

Pankreas Karsinomlarında Kemoterapi

Nahide KONUK*
Orhan Seyfi SARDAS**

Pankreas kanseri, kansere bağlı morbidite ve mortalite nedeni olarak giderek önemli artış göstermektedir. ABD'de her yıl 21.000'in üzerinde şahıs bu hastalığa yakalanmakta ve kansere bağlı ölümler arasında 4. sıraya almaktadır (1, 2). Hastalıkta morbidite oranının yüksek oluşu ve 5 yıldan fazla yaşayan hasta sayısının % 2'den az olması konunun önemini arttırmaktadır (1). Burada pankreasın primer ekzokrin kanserlerinin tedavisine yer verilmiş olup, insulinoma, karsinoid tümör, lenfoma ve metastatik karsinomlar konu dışı bırakılmıştır.

Pankreas karsinomlarının önemli bir kısmı organın baş kısmında (% 73,2), diğer bölümü ise gövde ve kuyrukta lokalize olur (5, 6) (Tablo — 1). Baştaki lezyonlar en büyük 5 cm çapında, gövde ve kuyruktaki lezyonlar en büyük 10 cm çapındadırlar (4).

Tablo - 1

8556 Hastada Pankreatik Kanserin Anatomik Lokalizasyonu

Baş (6223 hasta)	Gövde (1679 hasta)	Kuyruk (654 hasta)
% 73,2	% 19,9	%6,8

Howard JJV1., Jordon J.L. Jr.: Cancer of the pancreas. Cancer 2:25, 1978.

Hastalığın histolojik tipleri arasında adenokarsinomlar ilk sırayı alır (% 75). Bu sınıflandırma Tablo — 2'de verilmiştir.

Teşhis sırasında vakaların % 14'ünde hastalık pankreas içine münhasır olup % 21'inde bölgesel lenf bezine yayılmış lokal hastalık ve % 65'inde ilerlemiş lokal yayılım veya uzak metastaz vardır (3). Görülüyor ki hastaların önemli bir bölümü tanı sırasında unrezektablardır ve radikal pankreotektomi şansını kaybetmiş durumdadır. Pankreasın derin ve sessiz bir organ olması, hem semptomların az ve nonspesifik oluşuna, hem de semptomatolojinin gecikmesine yol

*A.U. Tıp Fakültesi Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı Uzmanı
**A.Ü. Tıp Fakültesi Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı Öğretim

açar. Bu durum erken tanıda olduğu gibi cerrahi ve radyoterapi tekniklerinin uygulanmasında ve tedavinin takibedilmesinde de güçlükler yaratır. Bütün bunlardan sonra, neden hastaların 3/4'üne yakın bir kısmının tanı sırasında unrezektabl ve cerrahi müdahale şansını yitirmiş olacağı kolayca anlaşılır. Medikal tedavi bu açıdan değerlendirilirse oldukça önem kazanmaktadır. Medikal tedavi kısaca 1) Radyoterapi, 2) Kemoterapi olarak iki bölümden oluşur. Bu yazıda kemoterapi hakkında bilgi verilecektir.

Tablo - 2

Pankreas Karsinomalarının Histolojik Tipleri

Tip	Hasta Sayısı (%)
Duktal hücreli adenokarsinoma	75
Dev hücreli karsinoma	4
Adenosquamosa karsinoma	4
Müsinöz adenokarsinoma	1
Asiner hücreli adenokarsinom	1
Diğerleri	15

KEMOTERAPİ

Unrezektabl pankreas kanseri tedavisinde kemoterapinin gelişmesi çeşitli faktörlere bağlı olarak yaşı olmuştur. Birincisi, onkolojistler arasında pankreatik kanserin kemoterapi ve radyoterapi gibi cerrahi dışında tedavi yöntemlerine dirençli olduğu konusunda genel bir fikir birliği vardı (9, 10). İkinci olarak, bu hastalıkta değerlendirilmiş ancak bir kaç kemoterapötik ajan vardı (7). Üçüncü olarak, tümörlü hastalarda tedaviden sonraki hastalığın değerlendirilmesi için objektif kriterleri idantifiye etmek güç olduğundan aktif kemoterapötik ajanların etkisini değerlendirmek zordur (8,13).

Kemoterapiye cevabı tanımlamak özellikle güçlük arzeder. Tedaviyi takiben gelişen lezyonlar sadece bilgisayarlı tomografi (CAT), ultrasonografi, karaciğer scanning'i gibi tekniklerle tanımlanabilir. Çünkü

komplet bir remisyona tümöre bağlı bütün klinik ve laboratuvar anormalliklerinin normale dönmesi olarak tanımlanır. Genelde tümörün ölçülebilir çapı, % 50'den fazla azaldığında kısmi bir cevaptan bahsedilir.

Kemoterapiyi değerlendirmeyi güçleştiren diğer bir özellik de, hastaların oldukça halsiz ve genel durumlarının kötü oluşudur (3). Anoreksi, kilo kaybı, ağrı mevcuttur. Obstrüktif sarılık ve metastaza bağlı karaciğer disfonksiyonu husule gelirse primer olarak bilier ekskresyonla atılan ilaçların farmakokinetiği de değişir (14). Genelde, performansı iyi olmayan hastaların yaşam süresi ve kemoterapiye cevabı, performansı iyi olanlara nazaran daha kötüdür (15, 16). Unrezekebl kanserlerde tek ajan tedavisi veya kombinasyon tedavilerinin sonuçlarını gözden geçirirken bu güçlükleri akılda tutmak önemlidir.

TEK AJANLA KEMOTERAPİ

Pankreas kanseri tedavisinde kullanılan antineoplastik ajanların listesi Tablo — 3'de verilmiştir. Tabloda, ilgili çalışmalarda yaşam süresi hakkında bilgi olmadığından hastaların yaşam süreleri verilememiştir. Bununla birlikte, cevap oranlarından anlaşılmaktadır ki, ortalama yaşam süresi üzerinde, bu ilaçların hiçbirisiyle beklenen etki elde edilememiştir. Hastaların yaşam süresi üzerinde beklenen etkiye, sadece küçük bir grup ilaçla kısmen erişilebilmiştir.

Tablo - 3

Pankreas Kanserlerinde Tek Ajanların Aktivitesi

İlaç	Cevap sayısı	Cevap oranı
5-Fluorouracil	60/122	% 28
Mitomycin-C	12/44	% 27
Streptozotocin	8/22	% 36
Doxorubicin (Adriamycin)	2/15	% 13
Metil-CCNU	3/34	% 9
BCNU	0/20	
CCNU	2/24	
Actinomycin-D	1/28	
Methotrexate	1/25	
ICRF-159	1/18	
Galactial	1/20	
0-2 TG dR	1/26	
Chlorombucil	4/6	
Mechlorethamine	1/1	
Cyclophosphamide	1/2	

Unrezekebl pankreas adenokarsinomlarında tam olarak en çok değerlendirilen ilaç 5-Fluorouracil (5-FU) dir. McDonald ve grubunun gözlemleri bu ilaç hakkında yayınlanan literatürlerde, cevap oranlarında geniş değişiklikler olduğunu yansıtmaktadır (7). Cevap oranları % 0-67 arasındadır. Bu geniş değişiklik

şüphesiz seriler arasındaki hasta seçimi, cevap kriterleri, 5-FU dozu ve şemaları arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Carter ve grubu bu ilaca cevap oranını % 28 bulmuşlardır. 5-FU konusunda daha sonra yapılan dikkatli çalışmalarda, bu ilaca cevap oranının % 20 olduğu tesbit edilmiştir. 5-FU, 12 mg/kg IV, dört gün arka arkaya verilir, daha sonra toksik belirtiler yoksa, 6 mg/kg'lık dozda 6-8-10-12. günlerde IV tatbik edilir. 7 ve 14. günlerde lökosit sayımında azalma husule gelebilir. Daha sonraki kullanım haftalık enjeksiyonlar ve tekrarlanan kürler şeklindedir. Kürler 4 hafta arayla tekrarlanabilir (25).

5-FU kadar iyi değerlendirilen diğer iki ilaç Mitomycin-C ve Streptozotocin'dir. Mitomycin-C muhtelif serilere ait 44 hastanın 12'sinde (% 27) objektif gerileme sağlanmıştır (11, 12). Sonuçlar 5-FU'ya eşit görünmektedir. Fakat Mitomycin-C kuvvetli myelosupressif etkiye sahiptir. Bu etki geç, birikici ve ölümcül bir reaksiyondur, intermittent bir şemayla verilmesi bu yan etkiyi kısmen önleyebilir ve kombinasyon şemaları da kullanılmasını sağlar (17). Mitomycin-C tek doz 20 mg/m² IV olarak veya 2 mg/m² olmak üzere 10 ayrı dozda (12 günden uzun bir süre içinde) tatbik edilir. Her iki şekilde de tedavi 6-8 hafta arayla tekrarlanabilir (25).

Streptozotocin etki bakımından nitrosüre'lere benzeyen, streptomyces derivesi yapay bir antibiyotiktir (25). 22 hastalık bir seride % 30 kısmi remisyona sağladığı bildirilmiştir (11). Myelosupressif etkisi kullanıldığı dozlarda minimaldir. En önemli yan etkisi nefrotoksisitedir. Hiperglisemi yaptığından insulinozom tedavisinde de kullanılır. Streptozotocin 4 hafta süreyle, haftada bir 1 mg/m² IV olmak üzere tatbik edilir (25). Diğer bir kullanım şekli 5 gün arka arkaya 500 mg/m² IV olarak verilir. 4-6 hafta sonra bu kür tekrarlanabilir (26).

Nitrosüre grubundan, CCNU, BCNU ve Metil-CCNU'nun etkileri % 0-9 arasında tesbit edilmiş olup, tek başına kullanım için uygun bulunmamışlardır.

Gastrointestinal tümör çalışma grubu (GITSG) 126 hastalık bir faz serisinde, Doxorubicin, Actinomycin-D, Methotrexate, Galaktitol, ICRF-159, 0-2 TGdR antineoplastik ajanlar değerlendirilmiştir. Doxorubicinle % 15 oranında cevap alınmış, fakat diğer antineoplastik ajanların kemoterapide etkisiz olduğu saptanmıştır (19-20).

Alkile edici ajanların değerlendirilmesi ise henüz uygulamaya muhtaçtır. Bu konuda tatminkâr bilgi yayınlanmamış olup, Eastern coop. Oncology grubu tarafından L-PAM ile ilgili mukayeseli bir çalışma yürütülmektedir.

Sonuç olarak, unrezekebl pankreas kanserlerinde tek ajan tedavisiyle ilgili pek az bilgi mevcut olup, % 20'den yüksek cevap elde edilen ajan sayısı 3'ü geçmemektedir.

KOMBİNE AJAN TEDAVİSİ

Aktif tek ajan sayısı az olsa bile kombinasyon tedavisine ait çalışma serisinin sonuçları dikkate değerdir. Bu konu son zamanlarda iyice gözden geçirilmiştir. Kombine ajan tedavisi ve sonuçları Tablo — 4'de verilmiştir.

Tablo - 4

Kombinasyon Tedavisine Ait Şema Örnekleri

Şema	Cevap oranı	Cevap sayısı
Streptozotocin+Mitomycin-C+ 5-FU (SMF)	%43	10/23
Streptozotocin+Mitomycin-C-f 5-FU (SMF)	% 31	5/16
Doxorubicin+Mitomycin-C+ 5-FU (FAM)	% 40	10/25
5-FU + BCNU	% 33	10/30
5-FU+BCNU	% 27	4/15
5-FU+METİL-CCNU	% 17	—
5-FU+Mitomycin-C	% 30	—
5-FU+Mitomycin-C Hexametil melamine (x)	—	—
5-FU+Testolacton	% 77	10/13
5-F'U+Spironolacton	—	80

Streptozotocin + Mitomycin-C + 5-Fluorouracil (SMF) şeması iyi tolere edilen bir tedavi protokolüdür. Wiggans SMF şemasını uyguladığı vaka serisinde % 43, Aberhalden ise % 31 oranında cevap alındığını yayınlamışlardır. Nisbeten iyi sonuç alan VViggans ve arkadaşlarının çalışma serisini genel durumu iyi olan hastalar oluşturmaktaydı (21, 24). Tablo - 5'de SMF şemasını teşkil eden Streptozotocin, Mitomycin-C ve 5-Fluorouracil'e ait doz, veriliş yolu ve süreler gösterilmiştir.

Tablo - 5

SMF Şeması

İlaç	Veriliş yolu	Dozu
Streptozotocin (S)	İ.V.	600 mg/m ² - 4 hafta arayla
Mitomycin-C (M)	İ.V.	10 mg/m ² - 5 hafta arayla
5-Fluorouracil (F)	İ.V.	1g /m ² /gün - 1-8 gün

Streptozotocin'e bağlı nefropati nedeniyle, bu ilaç yerine Doxorubicin'in kullanıldığı 5-Fluorouracil Ö Doxorubicin + Mitomycin-C (FAM) şeması geliştirildi. Bu ilk defa Georgetown Üniv.'den MacDonald ve arkadaşları tarafından uygulandı (26). Smith ve ark. tedavi edilen 25 hastayı değerlendirerek, 10 hastada kısmi remisyon (% 40) tesbit ettiler. Cevap

verenlerin ortalama yaşam süresi 1 yıldır. Benzer aktivite düzeyi Bitran ve ark. tarafından da rapor edilmiştir. Bu grup 15 hastanın 6'sında tedaviye objektif cevap almışlar ve yaşam süresini 13 ay olarak saptamışlardır (26).

Tablo - 6

FAM Şeması

İlaç	Veriliş yolu	Doz	Hafta
5-Fluorouracil (F)	İ.V.	600 mg/m ²	1-2-5-6-9
Doxorubicin (A)	İ.V.	30 mg/m ²	1-5-9
Mitomycin (M)	İ.V.	10 Ig/m ²	1-9

FAM şeması, mevcut yöntemler arasında en çok tavsiye edilebilir şemadır. 5-FU + BCNU (Bis-Chloroethyl nitrosourea) kombinasyonunda cevap oranı % 27 - % 33 olup, tek başına 5-FU veya BCNU'den daha üstündür. Aberhalden'in SMF serisine nazaran daha iyi cevap elde edilmiştir. Fakat hastaların yaşam süresinde değişiklik olmamıştır (18, 23). Nitrosüre grubundan Metil-CNU + 5-FU kombinasyonu da denenmiş ve % 17 cevap alınmıştır (26).

Tablo - 7

İlaç	Veriliş yolu	Doz
5-FU	İ.V.	1 g/m ² /gün - 5 gün arka arkaya
Metil-CCNU	P.O.	175 mg/m ² - 1. gün

SWOG (Southwest Oncology Group) ilerlemiş pankreas Ca'larda 5-FU+Mitomycin-C ve Metil-CCNU 4- 5-FU kombinasyonlarına ait mukayeseli bir çalışma neşre finişlerdir (26). Bu çalışmada uygulanan 5-FU + Mitomycin-C şeması Tablo — 8'de verilmiştir. Mitomycin-C ve 5-FU içeren şemalar da % 40 civarında tedaviye cevap alınmakta olduğundan dolayı oldukça iyi bir şemadır.

Tablo - 8

İlaç	Veriliş yolu	Doz	Uygulama şeması
5-FU	İ.V.	1 g/m ² /gün - 5 gün arka arkaya	
Mitomycin-C	İ.V.	20 mg/m ² - 1. gün	

Brown ve arkadaşları da, kanser kemoterapisinde kullanılan üç ilacı kapsayan bir şema geliştirdiler. Bu şemada 5-FU + Mitomycin-C + Hexamethylmelamine kombine edildi (Tablo — 9). Çalışmaya 21 anbulatuvar hasta alınmış, ortalama yaşam süresi 42 hafta olup, sonuçlar SMF'ye nazaran üstün bulunmuştur (26). Bu kombinasyona ait daha sonra yayın olmamıştır.

Tablo - 9

İlaç	Veriliş yolu	Doz
5-FU	Devamlı infüzyon	30 mg/m ² /gün 5 gün arka arkaya
Hexamethylmelamine	P.O.	150 mg/m ² 2-15. günde 5 hafta arayla
Mitomycin-C	I.V.	10 mg/m ² 1. gün

1973'de VVaddel ve grubu 5-FU ve Testolacton veya Spiranolacton kombinasyonu ile tedaviyi denediler. Cevap oranı % 77 bulundu (24). Testolactonların 5-FU'in etkilerini sinerjize ettiğini telkin eden deliller vardır. Bu kombinasyonla ortalama yaşam 31 aydan fazla rapor edilmiştir. Bu çalışmanın yüksek cevap oranını gözönüne alarak Eastern Cooper. Oncology grubu bir faz III serisi geliştirdi ve laktonların pankreas Ca tedavisinde Hiç katkısı olmadığını gösterdiler.

Daha fazla bilgiler, unrezektabl pankreatik Ca'lar-da, geniş serilerde uygulanan kombine tedavi çalışmalarını gerektirmektedir. Daha aktif antineoplastik ajanlar bulana kadar dramatik ilerlemeler olmayacağı aşikârdır. Görülmektedir ki, kombine ajan tedavisi tek ajan tedavisinden üstündür. Bir kombinasyon tavsiye etmek gerekirse F A M şeması önerilebilir. İyi tolere edilen ve objektif cevap oranı yüksek bir şemadır. Eğer daha önce radyoterapi uygulanmışsa, hematolojik tolerans azalacağından dozları % 25 azaltmak uygun olur.

Ayrıca belirtmek gerekir ki, lokalize unrezektabl Ca'larda radyoterapi + 5-FU, ilerlemiş yaygın hastalıkta (uzak metastaz dahil) kombine kemoterapi daha iyi sonuç vermektedir. Bu nedenle hastalığın yaygınlık derecesini saptamak, dolayısıyla tanı metodları, hem tedavi seçimi, hem takibi bakımından önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Silverberg E.: Cancer statistics. CA 30:23, 1980.
2. Young J X . Jr., Asiré A J ., Pollack E.S.: Seer Program: Cancer Incidence and Mortality in the United States 1973-1976. Bethesda, United States Department of Health. Education and Welfare, 1978.
3. Moertel C.G.: Exocrine pancreas. In Holland J.F., Frei E. 111 (eds.): Cancer Medicine, P. 1559. Lea and Febiger, Philadelphia, 1973.
4. Cubilla A X ., Fitzgerald P.J.: Duct cell adenocarcinoma. In Sommers S.C., Rosen P.JP. (eds.): Pancreas Cancer: Pathology Annual, Part 1, P. 241. New York, Appelton-Century-Crofts, 1978.
5. Bell E.T.: Carcinoma of the pancreas, I.A clinical and pathologic study of 609 necropsied cases, 11. The relation of carcinoma of the pancreas to diabetes mellitus. Am. J. Pathol. 33:499, 1957.
6. Nakase A., Watsumoto Y., Uchida K. et al.: Surgical treatment of cancer of the pancreas and the periampullary region; cumulative results in 57 institutions in Japan. Ann. Surg. 185:52, 1977.
7. MacDonald J.S., Widerlite L., Schein P.S.: Biopsi, diagnosis, and chemotherapeutic management of pancreatic malignancy. Adv. Pharmacol. Chemother 14:107, 1977.
8. DiMagno E.P., Malagelada J.R., Taylor W.F., et al.: A Prospective comparison of current diagnostic tests for pancreatic cancer. N. Engl. J. Med. 297:733, 1977.
9. Child D.S.: Role of radiation therapist in palliative management. In Moertel C.G., Reitermeier R.J. (eds.): Advanced Gastrointestinal Cancer: Clinical Management and Chemotherapy, P. 58, New York, Harperand Row, 1979.
10. Moertel C.G.: Chemotherapy of gastrointestinal cancer. N. Engl. J. Med. 299:1049, 1978.
11. Carter S.K., Comis R.L.: Adenocarcinoma of the pancreas, prognostic variables, and criteria of respons. In Staquet M.J. (ed.): Cancer Therapy; Prognostic Factors and Criteria of Response, p. 237. New York, Raven Press, 1977.
12. McDonald J.S., Widerlite L., Schein P.S.: Current diagnosis and management of pancreatic carcinoma J. N. CI. 56; 1093, 1976.
13. Fitzgerald P.J.: The value of diagnostic aids in detecting pancreas Cancer 41:868, 1978.
14. Smith F.P., Schein P.S.: Chemotherapy of pancreatic cancer. Semin. Oncol. 6:368, 1979.
15. Zelen M.: Keynote address of biostatistics and data retrieval. Cancer Chemother Rep. 4 (part 3): 31, 1973.
16. Moertel C.G., Mittelman J.A., Bakemeir R.F., et al.: Sequential and combination chemotherapy of advanced gastric cancer. Cancer 38:678, 1976.
17. MacDonald J.S., Woolley P.V., Smythe T., et al.: 5-fluorouracil, adriamycin and mitomycin-C (FAM) combination chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer. Cancer 44:42, 1979.
18. Kovach J.S., Moertel C.G., Schutt A.J., et al.: A controlled study of combined 1, 3-Bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea and 5-fluorouracil therapy for advanced gastric and pancreatic cancer. Cancer 33563, 1974.
19. Kaplan R.S.: Phase 11 trial of ICRF-159, (3-deoxythioguanosine, 0-2 TGdR and galactitol in advanced measurable pancreatic carcinoma: A study of the GITSG. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 19:335, 1978.
20. Schein P.S., Lavin P.T., Moertel C.G.: Randomized phase 11 clinical trial of adriamycin in advanced measurable pancreatic carcinoma; a Gastrointestinal Tumor Study Report. Cancer 42:19, 1978.

21. Wiggans G., Wooley P.V., McDonald J.S., et al.: Phase II trial of streptozotocin, mitomycin-C and 5-fluorouracil (SMF) in the treatment of advanced pancreatic cancer. *Cancer* 41:387, 1978.
22. Smith FJP., MacDonald J.S., Woolley P.V., et al.: Phase II evaluation of FAM, 5-fluorouracil (F), adriamycin (A), and mitomycin-C (M) in advanced pancreatic cancer. *Proc. Am. Clin. Oncol.* 20:415, 1979.
23. Lokich JJ., Skarin A.T.: Combination therapy with 5-fluorouracil (5-FU) and 1, 3-Bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BNCU) for disseminated gastrointestinal carcinoma. *Cancer Chemother Rep.* 56:653, 1973.
24. Sipahioğlu, H.: *Onkoloji, Öztekin Matbaası*, 1978.
25. *Cancer chemotherapy*. Martin J. Cline, Charles M. Haskell, Saunders Company, 1980.
26. *Mitomycin C: Current impact on Cancer chemotherapy*. Makoto O., Marcel R.: Excepto Medica, 1982.