

Bölüm 27

NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERDE PROFİLAKTİK KRANİYAL RADYOTERAPİNİN YERİ

Şükran ESKİCİ ÖZTEP¹

GİRİŞ

Nöroendokrin tümörler en sık mide, ince bağırsak, appendix ve rektum olmak üzere gastrointestinal (GİS) sistemden, akciğer, timus ve pankreas ayrıca nadir olarak da paratiroid, tiroid, adrenal ve hipofiz nöroendokrin hücrelerinden kaynaklandığı düşünülen geniş bir tümör ailesinden oluşur. ^(1,2)

SEER veritabanının analizine göre, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki nöroendokrin tümörler, 2004 yılında 100.000 kişi başına 6.98 vaka olarak bildirilmiştir. ^(1,2) Bu analiz, nöroendokrin tümör insidansının arttığını göstermektedir ve ABD'de nöroendokrin tümörlü bireylerin prevalansının 170.000'i aşması beklenmektedir. ^(1,2)

Nöroendokrin tümörler histolojik olarak tümör farklılaşmasına ve grade göre iyi diferansiye, düşük grade (G1); iyi diferansiye, orta grade (G2); az diferansiye, yüksek grade (G3); ve pankreatik nöroendokrin tümörler için farklı olarak dördüncü bir kategori: iyi diferansiye, yüksek grade (G3) olarak sınıflandırılmaktadır. ⁽³⁾ Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, küçük hücreli karsinomlar (KHK) ve az diferansiye (G3) nöroendokrin tümörler aynı antite olarak kabul edilir ve en agresif nöroendokrin karsinom tipleridirler. ⁽⁴⁾ Literatürde KHK "küçük hücreli nöroendokrin karsinom", "yulaf hücreli karsinom" ve "anaplastik KHK olarak da isimlendirilmektedir. ^(4,5)

Nöroendokrin tümörler akciğer kanserlerinin yaklaşık % 20'sini oluşturur; çoğu (yaklaşık %

14) küçük hücreli akciğer kanseridir (KHAK). ^(6,7) KHK lar tipik olarak akciğerde ortaya çıkmasına rağmen, akciğer dışı KHK (ADKHK) tüm KHK ların %2 ile 4'ünü oluşturur. Bu tümörler en sık mesane, prostat, özofagus, mide, kolon, rektum, safra kesesi, larenks, tükürük bezleri, serviks ve deride tanımlanır. ⁽⁴⁾

Az diferansiye nöroendokrin karsinomlar histolojik, klinik ve biyolojik davranış olarak KHAK ne benzemektedirler. ⁽⁸⁾ Bu benzerlikten dolayı KHAK nin standart tedavi protokolleri ADKHK ların tedavisine rehberlik etmektedir.

Tedavi ile tam cevap alınan olgularda beyin metastazı en önemli sorunlardan biridir. Bu olguların %13-67'sinde merkezi sinir sistemi metastazı gelişmektedir. Bunun nedeni kullanılan sitostatiklerin kan-beyin bariyerini hiç ya da istenilen düzeyde geçememeleri olabilir. İlk tedaviden sonra tam veya kısmi yanıt alınan KHAK li hastalara profilaktik kraniyal ışınlama (PKI) uygulanırken, rutin olarak ADKHK lu her hastaya PKI yapılmamaktadır. ADKHK lu beyin metastazı ihtimali yüksek olan seçilmiş hastalara PKI riskleri ve yararları anlatılarak önerilmelidir.

KHAK VE ADKHK İÇİN PKI

Patolojik evre I-IIA (T1-2, N0, M0) KHAK için tam rezeksiyon geçiren hastalarda beyin metastazı gelişme riski düşüktür ve PKI nın yararı olmayabilir. ⁽⁹⁾ Patolojik evre IIB veya III KHAK olduğu saptanan hastalarda ise tam rezeksiyondan sonra

¹ Uzm. Dr.Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi dreskici@hotmail.com

metastaz riski yüksek olduğundan PKI önerilmektedir. ^(9,10)

Tedavi yanıtı iyi olan sınırlı evre KHAK li hastalarda, PKI'nın beyin metastazlarını azalttığı ve genel sağ kalımı iyileştirdiği bildirilmiştir. ^(11,10)

Sistemik tedaviye yanıt veren yaygın evre KHAK li hastalarda ise, PKI beyin metastazlarını azaltmaktadır ancak sağ kalıma katkısı ile ilgili veriler çelişkilidir. EORTC tarafından yapılan bir çalışma da yaygın evre KHAK li hastalarda PKI ile genel sağ kalımın iyileştiği bulunmuştur. ⁽¹²⁾ Bununla birlikte, bir Japon randomize çalışmasının sonuçları, yaygın evre KHAK li hastalarda PKI'nın genel sağ kalımı iyileştirmediği yönündedir. ⁽¹³⁾ Japonya ve EORTC'nin çelişkili sağ kalım sonuçlarına dayanarak, NCCN yakın zamanda yaygın evre hastalığı olan olgularda PKI önerisini yumuşatarak PKI ile beyin takip görüntülemenin risklerinin ve yararlarının hastalar ile tartışılması gerektiği konusunda bir uyarı yayınlamıştır. ⁽¹⁴⁾

PKI için tercih edilen doz 10 günde 25 Gy'dir. ^(10,12,15) PKI tedavisinin nörolojik semptom riskini artırmadığını vurgulamak önemlidir. ⁽¹⁶⁾

De Felice ve arkadaşlarının, 20 retrospektif çalışmanın sonuçlarına dayanarak yapmış olduğu derlemede, ADKHK lu 1012 hastanın; PKI uygulanan 29 (%2.9) unda beyin metastazı görülmezken, PKI yapılmayan 106 (% 10.8) hastada ise beyin metastazı geliştiği tespit edilmiştir. ⁽¹⁷⁾ Bu derlemede, PKI uygulanan hastalarda beyin metastazının gelişmemiş olmasının tedavi etkinliğinin en sağlam ve tek göstergesi olduğu ifade edilmektedir. Bununla birlikte randomize çalışma olmadığı için mutlak fayda gösterilememiştir. ⁽¹⁷⁾

ADKHK un geliştiği organa göre, beyin metastazı insidansı %2.5 ile % 40 arasında farklılık gösterdiğinden, ADKHK lu her hastada PKI'nın rutin kullanımı önerilmemektedir. ^(18,19) PKI'nın hangi alt gurup hastalara önerileceği konusunda yapılmış olan bir derlemede GİS KHK için 11, genitoüriner sistem (GÜS) KHK için 14 ve baş boyun KHK için 3 retrospektif çalışma incelenmiş ve beyin metastazı insidansı baş boyun bölgesi KHK (%38.7) ve prostat KHK (%16-19) lu hastalarda yüksek tespit edilmiş olup bu grup hastalarda PKI yapılması önerilmiştir. ⁽²⁰⁾

SONUÇ

ADKHK ve KHAK, aralarındaki benzerliklere rağmen biyolojik davranış ve beyin metastazı açısından birbirinden farklı iki klinik antitedir. Beyin metastaz insidansı, ADKHK da köken aldığı organa bağlı olarak değişmekte olup bu sebepten genellikle bütün hastalara PKI önerilmemektedir. Bununla birlikte, primer baş boyun ve prostat KHK nun, yüksek beyin metastaz insidansı nedeniyle istisna olduğunun akılda tutulması gerekir. Baş boyun ve prostat KHK lu seçilmiş hastalar için, PKI'nın bireysel olarak değerlendirilmesi önerilir.

Bahsi geçen retrospektif çalışmalar randomize olmamaları ve hasta sayılarının azlığı nedeni ile tedavi etkinliğini değerlendirmede yetersiz kalmaktadır bu nedenle PKI uygulanan hastalarda beyin metastazının gelişmemiş olması tek gösterge olarak değerlendirilmektedir. Sonuç olarak PKI'nın ADKHK daki rolünü değerlendiren çok merkezli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Nöroendokrin karsinom, profilaktik kranial radyoterapi, akciğer dışı küçük hücreli karsinom

KAYNAKÇA

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26:3063-3072.
2. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017; 3:1335-1342.
3. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. Vol. 10 (ed 4). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2017.
4. Wakasaki T, Yasumatsu R, Masuda M, et al. Small Cell Carcinoma in the Head and Neck. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2019; 1-7.
5. Doll DC. Extrapulmonary small cell cancer. UpToDate. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/extrapulmonary-small-cell-cancer>. Accessed January 4, 2019.
6. Howlader N, Noone AM, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019. Bethesda, MD: National Cancer Institute.
7. Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006; 24:4539-4544.

8. Vrouvas J, Ash DV. Extrapulmonary small cell cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1995; 7:377-81.
9. Yang Y, Zhang D, Zhou X, et al. Prophylactic cranial irradiation in resected small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. J Cancer. 2018; 9:433-439.
10. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. N Engl J Med .1999;341:476-484.
11. Arriagada R, Le Chevalier T, Rivière A, et al. Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients. Ann Oncol 2002; 13:748-754.
12. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2007; 357:664-672.
13. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol .2017;18:663-671
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines*) Small Cell Lung Cancer Version 2.2020 November 15, 2019 Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/KHAK.pdf.
15. Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. Lancet Oncol. 2009 ; 10 :467-474.
16. Grosshans DR, Meyers CA, Allen PK, et al. Neurocognitive function in patients with small cell lung cancer: effect of prophylactic cranial irradiation. Cancer.2008 ;112:589-95.
17. De Felice F, Lei M, Urbano TG,et al. Controversies in small cell carcinoma of the head and neck: Prophylactic cranial irradiation (PCI) after primary complete initial remission. Cancer Treatment Reviews.2015 ;41:725-728.
18. Gennatas S, Noble J, Stanway S, et al. Patterns of relapse in extrapulmonary small cell carcinoma: retrospective analysis of outcomes from two cancer centres See comment in PubMed Commons below. BMJ Open 2015;5 (1): e006440.
19. Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, et al. Small-cell carcinoma of the cervix: fourteen years of experience at a single institution using a combined-modality regimen of involved-field irradiation and platinum-based combination chemotherapy. J Clin Oncol. 2003 Sep 15;21(18):3495-501.
20. Yazıcı O, Ozdemir NY, Sendur MAN et al. Current approaches for prophylactic cranial irradiation in extrapulmonary small cell carcinoma. Current Medical Research & Opinion. 2014;30 :1327-1336.