

# Karsinoid Tümör ve Octreotide (SMS 201-995) Tedavisi

Dr. Mustafa ÇETİNER, Dr. Sait KAPICIOĞLU, Dr. Gökhan HAROVA,  
Dr. Şirin GÜRKÖK, Dr. Osman Şadi GÜNAYDIN

**Özet:** Bu makalede, metastatik karaciğer karsinoid tümörü nedeniyle SMS 201-995 (octreotide, Sandostatin-Sandoz) tedavisi uygulanan bir olgu sunulmuş ve konu ile ilgili literatür bilgileri gözden geçirilmiştir.

**Summary:** CARCINOID TUMOR AND OCTREOTIDE (SMC 201-995) THERAPY

In this case report, a patient with metastatic liver carcinoid treated by SMS 201-995 (octreotide, Sandostatin-Sandoz) was presented and current knowledge of carcinoid tumors and SMS 201-995 therapy were reviewed.

**Anahtar kelimeler:** Karsinoid tümör, SMS 201-995

**Key words:** Carcinoid tumors, SMS 201-995.

**K**arsinoid tümörler, enterokromafin ve "enterokromaffinlike" hücrelerden köken alan ve başlıca gastrointestinal sistemi tutan nadir tümörlerdir (1). Hastalığın tedavisinde bilinen birçok kemoterapötik ajan yanında bir somatostatin analogu olan SMS 201-995'de son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu makalede metastatik karaciğer karsinoid tümörü nedeni ile SMS 201-995 tedavisi uygulanan bir olgu, literatürdeki nadirliği nedeni ile sunulmaktadır.

## Olgu Sunumu

DB. 62 yaşında, erkek, Gümüşhane'li, çiftçi (prot no : 270335). Aşırı kilo kaybı ve karın ağrısı yakınmaları ile başvurdu. Üç ay önce sağ üst kadranda, künt vasıfta bir ağrı yakınması başlamış ve giderek artma göstermiş. Son bir ayda ağrı yakınmalarının artması ve 7-10 kg. zayıflaması olması üzerine yapılan tetkik sonuçlarında Karaciğer kist hidatiği düşünülerek operasyona alınmış. Operatuvar açık karaciğer biopsi sonucu "karsinoid tümör" olarak rapor edilmiş.

Sistemlerin gözden geçirilmesinde özellik yoktu. Üç yıldır antihipertansif tedavi alıyordu.

Fizik Muayenede; Kan basıncı : 170/100 mmHg, Nabız : 80/dk, Ateş : 36 C idi. Cilt soluk, kuru ve turgor tonus azalmış idi. Batın muayenesinde sağ üst kadranda operasyon izi gözlemlendi. Karaciğer kosta yayını tüm hatlarla 10 cm geçmekte, total vertikal uzunluğu 23 cm idi, ağırlı, sert ve irregüler olarak değerlendirildi.

Laboratuvar incelemelerinde; Hb : 10.6 g/dL, Htc : 31.7, BK : 5910/mm<sup>3</sup>, trombosit : 257.000/mm<sup>3</sup>, Sedim : 88mm/h. Periferik yaymada özellik yoktu. Serum demir, serum demir bağlama kapasitesi normaldi. Tam idrar muayenesinde patoloji saptanmadı. NPN : 36%mg bulundu. Kreatinin klerensi 55mL/dk idi. Hastanın Karaciğer fonksiyon testleri ve bilirubin değerleri normal, alkalen fosfataz (320 U/mL) ve serum ürik asit (8.0 %mg) değerleri hafif yüksekti. Serum total protein ve albumin düzeyleri normaldi. Gaitada gizli kan üç kez negatifti. Karsinembriyogenik antijen ve alfa-feto protein düzeyleri normal bulundu. Yirmidört saatlik idrarda 5-HIAA : 184.61 mg/gün (1.15-7.69) idi.

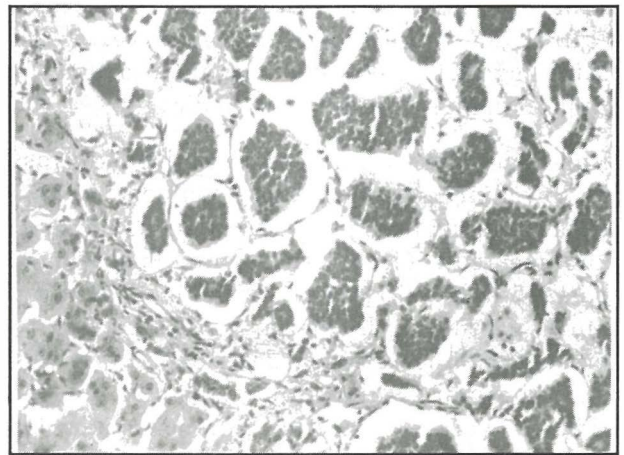


**Resim 1 :** Metastatik Karaciğer karsinoid tümörünün tomografik görünümü

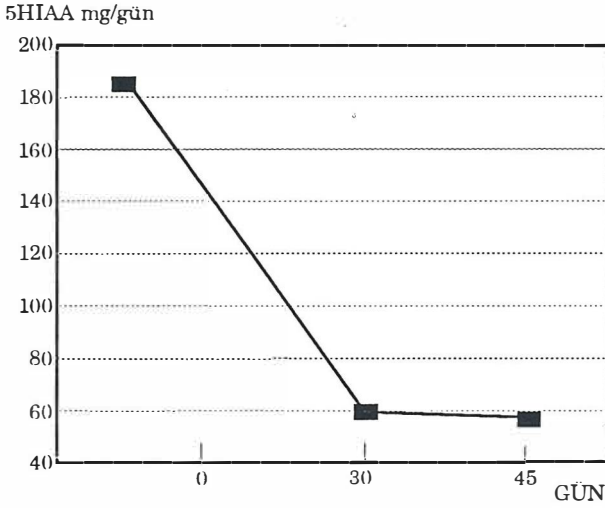
Hastanın PA akciğer grafisi ve toraks CT'sinde apeksde geçirilmiş enfeksiyonlara sekonder non-spesifik fibrotik değişiklikler saptandı. Batın ultrasonografisinde karaciğerde multiple, hiperkojen, lobüle karakterde, düzensiz kenarlı, bazılarının santralinde hipoeoik komponenti olan, multiple lezyonlar izlendi. Karaciğer sağ lob posterior segmentinde 84x96 mm boyutlarında kistik yapı ve bu lezyona komşu 80x65 mm ebatlı kalın duvarlı, septasyon gösteren, kistik ve solid komponenti olan kitle lezyonları mevcuttu. Karaciğer kot kenarını 8-10 cm geçiyordu. Sağ böbrek 72, sol böbrek 93 mm boyutlarında, atrofik, ekoları artmış ve parenkimleri yer yer düzensiz olarak izlendi. Diğer batın içi organlar normaldi. Batın CT'de ultrasonografik bulgulara benzer şekilde multiple metastazla uyumlu, en büyüğü 8x9 cm boyutlarında, hipodens kitle lezyonları saptandı (Resim-1). Hastanın ince bar-

sak ve çift kontrast kolon grafisinde sağ hepatik fleksurada itilme dışında patolojik bulgu saptanamadı. Doppler ekokardiografi normal olarak değerlendirildi. Karaciğer biopsisinde, karaciğer parankimasının yerini alan neoplastik infiltrasyon dikkati çekti. Neoplastik hücreler üniform, yuvarlak nukleuslu, belirgin nukleoluslu, sitoplazma sınırları belirsiz hücreler olup ince fibröz bantlar ile ayrılan kitleler ile kordonlar oluşturmaktaydı. Yer yer küçük nekroz alanları mevcuttu. Bu histopatolojik görünüm karsinoid tümör ile uyumlu epitelial neoplazm olarak değerlendirildi (Resim-2).

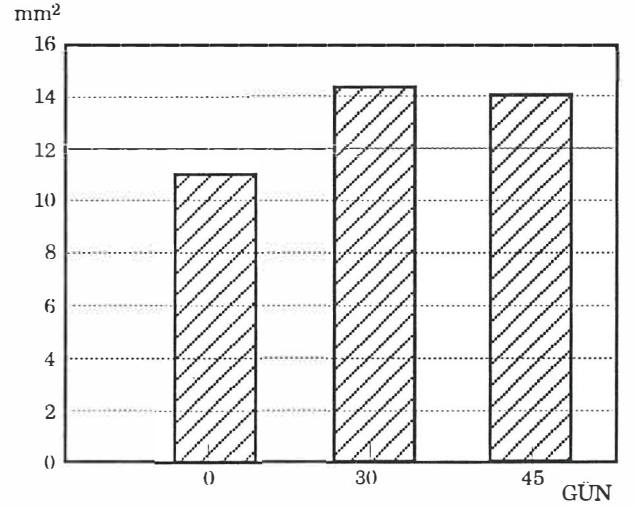
Hasta; kronik piyelonefrite sekonder kompanse kronik renal yetmezlik, hipertansiyon ve metastatik karaciğer karsinoid tümör tanıları ile hastaneye yatırıldı. Kalsiyum kanal blokörü (amlodipin 5mg günde tek tablet) ve tuzsuz diyet tedavisi ile kan basıncı ayarlandı. SMS 201-995 (octreotide, Sandostatatin-Sandoz) günde üç kez 50 mikrogram dozunda, subkutan uygulanmaya başlandı ve tedavinin onbeşinci günü hasta taburcu edildi. Birbuçuk ay sonra yapılan kontrolde hastanın ağırlığında 7 kilogram artış olduğu, hidrasyonunun sağlandığı, BUN değerinin normale geldiği (16 mg/dL) ve kan basıncının düzenli seyrettiği saptandı. İdrar 5-HIAA düzeyi 58.89 mg/gün (1.15-7.69)'e düştü (şekil-3). Ultrasonografik kontrolde, karaciğer lezyonlarının bo-



**Resim 2:** İnce fibrovasküler bir stromanın ayırdığı adalar halinde dizilim gösteren üniform görünümdeki neoplastik hücrelerin oluşturduğu neoplazmın karaciğer invazyonu (H. E. x 200).



Şekil 3 : SMS 201-995 Tedavisi Boyunca İdrar 5HIAA Düzeyleri



Şekil 4 : SMS 201-995 Tedavisi Boyunca Kitle Lezyonlarının Ultrasonografik Olarak Toplam Alan Değişimleri.

yutlarında değişiklik saptanmadı (şekil-4). İlaç hasta tarafından iyi tolere edildi ve tedaviye ait hiçbir yan etki gözlenmedi. Hasta halen klinik takibimizde olup mevcut tedaviye devam etmektedir.

### TARTIŞMA

İlk kez 1907 yılında Oberndorfer (2) tarafından "karsinoid" ismi ile tanımlanan karsinoid tümörler, "enterochromaffin" ve "enterochromaffinlike" hücrelerden köken alan, "gastroesophageal junction"dan anüse kadar tüm gastrointestinal kanal boyunca rastlanabilen nadir tümörlerdir (1,2). Tümör %10 oranında bronş ve overler, safra ağacı, pankreatik kanal, özafagus ve timus'dan da köken alabilmektedir (1,3).

Karsinoid tümörler, karakteristik histokimyasal ve biyokimyasal özellikleri yanında, klinikte tipik "karsinoid sendrom" bulguları ile ortaya çıkabilmektedir (1,3). Sendromun oluşumundan başta 5-hidroksitriptamin (5-HT) olmak üzere kinin peptidleri, histamin, katekolaminler ve prostaglandinlerin tümör dokusundan aşırı salınımı sorumlu tutulmaktadır (3,4). Bu nöropeptidlerin yanında insülin, adrenokortikotropik hormon, melanin stimüle edici hormon, glukagon, gastrin, parathormon, vazointestinal peptid, "gastric inhibiting polypeptide", adrenokortikotropik hormonreleasing faktör, kalsitonin A,

motilin, methionin enkefalin ve beta endorfin salınımının arttığı da bildirilmektedir (3).

Karsinoid tümör'lü olguların önemli bir bölümünde, olgumuzda olduğu gibi karsinoid sendrom bulguları ortaya çıkmamakta ve hastalık klinik olarak tanınamamaktadır (2,5-7). Artmış hormonal aktiviteye rağmen olgularda klinik semptomların görülmemesinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Tümör hücrelerinin hormonal "turn over" larının düşük olması ve dolaşıma çok az miktarda aktif peptidin salınması, hormonların hızlı "turn over"ı nedeni ile dolaşımda uzun süre tutulamamaları, biyolojik olarak inaktif hormon salınımı, prohormonların kanda ya da tümör dokusunda hızlı "degrade" olmaları gibi faktörlerin klinik bulguların ortaya çıkmasına engel olduğu düşünülmektedir (2). Gerçekten de olguların %20'si, olgumuzda olduğu gibi başka bir neden düşünülerek yapılan laparotomi sonucunda tesadüfen ortaya çıkmaktadır (5).

Hastalığın başlangıç semptomları arasında karsinoid sendrom belirtileri yanında abdominal ağrı da sayılmaktadır (2,3). Olgumuz da aşırı kilo kaybı ve abdominal ağrı nedeni ile doktora başvurmuştur. Ağrıdan intestinal obstrüksiyon ve nekroz, hepatik metastazlar, motilite artışı ve peptik ülser sorumlu tutulmaktadır (3). Primer



non-intestinal karsinoid tümörlerde de ağrının ortaya çıkması (2), tümör dokusunca salınan hü-moral faktörlerin de ağrıdan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

Tümörün tanınmasında, 24 saatlik idrarda 5 hidroksi-indolasetik asit (5-HIAA) düzeyinin yüksek bulunması en objektif laboratuvar bulgusu olarak kabul edilmektedir (1, 3, 8). Testin tanı sensitivitesi %73, spesifitesi ise %100'dür (4). İdrar 5-HIAA düzeyinin 60 mgr/gün değeri-nin üzerinde olması karsinoid tümör varlığını akla getirmelidir (3). Bu değerden daha düşük olan artışlar; "Celiac" hastalığı, tropikal sprue ve Whipple hastalığı gibi başka gastrointestinal hastalıklarda da ortaya çıkabileceğinden (3) ta-nıda sorun yaratabilmektedir. Olgumuzda idrar 5-HIAA düzeyinin 184.61 mg/gün bulunması böyle bir ayırıcı tanıya gerek bırakmamış ve tanı değeri düşük olan diğer peptid ve hormon düzey-lerinin tayini de yapılmamıştır.

Olgumuz için yapılan baryumlu grafilerde, ultra-sonografik ve tomografik incelemelerde metastatik lezyonun primer lokalizasyonu tesbit edile-memiştir. Histopatolojik ve radyolojik olarak karaciğerde metastatik karsinoid tümör varlığı-nın gösterilmesi ve idrar 5-HIAA düzeyinin kuş-kuya yer bırakmayacak biçimde yüksek olması durumunda, selektif çöliak ve superior mezente-rik arteriografi gibi invaziv yöntemlere gerek du-yulmamaktadır (3). Olgumuzda tümör varlığı histopatolojik ve biyokimyasal olarak gösterildi-ğinden, daha ileri radyolojik tetkiklere başvurul-mamış ve SMS 201-995 ile medikal tedaviye baş-lanmıştır.

SMS 201-995 (octreotid-Sandostatin, Sandoz) sentetik bir somatostatin analogu olup, natural somatostatin'e göre etki süresi daha uzun, spesi-fitesi ve potensi daha belirgindir (9). Somatosta-tin ve sentetik analogları; growth hormon, insü-lin, glukagon gibi birçok hormon yanında, tümör dokusu tarafından aşırı salınan serotonin benze-ri peptidleri de inhibe etmektedir (9). Bu nede-nle SMS 201-995 tedavisi; karsinoid sendromla seyreden olgularda flushing, hipotansiyon, bron-şial konstrüksiyon ve sulu diareyi %80 oranında kontrol edebilmekte (1, 3, 10), yaşamı tehdit eden ciddi karsinoid

krizleri (1), aşırı salınan nöropeptidlerin neden olduğu hipokalemi, dehidratasyon ve kaşeksiyi de (6) önleyebilmektedir. Olgumuzda 1.5 ay süre ile uyguladığımız SMS 201-995 (150 mikrogram/gün) tedavisi sonucu genel durumunun belirgin düzeldiği, hidrasyonun sağlandığı ve yedi kilog-ram artış olduğu izlenmiştir. Uyguladığımız ilaç dozu, literatürde bildirilen dozlardan daha düşük olmasına rağmen klinik düzelme yanın-da, 5-HIAA düzeyinde de belirgin azalma elde edilmiştir. İlacın intravenöz (1) veya subkutan olarak günde üç kez 150 mikrogram (3, 7, 9) do-zunda uygulanması ile teröpatik etkisinin orta-ya çıktığı bildirilmektedir.

SMS 201-995 uygulanımı sonucu idrar 5-HIAA atılımı, %71 olguda %50 veya daha yüksek oran-da azalmaktadır (9). Atılımdaki bu azalma, fark-lı serilerde hastaların %58-64'ünde elde edilebil-miştir (10). Olgumuzda 1.5 aylık tedavi sonucunda 5-HIAA düzeyleri 184.61 mg/gün de-ğerinden 58.89 mg/gün değerine düşmüştür. İdrar 5-HIAA düzeyindeki azalmanın, tümör ak-tivitesinin izlenmesinde en önemli kriter olduğu (8) düşünülürse, ilaç ile elde edilen bu düşüş ol-dukça önemlidir.

SMS 210-995'in karsinoid tümörün büyümesini (growth-inhibiting effect) önlediği (11,12) görüşü tartışmalıdır. Uzun süreli SMS 201-995 kullanı-mının bir yıllık takip sonunda gerek karsinoid sendromla seyreden tümörlerde, gerekse metas-tatik non-fonksiyone karsinoidlerde gerileme ol-madığı belirtilmektedir (13). Bununla beraber %15 olguda, bir yıllık tedavi sonunda tümörün anlamlı küçülme gösterdiği de rapor edilmiştir (10). Yirmiiki olguluk seride, 6 ay süre ile 100-200 mikrogram/gün SMS 201-995 tedavisi sonu-cu sadece 6 hastada tümör boyutlarında anlamlı azalma olduğunu rapor edilmiştir (14). Buna karşılık 8 olguda tümör boyutu değişmemiş, diğer 8 olguda ise progresyon göstermiştir. Olgu-muzda 1.5 ay sonunda karaciğerdeki lezyonlar-da küçülme gözlenmemesi; ilacın tümörün reg-resyonunu önlemede etkisiz olması yanında tedavi süresinin kısa olmasına da bağlanabilir.

SMS 201-995'in uzun süre kullanılması sırasın-da steatore, hiperglisemi, kolelithiasis ve taşif-laksi gibi yan etkilerin görülebileceği bildiril-

mekle beraber (3); ilaç hasta tarafından 1.5 ay süresince iyi tolere edilmiş, böbrek fonksiyonlarına olumsuz etki yapmamış ve başka hiçbir yan etki görülmemiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Mulvihill SJ, Deveney CW, Way LW, Debas HT : Regulatory peptides of the gut. Basic and Clinical Endocrinology. (Eds. Greenspan FS) Prentice-Hall International Inc. Connecticut 1991, pp : 569-91.
2. Creutzfeldt W, Stöckmann F : Carcinoids and carcinoid syndrome. *AJM* 1987; 82 : 4-16.
3. Kowlessar OD : The carcinoid syndrome. Gastrointestinal Disease, Pathophysiology, Diagnosis and Management. Volume-2 (Eds. Sleisenger MH, Fordtran JS) WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo. 4th edition. 1989, pp : 1560-70.
4. Feldman JM, O'Dorisio TM : Role of neuropeptides and serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. *AJM* 1986; 81 : 41-8.
5. Buchanan KD, Johnstone CF, O'Hare MM, Ardill JE, Shaw C, Collins J, et al : Neuroendocrine tumors. *AJM* 1986; 81 : 14-22.
6. Lamberts SW : Therapeutic effects of somatostatin analogs. *Atlas Sci Pharmacol* 1988; 1241 : 179-84.
7. Vımk AI, Tsai S, Moattari AR, Cheung P, Eckhauser FE, Cho K : Somatostatin analogue (SMS 201-995) in the management of gastroenteropancreatic tumors and diarrhea syndromes. *AJM* 1986; 81 : 23-40.
8. Kvols LK, Buck M. Chemotherapy of metastatic carcinoid and islet cell tumors (a review). *AJM* 1987; 82 : 77-83.
9. Kvols LK : Metastatic carcinoid tumors and the carcinoid syndrome (a selective review of chemotherapy and hormonal therapy). *AJM* 1986; 81 : 49-55.
10. Pedrazzoli S, Pasquali C, Dandrea AA, Filipponi C : Treatment of GEP endocrine tumors with a somatostatin analogue (SMS 201-995). "Lecture book", second world week of professional updating in surgery and in surgical and oncological disciplines, Milan (Italy). 1990 : 1371-1374.
11. Harris AG : Future medical prospects for sandostatin. *Metabolism* 1990; 39 : 180-5.
12. Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, Schutt AJ, Rubin J, Hahn RG : Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long acting somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1986; 315 : 663-6.
13. Stöckmann F, Richter G, Lembcke B, Conlon CM, Creutzfeldt W : Long-term treatment of patients with endocrine gastrointestinal tumors with the somatostatin analogue SMS 201-995. *Scand J Gastroenterol* 1986 : 21 : 230-7.
14. Oberg K, Norheim I, Thedorsson E : Treatment of malignant midgut carcinoid tumours with a long acting somatostatin analogue octreotide. *Acta Oncol* 1991; 30 : 503-7.

Sonuçta, kendi gözlemlerimiz ve literatür bilgilerinin ışığında, SMS 201-995'in karsinoid tümörlerde, önemli bir tedavi alternatifi olabileceği kanaatine varılmıştır.