

Pankreas Kanserinde Radyoterapinin Rolü: Retrospektif Değerlendirme

THE ROLE OF RADIOTHERAPY IN PANCREATIC CANCER: RETROSPECTIVE EVALUATION

Dr.Diclehan ÜNSAL,^a Dr.Müge AKMANSU,^a Dr.Hüseyin BORA,^a Dr.Aytuğ ÜNER,^b
Dr.Petek TATER,^a Dr.Yücel PAK^a

^aRadyasyon Onkolojisi AD, ^bTıbbi Onkoloji BD, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

Amaç: Pankreas kanseri tanılı hastalarımızın özellikleri ve radyoterapi etkinliğini retrospektif olarak araştırmak

Gereç ve Yöntemler: 1998-2003 yılları arasında 34 pankreas karsinomlu hastaya radyoterapi uygulanmıştır. Hastaların yaş ortalaması 58.0 (36-75)'dir. 11 hasta Whipple operasyonu sonrası postoperatif adjuvant radyoterapi, 23 hasta inoperabilite nedeniyle radyoterapi için refere edilmiştir. Evre dağılımı 1 hastada evre 1, 1 hastada evre 2, 10 hastada evre 3, 17 hastada evre 4A ve 5 hastada evre 4B şeklindedir. Histolojik greyd dağılımı 9 hastada bilinmemekte, 5 hasta greyd 1, 9 hasta greyd 2, ve 11 hasta greyd 3/4 şeklindedir. Tümör yerleşimi 30 hastada pankreas başı, 3 hastada baş+gövde, 1 hastada gövde şeklindedir. İnoperabilite nedeniyle ışınlanan 24 hastanın 16'sına, postoperatif adjuvant ışınlanan 11 hastanın hepsine radyoterapi (4500-5220 cGy) ile eşzamanlı FU veya gemcitabin tabanlı kemoterapi uygulandı.

Bulgular: Postoperatif adjuvant tedavi uygulananlarda 23.27±4.02 ay, Rt+kt uygulananlarda 14.01±2.94 ay ve sadece RT uygulananlarda 8.82±0.82 aylık genel sağkalım tespit edildi (p=0.0454). Tek değişkenli analizde uygulanan tedavi, CA 19.9 seviyesi ve evre istatistiksel anlamlı değişkenler iken çok değişkenli analizde yalnızca evrenin istatistiksel anlamlılığa eğilimi olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Pankreas kanserinde primer tedavi modalitesi cerrahidir. Cerrahi+adjuvant tedavi uygulanabilen çok az hasta grubunun ancak küçük bir bölümü uzun yaşama şansına sahiptir. Lokal ileri evre pankreas kanserlerinde standart tedavi kemoradyoterapi olmasına rağmen tam yanıt oranları düşük ve genel sağkalım oranları kötüdür.

Anahtar Kelimeler: pankreas kanseri, radyoterapi, prognoz

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2004, 24:483-491

Abstract

Objective: To determine the properties and the efficiency of radiotherapy in our patients with pancreatic cancer in a retrospective manner.

Material and Methods: Between 1998 and 2003, 34 patients with pancreatic carcinoma were treated with radiotherapy. The mean age was 58.0 (36-75). The types of radiotherapy were postoperative adjuvant irradiation after Whipple operation in 11 patients and irradiation due to inoperability in 24 patients. 1 patient was stage 1, 1 patient was stage 2, 10 were stage 3, 17 were stage 4A and 6 patients were 4B. Histological grades was unknown in 9 patients, grade 1 in 5 patients, grade 2 in 9 and grade 3/4 in 11 patients. The tumor location was pancreas head in 30 patients, head and corpus in 3 patients and corpus alone in 1 patient. For 16 of the 23 patients irradiated because of inoperability and all of the 11 patients irradiated postoperative adjuvantly, FU or gemcitabine-based chemotherapy was administered concomitant to radiotherapy (4500-5220 cGy).

Results: The overall survival was 23.27±4.02 months in patients administered postoperative adjuvant treatment, 14.01±2.94 months treated with radiotherapy and chemotherapy and 8.82±0.82 months treated with radiotherapy alone (p=0.454). In univariate analysis, treatment administered, CA 19.9 level and stage were found to be statistically significant. In multivariate analysis, the stage was found to have a trend to significance.

Conclusion: The primary treatment modality is surgery in pancreatic cancers. Few of the small number of patients treated with surgery plus adjuvant treatment have a chance of long-term survival. Although the standard treatment in locally advanced pancreatic cancers is chemoradiotherapy, complete response rates are low and overall survival ratios are poor.

Key Words: Pancreatic cancer, radiotherapy, prognosis

Geliş Tarihi/Received: 12.11.2003

Kabul Tarihi/Accepted: 25.02.2004

1-4 Ekim 2003'te İstanbul'da düzenlenen II.Ulusal Cerrahi Onkoloji Kongresi'nde tebliğ olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr.Diclehan ÜNSAL
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi AD,
06510 Beşevler, ANKARA
diclehan@yahoo.com

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

Pankreas kanseri insidansı son yıllarda artış göstermekte ve çoğu Batı ülkeleri ile Japonya'da kansere bağlı ölümler arasında beşinci sırada yer almaktadır. Pankreas adenokarsinomlu hastalarda tek kür olasılığının cerrahi rezeksiyon olduğu ileri sürülmesine rağmen düşük rezektabilite ve 5 yıllık sağkalım oranları nedeniyle prognozu kötüdür.¹

Pankreas kanseri bölgesel lenf nodları, çevre normal doku, karaciğer ve peritoneal yapılara yayılma eğilimindedir. Erken evrelerde spesifik bir semptomu olmaması ve agresif gidişatı nedeniyle hastaların büyük bir çoğunluğunda tanı lokal ileri evrede konulabilmektedir. Lokal ileri evre anrezektabl pankreas hastalarının tedavisinde, radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) kombinasyonunun tek başına RT veya KT'ye kıyasla daha iyi sağkalım sonuçları verdiği yapılan randomize çalışmalarla gösterilmiştir.^{2,3}

Radyolojik görüntüleme ve cerrahi tekniklerdeki tüm gelişmelere rağmen prognozu halen iyi olmayan pankreas kanserli hastaların ancak %20'sinden azında tümör pankreasa lokalize olarak tespit edilmekte ve cerrahi rezeksiyon+adjuvant tedavilerle %18-24'lük 5 yıllık sağkalım oranları elde edilmektedir.⁴ Geliştirilen radikal cerrahi tekniklerin kür oranlarını düzelttiğini gösteren objektif bir kanıt yoktur.⁵ Cerrahi rezeksiyon sonrası uygulanan postoperatif adjuvant radyoterapi ile daha iyi sonuçlar alındığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.^{1,6,7}

Çalışmamızda pankreas kanseri tanısıyla bölümümüzde postoperatif adjuvant ve inoperabilite nedeniyle RT uygulanan hastalar retrospektif olarak değerlendirilerek tedavi sonuçları incelenmiş ve bu grup hastalardaki prognostik faktörler araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler

1998 ile 2003 yılları arasında RT uygulanan 34 hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 25'i erkek, 9'u kadın olup erkek/ kadın oranı 2,8, ortalama yaş 58,0 (36-75 yaş) dır. Tanı anında hastaların Karnofski Performans Statusu (KPS) 50-90 arasında değişmektedir. 27 hastaya laparotomi+açık biyopsi, 7 hastaya ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) + Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile pankreas kanseri tanısı konulmuştur. Tanı ile ilişkili gelişen semptom 18 hastada sarılık, 14 hastada ağrı ve 2 hastada kilo kaybıdır. Tanı anında 7 hastada lökositoz, 17 hastada hiperbilirubinemi, 7 hastada karaciğer enzimlerinde (AST, ALT) normalin 2 katı ve üzerinde yükselme tespit edilmiştir. Tanı anında tüm hasta-

larda CEA ve CA 19.9 değerleri ölçülmüş ve 20 hastada CA 19.9 değeri yüksek bulunmuştur (Laboratuvar normal değerleri 0-33 U/ ml, maksimum 1000). Klinik ve cerrahi değerlendirmeler sonucunda tümör yerleşimi 30 hastada pankreas başında, 3 hastada baş+gövdede, 1 hastada pankreas gövde kesiminde tespit edilmiştir. Radyolojik değerlendirmeler sonucunda 16 hastada tümör rezektabl kabul edilmiş, ancak 3 hastaya medikal inoperabilite ve 2 hastaya laparotomide tespit edilen karaciğer metastazları nedeniyle rezeksiyon yapılamamıştır. Sonuç olarak, 11 hastaya Whipple operasyonu uygulanmıştır. Geri kalan 15 hastada mezenterik damar ve/ veya portal ven tutulumu, 4 hastada pre/paraaortik lenf nodu tutulumu nedeniyle primer küratif cerrahi uygulanamamıştır. Böylece medikal inoperabl olan ve laparotomide karaciğer metastazı tespit edilen hastalarla birlikte toplam 23 hastanın tümörü cerrahi olarak rezeke edilememiştir. RT ± KT öncesi bu hastaların 8'ine eksploratif cerrahi ve 16'sına palyatif bypass/ stent uygulaması yapılmıştır. Radyolojik ve cerrahi değerlendirmeler sonucunda ortalama tümör boyutu 5.04±2.30 cm (1.5-12 cm) olarak tespit edilmiştir. Hastaların evrelendirilmesi "The American Joint Committee on Cancer (AJCC)"nin 1997 TNM evrelendirmesindeki kriterler baz alınarak yapılmıştır.⁸ Buna göre 1 hasta evre 1, 1 hasta evre 2, 10 hasta evre 3, 17 hasta evre 4A ve 5 hasta evre 4B olarak tespit edilmiştir. Histopatolojik tanı 32 hastada adenokarsinom, 2 hastada müsinöz adenokarsinom şeklindedir. Histolojik greyd (Gr); 5 hastada Gr 1, 9 hastada Gr 2, 11 hastada Gr 3/4'tür ve 9 hastanın histolojik greydi bilinmemektedir. Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Whipple operasyonu yapılan 11 hastada ortalama 3 (1-5) lenf nodu çıkarılmış ve 6 hastada ortalama 2 (1-3) lenf nodunda metastaz tespit edilmiştir.

Opere edilen 11 hastaya postoperatif adjuvant RT, diğer hastalara inoperabilite nedeniyle öncelikli olarak RT uygulanmıştır. Radyoterapi, lineer akseleratörde 10-15 MV foton enerjisi ile günde tek fraksiyon, fraksiyon başına 180-200 cGy, haftada 5 fraksiyon olarak uygulanmıştır. Ortalama toplam radyoterapi dozu 4960 cGy (4500-5220)

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

Özellik	Cerrahi+ RT+KT (n=11) %	RT ±KT (n=24) %	P değeri
-Cinsiyet			
Erkek	7 64	18 78	0.366
Kadın	4 36	5 22	
-Yaş			
50'nin altı	4 36	4 17	0.222
50 ve üzeri	7 64	19 83	
-KPS			
70'in altı	3 27	14 61	0.067
70 ve üzeri	8 73	9 39	
-Tanıdaki semptom			
Sarılık	7 63	11 48	0.497
Ağrı	3 28	11 48	
Kilo Kaybı	1 9	1 4	
-Evre			
I ^a	1 9	- -	^a vs ^b <0.0001* 0.003*
II ^a	1 9	- -	
III ^a	7 64	3 13	
IV ^a ^b	2 18	15 65	
IV ^b	- -	6 22	
-Tanı Yöntemi			
Laparotomi+açık bx	11 100	16 70	0.069
İİAB±B (usg)	- -	7 30	
-Tümör Greydi			
Gr 1	3 27	2 9	0.039*
Gr 2	5 46	4 17	
Gr 3/4	3 27	8 35	
Bilinmiyor	- -	9 39	
-Tümör lokalizasyonu			
Baş	11 100	19 83	0.338
Baş+gövde	- -	3 13	
Gövde	- -	1 4	

KPS- Karnofski Performans Statusu, bx-biyopsi, İİAB-İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi, BT-Bilgisayarlı Tomografi, usg-ultrason, Gr-Greyd, RT-radyoterapi, KT-kemoterapi, *-istatistiksel olarak anlamlı

olarak bulunmuştur. 22 hastada ön, arka ve 2 yan olmak üzere 4 alandan, 13 hastada ön, arka olmak üzere 2 alandan planlama kullanılmıştır.

İnoperabilite nedeniyle RT uygulanan 23 hastanın 2 tanesinde medikal sorunlar nedeniyle, birinde hasta reddettiği için KT uygulanamamış; geriye kalan 20 hastanın 16'sında RT ile eşzamanlı başlanarak RT sonrasında da devam edilecek şekilde ortalama 6 (4-8) kür KT uygulanmıştır. KT rejimleri 11 hastada florourasil+folinik asit (FU+FA), 5 hastada gemitabin kemoterapisi şeklindedir. Cerrahi rezeksiyon uygulanan 11 hastanın tümüne RT ile eşzamanlı KT uygulanmıştır. 6 hastaya RT ile eş zamanlı FU+FA KT'si uygulanmış, radyoterapi sonrası 2 hastada FU+FA ile, 4 hastada gemitabin+sisplatin ile devam edilmiştir. Geriye kalan 5 hastada RT sırasında gemitabin ve RT

sonrasında gemitabin+sisplatin kombinasyonu uygulanmıştır. Opere edilen 11 hastanın KTleri 6 kür tamamlanmıştır. FU+FA, RT sırasında 425 mg/m² ve 25 mg/m² dozlarından 21 günde bir 3 gün süreyle, RT sonrasında aynı dozlardan 21 günde bir 5 gün süreyle uygulanmıştır. Diğer hastalarda KT, RT sırasında 900 mg/m²'den 21 günde bir 3 gün süreyle gemitabin ve RT sonrasında 21 günde bir 3 gün süreyle 900-1000 mg/m²'den gemitabin ile 75-80 mg/m²'den sisplatin şeklindedir.

Takip

Hastalar RTnin tamamlanmasını takiben ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir aralıklarla takip edilmiştir. Kontrollerde sistemik muayene, biyokimyasal tetkikler ve tümör belirteçlerine ek olarak yılda bir kez akciğer grafisi ve tüm batın BT veya manyetik rezonans görüntüleme tetkikleri istenmiştir. Gerekli görülen durumlarda tetkiklerin sıklığı artırılmış ve ilave tanı yöntemleri kullanılmıştır. Tedavi sonrası çekirtilen BT ile tümör varlığının tespit edilememesi tam yanıt, tedavi öncesi hacmine göre %50 ve üzerinde küçülme kısmi yanıt, %0-50 arasında küçülmesi stabil hastalık ve tümör hacminde artma veya yeni metastatik odak tespiti progresif hastalık olarak kabul edilmiştir.

Sonuçların Analizi

Değerlendirme sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri, bilgisayarda istatistik paket programı (SPSS 10.01 for Windows, SPSS, Inc.) kullanılarak yapılmıştır. Kalitatif değişkenler arası fark ki-kare ve Kruskal Wallis ile, kantitatif değişkenler non-parametrik Mann-Whitney U testi kullanılarak kıyaslandı. Gerekli durumlarda Fisher düzeltmesi yapıldı. Korelasyon analizleri Spearman Rho testi ile yapıldı. Sağkalım eğrilerinin oluşturulmasında Kaplan Meier yöntemi kullanıldı ve sağkalım analizlerinde değişkenlerin karşılaştırılmasında Log-rank testinden yararlanıldı. Genel sağkalım süresi, doku biyopsisi ile elde edilen histopatolojik tanı anından kansere bağlı ölüme kadar ve hastaliksız sağkalım tümörün rezeke edilmesinden nüksüne kadar geçen süre olarak hesaplandı. Tek ve çok değişkenli analizler "Cox proportional hazard" regresyon modeli ile yapıldı.

p değeri 0.05 veya daha düşük bulunan değerler anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hasta kayıtlarının retrospektif değerlendirilmesi ile elde edilen verilerin analizi sonucunda uygulanan tedaviye göre cinsiyet, yaş, KPS, tanıdaki semptom, evre, tanı yöntemi, histolojik greyd ve tümör lokalizasyonu açısından değerlendirildiğinde cinsiyet, yaş, tanıdaki semptom ve tümör lokalizasyonu açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. KPS, cerrahi+RT+KT uygulanan olguların %73'ünde 70 ve üzeri iken, RT±KT uygulanan olgularda bu oran %39 olarak tespit edilmiştir. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulunmuştur (p=0.067). Evrelere göre dağılıma bakıldığında cerrahi+RT+KT uygulanan olguların %82'si evre 1, 2, 3 iken bu oran RT±KT uygulanan olgularda %13'tür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.003). Histolojik greyd açısından irdelendiğinde cerrahi+RT+KT uygulanan olguların %74'ünü iyi-orta diferansiye tümörler oluştururken bu oran RT±KT uygulanan olgularda %26'dır. RT±KT uygulanan olgularda en sık kötü diferansiye tümörlere rastlanırken (%35), cerrahi+RT+KT uygulanan olgularda orta diferansiye tümörler daha fazla görülmüştür (%27). Aradaki bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (p=0.039). Tanıdaki beyaz küre ve trombosit sayısı, serum total/direkt bilirubin, AST, ALT ve CEA düzeyleri ile radyoterapi fraksiyon sayısı, ışınlama alanı ve total dozu açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır. Uygulanan tedaviye göre hastaların genel özellik dağılımları Tablo 1'de sunulmuştur.

Çalışmaya alınan hastaların ortalama takip süresi 14.2 ay (1.6-42.4 ay) olup tüm hastaların ortalama genel sağkalımı 16.22 ay (Standart Sapma (SS): 2.18 ay; %95 Güven Aralığı (GA): 11.94-20.50 ay) ve 12, 24 ve 36 aylık genel sağkalım oranları sırasıyla %51, 16 ve 12 olarak bulunmuştur.

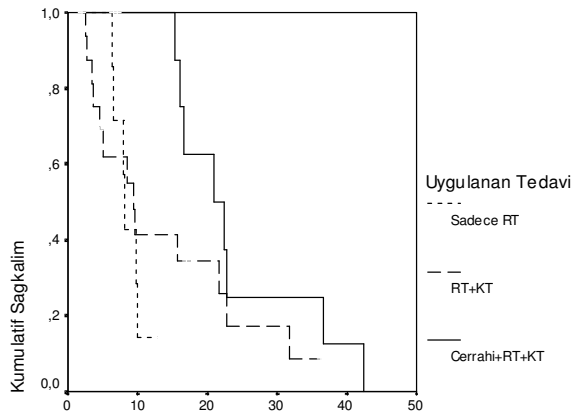
Primer küratif cerrahi sonrası postoperatif adjuvant RT+KT uygulanarak tam remisyonda izlenen 11 hastanın 1'inde (%9) lokal nüks, 2'sinde (%18) peritonitis karsinomatoza ve 5'inde (%45)

Tablo 2. Hastaların nüks durumu

Gruplar	Hasta Sayısı	% (Tüm grup içinde)
-Cerrahi+RT+KT (n=11)		
Karaciğer metastazı	5	45
Peritonitis karsinomatoza	2	18
Lokal nüks	1	9
-RT±KT (n=23)		
Karaciğer metastazı	6	26
Peritonitis karsinomatoza	5	22
Akciğer metastazı	1	4

karaciğer metastazı tespit edilmiştir. İnoperabilite nedeniyle RT±KT uygulanarak takibe alınan 23 hastanın tedaviye cevabı sırasıyla 4 hastada (%17) stabil hastalık, 15 hastada (%65) kısmi yanıt, 2 hastada (%9) tam yanıt ve 2 hastada (%9) lokal progresif hastalık olarak tespit edilmiştir. Takip sırasında 6 hastada (%26) karaciğer metastazı, 5 hastada (%22) peritonitis karsinomatoza ve 1 hastada (%4) akciğer metastazı tespit edilmiştir (Tablo 2). Anreze tabl kabul edilerek RT+KT uygulanan 3 hastanın 2'sinde kısmi yanıt elde edilerek tedavi sonrası 3. ve 6. aylarda, birinde ise tam yanıt elde edilerek 11.ayda operasyon yapılmıştır. Tam yanıt elde edilerek opere edilen hastada intraoperatif olarak peritoneal implantlar tespit edilmiştir. Kısmi yanıt sonrası opere edilen 1 hasta halen yaşamakta iken diğeri postoperatif 8.ayda peritonitis karsinomatoza nedeniyle kaybedilmiştir.

Postoperatif adjuvant RT+KT ile izlenen hastaların ortalama hastalısız sağkalım süresi 18.45 ay (SS: 3.63 ay, %95 GA: 11.34-25.6 ay) olup 12, 24 ve 36 aylık hastalısız sağkalım oranları sırasıyla %64, %12 ve %0'dır. Bu grubun ortalama genel sağkalım süresi 23.27 ay (SS:4.02 ay, %95 GA: 15.40-31.14 ay) olup 12, 24 ve 36 aylık genel sağkalım oranları sırasıyla %90, %25 ve %12'dir. İnoperabilite nedeniyle RT+KT uygulaması ile izlenen hastaların ortalama genel sağkalım süreleri 14.01 ay (SS:2.94, %95 GA:8.25-19.78 ay) olup 12, 24 ve 36 aylık genel sağkalım oranları sırasıyla %41, %17 ve %8'dir. Sadece RT uygulanarak izlenen hastaların ortalama genel sağkalım süresi 8.82 ay (SS:0.82, %95 GA:7.22-10.42 ay) olup 12, 24 ve 36 aylık sağkalım oranları sırasıyla %14, %0 ve %0'dır. Laparotomide karaciğer metastazı tespit



Şekil 1. Uygulanan tedaviye göre sağkalım

edilerek inoperabl gruba dahil edilen 2 hastanın sağkalım süreleri 2.68 ve 8.57 aydır. Postoperatif adjuvant RT+KT uygulanan grup, RT+KT ile sadece RT uygulanan grupların genel sağkalım süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.0454$) (Şekil 1).

RT uygulanan pankreas kanserli hastalarda önemli olabilecek prognostik faktörler olarak cinsiyet, yaş (50 yaş altı ile 50 yaş ve üzeri), uygulanan tedavi, CA 19.9 seviyesi, evre (I-II-III ve IV), histolojik greyd (iyi, orta ve kötü diferansiye) ve tümör boyutu incelenmiştir. Tek değişkenli analizde; uygulanan tedavi, evre ve CA 19.9 istatistiksel olarak anlamlı prognostik faktör bulunmuştur. Uygulanan tedaviye göre grupların ortalama genel sağkalım süreleri, 12, 24 ve 36 aylık sağkalım oranları yukarıda belirtilmiştir. Evre I ve II'de birer operabl hasta bulunması nedeniyle analiz sırasında evre III hastalarla birlikte ele alınmıştır. Evre I-II-III hastalarda 2 yıllık sağkalım oranı %33 iken evre IV hastalarda bu oran %7 bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ($p=0.0114$). CA 19.9 ölçümlerinin yapıldığı laboratuvarında kullanılan normal aralık 0-33 u/ml'dir. Çalışmamızda 66 u/ml altı değerler normal aralıkta, 66 u/ml ve üzeri değerler yüksek CA 19.9 seviyesi olarak alınarak analize tabi tutulmuşlardır. Buna göre normal CA 19.9 seviyesi aralığında bulunan olgularda 2 yıllık sağkalım oranı %37 iken, 66 u/ml ve üzeri değere sahip olgularda %6 bulunmuştur. İki grup arasındaki sağkalım

farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.0224$). Tüm hastaların tümör boyutu ortalaması 4.89 cm'dir. 2 yıllık sağkalım oranları incelendiğinde tümör boyutu 5 cm'nin altında olanlardaki %25'e karşılık 5 cm. ve üzeri boyutta tümöre sahip hastalarda bu oran %8'dir, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Cinsiyet, yaş grupları ve histolojik greyd açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. Prognostik faktörlere göre hastaların sağkalım oranları Tablo 3'te, tek ve çok değişkenli analiz sonuçları Tablo 4'te gösterilmiştir. Sağkalım farkı tespit edilen, uygulanan tedavi ve CA 19.9 seviyesi değişkenlerine ait grafikler Şekil 1 ve 2'de gösterilmektedir. Çok değişkenli analizde aynı prognostik faktörler incelenmiş ve sadece evre istatistiksel olarak anlamlılığa yakın faktör olarak tespit edilmiştir ($p=0.0819$).

İnoperabilite nedeniyle RT+KT uygulanan hastalarda aynı prognostik faktörler incelendiğinde (Tablo 5) evre I-III ve IV hastalar ve tümör boyutu 5 cm altı ile 5 cm ve üzeri tümör boyutuna sahip hastalar arasındaki sağkalım farkları istatistiksel an-

Tablo 3. Tüm hastalarda klinikopatolojik parametrelere göre sağkalım

Özellik	Ortalama Sağkalım±SS	12, 24 ve 36 aylık sağkalım oranları	P Değeri
-Cinsiyet			
Erkek	16.51±2.26	57,16,10	0.8538
Kadın	14.67±5.53	31,15,15	
-Yaş			
50'nin altı	16.60±3.70	43,14,0	0.9181
50 ve üzeri	16.17±2.73	49,17,8	
-Uygulanan tedavi			
Cerrahi+RT+KT	23.27±4.02	90,25,12	0.0454*
RT+KT	14.01±2.94	41,17,8	
Sadece RT	8.82±0.82	14,0,0	
-CA 19.9 seviyesi			
Normal	24.44±4.85	75,37,18	0.0224*
Yüksek	12.61±1.89	41,6,0	
-Evre			
I-II-III	24.79±3.96	88,33,22	0.0114*
IV	12.15±2.19	33,7,0	
-Histolojik Greyd			
İyi	24.13±6.28	75,25,0	0.5476
Orta	14.98±2.21	62,0,0	
Kötü	15.54±4.55	31,21,0	
-Tümör Boyutu			
5 cm altı	20.15±3.82	60,25,0	0.1148
5 cm ve üzeri	12.62±2.43	44,8,0	

SS-Standart Sapma, RT-Radyoterapi, KT-Kemoterapi

Tablo 4. Tüm hastalarda prognostik faktörler

Tek Değişkenli Analiz		Genel Sağkalım	
Değişken	Kategori	HR (%95 GA)	p
Cinsiyet	kadın ile erkek	0.91 (0.36-2.32)	0.8538
Yaş	<50 ile ≥50 yıl	0.95 (0.39-2.30)	0.9181
Uygulanan tedavi	C+RT+KT ile RT±KT	0.42 (0.16-1.07)	0.0492*
CA 19.9 seviyesi	N ile yüksek	0.32 (0.12-0.89)	0.0291*
Evre	I-II-III ile IV	0.32 (0.13-0.80)	0.0151*
Histolojik greyd	iyi-orta ile kötü	0.66 (0.29-1.51)	0.3344
Tümör boyutu	<5 cm ile ≥5 cm	0.52 (0.23-1.18)	0.1203

Çok Değişkenli Analiz		Genel Sağkalım	
Değişken	Kategori	HR (%95 GA)	p
Cinsiyet	kadın ile erkek	1.09 (0.40-2.96)	0.8576
Yaş	<50 ile ≥50 yıl	1.60 (0.42-6.07)	0.4832
Uygulanan tedavi	C+RT+KT ile RT±KT	0.90 (0.24-3.32)	0.8771
CA 19.9 seviyesi	N ile yüksek	0.52 (0.13-2.07)	0.3547
Evre	I-II-III ile IV	0.29 (0.06-1.28)	0.0819
Histolojik greyd	iyi-orta ile kötü	0.86 (0.34-2.18)	0.7656
Tümör boyutu	<5 cm ile ≥5 cm	1.09 (0.32-3.67)	0.8832

HR-hazard oranı (hazard ratio), GA- güven aralığı, N- normal, C-Cerrahi, *-istatistiksel olarak anlamlı

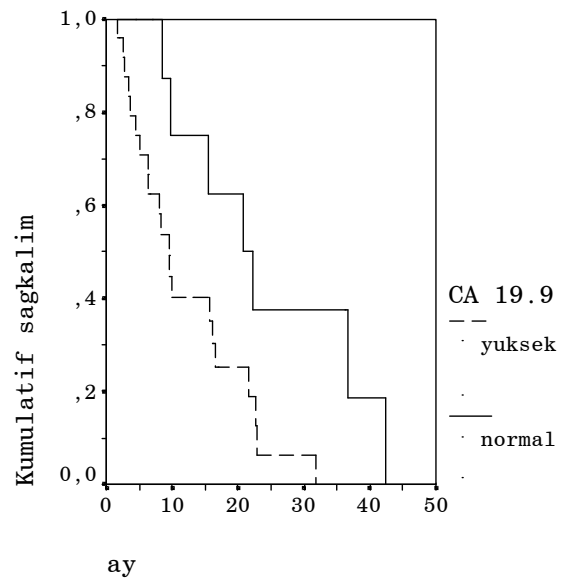
lamlılığa yakın bulunmuştur (sırasıyla p=0.0735 ve 0.0885). Tek ve çok değişkenli analizler sonucunda incelenen parametrelerden hiçbirisi bu grup hastalarda sağkalım üzerinde etkili anlamlı prognostik faktör olarak bulunmamıştır (Tablo 6).

Postoperatif adjuvant RT+KT uygulanan 11 hastanın 8'inde (%73) lokal nüks veya uzak metastaz tespit edildiği daha önceden belirtilmişti. Bu gruptaki ortalama hastaliksız sağkalım süresi 19.52 ay (SS:3.16, %95 GA:13.32-25.72) ve 12, 24 ve 36 aylık hastaliksız sağkalım oranı %87, %25 ve %0 olarak tespit edilmiştir.

Tüm olguların korelasyon analizleri yapıldığında hastanın evresi ile uygulanan tedavi, CA 19.9 seviyesi ve tümör boyutu arasında orta derecede, CA 19.9 seviyesi ile greyd ve uygulanan tedavi arasında orta derecede bağlantı tespit edilmiştir (Şekil 2). Korelasyon tespit edilen değişkenlere ait istatistiksel sonuçlar Tablo 7'te gösterilmektedir.

Tartışma

Pankreas kanserlerinde ana tedavi yöntemi cerrahi olmasına rağmen olguların büyük çoğunluğu tanı anında inoperablardır. Cerrahi rezeksiyon uygulanabilen az sayıda hastaların büyük çoğunluğunda da lokal nüks gelişmektedir. Günümüzde pankreas kanseri tedavisinde pre- veya postoperatif



Şekil 2. CA 19.9 seviyesine göre sağkalım

adjuvant veya primer RT halen güncelliğini korumakla birlikte hangi evrede olursa olsun en habis tümörlerden biri olan pankreas kanserinin tedavisi zorluklar arz etmektedir.

Pankreas kanseri doğal gidişatı ve tedavi başarısızlık noktaları açısından irdelenerek optimum tedaviye ulaşma çabasıyla klinik çalışmalar halen devam etmektedir. Pankreas kanseri ilk önce böl-

Tablo 5. RT+KT grubunda klinikopatolojik parametrelere göre sağkalım

Özellik	Ortalama Sağkalım±SS	12, 24 ve 36 aylık sağkalım oranları	P Değeri
-Cinsiyet			
Erkek	15.76±3.71	47,25,12	0.4806
Kadın	9.96±4.49	25,0,0	
-Yaş			
50'nin altı	14.89±8.62	33,33,0	0.9312
50 ve üzeri	13.67±3.21	43,23,11	
-CA19.9 seviyesi			
Normal	22.38±9.77	50,50,50	0.1736
Yüksek	12.14±2.87	30,10,0	
-Evre			
I-II-III	25.51±7.0	66,33,33	0.0735
IV	10.62±2.35	35,0,0	
-Histolojik Grad			
İyi	15.70±0	100,0,0	0.9741
Orta	9.50±0.03	0,0,0	
Kötü	14.61±5.67	33,33,16	
-Tümör Boyutu			
5 cm altı	20.65±6.76	50,25,25	0.0885
5 cm ve üzeri	10.62±2.54	36,0,0	

SS-Standart Sapma, RT-Radyoterapi, KT-Kemoterapi

gesel lenf nodlarını tutar. Görüntüleme yöntemleriyle gösterilemeyen subklinik karaciğer metastazları tanı anında hastaların büyük çoğunluğunda mevcuttur. Hastalık yaygınlığı rezektabl, lokal ileri ve metastatik şeklinde kabaca sınıflandırılırsa olguların büyük bir çoğunluğu tanı anında inoperabl durumdadır veya metastatik hastalığa sahiptir.

Lokalize, non-metastatik pankreas başı adenokarsinoması nedeniyle cerrahi rezeksiyon uygulanabilen en şanslı hasta grubunda bile sağkalım oranı %12 ve medyan sağkalım süresi 13-20 aydır.⁹ Primer küratif pankreatikoduodenektomi sonrası hastalık rekürrensi sık görülmektedir. Sadece cerrahi uygulanan hastaların %86'sında lokal nüks gelişmektedir.⁹

Pankreas kanseri RTsinde amaç, lokal-bölgesel kontrolü sağlamak, bu sayede çok düşük olan sağkalımı düzeltmektir. Pankreas bezi; peripankreatik, çölyak, periaortik ve süperior mezenterik lenf nodlarına derne olur.¹⁰ Bu geniş lenfatik ağ ve tümörün kendisi veya rezeke edilmişse yatağı lokal-bölgesel nüksler açısından riskli bölge olarak RT sahasını oluşturur. Ancak aynı zamanda pankreas ve bölgesel lenfatiklerin anatomik yerleşimleri nedeniyle böbrek, karaciğer, ince ve kalın barsaklarla da yakın komşulukları vardır. Pankreasın lokalizasyonu ve çevresindeki normal dokuların düşük radyasyon toleransları geniş hacim ile tümör öldürücü dozların verilmesine engel olmaktadır.

Postoperatif adjuvant RT rezektabl hastaların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Postoperatif eksternal RT uygulaması ile lokal kontrol ve sağkalımın, tek başına cerrahi tedaviye

Tablo 6. RT+KT uygulanan hastalarda prognostik faktörler

Tek Değişkenli Analiz		Genel Sağkalım	
Değişken	Kategori	HR (%95 GA)	p
Cinsiyet	kadın ile erkek	0.64 (0.19-2.17)	0.8538
Yaş	<50 ile ≥50 yıl	0.94 (0.25-3.52)	0.9312
CA 19.9 seviyesi	N ile yüksek	0.26 (0.03-2.06)	0.2035
Evre	I-II-III ile IV	0.17 (0.02-1.44)	0.1057
Histolojik greyd	iyi-orta ile kötü	1.26 (0.32-4.96)	0.7379
Tümör boyutu	<5 cm ile ≥5 cm	0.28 (0.06-1.32)	0.1084
Çok Değişkenli Analiz		Genel Sağkalım	
Değişken	Kategori	HR (%95 GA)	p
Cinsiyet	kadın ile erkek	0.87 (0.20-3.79)	0.8554
Yaş	<50 ile ≥50 yıl	3.98 (0.44-34.58)	0.2152
CA 19.9 seviyesi	N ile yüksek	1.78 (0.08-38.52)	0.7113
Evre	I-II-III ile IV	0.22 (0.01-4.94)	0.3462
Histolojik greyd	iyi-orta ile kötü	0.90 (0.19-4.12)	0.8946
Tümör boyutu	<5 cm ile ≥5 cm	0.21 (0.01-2.60)	0.2281

HR-hazard oranı (hazard ratio), GA- güven aralığı, N- normal

Tablo 7. Tüm hastaların korelasyon analiz sonuçları

Değişkenler	Spearman Rho	P Değeri
Evre-uygulanan tedavi	0.673**	<0.0001
Evre-CA 19.9 seviyesi	0.469**	0.005
Evre-tümör boyutu	0.459**	0.006
CA 19.9-greйд	0.340*	0.046
Ca 19.9-uygulanan tedavi	0.381*	0.026

* 0.05 seviyesinde belirgin korelasyonu göstermektedir.(iki yönlü)

**0.01 seviyesinde belirgin korelasyonu göstermektedir.(iki yönlü)

kıyasla daha iyi olduğunu gösteren retrospektif değerlendirmeler mevcuttur.¹¹ Lokal ileri anrezektabl tümörlerde ise KT ile beraber yine RTnin etkinliği vardır.^{2,12} Lokal ileri evre, anrezektabl, non-metastatik pankreas adenokarsinomlarında kemoRT günümüzde kabul gören standart tedavi olmuştur.^{3,13} İlâveten intraoperatif uygulamalar ve radyoaktif implantasyonların etkinliğinden de bahseden çalışmalar mevcuttur.^{14,15} Rekürren ya da metastatik pankreas tümörlerinde ise RTnin yeri palyasyon sağlamaya yöneliktir.

Çalışmamız sonucunda elde edilen sağkalım süre ve oranları literatürle uyumludur. Çalışmanın analizlerindeki en önemli husus hastanın evresidir ve farklı medikal nedenler dışında operabiliteyi belirleyen en önemli faktördür. Primer tedavi modalitesi olan cerrahi girişimin kararı verilirken en önemli husus tümörün yaygınlığıdır. Prognostik faktör analizlerinin hasta sayısı azlığı nedeniyle sağlıklı olmayacağı düşünülse de sonuçların literatürle uyumlu olması nedeniyle verilerin belirtilmesinde sakınca görülmemiştir. Çalışmamızda dikkat çekici önemli bir nokta da son yıllarda tedavi cevabını takip açısından prediktif önemini değerlendirmesi ile güncel olan CA 19.9 seviyesi ile tümörün evresi ve uygulanan tedavi modalitesi dolayısıyla operabilite durumu arasındaki korelasyondur. Tanı anındaki CA 19.9 seviyesinin lokal hastalık yaygınlığı ve genel sağkalım ile tedavi cevabı açısından prognoz tayininde prediktif değeri olduğu gösterilmiştir.^{16,17} Çalışmamız sonucunda tanı anında serum CA 19.9 seviyesi 66 u/ml'nin üzerinde olan hastaların genel sağkalımlarının bu eşik değerin altında değere sahip olanlara kıyasla

istatistiksel anlamlı daha az olduğu bulunmuştur. Prognoz tayini ve tedavi cevabını değerlendirme, ayrıca hasta takibinde CA 19.9 ölçümlerinin kullanılması gerektiği düşünülmektedir.

Önümüzdeki yıllarda RTdeki yeni teknolojinin getirdiği gelişmeler ve yeni kemoterapötik ajanların desteği ile pankreas tümörlerinde daha uzun sağkalım oranları sağlanabilir.

Teşekkür

İngilizce yönünden değerlendiren Sn. Deren ÜNSAL ve istatistik analizleri onaylayan Öğr.Gör.Dr. Nur AKSA-KAL'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Nishimura Y, Hosotani R, Shibamoto Y, et al. External and intraoperative radiotherapy for resectable and unresectable pancreatic cancer; Analysis of survival rates and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(1):39-49.
2. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: A randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate radiation (4000 rads+5-fluorouracil) and high dose radiation+5-fluorouracil. *Cancer* 1981; 48(8):1705-10.
3. Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: Comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80(10):751-5.
4. Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: Postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience. *Ann Surgery* 1997; 225(5):621-36.
5. Reber HA, Gloor B. Radical pancreatectomy. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7(1):157-63.
6. Dobelbower RR, Merrick HW, Khuder S, Battle JA, Herron LM, Pawlicki T. Adjuvant radiation therapy for pancreatic cancer: a 15-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(1):31-7.
7. Bosset JF, Pavy JJ, Gillet M, Manton G, Pellissier E, Schraub S. Conventional external irradiation alone as adjuvant treatment in resectable pancreatic cancer: Results of a prospective study. *Radiother Oncol* 1992; 24(3):191-4.
8. American Joint Committee on Cancer. Exocrine pancreas. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. Chicago: Springer; 2002. p.179-88.
9. Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, et al. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1997; 15(3):928-35.
10. Evans DB, Abbruzzese JL, Willett CG. Cancer of the pancreas. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds.

- Cancer Principles and Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.1126-61.
11. Manabe T, Baba N, Nonoka A, et al. Combined treatment using radiotherapy for carcinoma of the pancreas involving the adjacent vessels. *Int Surg* 1988; 73(3):153-6.
 12. Whittington R, Solin L, Mohiuddin M, et al. Multimodality therapy of localized unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 1984; 54(9):1991-8.
 13. Martin JL, Harvey HA, Lipton A, Martin R.. Combined chemoradiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 1999; 22(3):309-14.
 14. Tepper JE, Noyes D, Krall JM, et al. Intraoperative radiation therapy of pancreatic carcinoma: A report of RTOG-8505. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(5):1145-9.
 15. Reni M, Panucci MG, Ferreri AJ, et al. Effect on local control and survival of electron beam intraoperative irradiation of resectable pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50 (3):651-8.
 16. Ikeda M, Okada S, Tokuyue K, Ueno H, Okusaka T. Prognostic factors in patients with locally advanced pancreatic carcinoma receiving chemoradiotherapy. *Cancer* 2001; 91(3):490-5.
 17. Micke O, Bruns F, Kurowski R, et l. Predictive value of Carbohydrate Antigen 19.9 in pancreatic cancer treated with radiochemotherapy. *Int J Radiat oncol Biol Phys* 2003; 57(1):90-7.