

Bölüm 49

VİSSERAL METASTAZLARDA PALYATİF RADYOTERAPİ

Funda ÇUKURÇAYIR¹

GİRİŞ

Kanser tedavisinde son dönemde hız alan gelişmeler birçok kanser türü için genel sağkalım ve kür oranlarının artmasını sağlamıştır. Maalesef hala, uzak metastaz gelişen hastaların çok küçük bir bölümü uzun dönemde hayatta kalmaktadır. En sık metastaz görülen bölgeler kemikler, beyin, karaciğer ve akciğerlerdir ^(1,2).

Palyatif radyoterapi, 100 yıldan uzun süredir metastatik kanserli hastalar için semptom yönetiminin temel taşıdır. Kemik ve beyin metastazlarına yaklaşım çok sayıda çalışma ile nispeten iyi tanımlanmış ve radyoterapinin gelişim süreci içerisinde ilgi çeken konulardan biri olmuştur.

Visseral metastazlara bağlı olarak da hastada bir takım rahatsız edici, hayat kalitesine etki eden semptomlar oluşabilmektedir. Radyoterapinin visseral metastazlara bağlı semptomları palye etmede etkili olduğunu gösteren kanıtlar da giderek artmaktadır. Bazı visseral organ metastazlarına ağrı eşlik edebilir. Örneğin karaciğer ve adrenal metastazları şiddetli ağrıya sebep olabilmektedir. Daha çok hematolojik malignitelerde ortaya çıkan dalak metastazları da ağrı nedeni olabilmektedir. Buna karşılık, akciğer metastazları nadiren ağrıya sebep olurken, dispne ve hemoptiziye neden olabilmektedir. Gastrointestinal sistem organlarına olan metastazlar ise kanama ve tıkanma (ösofagus obstrüksiyonu, mide çıkış obstrüksiyonu, mide kanaması, safrayolu obstrüksiyonu, kolon ve rektum obstrüksiyonu ve kanaması) semptomlarına

yol açabilmektedir. Palyatif radyoterapi, visseral organ metastazlarının tedavisinde minimal toksisite ile yüksek oranda semptom palyasyonu sağlayabilmektedir. Bu bağlamda, palyatif bir tedavi olarak radyoterapinin “*cost effective*” olduğu düşünülebilir ^(1,2).

Stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) veya stereotaktik ablatif radyoterapi (SABR), hedeflenen lezyona 1 ila 8-12 yüksek fraksiyon dozları ile odaklanmış radyoterapi sağlayan ve bu esnada çevresindeki kritik dokuları maksimum düzeyde koruyan bir lokal ablatif tedavidir ⁽³⁾. Görülmüştür ki stereotaktik radyoterapi visseral organ metastazlarının tedavisinde de eğer uygun dozlara çıkılabiliyorsa oldukça etkili olmaktadır. Oligometastatik hastalıkta, visseral metastazların tedavisi palyasyon sağlanmasına olanak tanır ve dikkatle seçilmiş hastalarda genel sağkalımı artırabilir.

AKCİĞER METASTAZLARI VE MALİGN HAVAYOLU OBSTRÜKSİYONU TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ

Akciğer, en yaygın visseral metastaz bölgelerinden biridir. Akciğer dışı malignitelerin %20-54'ünde akciğer metastazı ortaya çıkar. Metastatik hastalıkların ~%20'si akciğere izoledir. En yaygın metastaz kaynakları akciğer, baş-boyun, gastrointestinal ve genitoüriner sistem kanserlerini içerir. Baş boyun kanserli olguların %25'i akciğere metastaz yapar. Akciğere en sık metastaz yapan kanserler baş-boyun tümörleri, larinks ve oral kavitenin skuamöz

¹ Radyasyon Onkolojisi, Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, fundac83@hotmail.com

Senkron ve metakron oligometastatik hastalıkta stereotaktik ablatif radyoterapi progresyonsuz sağkalıma ve genel sağkalıma katkı sağlamaktadır^(54, 55). Retrospektif olmakla birlikte kanıtlar oligorekürrens gelişen hastalarda, stereotaktik ablatif radyoterapinin sağkalıma katkı sağlayabileceğini göstermektedir⁽⁵⁶⁾. Sistemik tedaviler geliştikçe, (genellikle hedeflenmiş ilaçlar ile) tamamı tedaviye yanıt vermiş birçok metastaz bölgesine sahip olabilen, ancak bir ya da birkaç bölgede progresyona sahip olan oligoprogresif hastalığı olan bir kategori ortaya çıkmıştır. Bu senaryoda, oligoprogresif hastalık bölgelerine SBRT gibi agresif bir radyoterapi metodu ile bu lezyonların tedavisi, sistemik tedaviyi değiştirmeden, aynı hedeflenmiş ilaçla daha uzun süreli tedavi olanağı sağlamaktadır⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾.

Son dönemde, radyoterapinin immünmodülatör etkilerinden yararlanmak için immün tedavilerle kombine kullanımı konusunda gelişmeler olmaktadır. İkinci seçim tedavide bir PD-1 inhibitörü immün-tedavi ilacı olan “pembrolizumab”a ek olarak lezyonların birine 3fr x 8Gy SABR uygulanmasının özellikle PD-1 zayıf pozitif olan olgularda reseptör upregülasyonu sağlayıp “pembroluzimab” ile birlikte tüm lezyonlarda cevap oluşturarak progresyonsuz sağkalıma katkı sağladığı gösterilmiştir⁽⁶⁰⁾. Radyoterapinin bu tür sistemik etkisi “abscopal” etki olarak adlandırılmaktadır. Oldukça eski bir kavram olmasına rağmen son dönemde popülerite kazanmıştır⁽⁶¹⁾.

SONUÇ

Palyatif radyoterapi, ilerlemiş kanserlerde semptomatik kontrol için en etkili yöntemler arasında yer almaktadır. Çalışmalar radyoterapinin, hem akut hem de geç toksisiteelerde kabul edilebilir tolerans ve düşük toksisite profili ile palyatif amaçlı tedavi edilen visseral metastazlı hastalarda semptomlarda yeterli rahatlatma ve kontrol sağladığını göstermiştir. SBRT ve yoğunluk ayarlı radyoterapi dahil olmak üzere ileri teknolojiler, ileri evre maligniteleri olan seçilmiş hastalarda semptomların güvenli ve etkili bir şekilde hafifletilmesinin yanında sağkalımda uzama sağlamayı da vaat etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Palyatif radyoterapi, visseral metastaz, dalak ışınlaması

KAYNAKÇA

1. Tarbell, N.J. and M. Yao, Clinical Radiation Oncology: Indications Techniques, and Results. 2017: John Wiley & Sons.
2. Brady, L.W., C.A. Perez, and D.E. Wazer, Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology. Seventh Edition. 2019: Lippincott Williams & Wilkins.
3. Wilke, L., et al., ICRU report 91 on prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams: Statement from the DEGRO/DGMP working group stereotactic radiotherapy and radiosurgery. Strahlenther Onkol, 2019. 195(3): p. 193-198.
4. Mohammed, T.L., et al., ACR Appropriateness Criteria(R) screening for pulmonary metastases. J Thorac Imaging, 2011. 26(1): p. W1-3.
5. Ferrell, B., et al., Palliative care in lung cancer. Surg Clin North Am, 2011. 91(2): p. 403-17, ix.
6. Jung, B., S. Murgu, and H. Colt, Rigid bronchoscopy for malignant central airway obstruction from small cell lung cancer complicated by SVC syndrome. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2011. 17(1): p. 53-7.
7. Ranu, H. and B.P. Madden, Endobronchial stenting in the management of large airway pathology. Postgrad Med J, 2009. 85(1010): p. 682-7.
8. Canak, V., et al., Combination of interventional pulmonology techniques (Nd:YAG laser resection and brachytherapy) with external beam radiotherapy in the treatment of lung cancer patients with Karnofsky Index < or =50. J BUON, 2006. 11(4): p. 447-56.
9. Strnad, V., R. Potter, and G.J.U.-M. Kovács, Verlag AG, Bremen, Practical handbook of brachytherapy. 2014.
10. Vergnon, J.M., R.M. Huber, and K. Moghissi, Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers. Eur Respir J, 2006. 28(1): p. 200-18.
11. Kepka, L. and M. Olszyna-Serementa, Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer. Expert Rev Anticancer Ther, 2010. 10(4): p. 559-69.
12. Fairchild, A., et al., Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: a systematic review. J Clin Oncol, 2008. 26(24): p. 4001-11.
13. Rodrigues, G., et al., Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer: An American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. Pract Radiat Oncol, 2011. 1(2): p. 60-71.
14. Onishi, H., et al., Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. J Thorac Oncol, 2007. 2(7 Suppl 3): p. S94-100.
15. Timmerman, R., et al., Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. J Clin Oncol, 2006. 24(30): p. 4833-9.
16. Harada, K., et al., Evaluation of the motion of lung tumors during stereotactic body radiation therapy (SBRT) with four-dimensional computed tomography (4DCT) using real-time tumor-tracking radiotherapy system (TRT). Phys Med, 2016. 32(2): p. 305-11.
17. Benedict, S.H., et al., Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. Med Phys, 2010. 37(8): p. 4078-101.

18. Hanna, G.G., et al., UK Consensus on Normal Tissue Dose Constraints for Stereotactic Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2018. 30(1): p. 5-14.
19. Radiotherapy, S.U.C.J.A., Stereotactic ablative body radiation therapy (SABR): a resource. 2016.
20. Abbas, S., V. Lam, and M. Hollands, Ten-year survival after liver resection for colorectal metastases: systematic review and meta-analysis. *ISRN Oncol*, 2011. 2011: p. 763245.
21. Soliman, H., et al., Phase II trial of palliative radiotherapy for hepatocellular carcinoma and liver metastases. *J Clin Oncol*, 2013. 31(31): p.
22. Leibel, S.A., et al., A comparison of misonidazole sensitized radiation therapy to radiation therapy alone for the palliation of hepatic metastases: results of a Radiation Therapy Oncology Group randomized prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1987. 13(7): p. 1057-64. 3980-6.
23. Adam, R., et al., Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg*, 2006. 244(4): p. 524-35.
24. Qian, J., Interventional therapies of unresectable liver metastases. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011. 137(12): p. 1763-72.
25. Stintzing, S., et al., Percutaneous radiofrequency ablation (RFA) or robotic radiosurgery (RRS) for salvage treatment of colorectal liver metastases. *Acta Oncol*, 2013. 52(5): p. 971-7.
26. Wahl, D.R., et al., Outcomes After Stereotactic Body Radiotherapy or Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol*, 2016. 34(5): p. 452-9.
27. Sapir, E., et al., Stereotactic Body Radiation Therapy as an Alternative to Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018. 100(1): p. 122-130.
28. Goodman, K.A. and A. Amini, Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases: Background and Clinical Evidence, in *Radiation Therapy for Gastrointestinal Cancers*. 2017, Springer. p. 217-227.
29. Scorsetti, M., E. Clerici, and T.J.J.o.g.o. Comito, Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. 2014. 5(3): p. 190.
30. Hoyer, M., et al., Radiotherapy for liver metastases: a review of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 82(3): p. 1047-57.
31. Chang, D.T., et al., Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer*, 2011. 117(17): p. 4060-9.
32. Klement, R.J., et al., Stereotactic body radiotherapy for oligo-metastatic liver disease - Influence of pre-treatment chemotherapy and histology on local tumor control. *Radiother Oncol*, 2017. 123(2): p. 227-233.
33. Andratschke, N., et al., The SBRT database initiative of the German Society for Radiation Oncology (DEGRO): patterns of care and outcome analysis of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for liver oligometastases in 474 patients with 623 metastases. *BMC Cancer*, 2018. 18(1): p. 283.
34. Lawrence, T.S., et al., Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995. 31(5): p. 1237-48.
35. Russell, A.H., et al., Accelerated hyperfractionated hepatic irradiation in the management of patients with liver metastases: results of the RTOG dose escalating protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993. 27(1): p. 117-23.
36. Shaffer, J.L., et al., Stereotactic body radiation therapy and central liver toxicity: A case report. *Pract Radiat Oncol*, 2015. 5(5): p. 282-285.
37. Toesca, D.A., et al., Central liver toxicity after SBRT: An expanded analysis and predictive nomogram. *Radiother Oncol*, 2017. 122(1): p. 130-136.
38. Balter, J.M., et al., Determination of ventilatory liver movement via radiographic evaluation of diaphragm position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. 51(1): p. 267-70.
39. Boda-Heggemann, J., et al., Deep Inspiration Breath Hold-Based Radiation Therapy: A Clinical Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016. 94(3): p. 478-92.
40. Shiue, K., et al., Stereotactic body radiation therapy for metastasis to the adrenal glands. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2012. 12(12): p. 1613-20.
41. Soffen, E.M., et al., Palliative radiotherapy for symptomatic adrenal metastases. *Cancer*, 1990. 65(6): p. 1318-20.
42. Short, S., A. Chaturvedi, and M.D. Leslie, Palliation of symptomatic adrenal gland metastases by radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1996. 8(6): p. 387-9.
43. Ahmed, K.A., et al., Stereotactic body radiation therapy in the treatment of oligometastatic prostate cancer. *Front Oncol*, 2012. 2: p. 215.
44. Holy, R., et al., Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for treatment of adrenal gland metastases from non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol*, 2011. 187(4): p. 245-51.
45. Ward, M.C., R.D. Tendulkar, and G.M. Videtic, *Essentials of clinical radiation oncology*. 2017: Springer Publishing Company.
46. Li, J., et al., Treating adrenal tumors in 26 patients with CyberKnife: a mono-institutional experience. *PLoS One*, 2013. 8(11): p. e80654.
47. Wardak, Z., et al., Adrenal insufficiency after stereotactic body radiation therapy for bilateral adrenal metastases. *Pract Radiat Oncol*, 2015. 5(3): p. e177-81.
48. Barosi, G., V. Rosti, and A.M. Vannucchi, Therapeutic approaches in myelofibrosis. *Expert Opin Pharmacother*, 2011. 12(10): p. 1597-611.
49. McFarland, J.T., et al., Palliative irradiation of the spleen. *Am J Clin Oncol*, 2003. 26(2): p. 178-83.
50. Zaorsky, N.G., et al., Splenic irradiation for splenomegaly: A systematic review. *Cancer Treat Rev*, 2017. 53: p. 47-52.
51. Dingemans, A.C., et al., Definition of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer-A Consensus Report. *J Thorac Oncol*, 2019. 14(12): p. 2109-2119.
52. Niibe, Y., et al., Frequency and characteristics of isolated para-aortic lymph node recurrence in patients with uterine cervical carcinoma in Japan: a multi-institutional study. *Gynecol Oncol*, 2006. 103(2): p. 435-8.
53. Cheung, P., Stereotactic body radiotherapy for oligoproggressive cancer. *Br J Radiol*, 2016. 89(1066): p. 20160251.
54. Gomez, D.R., et al., Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with

- oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2016. 17(12): p. 1672-1682.
55. Palma, D.A., et al., Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet*, 2019. 393(10185): p. 2051-2058.
 56. Magnuson, W.J., et al., Management of Brain Metastases in Tyrosine Kinase Inhibitor-Naive Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Multi-Institutional Analysis. *J Clin Oncol*, 2017. 35(10): p. 1070-1077.
 57. Gan, G.N., et al., Stereotactic radiation therapy can safely and durably control sites of extra-central nervous system oligoprogressive disease in anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer patients receiving crizotinib. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014. 88(4): p. 892-8.
 58. Weickhardt, A.J., et al., Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2012. 7(12): p. 1807-1814.
 59. Xu, Q., et al., Consolidative Local Ablative Therapy Improves the Survival of Patients With Synchronous Oligometastatic NSCLC Harboring EGFR Activating Mutation Treated With First-Line EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol*, 2018. 13(9): p. 1383-1392.
 60. Theelen, W., et al., Effect of Pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2019.
 61. Mole, R.H., Whole body irradiation; radiobiology or medicine? *Br J Radiol*, 1953. 26(305): p. 234-41.