

40. BÖLÜM

AKCİĞER BÜYÜK HÜCRELİ NÖROENDOKRİN KARSİNOMLARIN TEDAVİSİ

Ertuğrul BAYRAM¹

GİRİŞ

Lanec 1831 de ilk kez bronkopulmoner nöroendokrin tümörü tanımlamıştır. Büyük hücreli nöroendokrin tümör ise 1991 de Travis tarafından tanımlanmıştır. Erkek cinsiyet , ağır tütün kullanımı riski arttırır. Median yaş 62 (33-87) ve sıklıkla periferal kitle (santralde olabilir) ile ortaya çıkar. Ektopik hormon üretimi ve paraneoplastik sendrom nadirdir. Klinik bulguları akciğer kanseri ile benzerdir (hemoptizi, dispne gibi).Yapılan İİAB ve kor biyopsilerde kötü diferansiye KHDAK olarak yorumlanan vakaların %13-18'inin BHNEK olduğu gösterilmiştir.

Battafarano ve ark. opere akciğer kanserli 2000 hastayı analiz ettiklerinde; hastaların %4'ü BHNEK. Tüm hastaların 5 yıllık ortalama sağkalım %47.1 BHNEK'lu hastaların 5 yıllık ortalama sağkalımı %30.2 büyük hücreli karsinomda 5 yıllık ortalama sağkalımı %71.3 Evre I BHNEK hastalarda 5 yıllık sağkalım %32.5 olarak saptanmıştır.

Nöroendokrin tümörler tüm akciğer kanserlerinin %20-25'ini oluştururlar. Küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) (%15-20),büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK) (%3) , karsinoidler (%1) olarak sınıflanır. Torasik NET'ler, bronkopulmoner (akciğer) NET ve timik NET olarak iki başlıkta toplanır. Pulmoner NET'ler, bütün NET'lerin yaklaşık%20-30'unu oluşturur. Pulmoner neoplazilerin iyi diferansiye tipik ve atipik karsinoid tümörler, büyük hücreli NEK ve küçük hücreli NEK olmak üzere dört tipi bulunmaktadır. Bu subtipler arasında klinik, patolojik ve moleküler farklılıklar vardır. Örneğin büyük hücreli NEK ile

¹ Dr. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji BD, ertugrubayram84@gmail.com

küçük hücreli NEK arasında sağ kalım farkı yokken, karsinoid tümörlerde sağkalım anlamlı olarak çok daha yüksektir. Örneğin yüksek dereceli NEK'lerde 3p ve 17q delesyonu gibi kromozomal değişiklikler ve TP53 ve retinoblastom gen inaktivasyonları çok daha sık görülür. Akciğer karsinoid tümörlerinde ise farklı genetik değişiklikler bildirilmiştir. Yapılan bir derlemede, 31 tipik ve 29 atipik karsinoid tümürlü 61 vakada en sık *PI3K*, *p53TP53*, *Rb*, *menin 1*, *K-ras*, *c-Met*, *ELAV-like RNA-binding protein4*, *3p14* ve *9p* değişiklikleri bulunurken, bu genetik değişiklikler ile tümör alt tipi, yaş ve cinsiyet yönünden bir farklılık saptanmamıştır. Daha yeni bir tüm genom dizileme çalışmasında, yüksek sıklıkta *IGF1R*, *ERBB4*, *KIT* ve *MET* mutasyonları saptanmıştır. Bu genetik değişikliklerin rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu genler -tümörün inisiyasyonu ve/veya progresyonunda önemli olabilecekleri düşünüldüğünde- ileride biyolojik tedavi hedefleri olarak değerlendirilebilir. Akciğer kanserlerinin ise %1-2'si akciğer karsinoid tümörüdür. Akciğerden köken alan NET'ler genellikle serotonin, gastrin, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve histamin üretirler. NCCN kılavuzu, evre 1, 2 ve 3A bronkopulmoner NET'lerde , periferik yerleşimli düşük dereceli tümörlerde lenf nodu diseksiyonu veya lenf nodu örnekleme ile birlikte lobektomi veya kama tarzında geniş rezeksiyon önermektedir. Evre 3A düşük dereceli NET'lerde anrezektabel ise radyoterapi, orta dereceli ise sisplatin ve etopozid ile radyoterapi önerilmektedir. Akciğerde multipl nodülleri olmayan evre 3B hastalıkta, sisplatin ve etopozid +/- radyoterapi kullanılabilir. Akciğerde multipl nodülleri olan evre 3B veya evre 4 hastalarda sistemik kemoterapi önerilir.

Veronesi ve ark. larının cerrahi yapılmış 144 hastalık BHNEK retrospektif değerlendirmesinde; %50 hasta evre I , 21 hastaya (%15) indüksiyon kemoterapisi uygulanmış cevap oranı %80 , 24 hastaya (%17) adjuvan tedavi uygulanmış. Preoperatif veya postoperatif kemoterapi alan grupta sağkalım avantajı görülmüştür. KHDAK lerinde cerrahi sonrası evre I hastalarda 5 yıllık sağkalım %71 bildirilmiştir.

Saji ve ark retrospektif değerlendirmesinde de sadece cerrahiye karşılık cerrahi+adjuvan kemoterapi alan hastalarda anlamlı sağkalım avantajı elde edilmiştir ($p<0.04$). Iyoda ve ark. değerlendirmesinde cisplatin bazlı kemoterapi alan hastaların median 5 yıllık sağkalımını %88.9 olarak bulmuşlar ve cisplatin bazlı kemoterapinin uygulanmasının bağımsız prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir. (KHAK de kullanılan kemoterapilerdir.)

Hangi kemoterapi sorusu sorulduğunda ise Rossi ve ark. retrospektif çalışmasında sisplatin+etoposid rejiminin diğer KHDAK de kullanılan platin+taxan veya gemcitabin veya vinorelbinden üstün olduğunu belirlemişlerdir.

Bu hastalarda, sistemik kemoterapi seçenekleri olarak sisplatin -etopozid dışında temozolomid+/-kapesitabin , sunitinib, everolimus kullanılabilir. Karsinoid sendrom semptomları olan hastalarda somatostatin analogları kullanılabilir. NANETS ve ESMO kılavuzları da NCCN kılavuzlarına benzer. ESMO, kılavuzda ayrıca operabl hastalıkta lazer eksizyonunu önermez, inoperabl hastalarda veya preoperatif obstrüksiyona müdahale olarak uygulanmasını kabul eder. Lobektomi ve “sleeve” rezeksiyon lökorejyonel tümörlerde yapılabilir, ancak sistematik lenf nodu diseksiyonu da yapılmalıdır.

BHNEK klinik olarak küçük hücreli karsinom şeklinde davrandığı için erken evrede dahi cerrahi yeterli değildir. Adjuvan kemoterapi gereklidir.

BHNEK da erken evrede cerrahi rezeksiyon+adjuvan CDDP+VP-16 en iyi yaklaşımdır. İndüksiyon kemoterapisi-cerrahi rezeksiyon-adjuvan kemoterapi standart tedavi şeklidir lokal ileri hastalıkta. Radyoterapini yararını gösteren veri yoktur. Profilaktik kraniyal ışınlama KHAC de olduğu gibi standart değildir ve kraniyal metastaz riski KHAC den daha düşüktür. In 111 (+) tedavisi bazı hastalarda yararlı olduğunu gösteren bazı çalışmalar olsa da henüz standart değildir. Seçilmiş hastalarda kullanılabilir.

BHNEK ları iki farklı durumla karışabilir.

NÖROENDOKRİN DİFERENSİYASYON GÖSTEREN KHDAK

Işık mikroskopunda nöroendokrin morfoloji görülmezken immünohistokimyasal olarak nöroendokrin özellikler gösteren tümörlerdir. KHDAK'lerinde %10-20 oranında görülür. En sık adenokarsinomlarda saptanır. Klinik önemini gösteren çalışma yoktur. Klinik yaklaşım KHDAKlerinden farklı değildir.

NÖROENDOKRİN MORFOLOJİDE BÜYÜK HÜCRELİ KARSİNOMA

1999 da -tanımlanmıştır. Büyük hücreli karsinomların bir kısmında nöroendokrin morfoloji tespit edilirken nöroendokrin markırlarla pozitif boyanma yoktur. Klinik özellikleri hakkında çok kısıtlı bilgi vardır. İyodanın değerlendirilmesinde BHNEK ile benzer klinik davranış gösterdiği bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Perren A, Couvelard A, Scoazec JY, Costa F, Borbath I, Fave GD, et al; Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: pathology: diagnosis and prognostic stratification. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):196-200. PMID: 28190015
2. Phan AT, Oberg K, Choi J, Harrison Jr LH, Hassan MM, Strosberg JR, et al; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS Consensus Guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus). *Pancreas*. 2010;39(6):784- 98. PMID: 20664476
3. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387(10022):968-77. PMID: 26703889
4. *J Clin Oncol* 23:8774-8785. © 2005 by American Society of Clinical Oncology