



Pankreas Kanseri Hastalarımızın Genel Özellikleri ve Sağkalım Sonuçları

General Features of Pancreatic Cancer Patients and Survival Results

Vahide Işıl UĞUR¹, Nadi ÖZDAMAR¹, Şakire Pınar KARA¹, Bülent KÜÇÜKPLAKÇI¹, Yeşim ELGİN¹, Cem MISIRLIOĞLU¹, Aytül ÖZGEN¹, Ergun SANRI¹, Tijen YÖRÜKOĞLU¹, Taciser DEMİRKASIMOĞLU¹

¹ SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, ANKARA

ÖZET

Ankara Onkoloji Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine 1 Ocak 2000-31 Aralık 2005 tarihleri arasında başvuran 43 pankreas kanserli hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar; genel özellikleri ve sağkalım sonuçları açısından incelendi. Hastaların median yaşı 56 (min 38-maks 78), erkek/kadın oranı 3.3/1 olarak bulundu. En sık rastlanan tümör histopatolojisi adenokarsinom idi. Kliniğimize en çok T3 ve T4 hastalar başvurmuştu. Tümör en çok pankreas başında lokalize idi. Kırk üç hastanın 21'i opere, 22'si inopere idi. İnopere olanlardan 9'u palyatif, 9'u küratif amaçla ışınlanmıştı. Tüm grupta 1, 2, 3 yıllık sağkalımlar sırasıyla %56, %34, %20 ve median sağkalım 14 ay olarak bulundu. Pankreas kanserinin tedavisinde yeni tedavi yaklaşımlarına gerek olduğu sonucuna ulaşıldı.

Anahtar Kelimeler: Pankreas kanseri, radyoterapi.

SUMMARY

Forty-three patients with pancreatic cancer treated at Radiation Oncology Department of Ankara Oncology Hospital between January 2000-December 2005 were reviewed retrospectively. Median age of the patients were 56 (between 38 and 78). Male/female ratio was 3.3/1. Adenocarcinoma was the most common histology. Most of them were T3 or T4 tumors. Head of the pancreas was the most common site. Twenty-one patients were operated, 22 patients were inoperable. Among inoperable patients 9 of them were irradiated for curative purpose, 9 were irradiated for palliation. Overall 1, 2, 3 years survival rates were 56%, 34%, 20% respectively and the median survival time was 14 months. In conclusion, pancreatic cancer has a poor prognosis and there is a need for new treatment modalities.

Key Words: Pancreatic cancer, radiotherapy.

GİRİŞ

Pankreas kanseri en kötü prognozlu tümörlerden biridir. Pankreas kanserinin görülme sıklığı giderek artmaktadır. En sık 65 yaşından sonra görülür. Sigara ve organik kimyasallar risk faktörleridir (1). Pankreas kanserli hastaların %80'inden fazlası tanı anında hematojen veya peritoneal yolla metastaz yapmıştır veya çevre dokulara invazyon yapmış olması nede-

niyle teknik olarak unrezektabldır (2). Ameliyat edilemeyen bu grup hastalara genellikle palyatif cerrahiler ve uygun durumlarda sistemik ve bölgesel tedaviler uygulanır. Rezektabl pankreas kanserli olgularda genellikle multimodal tedavi yaklaşımları tercih edilir. Operasyon, kemoterapi, radyoterapi ve kemoradyoterapi tedavi kombinasyonları uygulanır. Ancak tüm tedavi yaklaşımlarına rağmen pankreas kanserinde sağkalım sonuçları yeterli değildir (3).

Çalışmamızda Ankara Onkoloji Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine Ocak 2000-Aralık 2005 tarihleri arasında başvuran 43 pankreas kanserli olgu retrospektif olarak genel özellikleri ve sağkalım sonuçları açısından değerlendirilmiştir.

HASTALAR ve YÖNTEM

T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Onkoloji Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine 1 Ocak 2000-31 Aralık 2005 tarihleri arasında başvuran 43 pankreas kanserli hasta, hastane dosyalarına ulaşılarak retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta ve/veya yakınları ile irtibata geçilerek izlemleri yapıldı. Hastalar yaş, cinsiyet, histopatolojik tip, tümör evresi, lenf nodu tutulumu, tedavi şekli ve sağkalım açısından incelendi. Son durumları ile ilgili bilgiye ulaşılabilen 39 hasta sağkalım özellikleri açısından incelendi.

Hastalarımızın 37'sine radyoterapi uygulandı, 6 hasta tedavi planlanmasına rağmen çeşitli nedenlerle tedavi alamadı, hastalar; postoperatif, primer veya palyatif amaçla ışınlandı.

Postoperatif radyoterapi; T2-3-4 N0-1 lezyon, rezidüel tümör, mikroskobik pozitif veya yakın cerrahi sınır durumunda uygulandı. Primer radyoterapi; inoperabl hastalara, palyatif radyoterapi ise performansı küratif tedaviye uygun olmayan, palyasyon gerektiren semptomları olan hastalara planlandı.

Postoperatif radyoterapi; Co60 cihazı veya linear acceleratör ile, 1.8-2 Gy/gün, haftada 5 gün, total 45-46 Gy olarak uygulandı. Primer radyoterapi uygulanan hastalara veya rezidü tümör, cerrahi sınır pozitifliği durumunda ise tedavi 45-46 Gy sonrası tümör bölgesine 14-15 Gy boost yapılarak total 60 Gy şeklinde uygulandı. Palyatif tedavi; Co60 cihazı ile 3 Gy/gün, haftada 5 gün, total 30-36 Gy olarak uygulandı. Yirmi altı hastaya radyoterapi öncesi çeşitli kür ve sayılarda kemoterapi uygulanmıştı.

On iki hastaya radyoterapi ile eşzamanlı kemoterapi uygulandı, bunların 6'sı postoperatif, 6'sı primer ışınlanan hastalardı. Eş zamanlı kemoterapi olarak 500 mg/m²/haftada bir 5-fluorourasil uygulandı. Eş zamanlı kemoterapi genel durumu iyi, uygulamayı tolere edebileceği düşünülen hastalara verildi.

Hastalar supin pozisyonda tedavi edildi. Primer radyoterapi uygulanan hastalarda; birinci fazda, ön-arka alanlarla bazen oblik alan da eklenerek tümör ve bölgesel lenfatiklere tedavi uygulandı, ikinci fazda lezyonun yeri ve boyutuna göre ön arka veya oblik alanlarla tümöre yönelik tedavi uygulandı.

Postoperatif radyoterapi aynı şekilde primer tümör yeri ve bölgesel lenfatiklere uygulandı. Palyatif tedavi; tümör ve komşu lenfatiklere ön-arka alanlarla uygulandı.

Değerlendirmeler SPSS 13 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Sağkalım değerlendirilmesi Kaplan-Meier yöntemi ile prognostik faktör incelemesi ise Log-Rank testi ile yapıldı. Vaka sayısı az olması nedeniyle multivaryate analiz sonuçları anlamlı bulunmadı.

BULGULAR

T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Onkoloji Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine başvuran 43 pankreas kanserli hastanın yaş dağılımı 38-78 arasında olup; median yaş 56 olarak bulundu. Hastalarımızın 33'ü erkek, 10'u kadın idi. Erkek/kadın oranı 3.3/1 idi.

Olguların histopatolojik açıdan değerlendirilmesi sonucu; 30 (%81) olgunun adenokarsinom, 2 (%5) olgunun adenoskuamöz karsinom, 2 (%5) olgunun m. epitelial tümör, 1 (%3) olgunun m. mezenkimal tümör, 1 (%3) olgunun anaplastik karsinom, 1 (%3) olgunun malign tanısı almış olduğu tespit edildi. Altı hastanın patolojik tanısına ulaşamadı.

Hastalarımızın 2'sinde T2, 17'sinde T3, 15'inde T4 tümör vardı. On dokuz (%58) hastada bölgesel lenf nodu metastazı vardı. Beş (%15) hastada lenf nodu negatif idi. On dokuz hastada ise lenf nodu bilgisine ulaşamadı.

Hastalarımızın 23 (%70)'ünde tümör pankreas başında, 6 (%18)'sında pankreas gövdesinde, 4'ünde pankreas başı ve gövdesinde yerleşmiş idi. On lezyonun lokalizasyon bilgisine ulaşamadı.

Kırk üç hastanın 21'ine operasyon uygulanmıştı, uygulanan cerrahi 20 olguda whipple operasyonu, 1 olguda total eksizyon idi. Beş olguda palyatif cerrahiler yapılmıştı. Opere hastaların 13'ünde cerrahi sınır negatif, 3'ünde pozitif, 1'inde yakın idi. Dört hastanın dosyasında cerrahi sınır bilgisi yoktu.

Yirmi altı hastaya radyoterapi öncesi kemoterapi uygulanmıştı. Opere edilen 21 hastanın 15'i postoperatif olarak ışınlanmıştı, 1 hastaya ameliyat sonrası radyoterapi uygulanmamış, lokal nüks nedeniyle küratif amaçlı ışınlanmıştı, 3 opere hastaya ise adjuvan radyoterapi uygulanmamış, uzak metastaz nedeniyle palyatif olarak ışınlama yapılmıştı. İki hasta tedavi planlanmasına rağmen çeşitli nedenlerle tedaviyi almamıştı. İnopere 22 hastanın 9'u küratif amaçlı ışınlanmış, 3 hastada primere, 6 hastada da metas-

taza yönelik palyatif radyoterapi uygulanmıştı. Üç hasta önce küratif sonra metastaz nedeniyle palyatif ışınlanmıştı. Dört hasta ise planlanan tedaviyi almamıştı (Tablo 1).

On iki hastaya radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi uygulanmıştı. Bunların 6'sı postoperatif 6'sı primer ışınlanan hastalardı. Eş zamanlı kemoterapi olarak 500 mg/m²/haftada bir 5-fluorourasil uygulanmıştı. Eş zamanlı kemoterapi genel durumu iyi, uygulamayı tolere edebileceği düşünülen hastalara verilmişti.

Tedaviler sırasında en sık saptanan yan etki; 7 hastada bulantı, kusma, iştahsızlık idi. Bunların dışında ciddi yan etki olmadan radyoterapi genel olarak iyi tolere edilmişti.

Tüm grupta 1, 2, 3 yıllık sağkalım sırasıyla %56, %34, %20, median sağkalım 14 ay olarak bulundu. Cinsiyete göre sağkalım farkı yoktu. Pankreastaki tümör lokalizasyonuna göre de anlamlı sağkalım farkı bulunamadı (p= 0.5). Hastalarımızın çoğu T3-T4 tümöre sahipti. T3 tümörlerde median sağkalım 16 ay, T4 tümörlerde 8 ay bulundu (Şekil 1). Opere olan vakalarda median sağkalım 20 ay, opere olmayanlar-

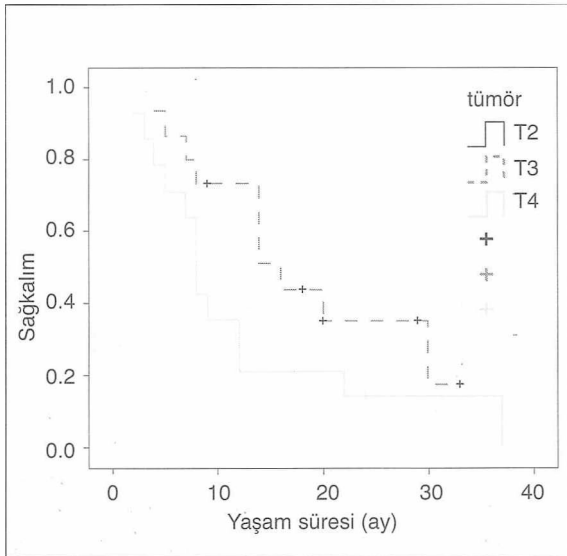
da median sağkalım 8 ay idi (Şekil 2). Fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p= 0.006). Küratif ışınlanan ve son durumları ile ilgili bilgiye ulaşılabilen 23 hastanın 14'ü opere, 9'u inopere idi. Postoperatif ışınlanan 14 hastanın 1, 2 ve 3 yıllık sağkalımları sırası ile %79, %50, %33, inopere olup küratif ışınlanan 9 hastanın 1, 2 ve 3 yıllık sağkalımları %65, %39, %19 olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Palyatif ışınlananlardan ise 1 yıl yaşayan yoktu. Eş zamanlı kemoterapi uygulanan 12 hastanın 11'ine ulaşılabildi. Eş zamanlı kemoterapi uygulanan hastalarda median sağkalım 18 ay, uygulanmayanlarda 14 ay bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0.5).

TARTIŞMA ve SONUÇ

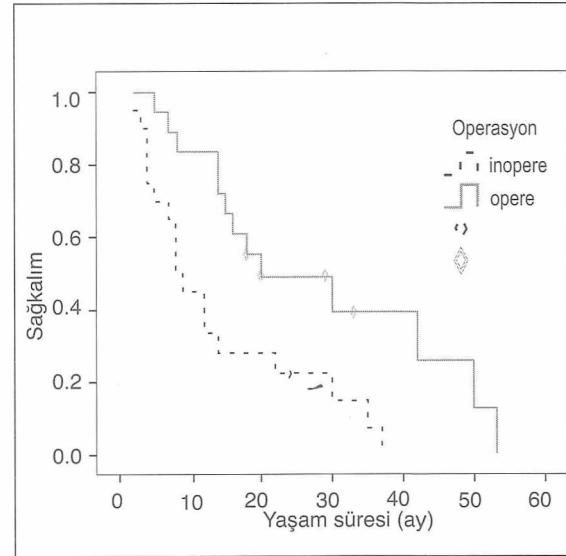
Pankreas kanseri oldukça kötü prognozlu kanserlerden biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 4. sıklıkta kanser ölüm nedenidir ve görülme sıklığı giderek artmaktadır. Elli yaşından sonra görülme sıklığı artar (4). Bizim hasta grubumuzda median yaş 57 olarak bulundu. Yaş dağılımı, literatürde bildirilene benzerdi. Literatürde erkek/kadın oranı 2-1.5/1 olarak bildiril-

Tablo 1. Tedavi yaklaşımları.

	Küratif radyoterapi	Palyatif lokal radyoterapi	Palyatif metastaza yönelik radyoterapi
Toplam	25	3	9
Opere	16		3
İnopere	9	3	6



Şekil 1. T evresine göre sağkalım.



Şekil 2. Operasyon durumuna göre sağkalım.

miştir (5). Çalışmamızda erkek kadın oranı 3.3/1 olarak bulundu. Erkeklerde görülme sıklığı literatüre göre yüksek idi. Bunun nedeni pankreas kanserinin etyolojisinde rolü olabilecek alkol, sigara kullanımının erkeklerde daha yaygın olması olabilir.

Pankreas adenokarsinomlarının üçte ikisinin pankreas başında yerleştiği bildirilmiştir (6,7). Bizim serimizde, %70 pankreas başında, %18 pankreas gövdesinde yerleşim saptandı. %12 oranında ise pankreas başı ve gövdesi tutulmuştu. Bu oranlar diğer çalışmalarda bildirilenlere benzerdi.

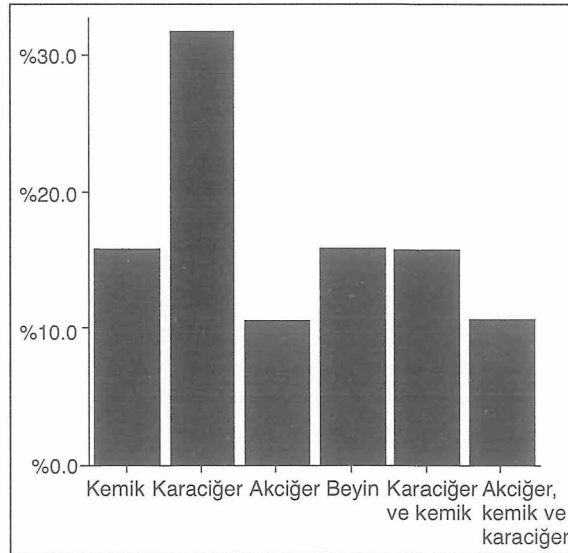
Pankreasta %90 oranında adenokarsinom görülür (6,7). Hastalarımızın 30 (%81)'u adenokarsinom tanılı idi.

Pankreas kanserinde sağkalım tümör evresine, gradine, opere edilebilmesine ve rezeksiyon sınırlarının durumuna bağlıdır (8-10). Bizim hasta grubumuzda T2 tümör 2, T3 tümör 17, T4 tümör 15 hastada mevcuttu. Lenf nodu metastazı olan 19 hasta vardı. Diğer hastalarda lenf nodu negatif (5 hasta) veya belirsiz idi. Tümör gradı ve rezeksiyon sınırı bilgisine yeterli vaka ulaşamadığı için bu alt gruplarda prognoz değerlendirilmesi yapılamadı. T3 tümörü olan hastalarda sağkalım sonuçları daha iyi olmakla birlikte muhtemelen hasta sayısının az olması nedeniyle T4 tümörlerle arasında istatistiksel anlamlı sağkalım farkı yoktu.

Cerrahi pankreas kanserinde standart tedavi şeklidir. Ancak hematogen metastaz, peritoneal yayılım veya komşu organlara invazyon nedeni ile cerrahi nadiren mümkün olur. Pankreas kanserli hastaların %80'den fazlası tanı sırasında irrezektabdır (3,8,9). Kür şansı sadece radikal cerrahi yapılabilen olgularda vardır. Tek başına cerrahi ile de sağkalım iyi değildir. Beş yıllık sağkalım %5-20 arasında saptanmıştır (10). Rezektabl lezyonu olan hastalarda yüksek nüks oranı nedeniyle adjuvan tedavilere gerek vardır (11). Cerrahiye kemoterapi eklenmesi ile sağkalım avantajı bildiren çalışmalar vardır. Cerrahi ile cerrahi sonrası radyoterapi ve eş zamanlı kemoterapi ve sonrasında 2 yıl haftalık adjuvan 5-fluorourasil tedavisi karşılaştırılmış, 2. grupta istatistiksel anlamlı sağkalım avantajı saptanmıştır. Pankreas kanserinde rezekt edilebilen olgularda postoperatif radyoterapi ve kemoterapi ile 2 yıllık sağkalım %18-50, median sağkalım 10.9-22.7 ay olarak bildirilmiştir (11-13). Rezekt edilemeyen lezyonlarda, radyoterapi ve kemoterapi uygulanması sağkalımı 2'ye katlar (median sağkalım 3-6 aydan 9-13 aya çıkar, 2 yıllık sağkalım ise %0-5'ten %10-20'ye yükselir). Rezekt edilemeyen tümörlerde sadece radyoterapi veya tek başı-

na kemoterapiye göre ikisinin bir arada kullanılması ile sonuçlar daha iyidir. Ancak tüm bu tedavi yaklaşımlarına rağmen 5 yıl yaşayan hasta sayısı azdır ve lokal kontrol oranı düşüktür. Unrezektabl hastalarda radyoterapi ve kemoterapi ile 2 yıllık sağkalım %5-13, median sağkalım 5.2-10.5 ay arasında saptanmıştır (4,14-16). Bizim vakalarımız radyasyon onkolojisi kliniğine başvuran hastalar olduğu için operabilite şansını değerlendirme açısından uygun değildi. Hasta grubumuzda opere olanlarda median sağkalım 20 ay, inopere olanlarda 8 ay bulundu, sonuçlar literatürde bildirilenlere benzer idi, küratif yaklaşılacak hastalarda sonuçlar daha iyi idi. Eş zamanlı kemoterapi uygulanan grup ile uygulanmayanlarda anlamlı sağkalım farkı bulunmaması hasta sayımızın az olmasına ve çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle seçilmiş hastalara kemoterapi uygulanmasına bağlı olabilir, bu konuda prospektif randomize çalışmaya gerek vardır.

Küratif rezeksiyon yapılabilen sınırlı vakalarda nüks en çok pankreas yatağı, peritoneal kavite veya karaciğerde ortaya çıkar. %50-86 oranında yüksek lokal nüks riski retroperitoneal yumuşak dokulara yayılım sıklığı ve bu bölgelerin cerrahi olarak çıkarılma zorluğuna bağlıdır (3,18,19). Hastalarımızın 19'unda tanı veya takip sırasında uzak metastaz, 6'sında lokal nüks saptandı. On dokuz hastanın 11'inde tek başına veya diğer bölgelerle birlikte karaciğer metastazı, 8'inde kemik, 4'ünde akciğer, 3'ünde beyin metastazı ortaya çıktı (Şekil 3). Uzak metastazlardan 9'u, 5'i karaciğer, 3'ü kemik, 1'i beyinde olmak üzere opere olan hastalarda görüldü. Çalışmamızın retrospektif olması ve tüm hastalara ulaşılabilmesi bu oranları etkiledi.



Şekil 3. Metastazların dağılım yüzdeleri.

Çalışmamızda pankreas kanserinin genellikle ileri evrede unrezektabl olarak başvurduğu, başta karaciğere olmak üzere yüksek oranda uzak metastaz riski taşıdığı, opere olabilen hastalarda bile sıklıkla lokal nüks ve uzak metastaz geliştiği sonucuna ulaşıldı. Tedavisinde en iyi sonuçlara opere edilebilen sonrasında radyoterapi ve kemoterapi uygulanabilen hastalarda ulaşılabilirdi. Sağlık sonuçları hiçbir grupta yeterli değildi.

KAYNAKLAR

1. Silverman DT, Dunn JA, Hoover RN, et al. Cigarette smoking and pancreas cancer: a case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1510-6.
2. Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:455-65.
3. Calvo FA, Viera JC, Gunderson LL, Willett CG. Cancer of the Pancreas. In: Perez CA, Brady LW (eds). *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 2004:1574-88.
4. Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52:23-47.
5. Sindelar WF, Kinsella TJ, Mayer RJ. Cancer of the Pancreas. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott-Raven, 1997:691-739.
6. Kanematsu M, Hoshi H, Yamada T, et al. Small hepatic nodules in cirrhosis: ultrasonographic, CT, and MR imaging findings. *Abdomin Imaging* 1999;24:47-55.
7. Howard JM, Jordan GL. Cancer of the pancreas. *Curr Probl Cancer* 1977;2:1-52.
8. Niederhuber JE, Brennan MF, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on pancreatic cancer. *Cancer* 1995;76:1671-7.
9. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas -616 patients: Results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000;4:567-79.
10. Lillemoe KD. Current management of pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 1995;221:133-48.
11. Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120:899-903.
12. Gastrointestinal Tumor Study Group. Comparative therapeutic trial of radiation with or without chemotherapy in pancreatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:1643-7.
13. Foo ML, Gunderson LL, Nagorney DM, et al. Patterns of failure in grossly resected pancreatic ductal adenocarcinoma treated with adjuvant irradiation +/- 5 fluorourasil. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:483-9.
14. Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: Postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience. *Ann Surg* 1997;225:621-36.
15. Bosset JF, Pavy JJ, Gillet M, et al. Conventional external irradiation alone as adjuvant treatment in resectable pancreatic cancer: Results of a prospective study. *Radiother Oncol* 1992;24:191-4.
16. Gastrointestinal Tumor Study Group. Radiation therapy combined with Adriamycin or 5-fluorourasil for the treatment of locally unresectable pancreatic carcinoma. *Cancer* 1985;56:2563-8.
17. Griffin JF, Smalley SR, Jewell W, et al. Patterns of failure after curative resection of pancreatic carcinoma. *Cancer* 1990;66:56-61.
18. Willet CG, Lewandrowski K, Warshaw AL, et al. Resection margins in carcinoma of the head of the pancreas. Implications for radiation therapy. *Ann Surg* 1993; 217:144-8.