonunun Y-90 tedavisi sonrası sağkalımı tahmin etmedeki rolü üzerine olan etkilerini BT, MR ve DSA modalitelerini kullanarak araştırdıkları bir çalışmada, hipovasküler ve hipervasküler olan lezyonları olan hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır [275]. Karaciğer metastazlarının kemoembolizasyona yanıtını inceleyen Taniai ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada; çalışmamıza benzer şekilde DSA ve kontrastlı BT ile metastatik kolorektal tümör karaciğer metastazları hipervasküler ve hipovasküler olarak tanımlanmıştır. Çalışma sonucunda lezyon vaskülarizasyonunun tedavi yanıtına ve sağkalıma anlamlı etki göstermediğini tespit etmişlerdir [277]. Çalışmamızda hastaların sağ kalımlarının bilinmemesi bu noktada yorum yapmayı güçleştirse de, Lu-177 DOTA-TATE tedavisinin sağ kalımı arttırdığı literatürdeki birçok çalışma ile gösterilmiştir.

Pankreas NET'lerinde, diğer sindirim epitelyal tümörlerinin aksine, tümör içi mikrovasküler yoğunluğun, benign tümörlerde malign tümörlere kıyasla daha yüksek olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca, malign tümörler için intratümöral mikrovasküler yoğunluk, düşük gradeli tümörlerde yüksek gradeli olanlara göre daha yüksek olup iyi prognoz ve uzun süreli sağkalım ile ilişkili olarak bildirilmiştir. Bu tam olarak şu anlama gelmektedir; en vasküler NET ' ler daha az agresif, iyi diferansiye ve daha az anjiyojeniktir. Bu durum "Nöroendokrin paradoksu" olarak adlandırılmaktadır [278,279]. Söz konusu durumla ilintili olarak , hastalarımızın histolojik gradelerinin elde edilememesi nedeniyle DSA ile yapmış olduğumuz vasküler gradeleme ile histolojik grade arasındaki ilişki değerlendirilememiştir. Histopatolojik olarak bakılan mikrovasküler yoğunluğun DSA ile korele edilmesi daha anlamlı sonuçlar elde edilmesine ve tümörlerin prognozu hakkında daha sağlıklı bilgilere erişmemizi sağlayacaktır.

Lu-177 DOTA-TATE tedavisinin Y-90 tedavisine göre sitotoksik ve nefrotoksik etkisinin daha az olması ve dozimetri ayarlaması gibi avantajları nedeniyle, bazı klavuzlarda progresif hastalıklarda da kullanımı önerilmiştir. Ancak Lu-177 DOTA-TATE tedavisinin dezavantajı etkinliğinin kalıcı olmamasıdır [3,280,281]. Bizler çalışmamızda yaptığımız istatistiksel analiz sonucunda, Lu-177 DOTA TATE ile Y-90 arasındaki sürenin uzamasına bağlı olarak lezyonların 7,5 aydan sonra(Area Under Curve : 0,833) tekrardan vaskülarizasyon kazandığını belirleyerek, Lu-177 DOTA TATE PRRT'nin etkisinin kalıcı olmadığını doğrulamış olduk (Tablo 18). Bu da tartışmanın ilk bölümünde belirttiğimiz tümör vaskülarizasyonuna olan etkiyle birlikte neoanjiogenezin inhibisyonunu da düşündürmektedir. Ayrıca bu durum Lu-177 DOTA-TATE'in son dozundan sonra uygulanacak diğer dozlar ve diğer tedavilerin zamanlaması için yol gösterici olabilir.

Yoo Sung Song ve arkadaşlarının akciğer kanserleri ve glioblastomların Integrin $\alpha\beta 3$ ekspresyonunun yeni bir radyoişaretleyici olan ^{99m}Tc -IDA-D-[c(RGDfK)]₂ aracılığı ile SPECT/BT görüntülemesini yaptıkları bir çalışmada, SPECT/BT 'nin tümörün anjiogenezi ve tümör metabolizmasını doğru bir şekilde gösterdiği belirtilmiştir [282]. Bizler de bu çalışmamızda Tc-99m MAA infüzyonu sonrasında SPECT/BT ile bakılan tümör/tümör dışı tutulan parankim oranının tümör anjiogenezi hakkında bilgi verebileceğini düşünüyoruz. Ancak tümördeki

kontrastlanma ya da vaskülarizasyon yalnızca tümör kan akışına, kan hacmine ve kontrast madde konsantrasyonuna değil aynı zamanda damar geçirgenliğine de bağlıdır. Dvorak HF ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada bazı tümörlerde, yeni gelişen tümör damarlarında bazal membranda geçirgenliğin artmasına neden olan artmış fenestrasyonlar gösterilmiştir [283]. Bilindiği gibi radyoembolizasyon, radyoaktif mikrokürelerin karaciğer tümörlerinin vasküler yatağına akışı ile gerçekleşmektedir. Radyoaktif mikrokürelerin hipervasküler lezyonlarda, hipovasküler lezyonu olanlara kıyasla daha yüksek oranda konsantre olması nedeniyle hipervasküler tümörlerin daha iyi bir tedavi yanıtına sahip olması beklenebilir. Ancak literatürde, hem hipovasküler hem de hipervasküler tümörlerin radyoembolizasyona benzer derecede iyi yanıt verdiği gösterilmiştir [284]. Bunlara bağlı olarak çalışmamızda, Tc-99m MAA infüzyonu sonrasında çekilen SPECT/BT ile tümör/target-tümör(tümör dışı karaciğer parankim tutulumu) oranlamasının DSA görüntülerdeki tümör vaskülarizasyonu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemesi, tümör vaskülarizasyonu dışında damar geçirgenliği, dokudan geçen kan hacmi ve kan akışı gibi başka faktörlere de bağlı olabilir. Bu noktada mikropenfüzyonu değerlendiren farklı görüntüleme modalitelerinin tümör/target-tümör(tümör dışı karaciğer parankim tutulumu) ile korele edilmesi daha anlamlı sonuçlar çıkarabilir.

Çalışmamızın hasta sayısının düşük olması (toplam 36 hasta) ve verilerin retrospektif toplanmış olması ana limitasyonu oluşturmaktadır. Bunların dışında bir diğer limitasyon, tümör vaskülarizasyonundaki değişimin hastaların farklı dönemlerde ve farklı merkezlerde takiplerinin yapılması sebebiyle sadece DSA görüntülerine göre yapılmış olmasıdır. Somatostatin analogları, kemoterapötikler ve hedefe yönelik ajanların tümör anjiogenezini azalttıkları çalışmalarla bildirilmiştir. Hastalarımızın bir kısmının kombine tedaviler alması, aldıkları ilaçların süresi ve kür sayısının bilinmemesi, hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle Lu-177 PRRT tedavisi alan hastalarımızda vaskülarizasyonun olduğundan daha düşük çıkmasına yol açmış olabilir.

7. SONUÇ

NET'ler ileri derecede vasküler tümörler olarak bilindiğinden tümör vaskülarizasyonu ve neoanjiogenezi üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Neoanjiogenez patogenezinin bilinmesi ve tedavi ile inhibisyonu çalışmaların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Bunlar arasında günümüzde rezeke edilemeyen NET tedavisinde anjiogenezin inhibisyonuna yönelik olarak özellikle somatostatin analogları, kemoterapötikler, hedefe yönelik yeni nesil ajanlar(VEGF ve Tirozin kinaz inhibitörleri) kullanılmaktadır.

Y-90 ve Lu-177 DOTA-TATE tedavileri ve bunların kombinasyonları hayatta kalma oranlarında önemli ölçüde artış sağlar. Her iki tedavinin kombine bir şekilde yapılmasının kritik toksisiteye yol açmaması oldukça önemli avantajlar sağlamaktadır. Karaciğerde yaygın metastazı olan NET'lerde uygulanan Y-90 tedavisi, karaciğer metastazlarının kanlanmasıyla sağlıklı karaciğer parankimine göre ağırlıklı olarak hepatik arter üzerine etki gösteren bir tedavidir. Çalışmamızda tespit ettiğimiz metastazlarda saptanan Lu-177 PRRT sonrası vaskülarizasyon azalması özellikle karaciğer ağırlıklı tümör yükü olan hastalar başta olmak üzere tedavi seçeneklerinin uygulama sırasında tercihlere yön verebilir. Günümüzde mevcut tedavi yöntemlerinin sıralaması üzerine tartışmalar devam etmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız bu tedavilerin daha etkili ve güvenli bir şekilde kullanılmasında faydalı olabilecek bulgular sunmakla beraber; bu bulguların daha net bir şekilde değerlendirilebilmesi için hastaların tedaviye cevabı ve sağ kalımını değerlendiren çok merkezli prospektif çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Kalva SP, Thabet A, Wicky S. Recent advances in transarterial therapy of primary and secondary liver malignancies. *Radiographics*. 2008;28(1):101–117.
2. Sato KT, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Atassi B, Ryu RK, Gates VL, et al. Unresectable chemorefractory liver metastases: radioembolization with 90Y microspheres—safety, efficacy, and survival. *Radiology*. 2008;247(2):507–515.
3. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(7):844–860.
4. O’Dorisio TM, Harris AG OME of NTTSOCNA 2020 A-163. doi: 10. 1016/j. soc. 2019. 11. 002. P 32151353; PP.
5. Cloyd JM, Ejaz A, Konda B, Makary MS, Pawlik TM. Neuroendocrine liver metastases: a contemporary review of treatment strategies. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2020;9(4):440.
6. Gryspeerdt S, Van Hoe L, Marchal G, Baert AL. Evaluation of hepatic perfusion disorders with double-phase spiral CT. *Radiographics*. 1997;17(2):337–348.
7. Sibulesky L. Normal liver anatomy. *Clin liver Dis*. 2013;2(Suppl 1):S1.
8. Fong Y, Blumgart LH. *Surgery of the liver and biliary tract*. 2000. WB Saunders.
9. Kaufman J, Lee MJ. . *Vascular & interventional radiology*. 1st ed. Michigan, USA M 2004.
10. Atasoy Ç, Özyürek E. Prevalence and types of main and right portal vein branching variations on MDCT. *Am J Roentgenol*. 2006;187(3):676–681.
11. Koç Z, Oguzkurt L, Ulasan S. Portal vein variations: clinical implications and frequencies in routine abdominal multidetector CT. *Diagnostic Interv Radiol*. 2007;13(2):75.
12. Soyer P, Heath D, Bluemke DA, Choti MA, Kuhlman JE, Reichle R, et al.

- Three-dimensional helical CT of intrahepatic venous structures: comparison of three rendering techniques. *J Comput Assist Tomogr.* 1996;20(1):122–127.
13. Puente SG, Bannura GC. Radiological anatomy of the biliary tract: variations and congenital abnormalities. *World J Surg.* 1983;7(2):271–276.
 14. Mortelé KJ, Ros PR. Anatomic variants of the biliary tree: MR cholangiographic findings and clinical applications. *Am J Roentgenol.* 2001;177(2):389–394.
 15. Hyodo T, Kumano S, Kushihata F, Okada M, Hirata M, Tsuda T, et al. CT and MR cholangiography: advantages and pitfalls in perioperative evaluation of biliary tree. *Br J Radiol.* 2012;85(1015):887–896.
 16. Trutmann, M. and D. Sasse, The lymphatics of the liver. *Anatomy and embryology* 1994. 190(3): p. 201-209.
 17. Tiniakos DG, Lee JA, Burt AD. Innervation of the liver: morphology and function. *Liver.* 1996;16(3):151–160.
 18. Si-Tayeb K, Lemaigre FP, Duncan SA. Organogenesis and development of the liver. *Dev Cell.* 2010;18(2):175–189.
 19. Diehl-Jones W, Askin DF. The neonatal liver, Part 1: embryology, anatomy, and physiology. *Neonatal Netw.* 2002;21(2):5–12.
 20. Kiernan F. XXIX. The anatomy and physiology of the liver. *Philos Trans R Soc London.* 1833;(123):711–770.
 21. Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, Kohno H, Nakamura T. Human liver regeneration after major hepatic resection. A study of normal liver and livers with chronic hepatitis and cirrhosis. *Ann Surg.* 1987;206(1):30.
 22. Agius L. Glucokinase and molecular aspects of liver glycogen metabolism. *Biochem J.* 2008;414(1):1–18.
 23. Ozougwu JC. Physiology of the liver. *Int J Res Pharm Biosci.* 2017;4(8):13–24.
 24. 9022955. CMP metabolism and liver disease. *BCE and M* 1996 O-635. D 10. 1016/s095.-351x(96)80771-3. P.
 25. Anderson GJ, Frazer DM. Hepatic iron metabolism. In: *Seminars in liver disease.* 2005. Copyright© 2005 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ...: 420–432.
 26. Moore KL, Persaud TVN, Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H. *Klinik yönleri ile insan embriyolojisi.* 2002. Nobel Tıp Kitabevleri.
 27. de Herder WW, Rehfeld JF, Kidd M, Modlin IM. A short history of

- neuroendocrine tumours and their peptide hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(1):3–17.
28. Oberndorfer S. Karzinoide tumoren des dunndarms. *Frankfurt Z Path.* 1907;1:426–432.
 29. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5- decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc.* 2003;97(4):934–959.
 30. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, 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(18):3063–3072.
 31. Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G. Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut. *Digestion.* 1994;55(Suppl. 3):11–23.
 32. Klöppel G, Solcia E, Capella C, Heitz PU. Classification of neuroendocrine tumours. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1999;31:S111–S116.
 33. Mittra ES. Neuroendocrine tumor therapy: 177Lu-DOTATATE. *Am J Roentgenol.* 2018;211(2):278–285.
 34. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing but NET: a review of neuroendocrine tumors and carcinomas. *Neoplasia.* 2017;19(12):991–1002.
 35. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2004;11(1):1–18.
 36. Maxwell JE, Howe JR. Imaging in neuroendocrine tumors: an update for the clinician. *Int J Endocr Oncol.* 2015;2(2):159–168.
 37. Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA. Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: a seer analysis. *J Cancer.* 2012;3:292.
 38. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1335–1342.
 39. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker R V, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008;9(1):61–72.
 40. Pape U-F, Berndt U, Müller-Nordhorn J, Böhmig M, Roll S, Koch M, et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic

- neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15(4):1083–1097.
41. Ter-Minassian M, Chan JA, Hooshmand SM, Brais LK, Daskalova A, Heafield R, et al. Clinical presentation, recurrence, and survival in patients with neuroendocrine tumors: results from a prospective institutional database. *Endocr Relat Cancer*. 2013;20(2):187–196.
 42. Strosberg JR, Weber JM, Feldman M, Coppola D, Meredith K, Kvols LK. Prognostic validity of the American Joint Committee on Cancer staging classification for midgut neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2013;31(4):420–425.
 43. Hurt R, Bates M. Carcinoid tumours of the bronchus: a 33 year experience. *Thorax*. 1984;39(8):617–623.
 44. Singh S, Granberg D, Wolin E, Warner R, Sissons M, Kolarova T, et al. Patient-reported burden of a neuroendocrine tumor (NET) diagnosis: results from the first global survey of patients with NETs. *J Glob Oncol*. 2017;3(1):43–53.
 45. Makridis C, Rastad J, Öberg K, Åkerström G. Progression of metastases and symptom improvement from laparotomy in midgut carcinoid tumors. *World J Surg*. 1996;20(7):900–907.
 46. Harpole DH, Feldman JM, Buchanan S, Young WG, Wolfe WG. Bronchial carcinoid tumors: a retrospective analysis of 126 patients. *Ann Thorac Surg*. 1992;54(1):50–55.
 47. Fink G, Krelbaum T, Yellin A, Bendayan D, Saute M, Glazer M, et al. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest*. 2001;119(6):1647–1651.
 48. de Matos LL, Trufelli DC, das Neves-Pereira JC, Danel C, Riquet M. Cushing's syndrome secondary to bronchopulmonary carcinoid tumor: report of two cases and literature review. *Lung Cancer*. 2006;53(3):381–386.
 49. Salgado LR, Fragoso MCBV, Knoepfelmacher M, Machado MC, Domenice S, Pereira MAA, et al. Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(5):725–733.
 50. Saha S, Hoda S, Godfrey R, Sutherland C, Raybon K. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: a 44-year experience. *South Med J*. 1989;82(12):1501–1505.

51. Onaitis MW, Kirshbom PM, Hayward TZ, Quayle FJ, Feldman JM, Seigler HF, et al. Gastrointestinal carcinoids: characterization by site of origin and hormone production. *Ann Surg.* 2000;232(4):549.
52. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, Davar J. Analysis of 150 patients with carcinoid syndrome seen in a single year at one institution in the first decade of the twenty-first century. *Am J Cardiol.* 2008;101(3):378–381.
53. Kahil ME, Brown H, Fred HL. The carcinoid crisis. *Arch Intern Med.* 1964;114(1):26–28.
54. Singh S, Asa SL, Dey C, Kennecke H, Laidley D, Law C, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: an evidence-based Canadian consensus. *Cancer Treat Rev.* 2016;47:32–45.
55. Singh S, Dey C, Kennecke H, Kocha W, Maroun J, Metrakos P, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of pancreatic neuroendocrine tumors: guidelines from a Canadian National Expert Group. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(8):2685–2699.
56. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet.* 1963;281(7275):238–239.
57. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1014(1):13–27.
58. Klöppel G. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;21(1):15–31.
59. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd R V, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas.* 2010;39(6):707–712.
60. Öberg K, Castellano D. Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors. *Cancer metastasis Rev.* 2011;30(1):3–7.
61. Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, Klimstra DS, Yao JC. Gastroenteropancreatic high- grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer.* 2014;120(18):2814–2823.
62. Basturk O, Yang Z, Tang LH, Hruban RH, Adsay NV, McCall CM, et al. The high grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogeneous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(5):683.

63. Sorbye H, Baudin E, Borbath I, Caplin M, Chen J, Cwikla JB, et al. Unmet needs in high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (WHO G3). *Neuroendocrinology*. 2019;108(1):54–62.
64. Dusmet ME, McKneally MF. Pulmonary and thymic carcinoid tumors. *World J Surg*. 1996;20(2):189–195.
65. Wick MR, Scott RE, Li C-Y, Carney JA. Carcinoid tumor of the thymus: a clinicopathologic report of seven cases with a review of the literature. In: *Mayo Clinic Proceedings*. 1980: 246–254.
66. Sayeg Y, Sayeg M, Baum RP, Kulkarni HR, Presselt N, Mäder I, et al. Neuroendokrine neoplasien der Lunge. *Pneumologie*. 2014;68(07):456–477.
67. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1604–1620.
68. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to the 2015 World Health Organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1240–1242.
69. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. World Health Organization classification of tumours. *Pathol Genet tumours lung, pleura, thymus Hear*. 2004;10:179–184.
70. Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(11):1628–1638.
71. Kahnert K, Kauffmann-Guerrero D, Huber RM. SCLC—state of the art and what does the future have in store? *Clin Lung Cancer*. 2016;17(5):325–333.
72. Filosso PL, Oliaro A, Ruffini E, Bora G, Lyberis P, Asioli S, et al. Outcome and prognostic factors in bronchial carcinoids: a single-center experience. *J Thorac Oncol*. 2013;8(10):1282–1288.
73. Oliveira AM, Tazelaar HD, Wentzlaff KA, Kosugi NS, Hai N, Benson A, et al. Familial pulmonary carcinoid tumors. *Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc*. 2001;91(11):2104–2109.
74. Bartsch DK, Albers MB, Lopez CL, Apitzsch JC, Walthers EM, Fink L, et al. Bronchopulmonary neuroendocrine neoplasms and their precursor lesions in multiple endocrine neoplasia type 1. *Neuroendocrinology*. 2016;103(3–4):240–247.

75. Fisseler-Eckhoff A, Demes M. Neuroendocrine tumors of the lung. *Cancers (Basel)*. 2012;4(3):777–798.
76. Den Bakker MA, Thunnissen F. Neuroendocrine tumours—challenges in the diagnosis and classification of pulmonary neuroendocrine tumours. *J Clin Pathol*. 2013;66(10):862–869.
77. Klöppel G, Rindi G, Anlauf M, Perren A, Komminoth P. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch*. 2007;451(1):9–27.
78. Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(S1):S1–S16.
79. Hallet J, Law CHL, 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(4):589–597.
80. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology*. 1993;104(4):994–1006.
81. La Rosa S, Inzani F, Vanoli A, Klersy C, Dainese L, Rindi G, et al. Histologic characterization and improved prognostic evaluation of 209 gastric neuroendocrine neoplasms. *Hum Pathol*. 2011;42(10):1373–1384.
82. Debelenko L V, Emmert-Buck MR, Zhuang Z, Epshteyn E, Moskaluk CA, Jensen RT, et al. The multiple endocrine neoplasia type I gene locus is involved in the pathogenesis of type II gastric carcinoids. *Gastroenterology*. 1997;113(3):773–781.
83. Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg*. 1996;20(2):168–172.
84. Klöppel G, Clemens A. The biological relevance of gastric neuroendocrine tumors. *Yale J Biol Med*. 1996;69(1):69.
85. Scherübl H, Cadiot G, Jensen RT, Rösch T, Stölzel U, Klöppel G. Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems? *Endoscopy*. 2010;42(08):664–671.
86. Bordi C, Falchetti A, Azzoni C, D’Adda T, Canavese G, Guariglia A, et al. Aggressive forms of gastric neuroendocrine tumors in multiple endocrine

- neoplasia type I. *Am J Surg Pathol*. 1997;21(9):1075–1082.
87. Guilmette JM, Nosé V. Neoplasms of the neuroendocrine pancreas: an update in the classification, definition, and molecular genetic advances. *Adv Anat Pathol*. 2019;26(1):13–30.
 88. Fang JM, Shi J. A clinicopathologic and molecular update of pancreatic neuroendocrine neoplasms with a focus on the new World Health Organization classification. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(11):1317–1326.
 89. Jiao Y, Shi C, Edil BH, De Wilde RF, Klimstra DS, Maitra A, et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science* (80-). 2011;331(6021):1199–1203.
 90. Pea A, Hruban RH, Wood LD. Genetics of pancreatic neuroendocrine tumors: implications for the clinic. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(11):1407–1419.
 91. Choe J, Kim KW, Kim HJ, Kim DW, Kim KP, Hong S-M, et al. What is new in the 2017 World Health Organization classification and 8th American Joint Committee on Cancer staging system for pancreatic neuroendocrine neoplasms? *Korean J Radiol*. 2019;20(1):5–17.
 92. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, De Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):98–119.
 93. CS G. Insulinoma. *Best Pr Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:783–798.
 94. Zhao Y, Zhan H, Zhang T, Cong L, Dai M, Liao Q, et al. Surgical management of patients with insulinomas: result of 292 cases in a single institution. *J Surg Oncol*. 2011;103(2):169–174.
 95. Service FJ, Natt N, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, Andrews JC, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6. 2 and SUR1 genes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(5):1582–1589.
 96. Service FJ, Natt N. The prolonged fast. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):3973–3974.
 97. Sotoudehmanesh R, Hedayat A, Shirazian N, Shahraeeni S, Ainechi S, Zeinali F, et al. Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma. *Endocrine*. 2007;31:238–241.

98. Wong M, Isa SHM, Zahiah M, Azmi KN. Intraoperative ultrasound with palpation is still superior to intra-arterial calcium stimulation test in localising insulinoma. *World J Surg.* 2007;31:586–592.
99. Bourcier ME, Sherrod A, DiGuardo M, Vinik AI. Successful control of intractable hypoglycemia using rapamycin in an 86-year-old man with a pancreatic insulin-secreting islet cell tumor and metastases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3157–3162.
100. Ong GSY, Henley DE, Hurley D, Turner JH, Claringbold PG, Fegan PG. Therapies for the medical management of persistent hypoglycaemia in two cases of inoperable malignant insulinoma. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(5):1001–1008.
101. Gibril F, Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome revisited: diagnosis, biologic markers, associated inherited disorders, and acid hypersecretion. *Curr Gastroenterol Rep.* 2004;6(6):454–463.
102. Cameron AJ. Zollinger-Ellison syndrome. In: *Mayo Clin Proc.* 1974: 44–51.
103. Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH, Serrano J, Gibril F, Jensen RT. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 patients from the National Institutes of Health and comparison with 537 cases from the literature. evaluation of diagnostic criteria, proposal of new . *Medicine (Baltimore).* 2006;85(6):331–364.
104. Stabile BE, Morrow DJ, Passaro Jr E. The gastrinoma triangle: operative implications. *Am J Surg.* 1984;147(1):25–31.
105. Berna MJ, Hoffmann KM, Serrano J, Gibril F, Jensen RT. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: I. Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the National Institutes of Health and comparison with 2229 cases from the literature. *Medicine (Baltimore).* 2006;85(6):295–330.
106. Prinz RA. Localization of gastrinomas. *Int J Pancreatol.* 1996;19(2):79–91.
107. Pfannenberger AC, Burkart C, Kröber SM, Eschmann SM, Horger MS, Claussen CD. Dual-phase multidetector thin-section CT in detecting duodenal gastrinoma. *Abdom Imaging.* 2005;30:543–547.
108. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Gibril F, Liewehr DJ, Venzon DJ, et al. Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Ann Surg.* 2006;244(3):410.
109. Cisco RM, Norton JA. Surgery for gastrinoma. *Adv Surg.* 2007;41:165–176.

110. Norton JA, Jensen RT. Current surgical management of Zollinger–Ellison syndrome (ZES) in patients without multiple endocrine neoplasia-type 1 (MEN1). *Surg Oncol*. 2003;12(2):145–151.
111. Lew EA, Pisegna JR, Starr JA, Soffer EF, Forsmark C, Modlin IM, et al. Intravenous pantoprazole rapidly controls gastric acid hypersecretion in patients with Zollinger–Ellison syndrome. *Gastroenterology*. 2000;118(4):696–704.
112. Moertel CG. An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol*. 1987;5:1503.
113. Makridis C, Öberg K, Juhlin C, Rastad J, Johansson H, Lörelus LE, et al. Surgical treatment of mid-gut carcinoid tumors. *World J Surg*. 1990;14:377–383.
114. Eckhauser FE, Argenta LC, Strodel WE, Wheeler RH, Bull FE, Appelman HD, et al. Mesenteric angiopathy, intestinal gangrene, and midgut carcinoids. *Surgery*. 1981;90(4):720–728.
115. Waisberg J, Joppert-Netto G, Vasconcellos C, Sartini GH, Miranda LSV de, Franco MIF. Carcinoid tumor of the duodenum. *Arq Gastroenterol*. 2013;50:3–9.
116. Cives M, Strosberg J. An update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Oncology*. 2014;28(9):749.
117. Ohe MR von der, Camilleri M, Kvols LK, Thomforde GM. Motor dysfunction of the small bowel and colon in patients with the carcinoid syndrome and diarrhea. *N Engl J Med*. 1993;329(15):1073–1078.
118. Cunningham JL, Janson ET, Agarwal S, Grimelius L, Stridsberg M. Tachykinins in endocrine tumors and the carcinoid syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(3):275–282.
119. Luis SA, Pellikka PA. Carcinoid heart disease: diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(1):149–158.
120. Strosberg J, Gardner N, Kvols L. Survival and prognostic factor analysis of 146 metastatic neuroendocrine tumors of the mid-gut. *Neuroendocrinology*. 2009;89(4):471–476.
121. Hrabe J. Neuroendocrine tumors of the appendix, colon, and rectum. *Surg Oncol Clin*. 2020;29(2):267–279.
122. Pawa N, Clift AK, Osmani H, Drymoussis P, Cichocki A, Flora R, et al.

- Surgical management of patients with neuroendocrine neoplasms of the appendix: appendectomy or more. *Neuroendocrinology*. 2018;106(3):242–251.
123. Murray SE, Lloyd R V, Sippel RS, Chen H, Oltmann SC. Postoperative surveillance of small appendiceal carcinoid tumors. *Am J Surg*. 2014;207(3):342–345.
 124. SJ SJC, Hanna GB, Frizelle FA. Appendiceal Tumors Retrospective Clinicopathologic Analysis of Appendiceal. Tumors from 7,970 Appendectomies. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(1):75–80.
 125. Jetmore AB, Ray JE, Gathright JB, McMullen KM, Hicks TC, Timmcke AE. Rectal carcinoids: the most frequent carcinoid tumor. *Dis colon rectum*. 1992;35:717–725.
 126. Fahy BN, Tang LH, Klimstra D, Wong WD, Guillem JG, Paty PB, et al. Carcinoid of the rectum risk stratification (CaRRs): a strategy for preoperative outcome assessment. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:1735–1743.
 127. Federspiel BH, Burke AP, Sobin LH, Shekitka KM. Rectal and colonic carcinoids. A clinicopathologic study of 84 cases. *Cancer*. 1990;65(1):135–140.
 128. Pavel M, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, Krenning E, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):172–185.
 129. Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, Chen J, Knigge U, Niederle B, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumours: surgery for small intestinal and pancreatic neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):255–265.
 130. Eisenhofer G, Grebe S CN-KV 63-M-PT [Internet]. SETT of CC and MDEI. 2018. 1421-1421. e7. p. A from: [http://dx. doi. org/10. 1016/B97.-0-323-35921-4. 0006.-6](http://dx.doi.org/10.1016/B97.0-323-35921-4.0006.-6).
 131. Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-specific enolase as a biomarker: biochemical and clinical aspects. *Adv cancer biomarkers*. 2015;125–143.
 132. Buchanan-Hughes A, Pashley A, Feuilly M, Marteau F, Pritchard DM, Singh S. Carcinoid heart disease: prognostic value of 5-hydroxyindoleacetic acid levels and impact on survival: a systematic literature review. *Neuroendocrinology*. 2021;111(1–2):1–15.

133. Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, Gross D, Grossman A, Jensen RT, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):201–211.
134. Tormey WP, FitzGerald RJ. The clinical and laboratory correlates of an increased urinary 5-hydroxyindoleacetic acid. *Postgrad Med J*. 1995;71(839):542–545.
135. Ahmed M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020. *World J Gastrointest Oncol*. 2020;12(8):791.
136. Jamali M, Chetty R. Predicting prognosis in gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumors: an overview and the value of Ki-67 immunostaining. *Endocr Pathol*. 2008;19(4):282–288.
137. Pelosi G, Bresaola E, Bogina G, Pasini F, Rodella S, Castelli P, et al. Endocrine tumors of the pancreas: Ki-67 immunoreactivity on paraffin sections is an independent predictor for malignancy: a comparative study with proliferating-cell nuclear antigen and progesterone receptor protein immunostaining, mitotic index, and othe. *Hum Pathol*. 1996;27(11):1124–1134.
138. Wolin EM. The expanding role of somatostatin analogs in the management of neuroendocrine tumors. *Gastrointest cancer Res GCR*. 2012;5(5):161.
139. Bushnell DL, Baum RP. Standard imaging techniques for neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin*. 2011;40(1):153–162.
140. Jacobs MA, Weinstein S, Hope TA, Aslam R, Yee J, Coakley F. Neuroendocrine tumors: beyond the abdomen. *J Comput Assist Tomogr*. 2014;38(6):898–914.
141. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Scheidhauer K, Lewington V, Lebtahi R, Grossman A, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: somatostatin receptor imaging with ¹¹¹In-pentetreotide. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):184–189.
142. Chiti A, Fanti S, Savelli G, Romeo A, Bellanova B, Rodari M, et al. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. *Eur J Nucl Med*. 1998;25:1396–1403.
143. Joseph S, Wang Y-Z, Boudreaux JP, Anthony LB, Campeau R, Raines D, et al. Neuroendocrine tumors: current recommendations for diagnosis and surgical management. *Endocrinol Metab Clin*. 2011;40(1):205–231.

144. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A, Boige V, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2005;23(1):70–78.
145. Oberg K, Krenning E, Sundin A, Bodei L, Kidd M, Tesselaar M, et al. A Delphic consensus assessment: imaging and biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor disease management. *Endocr Connect*. 2016;5(5):174.
146. Panagiotidis E, Alshammari A, Michopoulou S, Skoura E, Naik K, Maragkoudakis E, et al. Comparison of the impact of 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT on clinical management in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2017;58(1):91–96.
147. Hofland J, Kaltsas G, de Herder WW. Advances in the diagnosis and management of well-differentiated neuroendocrine neoplasms. *Endocr Rev*. 2020;41(2):371–403.
148. Van Binnebeek S, Vanbilloen B, Baete K, Terwinghe C, Koole M, Mottaghy FM, et al. Comparison of diagnostic accuracy of 111 In-pentetreotide SPECT and 68 Ga-DOTATOC PET/CT: A lesion-by-lesion analysis in patients with metastatic neuroendocrine tumours. *Eur Radiol*. 2016;26:900–909.
149. Johnbeck CB, Knigge U, Kjær A. PET tracers for somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors: current status and review of the literature. *Futur Oncol*. 2014;10(14):2259–2277.
150. Velikyan I, Sundin A, Sörensen J, Lubberink M, Sandström M, Garske-Román U, et al. Quantitative and qualitative inpatient comparison of 68Ga-DOTATOC and 68Ga-DOTATATE: net uptake rate for accurate quantification. *J Nucl Med*. 2014;55(2):204–210.
151. Binderup T, Knigge U, Loft A, Federspiel B, Kjaer A. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Predicts Survival of Patients with Neuroendocrine TumorsFDG-PET as Prognostic Tool for NE Tumors. *Clin Cancer Res*. 2010;16(3):978–985.
152. Sansovini M, Severi S, Ianniello A, Nicolini S, Fantini L, Mezzenga E, et al. Long-term follow-up and role of FDG PET in advanced pancreatic neuroendocrine patients treated with 177 Lu-D OTATATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:490–499.

153. Bahri H, Laurence L, Edeline J, Leghzali H, Devillers A, Raoul J-L, et al. High prognostic value of 18F-FDG PET for metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a long-term evaluation. *J Nucl Med.* 2014;55(11):1786–1790.
154. Simsek DH, Kuyumcu S, Turkmen C, Sanlı Y, Aykan F, Unal S, et al. Can complementary 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT establish the missing link between histopathology and therapeutic approach in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors? *J Nucl Med.* 2014;55(11):1811–1817.
155. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, Nostrant TT, Elta GH, Scheiman JM. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(9):2271–2277.
156. Rösch T, Lightdale CJ, Botet JF, Boyce GA, Sivak Jr M V, Yasuda K, et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med.* 1992;326(26):1721–1726.
157. Khashab MA, Yong E, Lennon AM, Shin EJ, Amateau S, Hruban RH, et al. EUS is still superior to multidetector computerized tomography for detection of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(4):691–696.
158. Group: M of NNT, Öberg K, Astrup L, Eriksson B, Falkmer SE, Falkmer UG, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms) Part II—Specific NE Tumour Types. *Acta Oncol (Madr).* 2004;43(7):626–636.
159. Gustafsson BI, Kidd M, Modlin IM. Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system. *Curr Opin Oncol.* 2008;20(1):1–12.
160. Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of unknown primary site. An Evidence-Based Approach. 2011;1110.
161. Norlén O, Stålberg P, Öberg K, Eriksson J, Hedberg J, Hessman O, et al. Long-term results of surgery for small intestinal neuroendocrine tumors at a tertiary referral center. *World J Surg.* 2012;36(6):1419–1431.
162. Capurso G, Bettini R, Rinzivillo M, Boninsegna L, Delle Fave G, Falconi M. Role of resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumour only in patients with unresectable metastatic liver disease: a systematic review. *Neuroendocrinology.* 2011;93(4):223–229.

163. Crosby DA, Donohoe CL, Fitzgerald L, Muldoon C, Hayes B, O'Toole D, et al. Gastric neuroendocrinetumours. *Dig Surg*. 2012;29(4):331–348.
164. Basuroy R, Srirajaskanthan R, Prachalias A, Quaglia A, Ramage JK. the investigation and management of gastric neuroendocrine tumours. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(10):1071–1084.
165. Kulke MH, Benson AB, Bergsland E, Berlin JD, Blaszkowsky LS, Choti MA, et al. Neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2012;10(6):724–764.
166. Ford MM. Neuroendocrine tumors of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(10):1018–1020.
167. Delle Fave G, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, Ferone D, et al. ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):119–124.
168. Patel YC. Molecular pharmacology of somatostatin receptor subtypes. *J Endocrinol Invest*. 1997;20(6):348–367.
169. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev*. 2004;25(3):458–511.
170. Öberg K. Carcinoid tumors: current concepts in diagnosis and treatment. *Oncologist*. 1998;3(5):339–345.
171. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, De Herder WW, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Neuroendocrinology*. 2004;80(6):394–424.
172. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, Raymond E, Wiedenmann B, Niederle B, et al. ENETS consensus guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):186–194.
173. Sorbye H, Welin S, Langer SW, Vestermark LW, Holt N, Osterlund P, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol*. 2013;24(1):152–160.
174. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer*.

1991;68(2):227–232.

175. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):157–176.
176. Ducreux M, Adenis A, Pignon J-P, François E, Chauffert B, Ichanté JL, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-based combination regimens in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: final results from a randomised phase II study of bevacizumab plus 5-fluorouracil, leucovorin plus irinotecan versus bevacizu. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1236–1245.
177. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. *Int J cancer*. 2016;139(12):2679–2686.
178. Öberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumors-a condensed overview of diagnosis and treatment. *Ann Oncol*. 1999;10:S3–S8.
179. Auloge P, Cazzato RL, Koch G, Caudrelier J, De Marini P, Garnon J, et al. Destruction tumorale percutanée. *Presse Med*. 2019;48(10):1146–1155.
180. Lin Z-Y, Li G-L, Chen J, Chen Z-W, Chen Y-P, Lin S-Z. Effect of heat sink on the recurrence of small malignant hepatic tumors after radiofrequency ablation. *J Cancer Res Ther*. 2016;12(7):153.
181. Cazzato RL, De Marini P, Leclerc L, Dalili D, Koch G, Rao P, et al. Large nearly spherical ablation zones are achieved with simultaneous multi-antenna microwave ablation applied to treat liver tumours. *Eur Radiol*. 2020;30(2):971–975.
182. Garnon J, Delmas L, De Marini P, Dalili D, Koch G, Auloge P, et al. Triple-antenna microwave ablation with repositioning for the creation of a reliable 6-cm ablation zone in the liver. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2021;44(8):1291–1295.
183. Vogl TJ, Nour-Eldin N-EA, Hammerstingl RM, Panahi B, Naguib NNN. Microwave ablation (MWA): basics, technique and results in primary and metastatic liver neoplasms–review article. In: *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 2017. © Georg Thieme Verlag KG: 1055–1066.
184. Cannon R, Ellis S, Hayes D, Narayanan G, Martin RCG. Safety and early

- efficacy of irreversible electroporation for hepatic tumors in proximity to vital structures. *J Surg Oncol*. 2013;107(5):544–549.
185. Garnon J, Auloge P, Dalili D, Cazzato RL, Gangi A. Percutaneous irreversible electroporation of porta hepatis lymph node metastasis. *Diagn Interv Imaging*. 2021;102(1):53–54.
 186. O'Neill CH, Martin RCG. Cardiac synchronization and arrhythmia during irreversible electroporation. *J Surg Oncol*. 2020;122(3):407–411.
 187. Kennedy A, Bester L, Salem R, Sharma RA, Parks RW, Ruszniewski P. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference. *Hpb*. 2015;17(1):29–37.
 188. Lee E, Leon Pachter H, Sarpel U. Hepatic arterial embolization for the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Int J Hepatol*. 2012;2012.
 189. Barat M, Cottreau A-S, Kedra A, Dermine S, Palmieri L-J, Coriat R, et al. The role of interventional radiology for the treatment of hepatic metastases from neuroendocrine tumor: an updated review. *J Clin Med*. 2020;9(7):2302.
 190. Tai E, Kennedy S, Farrell A, Jaber A, Kachura J, Beecroft R. Comparison of transarterial bland and chemoembolization for neuroendocrine tumours: a systematic review and meta-analysis. *Curr Oncol*. 2020;27(6):537–546.
 191. Do Minh D, Chapiro J, Gorodetski B, Huang Q, Liu C, Smolka S, et al. Intra-arterial therapy of neuroendocrine tumour liver metastases: comparing conventional TACE, drug-eluting beads TACE and yttrium-90 radioembolisation as treatment options using a propensity score analysis model. *Eur Radiol*. 2017;27(12):4995–5005.
 192. Kennedy AS, McNeillie P, Dezarn WA, Nutting C, Sangro B, Wertman D, et al. Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin 90Y-microspheres for unresectable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(5):1494–1500.
 193. Murthy R, Nunez R, Szklaruk J, Erwin W, Madoff DC, Gupta S, et al. Yttrium-90 microsphere therapy for hepatic malignancy: devices, indications, technical considerations, and potential complications. *Radiographics*. 2005;25(suppl_1):S41–S55.
 194. Lau WY, Ho S, Leung TWT, Chan M, Ho R, Johnson PJ, et al. Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with

- intraarterial infusion of ⁹⁰yttrium microspheres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40(3):583–592.
195. Dawson LA, McGinn CJ, Normolle D, Ten Haken RK, Walker S, Ensminger W, et al. Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol*. 2000;18(11):2210–2218.
 196. Salem R, Lewandowski R, Roberts C, Goin J, Thurston K, Abouljoud M, 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(4):335–345.
 197. Grady ED. Intrahepatic arterial ⁹⁰-yttrium resin spheres to treat liver cancer. 1978.
 198. Andrews JC, Walker SC, Ackermann RJ, Cotton LA, Ensminger WD, Shapiro B. Hepatic radioembolization with yttrium-90 containing glass microspheres: preliminary results and clinical follow-up. *J Nucl Med*. 1994;35(10):1637–1644.
 199. Mahnken AH, Spreafico C, Maleux G, Helmberger T, Jakobs TF. Standards of practice in transarterial radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36(3):613–622.
 200. Bilbao JI, Reiser MF. *Liver radioembolization with ⁹⁰Y microspheres*. 2008. Springer.
 201. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with ⁹⁰Yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies: part 1: technical and methodologic considerations. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17(8):1251–1278.
 202. Lambert B, Mertens J, Sturm EJ, Stienaers S, Defreyne L, D’Asseler Y. ^{99m}Tc-labelled macroaggregated albumin (MAA) scintigraphy for planning treatment with ⁹⁰Y microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(12):2328–2333.
 203. Dancey JE, Shepherd FA, Paul K, Sniderman KW, Houle S, Gabrys J, et al. Treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic ⁹⁰Y-microspheres. *J Nucl Med*. 2000;41(10):1673–1681.
 204. Leung TW, Lau W-Y, Ho SK, Ward SC, Chow JH, Chan MS, 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(4):919–924.
205. Kennedy A, Nag S, Salem R, Murthy R, McEwan AJ, Nutting C, 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(1):13–23.
 206. TheraSphere yttrium-90 glass microspheres users manual. MDS Nordion, Ottawa, ON C <http://www.nordion.com/therasphere/physicians-package-insert/packageinsert-eu-en.pdf>.
 207. Sirtex medical training manual, training program physicians and institutions. Sirtex Medical Limited AA at: http://www.sirtex.com/usa/_data/page/549/TR.-UU.pdf.
 208. Bozkurt MF, Salanci BV, Uğur Ö. Intra-arterial radionuclide therapies for liver tumors. In: *Seminars in Nuclear Medicine*. 2016. Elsevier: 324–339.
 209. Cremonesi M, Ferrari M, Bartolomei M, Orsi F, Bonomo G, Aricò D, et al. Radioembolisation with 90Y-microspheres: dosimetric and radiobiological investigation for multi-cycle treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(11):2088–2096.
 210. Sangro B, Bilbao JJ, Boan J, Martinez-Cuesta A, Benito A, Rodriguez J, et al. Radioembolization using 90Y-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(3):792–800.
 211. Salem R TKR with 90yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. P 2: special topics. *JVIR* 2006 S-39. doi: 10.1097/01.R0000235779.8865.
 212. Liu DM, Salem R, Bui JT, Courtney A, Barakat O, Sergie Z, et al. Angiographic considerations in patients undergoing liver-directed therapy. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16(7):911–935.
 213. Covey AM, Brody LA, Maluccio MA, Getrajdman GI, Brown KT. Variant hepatic arterial anatomy revisited: digital subtraction angiography performed in 600 patients. *Radiology.* 2002;224(2):542–547.
 214. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma.

- Gastroenterology. 2011;140(2):497–507.
215. Riaz A, Lewandowski RJ, Kulik LM, Mulcahy MF, Sato KT, Ryu RK, et al. Complications following radioembolization with yttrium-90 microspheres: a comprehensive literature review. *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20(9):1121–1130.
 216. Mantravadi R V, Spigos DG, Tan WS, Felix EL. Intraarterial yttrium 90 in the treatment of hepatic malignancy. *Radiology*. 1982;142(3):783–786.
 217. Yakupoglu A. Radyoembolizasyon Tedavisinde Yanit Degerlendirme: Tuzaklar ve Standardizasyon/Assessment of Radioembolization Treatment Response: Standardization, Tips & Tricks. In: *Nuclear Medicine Seminars*. 2019. Galenos Yayınevi Tic. Ltd.: 131–139.
 218. Atassi B, Bangash AK, Bahrani A, Pizzi G, Lewandowski RJ, Ryu RK, et al. Multimodality imaging following 90Y radioembolization: a comprehensive review and pictorial essay. *Radiographics*. 2008;28(1):81–99.
 219. El-Haddad G, Strosberg J. Radioembolization for Metastatic Neuroendocrine Tumors. *Dig Dis Interv*. 2021;5(02):103–112.
 220. Maqsood MH, Din ATU, Khan AH. Neuroendocrine tumor therapy with lutetium-177: a literature review. *Cureus*. 2019;11(1).
 221. Navalkissoor S, Grossman A. Targeted alpha particle therapy for neuroendocrine tumours: the next generation of peptide receptor radionuclide therapy. *Neuroendocrinology*. 2019;108(3):256–264.
 222. Thundimadathil J. Cancer treatment using peptides: current therapies and future prospects. *J Amino Acids*. 2012;2012.
 223. Bozkurt MF. Peptide Receptor Radionuclide Therapy. In: *Neuroendocrine Tumours*. 2015. Springer: 491–500.
 224. Nicolas G, Giovacchini G, Müller-Brand J, Forrer F. Targeted radiotherapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Endocrinol Metab Clin*. 2011;40(1):187–204.
 225. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL, Teunissen JJM, Kooij PPM, De Herder WW, et al. Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [177Lu-DOTA0, Tyr3] octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(3):417–422.
 226. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0, Tyr3] octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol*.

2008;26(13):2124–2130.

227. Kunikowska J, Królicki L, Hubalewska-Dydejczyk A, Mikołajczak R, Sowa-Staszczak A, Pawlak D. Clinical results of radionuclide therapy of neuroendocrine tumours with 90Y-DOTATATE and tandem 90Y/177Lu-DOTATATE: which is a better therapy option? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(10):1788–1797.
228. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, Pavel ME, Baum RP, Hörsch D, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(5):800–816.
229. Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, Bodei L, Grozinsky-Glasberg S, Arnold R, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine neoplasms: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabelled somatostatin analogues. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):295–309.
230. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, Komminoth P, Kos-Kudła B, De Herder WW, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):220–226.
231. Demirci E, Kabasakal L, Toklu T, Ocak M, Şahin OE, Alan-Selcuk N, et al. 177Lu-DOTATATE therapy in patients with neuroendocrine tumours including high-grade (WHO G3) neuroendocrine tumours: response to treatment and long-term survival update. *Nucl Med Commun*. 2018;39(8):789–796.
232. Cwikla JB, Sankowski A, Seklecka N, Buscombe JR, Nasierowska-Guttmejer A, Jeziorski KG, et al. Efficacy of radionuclide treatment DOTATATE Y-90 in patients with progressive metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas (GEP-NETs): a phase II study. *Ann Oncol*. 2010;21(4):787–794.
233. Sowa-Staszczak A, Pach D, Chrzan R, Trófiński M, Stefańska A, Tomaszuk M, et al. Peptide receptor radionuclide therapy as a potential tool for neoadjuvant therapy in patients with inoperable neuroendocrine tumours (NETs). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(9):1669–1674.
234. Sabet A, Haslerud T, Pape U-F, Sabet A, Ahmadzadehfar H, Grünwald F, et al. Outcome and toxicity of salvage therapy with 177Lu-octreotate in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med*

- Mol Imaging. 2014;41(2):205–210.
235. Van der Zwan WA, Brabander T, Kam BLR, Teunissen JJM, Feelders RA, Hofland J, et al. Salvage peptide receptor radionuclide therapy with [¹⁷⁷Lu-DOTA, Tyr3] octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(3):704–717.
 236. Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, Kwekkeboom DJ, Jamar F, de Jong M, et al. Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with ⁹⁰Y-DOTA0, Tyr3-octreotide and ¹⁷⁷Lu-DOTA0, Tyr3-octreotate. *J Nucl Med*. 2005;46(1 suppl):83S-91S.
 237. Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, Pacifici M, Grana CM, Bartolomei M, et al. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with ⁹⁰Y-DOTATOC and ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(10):1847–1856.
 238. Rolleman EJ, Melis M, Valkema R, Boerman OC, Krenning EP, de Jong M. Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(5):1018–1031.
 239. Svensson J, Hagmarker L, Magnander T, Wängberg B, Bernhardt P. Radiation exposure of the spleen during ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE treatment and its correlation with haematological toxicity and spleen volume. *EJNMMI Phys*. 2016;3(1):1–9.
 240. Garkavij M, Nickel M, Sjögreen- Gleisner K, Ljungberg M, Ohlsson T, Wingårdh K, et al. ¹⁷⁷Lu- [DOTA0, Tyr3] octreotate therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors: Analysis of dosimetry with impact on future therapeutic strategy. *Cancer*. 2010;116(S4):1084–1092.
 241. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125–135.
 242. Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Peptide receptor radionuclide therapy in the treatment of neuroendocrine tumors. *Hematol Clin*. 2016;30(1):179–191.
 243. Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, Fazio N, Iodice S, Baio SM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:2125–2135.
 244. Brabander T, Van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, de Herder WW, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [¹⁷⁷Lu-

- DOTA0, Tyr3] octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors Efficacy, Survival, and Toxicity after ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *Clin Cancer Res.* 2017;23(16):4617–4624.
245. Brabander T, Hofland H. Radionuclide therapy in the time of COVID-19. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(9):2066–2067.
 246. Geenen L, Nonnekens J, Konijnenberg M, Baatout S, De Jong M, Aerts A. Overcoming nephrotoxicity in peptide receptor radionuclide therapy using [¹⁷⁷Lu] Lu-DOTA-TATE for the treatment of neuroendocrine tumours. *Nucl Med Biol.* 2021;102:1–11.
 247. Rolleman EJ, Valkema R, de Jong M, Kooij PP, Krenning EP. Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30(1):9–15.
 248. de Jong M, Krenning E. New advances in peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med.* 2002;43(5):617–620.
 249. Lin E, Chen T, Little A, Holliday L, Roach P, Butler P, et al. Safety and outcomes of ¹⁷⁷Lu- DOTATATE for neuroendocrine tumours: experience in New South Wales, Australia. *Intern Med J.* 2019;49(10):1268–1277.
 250. Delpassand ES, Hamiditabar M, Ali M, Roys J, Wolin EM, O’Dorisio TM, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Lu-177 Octreotate in patients with Somatostatin Receptor Expressing Neuroendocrine Tumors: Six Years Assessment. *Clin Nucl Med.* 2017;42(6):436.
 251. de Keizer B, van Aken MO, Feelders RA, de Herder WW, Kam BLR, van Essen M, et al. Hormonal crises following receptor radionuclide therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [¹⁷⁷ Lu-DOTA 0, Tyr 3] octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:749–755.
 252. Arnold R, Chen Y-J, Costa F, Falconi M, Gross D, Grossman AB, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: follow-up and documentation. *Neuroendocrinology.* 2009;90(2):227–233.
 253. Öberg K, Åkerström G, Rindi G, Jelic S. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21:v223–v227.
 254. Ricke J, Klose K-J, Mignon M, Öberg K, Wiedenmann B. Standardisation of imaging in neuroendocrine tumours: results of a European delphi process. *Eur J*

- Radiol. 2001;37(1):8–17.
255. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Mechanisms of angiogenesis. In Robins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Saunders Elsevier: Philadelphia. 2010 p 99-102. No Title. .
 256. Hasina R, Lingen MW. Angiogenesis in oral cancer. J Dent Educ. 2001;65(11):1282–1290.
 257. Gupta MK, Qin R-Y. Mechanism and its regulation of tumor-induced angiogenesis. World J Gastroenterol WJG. 2003;9(6):1144.
 258. Vinay K, Abbas AK, Jon CR. Cotran pathologic basis of disease. New York Saunders. 2004;1318.
 259. Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. Nat Rev cancer. 2003;3(6):401–410.
 260. Sanz-Cameno P, Trapero-Marugán M, Chaparro M, Jones EA, Moreno-Otero R. Angiogenesis: from chronic liver inflammation to hepatocellular carcinoma. J Oncol. 2010;2010.
 261. Bussolino F, Mantovani A, Persico G. Molecular mechanisms of blood vessel formation. Trends Biochem Sci. 1997;22(7):251–256.
 262. Lv X, Li J, Zhang C, Hu T, Li S, He S, et al. The role of hypoxia-inducible factors in tumor angiogenesis and cell metabolism. Genes Dis. 2017;4(1):19–24.
 263. Liao D, Johnson RS. Hypoxia: a key regulator of angiogenesis in cancer. Cancer Metastasis Rev. 2007;26:281–290.
 264. Kohn S, Nagy JA, Dvorak HF, Dvorak AM. Pathways of macromolecular tracer transport across venules and small veins. Structural basis for the hyperpermeability of tumor blood vessels. Lab Invest. 1992;67(5):596–607.
 265. Karamysheva AF. Mechanisms of angiogenesis. Biochem. 2008;73:751–762.
 266. Carla C, Daris F, Cecilia B, Francesca B, Francesca C, Paolo F. Angiogenesis in head and neck cancer: a review of the literature. J Oncol. 2012;2012.
 267. La Rosa S, Uccella S, Finzi G, Albarello L, Sessa F, Capella C. Localization of vascular endothelial growth factor and its receptors in digestive endocrine tumors: correlation with microvessel density and clinicopathologic features. Hum Pathol. 2003;34(1):18–27.
 268. Cortez E, Gladh H, Braun S, Bocci M, Cordero E, Björkström NK, et al. Functional malignant cell heterogeneity in pancreatic neuroendocrine tumors

- revealed by targeting of PDGF-DD. *Proc Natl Acad Sci.* 2016;113(7):E864–E873.
269. Maus S, de Blois E, Ament SJ, Schreckenberger M, Breeman WA. Aspects on radiolabeling of ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE: After C18 purification re-addition of ascorbic acid is required to maintain radiochemical purity. *Int J Diagnostic Imaging.* 2014;1(1):5.
 270. Decristoforo C, Knopp R, von Guggenberg E, Rupprich M, Dreger T, Hess A, et al. A fully automated synthesis for the preparation of ⁶⁸Ga-labelled peptides. *Nucl Med Commun.* 2007;28(11):870–875.
 271. Paganelli G, Sansovini M, Ambrosetti A, Severi S, Monti M, Scarpi E, et al. ¹⁷⁷ Lu-Dota-octreotate radionuclide therapy of advanced gastrointestinal neuroendocrine tumors: results from a phase II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(10):1845–1851.
 272. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228–247.
 273. Chow KL, Gobin YP, Cloughesy T, Sayre JW, Villablanca JP, Viñuela F. Prognostic factors in recurrent glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma treated with selective intra-arterial chemotherapy. *Am J Neuroradiol.* 2000;21(3):471–478.
 274. Russell SM, Elliott R, Forshaw D, Golfinos JG, Nelson PK, Kelly PJ. Glioma vascularity correlates with reduced patient survival and increased malignancy. *Surg Neurol.* 2009;72(3):242–246.
 275. Sato KT, Omary RA, Takehana C, Ibrahim S, Lewandowski RJ, Ryu RK, et al. The role of tumor vascularity in predicting survival after yttrium-90 radioembolization for liver metastases. *J Vasc Interv Radiol.* 2009;20(12):1564–1569.
 276. Helfrich I, Scheffrahn I, Bartling S, Weis J, von Felbert V, Middleton M, et al. Resistance to antiangiogenic therapy is directed by vascular phenotype, vessel stabilization, and maturation in malignant melanoma. *J Exp Med.* 2010;207(3):491–503.
 277. Taniai N, Onda M, Tajiri T, Furukawa K, Takasaki H, Yoshimura K, et al. Good embolization response for colorectal liver metastases with hypervascularity. *Hepatogastroenterology.* 2002;49(48):1531–1534.

278. Marion-Audibert A-M, Barel C, Gouysse G, Dumortier J, Pilleul F, Pourreyron C, et al. Low microvessel density is an unfavorable histoprognostic factor in pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology*. 2003;125(4):1094–1104.
279. Takahashi Y, Akishima-Fukasawa Y, Kobayashi N, Sano T, Kosuge T, Nimura Y, et al. Prognostic value of tumor architecture, tumor-associated vascular characteristics, and expression of angiogenic molecules in pancreatic endocrine tumors. *Clin Cancer Res*. 2007;13(1):187–196.
280. Galgano SJ, Sharbidre K, Morgan DE. Multimodality imaging of neuroendocrine tumors. *Radiol Clin*. 2020;58(6):1147–1159.
281. Perri G, Prakash LR, Katz MHG. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(5):468–477.
282. Song YS, Park HS, Lee BC, Jung JH, Lee H-Y, Kim SE. Imaging of integrin $\alpha v \beta 3$ expression in lung cancers and brain tumors using single-photon emission computed tomography with a novel radiotracer ^{99m}Tc -IDA-D-[c (RGDfK)] 2. *Cancer Biother Radiopharm*. 2017;32(8):288–296.
283. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol*. 1995;146(5):1029.
284. KG SRT. Radioembolization with yttrium-90 microspheres: A state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies: Part 3: Comprehensive literature review and future direction. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17:1571–1593.

9. EKLER

Tez içerisinde ek belge bulunmamaktadır.

