TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI

ONKOLOJİDE GÜNCEL YAKLAŞIM TOPLANTILARI

Pankreas Kanseri

16 ŞUBAT 2011

TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI 1977

İÇİNDEKİLER

Pankreas Kanserinde Radyoloji 3
Prof. Dr. İsmail Mihmanlı
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

Pankreas Karsinomu Patolojisi 5
Prof. Dr. Gülen Bülbül Doğusoy
İstanbul Bilim Üniversitesi Patoloji A. D.

Pankreas Kanserinde Cerrahi Tedavi 10
Prof. Dr. Orhan Bilge
İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Pankreas Kanserinde Sistemik Tedavi: Postoperatif (Adjuvan) Tedavide Kemoterapi 16
Prof. Dr. Mert Başaran
İ. Ü. Onkoloji Enstitüsü
Neolife Tıp Merkezi

Pankreas Kanserinde Radyoterapi 22
Prof. Dr. Esra Kaytan Sağlam
İ. Ü. Onkoloji Enstitüsü
Neolife Tıp Merkezi

Koordinatör : Prof. Dr. Metin Ertem

Bilimsel Kurul :
- Prof. Dr. Ufuk Abacıoğlu
- Prof. Dr. Mert Başaran
- Prof. Dr. Sevil Bavbek
- Prof. Dr. Sabri Ergüney
- Prof. Dr. Nil Molinas
- Prof. Dr. Ahmet Öber
- Prof. Dr. Esra Sağlam
- Prof. Dr. Sedat Turkan
- Prof. Dr. Serdar Turhal
- Prof. Dr. Ömer Uzel

Pankreas Kanserinde Radyoloji

Prof. Dr.
İsmail Mihmanlı

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Erken ve doğru tanı koyabilmek ve rezektabilite/operabilite yi belirlemek açısından radyolojik tanı yöntemlerine gereksinim duyulur. Bu yöntemler; ultrason (endoskopik, renkli Doppler dahil), bilgisayarlı tomografi (BT) (anjiyografi ve kolanjiyografi özlellikleriyle birlikte), MR (manyetik rezonans görüntüleme) (anjiyografi ve kolanjiyografi özlellikleriyle birlikte) dir. Konvansiyonel/dijital subtraksiyon anjiyografi, geçmişte hipervasküler tümörleri (ör: insülinoma)

tanımak veya damar invazyonunu belirlemek için kullanılmıştır, diğer noninvazif yöntemlerdeki teknolojik gelişmeler nedeni ile günümüzde kullanımı sınırlıdır.

Ultrasonografi; sarılık ve epigastik ağrının etyolojik araştırmasında ilk başvurulan yöntemdir. Radyasyon içermemesi, ucuz ve kolaylıkla ulaşılabilen bir yöntem olması, kist/solid ayrımındaki belirgin üstünlüğü ve damar invazyonu tespitindeki yararlılığı avantajlarıdır. Özellikle biliyer sistemi dilate ancak BT ve MR da kitle tespit edilemeyen olgularda endoskopik ultrason kullanılmalıdır. Abdominal ultrasonda barsak gazının görüntü kalitesini bozması, endoskopik ultrasonda ise görüntü alanının sınırlılığı ve incelemeyi yapan hekimin bilgisine direkt bağımlı olması dezavantajlarıdır.

Bilgisayarlı tomografi; pankreas kanseri şüphesi varlığında çekinmeden yapılması gereken yöntemdir. Lokal/genel evrelemede (özellikle damar invazyonunda) mükemmel bir yöntemdir. Radyasyon içermesi, kist/solid ayrımındaki doğruluğun diğer yöntemlere göre düşük olması, küçük tümörlerin (özellikle < 2 cm) tanınmasında güçlük, kontrasta bağlı alerji ve nefropati en bilinen dezavantajlarıdır.

Manyetik rezonans görüntüleme; temelde BT'de tanı güçlüğü olduğunda problemi çözmek için kullanılır. Doku kontrastı ve kist/solid ayrımındaki doğruluğu avantajlarıdır. Pahalı ve zaman alıcı bir yöntem olması, kalp pili veya protezi olan hastalarda uygulama sınırlılığı, akciğer parankimindeki lezyonları tanıyamaması en bilinen dezavantajlarıdır.

Pankreas Karsinomu Patolojisi

Prof. Dr.
Gülen Bülbül Doğusoy

İstanbul Bilim Üniversitesi Patoloji A. D.

Pankreas karsinomu, ırklara ve ülkelere göre sıklık açısından fark göstermekte olup, Afrika-Amerikalılarda en yüksek (10-12/100000) orandadır. Erkek/Kadın oranı: 1.5/1dir. Etyolojide sigara, beslenme (obez, yağlı yeme, az sebze-meyve, az hareket, kahve (?), alkol, kronik pankreatit (10 kat), herediter pankreatit, Diabet (1.5-2 kat), gastrektomi (3-5 kat) yeralmaktadır.

Yerleşim yeri %60-70 pankreas başında, %5-15 gövde, %10-15 kuyruk kısmıdır. Çoğu soliterdir. Nadiren heterotopik pankreas dokusunda da gelişebilir.

Makroskopik Bulgular

Tümör, genellikle sert, sklerotik, belirsiz sınırlı, kesit yüzü sarı-beyaz renklidir, kanama ve nekroz nadirdir. Mikrokistik alanlar bulunabilir. Tümör çapı pankreas başı yerleşimlilerde 1.5-5cm (ortalama: 2.5-3.5cm), gövde ve kuyrukta daha büyüktür. Tümör büyüdükçe, safra ve pankreas kanalını tıkar, kanalın proksimal kısmı dilate olur.

Histopatolojik Bulgular

Pankreas habis tümörlerinin büyük kısmı duktus epitel hücrelerinden kaynak alan Duktal Adenokarsinomdur. Bunlar da genellikle iyi-orta diferansiyedir. Sialo ve sulfomüsin salgılar. Desmoplazi belirgindir. Büyük duktus tipinde geniş gland yapıları, perinöral ve vasküler invazyon pankreas karsinomu için karakteristikdir. Çevre

dokuda duktus obstrüksiyonu, kronik pankreatit, asiner atrofi, adacık agregasyonu, duktus dilatasyonu gözlenir.

İmmunhistokimyasal Bulgular

Henüz pankreas adenokarsinomunu nonneoplastik glandlardan veya diğer müsin yapan Adenokarsinomlar (safra yolu)dan ayıracak bir belirteç yoktur. Pankreas karsinomu pek çok sitokeratin alt tipi (CK7, 8, 18, 19+, CK4 %50) pozitif, CK20 genellikle negatiftir. Oysa Asiner hücreli karsinom, Nöroendokrin tümör CK8,18, bazan CK19 pozitifdir. Gastrointestinal kanserler CK8,18,19, 20 eksprese eder. Pankreas kanseri, müsin alttiplerinden MUC1, 3,4,5AC pozitif, MUC2 negatifdir. Ayrıca, CEA, B72.3, CA125, CA19.9, P53 pozitifken, SMAD4/DPC4 vakaların yarısında kayba uğrar. Bu tümörlerde EGFR, erbB2, TGF a ve b, PDGF a ve b, VEGF, metallothionein, CD44v6 overekspresyonu izlenir. E-cadherin membranöz (Az diferansiye olanlar hariç) ve mesotelin pozitifliği karakteristikdir.

Sitopatolojik Bulgular

Endoskopik Ultrason veya Ultrasonla alınan ince iğne aspirasyonları tanı için %80 sensitivite, duktus fırça sitolojisi ise %50 sensitivite gösterir.

Histolojik Varyantlar

Adenoskuamöz, Kolloid (Müsinöz nonkistik) adenokarsinom, Hepatoid, medüller karsinom, Taşlı yüzük hücreli, İndiferansiye, Osteoklast benzeri dev hücreli ve indiferansiye karsinom Pankreas karsinomunun varyantlarıdır. Variant sayılmayanlar ise Köpüksü gland paternli, berrak hücreli, büyük duktus tipidir. Bunlar da Adenokarsinom alt tipi olup, prognostik önemi yoktur.

Ayırıcı Tanı

Kronik Pankreatit: daha lastiki, daha kumsu görünür, duktuslar geniş, lümenleri taşlı olabilir.

Otoimmun Pankreatit: klinik, makroskopik bulgular karsinoma çok benzer, miroskopik olarak IgG4+ Plazma hücreleri baskın fibroinflamatuvar stroma, obliteratif venülit karakteristikdir.

PanIN: CEA, B72.3, CA125,p53 negatif, SMAD pozitifliği ile ayrılabilir. İntraduktal Müsinöz Kistik Neoplazi (IPMN), Müsinöz kistik neoplazi (MKN): Büyük duktus tipi ile karışabilir. Düzensiz, gerçek kanalla ilişkisiz kistik yapılar bulunur, karsinomdan farklı olarak desmoplazi, over stroması yoktur.

Nöroendokrin Tümörler (NET): skleroz (desmoplazi) yoktur, ince fibrovasküler stroma bulunur. Nükleer özellikler ve organoid patern tipik, mitoz azdır. Chromogranin A, Synaptophysin pozitifdir.

Metastatik Tümörler: Pankreasda nadirdir. Primer tümörler: CK7, CK19, CEA, B72.3 pozitiftir. Metastatiklerde ise, CK20, CDX2, TTF1, Hormon reseptörleri (Üst GİS, safra yolu, safra kesesi, bazı Akciğer, meme karsinomu aynı) SMAD4 pozitifdir.

Yayılım ve Evreleme

Çoğu tanıda yayılmıştır. Pankreas başı yerleşimliler, duodenum, ampulla, kanallar, peripankreatik retroperitoneal yağ dokusuna yayılır. Perinöral invazyon yoluyla lenf nodu metastazı yapar.

Korpus ve kuyruktaki tümörler mide, dalak, sol adrenal, kolon ve peritona, baş yerleşimliler superior mezenterik arter, ana hepatik arter, hepatoduodenal ligament lenfnodları, çölyak trunkus, renal arter hizası paraaortik lenfnodlarına yayılır. Korpus, kuyruk yerleşimliler üst, alt lenfnodları, splenik lenfnodları, akciğer, plevraya yayılım gösterir. Hematogen yolla karaciğer, akciğer, kemikler, adrenal, overlere gidebilir.

TNM Evrelemesi (7. edisyon, 2009)

T-Primer tümör

- Tx Primer tümör bulunamadı
- T0 Primer tümör kanıtı yok
- Tis İn situ karsinom, PanIN-3 dahil
- T1 Pankreasa sınırlı en büyük çapı 2cm
- T2 Pankreasa sınırlı en büyük çapı >2cm
- T3 Pankreas dışına invaziv
- T4 Çölyak aks veya Superior mezenterik artere invaziv

N Bölgesel Lenfnodları (LN)

- Nx Bölgesel LN bulunamadı
- N0 Bölgesel LN metastazı yok
- N1 Bölgesel LN metastazı var

M Uzak metastaz

- M0 Uzak metastaz yok
- M1 Uzak metastaz

Prekürsör Lezyonlar

- PanIN (Duktusda <5mm, IA,B, II,III)
- IPMN
- MKN
- %10 aile hikayesi, A ve B kan grubu
- BRCA2 gen mutasyonu
- Peutz Jeghers Sendromu
- Herediter pankreatit
- Lynch sendromu

Moleküler Patoloji

Gen kaybı: 18q (%90), 17p (%%90), 2p (%60), 9p (%85), %25-50 1 düzine gen kaybı

Tm süpresör genler: CDKN2A (%95), p53 (%75), SMAD4 (%55) inaktive, BRCA2 (%7) inaktivasyonu, geç dönemde, PanIN3 ve karsinomda olur.

Onkogenler: KRAS (12p, %90 nokta mutasyonu), dışkı, kan, pankreas sıvısı, sitolojide saptanabilir ama tanısal değeri bilinmiyor. Erken karsinomda ve PanIN'de oluşur ve gradele artar, telomer kısalması da erken dönem oluşur.

ERBB2 (17q, %70), MSI (%4, wild kras+, BRAF sık mutanttır, medüller histolojide görülür.

PanIN: MUC1+, MUC2-dir.

IPMN: MUC2+, MUC1-, PIK3CA+ dir.

Prognostik-Prediktif Faktörler

- Rezektabilite (R0 en iyi)
- Pankreasa sınırlı, <3cm: daha iyi
- LN metastazı, sayısı: en anlamlı
- Evre, gradeden daha etkili
- Mitoz, atipi anlamlı
- Damar (ana!), perinöral invazyon
- Moleküler: SMAD4 kaybı, mutasyon (metastaz artar), e-cadherin downregülasyonu, dyshadherin upregülasyonu kötü prognoz göstergeleridir.

Kaynaklar:

1. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 2010.

2. Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA. Gastrointestinal and Liver Pathology. 2005

3. Kern SE , Shi C, Hruban RH. The complexity of pancreatic ductal cancers and multidimensional strategies for therapeutic targeting. J Pathol 2011; 223: 295-306

4. Compton CC. Pancreas (Exocrine). Protocol applies to all carcinomas of the exocrine pancreas. CAP Protocols 2005.

Pankreas Kanserinde Cerrahi Tedavi

Prof. Dr.
Orhan Bilge

İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Pankreas görülme sıklığı 10 - 15 /100.000. GIS tm ölümlerinde ise 3. Sırada yer almaktadır. Ortalama sağ kalım süresinin 6 ay olduğu pankreas kanserlerinde, tanı konulduğunda %80 non-rezektabl.

Pankreas kanserinde cerrahi rezeksiyon tek küratif yöntemdir. Rezeksiyon sonrası sağ kalım 18 -36 ay iken, rezeksiyonsuz sağ kalım 4 - 6 ay arasındadır.

Pankreas kanseri cerrahi tedavisinde farklı küratif rezeksiyon yöntemleri mevcuttur. **Bunlar:**

- Pankreatikoduodenektomi
- Distal pankreatektomi
- Total pankreatektomi

+ damar rezeksiyonu + greft +/-

Pankreas kanserinde cerrahi tedavinin kontrendikasyonları ise;

- Karaciğer Metastazı
- Periton Metastazı
- Majör Arter ve Ven Tutulumu
- Hastaya bağlı nedenler

Pankreas kanserinde preoperatif değerlendirme;

Perkutan / EUS Biyopsi

- Rezeksiyon planlanan hastada gerekmez.
- Adenoca dışı tm kuşkusu.
- Cerrahi dışı tedaviler uygulanacaksa yapılmalıdır.

ERCP+ Stent

- Nonrezektabl hasta
- Kolanjit + / uzun preop bekleme
- Ağır sarılık varlığı ?
- Neoadjuvan / palyatif tedavi öncesi

Diagnostik laparoskopi

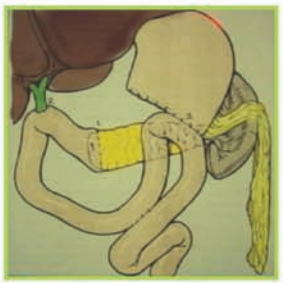
- Operabl olduğu düşünülen olgularda gereksiz laparotomileri önler

distal tm %41	proksimal tm %18

- Rutin kullanımı önerilmektedir!

Pankreatikoduodenektomi



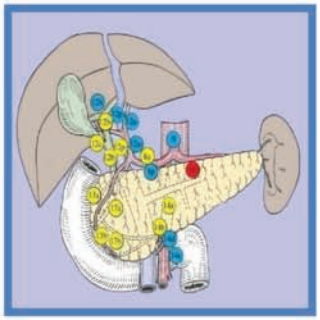


John Hopkins	mort.	morb.
1969-1980	% 24	% 35
1980-1992	% 2.5	% 30
3 yıl sağkalım	**ort. sağkalım**	
1970 % 14	7.5 ay	
1980 % 21	14 ay	
1990 % 36	17.5 ay	
Sperti 1996 (toplanmış veriler)		
rezeksiyon oranı	%20	
mortalite	%9 (%2-20)	
5 yıl sağkalım	%12	

Prognoz üzerine tutulumlar;

- LN tutulumu
- Diferansiyasyon
- Tm çapı
- R0 rezeksiyon
- Sinir tutulumu
- Bilateral portal ven tutulumu

Küratif Rezeksiyon Sonrası



LN (-) 5 Yıl	% 36
LN (+)	%84
Ro Rez.5 yıl	%30
R 1-2 Rez.	% 0
Plexus (-) 5 yıl	%13.9
Plexus(+)	% 6,1
İyi diff. 1 yıl	% 5
Kötü Diff.	% 0

Küratif Rezeksiyon Sonrası

TM çapı(cm) < 2	27 ay
2 - 4	16 ay
4	9 ay
DNA dipl. 5 yıl sağ kalım	%39
DNA aneupl.	% 8

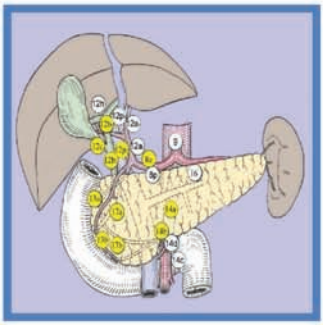
Ne Kadar Geniş Diseksiyon Uygulanmalıdır?

LN invazyonu	% 76
tm < 2.5 cm	% 42
İntrapankreatik sinir invazyonu	% 75-100
Ekstrapankreatik sinir invazyonu	% 65-70
T1 tm	% 19
T2 tm	% 50

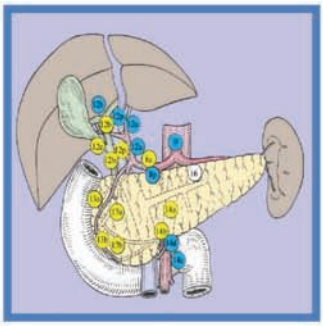
Ne Kadar Diseksi Edilmeli?

Castelfranco Konsensusu, 1998

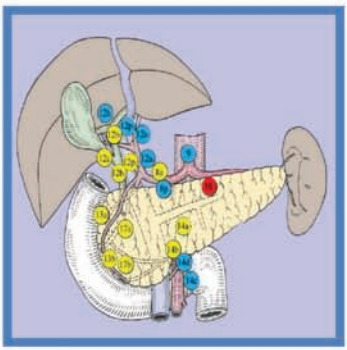
- Standart PD
- Radikal PD
- Genişletilmiş radikal PD



Standart pankreatikoduodenektomi



Radikal pankreatikoduodenektomi



Genişletilmiş Radikal pankreatikoduodenektomi

STANDART PD & GENİŞLETİLMİŞ PD

Operasyon süresi

Mortalite- morbidite
Kan ürünü tx
→ FARK YOK

Yatış süresi

LN sayısı 13 / 19 → FARKLI

Sağkalım → JAPONYA (+) Batı (-)

Çalışmalar prospektif - randomize değil!

PROSPEKTİF- NONRANDOMİZE ÇALIŞMA

Yöntem → rezeksiyon öncesi paraaortik örnekleme yapılır;
(-) ise genişletilmiş PD n:46
(+) ise standart PD n:26

Mortalite →
GENEL % 5.5
genişletilmiş PD % 6.5
standart PD % 3.8

Sağkalım → Anlamlı Fark Yok

MULTİSENTRİK- PROSPEKTİF- RANDOMİZE ÇALIŞMA

Standart PD n: 40
Genişletilmiş PD n: 41

opr. Süresi; transfüzyon; drenaj süresi; postop yatış; mort.-morb. → FARK YOK

LN sayısı 13.3 / 19.8 → ANLAMLI FARK

PANKREATİKODUODENEKTOMİ

- İki grup arasında sürvi farkı yok
- LN (+) hastalarda genişletilmiş opr. sonuçlarının daha iyi olduğu gözlemlendi ?

Prognostik faktörler tm dif.

LN tutulumu tm >2 cm; >4 U kan

Genişletilmiş rezeksiyonlar mutlaka deneyimli merkezlerde yapılmalıdır.
Deneyimli Merkez?

	mortalite	
PD	% 1	JOHN HOPKINS
Drenaj opr.	% 4	POLİKLİNİĞİ

- rezeksiyon sayısı <20/yıl % 7
- rezeksiyon sayısı <5 /yıl % 19
- lokal ileri tm: SMV, SMA, HA tutulumu
- neoadjuvan KT / RT
- tedavi sonrası rezeksiyon : 10 hasta

Agresif tedavi, ardından yeniden değerlendirme!

Sonuç:

- Pankreas kanserinde cerrahi tedavi günümüzde halen geçerli yöntemdir
- Cerrahi yöntemde tartışmalı noktalar mevcuttur
- Prognostik faktörler sağkalım üzerine cerrahi yöntemden daha fazla etkilidir
- Cerrahi tedavi mutlaka referans merkezlerde uygulanmalıdır
- Cerrahi tedavi sonrası elde edilen sağkalım sonuçları doyurucu değildir
- Gelecekte daha etkili veya tümüyle yeni tedavi yöntemlerine gereksinim vardır

Pankreas Kanserinde Sistemik Tedavi:
Postoperatif (Adjuvan) Tedavide Kemoterapi

Prof. Dr.
Mert Başaran

İ. Ü. Onkoloji Enstitüsü

Neolife Tıp Merkezi

Pankreas kanserinin standart tedavisi pankreatikoduodenektomi (Whipple) operasyonudur. Bu operasyon sonrası hastaların yarısından fazlasında ilk 2 yılda hastalığın tekrarladığı görülür. Bu tekrarlamayı önlemek için operasyon sonrası adjuvan kemoterapi ve kemoradyoterapi tedavi imkanları da araştırılmıştır. GITSG'un (Gastrointestinal TumorStudy Group) 1985 yılında yayınlanan 9173 Nolu 43 hastalık randomize çalışmasında, yalnız cerrahi ile ortanca sağkalım 11 ay iken, cerrahiye kemoradyoterapi eklendiğinde bu sürenin, 18 aya çıktığı görüldü. 2 yıllık sağkalım cerrahi kolunda % 18 kemoradyoterapi kolunda ise %43 olmuştur. Hasta sayısının az olması çalışmanın güvenirliliğini azaltmaktadır, ancak öncü çalışma olmuştur.

Daha sonra yayınlanan EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) çalışmasında, 218 hasta yalnız cerrahi veya cerrahi ilebirlikte kemoradyoterapi uygulanmak üzere randomize edilmiştir. Kemoradyoterapi koluna seçilen hastalara radyoterapi süresince 25mg/kg/gün sürekl iperfüzyonla 5-FU verildi. Adjuvan tedavi alan hastalarda medyan sağkalım 17.1 ay iken, yalnız cerrahi uygulananlarda 12.6ay bulundu (p=0.09). Ancak, postoperatif kemoradyoterapi koluna randomize olan hastalar_n %22'si, postoperatif dönemde toparlanamadıkları

için, bu tedaviyi alamadılar. Bu sonuç, her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı çıkmadıysa da, tedavi grubunun istenen sürede ve oranda tedavilerini alamaması nedeniyle kuşkuyla karşılanabilecek bir durumdur.Yine bu çalışmaya periampuller tümörler de katılmıştır.

Prospektif az sayıda olan çalışmalar ve retrospektif seriler değerlendirildiğinde adjuvan kemoterapininaz da olsa bir sağkalım artışı sağladığı düşündürmektedir.

ESPAC-1 (European Study Group of Pancreatic Cancer) çalışlmasında da cerrahi sonrası adjuvan tedavinin yeri araşltırıldı. Bu çalışmada hastalar 4 kola randomize edildi. Bunlar adjuvan kemoradyoterapi, adjuvan kemoterapi (5-FU ile folinik asit), adjuvan kemoradyoterapi ve ardından kemoterapi ile yalnız pankreatikoduodenektomi sonrası izlem olarak ayrıldı. Randomize edilen hastalarda, sağkalımı belirleyen faktörler arasında herhangi bir tedavi şeklinin, kontrol grubuna üstünlüğü gösterilemedi. Buna karşılık, sağkalım üzerine etkili olan faktörler olarak tümörün lokalizasyonu, tümörün gradı, lenf nodu tutulumu ve cerrahi sınırları yer aldı. Tek başına 5-fluorourasil + folinik asit (FUFA) kolunda ortanca sağkalım anlmalı olmayan ancak artış trendi gösteren genel sağkalım farkı gösterdi.

ESPAC 3 çalışması ise adjuvan tedavide FUFA ve gemsitabin karşılaştırıldı. 1088 hastanın randomize katıldığı bu faz III çaloşmada her iki ilaç arasında fark görülmedi.

RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 9704 çalışmasında pankreatikoduodenektomi sonrası adjuvan kemoradyoterapinin etkinliğini artıramasına yönelik tasarlandı. Hastalara cerrahi sonrası dönemde, 5-FU ile yapılan kemoradyoterapi öncesinde ve sonrasında gemsitabin veya 5-FU verildi ve sağkalım farkı araştırıldı. Gemsitabin verilen kolda genel sağkalım 20.5 ay iken kontrol kolunda 16.9 ay ortanca genel sakaılm bulundu (P=0.09). Fark istatiksel anlamlı değildi,ancak gemsitabin lehine bir trend oluştu.

Preoperatif (neo-adjuvan) Tedavide Kemoterapi

Adjuvan kemoterapi uygulanması planlanan hastalarda, postoperatif dönemde yaşanan komplikasyonlar sonucu tedavi istenildiği gibi uygulanamamaktadır. Yine cerrahi sonrası pozitif cerrahi sınır olması, cerrahinin tek başına bu hastalarda yeterli olmadığını düşündürmektedir. Cerrahi öncesi tedavi yaklaşımını sorgulayan randomize çalışma yoktur. M.D Anderson Cancer Center'da yapılan bir araştırmada cerrahi öncesi yapılan kemoradyoterapi, çeşitli komplikasyonlar nedeniyle cerrahi sonrası tedaviyi alamayacak %25'lik bir hasta grubunda tedavi imkanı sağladı. Aynı merkezden başka bir çalışmada da cerrahi öncesi verilen kemoradyoterapi ile ortanca sağkalımın 21 ay olduğu bildirildi. Cerahi öncesi kemoradyoterapi halen standart tedavi yaklaşımı değildr ve halen klinik çalışmaların bir parçası olarak önerilmelidir.

Metastatik Hastalıkta Kemoterapi

Hastalığın özelikle gelişmiş ülkelerde sık görülmesi ve kanser ölümleri içinde ilk 5 sırada yer alması sebebi ile pankreas kanserinde yoğun arştırmalar devam etmektedir. Hemen hemen tüm sitotoksik ve hedefe yönelik mpleküller tedavide denenmiş ve halen kombinasyon seçenekleri de araştırılmaktadır. Ancak çalışma sonuçları henüz yüz güldürücü durumda değildir. Elimide en etkili ajanlar gemsitabin, 5-Fluorourasil ve sisplatindir. Bu ialçalr arasında etkinlik hastalıksız sağkalım ve toksisite profiliyle gemsitabin bir adım önde ve standart tedavi seçeneğidir. Gemsitabin yanına eklenen diğer ilaçlar Tablo 1'de derlendi. Oral 5-Fluorourasil analoğu olan kapesitabin kombinasyonu diğer ajanlara göre sınırda bir yarar sağlayabilmektedir.

Tablo 1. Gemsitabin ve kombinasyonlarını karşılaştırıldığı randomize çalışmalar

	medyan sağkalım ay			
	Hasta sayısı	Sadece Gemsitabin	Gemsitabin + ajan	P değeri
5-FU	322	5.4	6.7	.09
Kapesitabine	533	6.2	7.1	.08
Kapesitabine	319	7.2	8.4	.23
Pemetreksed	565	6.2	6.3	.85
Sisplatin	195	6.0	7.5	.15
Sisplatin	400	8.3	7.2	.38
Oksaliplatin	313	7.1	9.0	.13
Oksaliplatin	832	4.9	5.7	.15
İrinotekan	342	6.6	6.3	.79
İrinotekan	145	6.5	6.4	.97
Exatecan	349	6.2	6.7	.52

Hedefe Yönelik Moleküller

Son yıllarda hücre içi ve hücrelerarası tümör hücrelerinin büyüme ve metastaz geliştirme mekanizmaları tanımlanmaya başlandı. Bu yolakların inhibe edilmesi ile tedaviler geliştirilmektedir. Sinyal iletisi olarak tanımlanan ve sonuçta hücre içi proliferasyonu artıran, apopitozu engelleyen ve anjiogenezi indükleyen proeinlerin yapımı artmaktadır. Bu iletiler hücre yüzeyinde reseptör blokajı, hücre membran altı bölgede tirozin kinaz inhibisyonu ile fosforilasyon engellenerek ya da hücre içi farklı noktalarda sinyal blokajı ile sağlanmaktadır.

Bugün için pankreas kanserinde epitelyal büyüme faktörlerinin (EGF) yoğun eksprese edildiğini biliyoruz. Reseptör düzeyinde blokaj tümör büyümesini durdurabilmektedir. Setuksimab ve erlotinib bu yolakları inhibe eden moleküllerdir. Bevasizumab ise damar epitelyum büyüme faktörlerini (VEGF) bloke etmektedir.

İleri evre pankreas kanserinde gemsitabin ve tedaviye setuksimab eklenmesi ile yapılan faz III randomize çalışma sonuçlarında medyan sağkalım 5,9 ve 6,4 ay bulundu (p=0,14), sağkalım anlamında anlamlı katkı sağlamadı.

Aynı grup hastada gemsitabin tedavisine erlotinib eklenmesi ortanca sağkalımı 5,9 aydan 6,4 aya istatiksel anlamlı olarak uzattı (p=0,025), ancak buradaki genel sağkalım avantajı yaklaşık 15 gündür.

Tedaviye bevasizumabın eklenmesinin değerlendirildiği faz III randomize çalışmada da ortanca sağkalım artışı görülmedi (p=0,78).

Pankreas kanseri tedavisinde diğer bir hedef nokta da k-ras mutasyonu ve anti ras tedavilerdir. Özellikle sigara içen pankreas kanserli hastalarda bu genin mutant varlığı olguların yarısından fazlasında gözlenmektedir. Zarnestra (R115777) adlı molekül H-ras, K-ras ve N-ras transformasyonu olan tümörlerin çoşalmasını inhibe edebilmektedir. 688 hastayı içeren faz III randomize çalışmada zarnestranın gemsitabine eklenmesi genel sağkalım anlamında fayda getirmedi (6,1 vs 6,4 ay). Halen çok sayıda hedefe yönelik molekülün tedavide yeri araştırılmaktadır.

Kaynaklar:

- Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer: Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg 1985; 120, 899-903
- Gastrointestinal Tumor Study Group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Cancer, 1987;59: 2006.
- Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T et al. Adjuvant radiotherapy and 5-FU after curative resection for the cancer of the pancreas and peri-ampullary region. Phase III trial of the EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. Ann Surg 1999; 230: 776.

- Whitington R, Bryer MP, et al. Adjuvant therapy of resected adenocarcinoma of the pancreas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21: 1137.
- Spitz FR, Abbruzzese JI et al. Preoperative and potoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. J Clin Oncol 1997; 15: 928.
- Davis BJ, Raben A et al. Acute toxicity and efficacy of postoperative combined modality therapy for adenocarcinoma of the pancreas. Proceedings of the 38th annual ASTRO meeting 1996 : 2039
- JAMA. 2010 Sep 8;304(10):1073-81 ESPAC 3
- Van Cutsem E et al. Proc Am Soc Clin Oncol 21:517, 2002
- Halm et al. Brit J Cancer 82: 1013-1016, 2000
- Saad et al. Proc ASCO 20:432a, 2001

Pankreas Kanserinde Radyoterapi

Prof. Dr.
Esra Kaytan Sağlam

İ. Ü. Onkoloji Enstitüsü

Neolife Tıp Merkezi

Pankreas kanserinde Radyoterapi (RT) cerrahi sonrasında (adjuvan), cerrahi öncesi (neoadjuvan), inoperabıl hastalıkta küratif amaçlı veya palyatif RT şeklinde kullanılabilir.

Oldukça agresif seyirli olan pankreas karsinomunda cerrahi sonrasında %50-%86 oranlarında lokal yineleme olabilmektedir. Bu nedenle cerrahi yeterli bir tedavi olmamakta ve adjuvan tedavilere ihtiyaç görülmektedir. Gastrointestinal tümör çalışma grubunun çalışmalarından itibaren uygulanan adjuvan RT 20 Gy uygulama sonrasında 2 hafta ara ve 20 Gy daha RT şeklinde olmuştur. Takip eden çalışmalarda da radyobiyolojik olarak uygun olmayan bu doz kullanılmıştır. Buna rağmen gastrointestinal tümör çalışma grubu sonuçlarında 5 yıllık sağkalım %5 vs %19 gibi fark görülmüştür.

2004 yılında yayınlanan Avrupa grubu çalışması (European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC)) pankreas karsinomunda en çok referans gösterilen çalışma olmuştur. Randomize olmayan çalışmada, gözlem, kemoradyoterapi, kemoterapi ve kemoradyoterapi ve adjuvan kemoterapi kolları karşılaştırılmıştır. 289 hasta 53 farklı merkezden katılmıştır. Adjuvan uygulanan RT sonuçları olumsuz etkilemekle beraber RT 20 Gy-ara-20 Gy şeklinde uygulanmış, objektif randomizasyon yapılmamış, doktor ve hasta seçimine göre dağılım olmuş, ayrıca hastaların yaklaşık olarak %20 si R1 rezeksiyon sonrasında çalışmaya alınmıştır. Tedavi uyumunun da kötü olduğu çalışmada %30 hasta çalışmayı

terk etmiştir. Bu kadar tartışmalı noktaları olduğu için çalışmanın sonucunun güvenilirliği de tartışmalıdır. ESPAC dahil çalışmaların sonuçları tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1: Adjuvan RT ile ilgili karşılaştırmalı çalışmalar

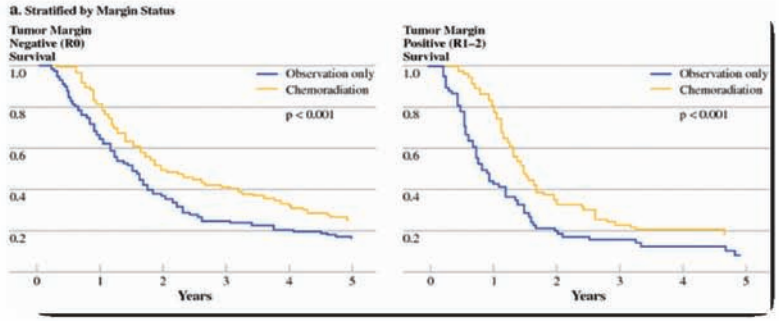
Trial	No. of patients	No. of deaths	Median survival in months (95% CI)	2-Year survival rate (%)	HR (95% CI)	Log-rank χ^2, significance
Chemoradiation (CRT) question:						
GITSG[3]						
No CRT	22	19	10.9 (NA)	15		$P = 0.035$
CRT	21	15	20.0 (NA)	42	0.54 (0.27, 1.05)[4]	(one-sided)
EORTC						
No CRT	57	48	12.6 (10.3, 16.3)	23.20		
CRT	63	44	17.5 (13.3, 23.8)	35.70	0.70 (0.46, 1.06)	2.91, $P = 0.088$
ESPAC1-2 × 2						
No CRT	144	112	17.9 (14.8, 23.6)	41.40		
CRT	145	125	15.9 (13.7, 19.9)	28.50	1.28 (0.99, 1.66)	3.75, $P = 0.053$
ESPAC1-plus						
No CRT	36	29	13.0 (11.5, 15.7)	23.50		
CRT	33	27	12.5 (9.4, 16.6)	24.60	1.08 (0.64, 1.83)	0.09, $P = 0.77$

Bu çalışmalardan sonra 2005 yılında yayınlanan meta analizde 875 hastanın değerlendirmesi yapılmış; adjuvan KT/RT uygulanan ve uygulanmayan hastalarda medyan sağkalım farkı görülmemiştir (15,8 ay vs 15,2 ay, HR: 1.09, p: 0.43).

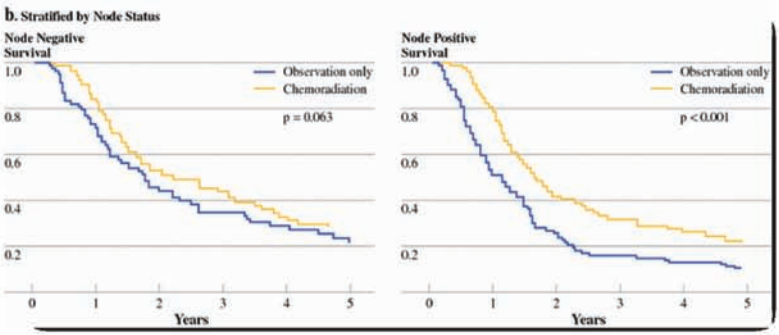
Radyoterapi - Onkoloji grubunun çalışması bu konuda uygun RT dozlarının kullanılmasıyla beraber en değerli çalışmalardan biri olmuştur. Karşılaştırmalı çalışmada; 5FU ve Gemsitabin sonrasında KT ile eş zamanlı 5040 cGy/28 fr RT uygulanmış ve adjuvan KT (5FU ve Gemsitabin) devam edilmiştir. Adjuvan tedavinin daha iyi koşullarda uygulanabilirliğinin vurgulandığı çalışma sonrasında Gemsitabin kolunda sağkalım daha uzun görülmüş, eş zamanlı KT/RT etkinliği gösterilmiştir (medyan sağkalım: 16,9 ay vs 20,6 ay, 3 yıllık sağkalım %21 vs %31, p: 0.04).

2008 yılında yayınlanan seer data analizinde de 1930 hasta değerlendirilmiştir. Lenf nodu tutulumu olmayan T1-T3 evre hastalarda adjuvan RT incelenmesinde; RT alan hastalarda 20 ay, RT uygulanmayan hastalarda 15 ay medyan sağkalım bulunmuş, adjuvan RT uygulamasının ölüm riskini %28 azalttığı gösterilmiştir.

Yakın zamanda yayınlanan The John Hopkins - Mayo Klinik ortak çalışmasında 1092 cerrahi uygulanan hasta, takip veya RT/KT koluna ayrılarak değerlendirilmiştir (RT: 50 Gy/28fr uygulanmış). Karşılaştırmalı çalışma sonrasında ortalama sağkalım; RT/KT alan kolda 21,1 ay, sadece cerrahi uygulanan kolda 15,5 aydır. 2 ve 5 yıllık sağkalım hızlarında da anlamlı farklılık görülmüştür (%44,7 vs %34,6, P<0.001). Adjuvan tedaviden faydalanacak alt gruplar da ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Yaş, cerrahi sınır, N evresi, T evresi ve grad değişkenleri incelenmiş ve adjuvan tedavi uygulamanın tüm alt gruplarda sağkalım üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir (şekil I-II).



Şekil I: Lenf nod tutulumu olan ve olmayan hastalarda RT/KT uygulamanın sağkalıma etkisi



Şekil II: Cerrahi sınır (+) ve (-) olan hastalarda RT/KT uygulamanın sağkalıma etkisi

Sonuç olarak adjuvan Radyoterapi cerrahiden 4 - 8 hafta sonra, KT (sıklıkla 5FU) ile eş zamanlı olarak uygulanması önerilmektedir. İndüksiyon KT sonrası RT/KT uygulanabilir (RTOG çalışması). Fakat RT mutlaka 3 boyutlu planlama yapılarak ileri teknoloji RT aygıtlarında uygulanmalıdır.

Üç Boyutlu RT planlama ile hangi noktaya ne kadar doz uygulanacağı, bilgisayarlı tomografi altında değerlendirilmeli, özellikle böbrek, karaciğer ve barsakların dozu hesaplanmalıdır. Cerrahi sırasında klipsler ile işaretlenme yapılabilirse daha sonra uygulanacak RT planlaması çok daha kolay olacaktır.

Adjuvan RT de önerilen doz 45-54 Gy/1.8-2 Gy/gün dür.

Yoğunluk ayarlı RT (IMRT) solunum takibi de yapılarak uygulanabilirse RT alanı içindeki normal dokuların dozları daha düşük tutulabilir ve böylece normal organlara zarar vermeden tümör yatağına uygun doz vermek mümkün olabilir.

Rezektabıl evre hastalıklarda cerrahi öncesi neoadjuvan tedaviler ile ilgili karşılaştırmalı, geniş hasta serileri bulunmamaktadır. En önemli serilerden biri MD Anderson kanser merkezinin çalışmasıdır. Cerrahi olabilecek 132 hastaya cerrahi öncesinde neoadjuvan RT/KT uygulanmıştır (5040 cGy/28 fr ve eş zamanlı 5FU). Bu hastalarda herhangi bir dezavantaj gözlenmez iken cerrahi sonrası tedavi gereksinimi %25 azalmıştır. Tedavi ile mikrometastazlar önlenebilmiş ve tedavi yanıtı değerlendirilerek hastalığın davranış şekli ve tedavi cevabı hakkında yeterli bilgi alınabilmiştir. Neoadjuvan tedavi sonrasında en önemli avantaj hastalık evresinde gerileme görülerek sınır negatif cerrahi şansı artmaktadır. Neoadjuvan RT/KT sonrasında cerrahi ile 21 ay sağkalım bildirilmiştir.

Sınırda cerrahi uygulanabilecek hastalarda ise neoadjuvan tedavi konusunda karşılaştırmalı ve fazla hasta sayılı çalışmalar bulunmamakla beraber daha sıklıkla standart tedavi yaklaşımı olarak uygulanmaktadır. Faz II çalışmalar değerlendirildiğinde 5FU ve Gemsitabin ile beraber RT uygulamaları görülmektedir. RT 50 Gy/28 fr verilebildiği gibi daha kısa süreli dozlar da uygulanmıştır (30 Gy/10 fr). Neoadjuvan tedavi sonrasında asıl amaç rezeksiyonu sağlayabilmektir. Hasta sayıları az olmakla beraber çalışmalarda R0 rezeksiyon oranları oldukça yüksek bulunmuştur (tablo 2). Neoadjuvan RT/KT sonrasında cerrahi yapılabilen hastalarda

sağkalım daha iyidir. Çalışmalarda ortalama sağkalım 15 - 30 ay arasında değişmektedir.

Neoadjuvan RT/KT ve cerrahi uygulamaları ancak klinik çalışmalar kapsamında, deneyimli ekiplerce uygulanabilmektedir.

Tablo 2: Neoadjuvan RT/KT sonrasında cerrahi çalışma sonuçları

	n	R0 Resection (%)
5FU + EBRT (50.4 Gy/28)	28	61
5-FU + EBRT (30Gy/10)	35	57
Paclitaxel + EBRT (30Gy/10)	35	57
Gemcitabine + EBRT (30Gy/10)	86	74
Gem/CDDP followed by Gem+ EBRT (30Gy/10)	89	awaited

Lokal ileri ve cerrahi yapılamayacak hastalıkta da RT kullanılabilir. Karşılaştırmalı çalışmalarda RT dozları ve RT ile beraber KT kullanımı karşılaştırılmıştır. RT uygulamasında ara verilerek yapılan 40 Gy etkili bulunmamıştır. RT dozu 50 - 60 Gy olup eş zamanlı kemoterapi ile beraber olan tedavi kolunda ortalama sağkalım 11,4 ay olarak bildirilmiştir.

North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) faz II çalışmasında Gemsitabin ve sisplatinli KT rejimi etkili ve güvenli bulunmuş, fakat beklenen sağkalım avantajını vermemiştir. KT (Gemsitabinli rejim) ve RT/KT karşılaştırmalı çalışmada da 74 hastanın değerlendirilmesi sonucunda sadece Gemsitabin uygulanan kolda ortalama sağkalım 9,2 ay iken RT eklenen kolda ortalama sağkalım 11 ay'a ulaşmıştır (p: 0.03).

Fransız grubun yaptığı karşılaştırmalı faz III çalışma yine lokal ileri hastalıkta RT/KT ve KT değerlendirildiğinde; yüksek doz RT ile beraber (60 Gy) yoğun KT kullanımının (sisplatin ve 5FU) toksisiteyi arttırdığı görülmüştür.

Lokal ileri hastalıkta da bilgisayarlı tomografi eşliğinde planlama yapılarak 3 boyutlu RT 50 Gy olarak önerilmektedir. Primer tümör ve bölgesel lenf nodları RT alanı içine alınmalıdır. Sistemik kemoterapi sonrasında eş zamanlı RT/KT olarak 5FU veya Gemsitabin kullanılabilir. Fakat tüm eş

zamanlı uygulamalarda olduğu gibi yan etki kontrolü önemli olup ancak deneyimli ekiplerce çok iyi takip ve kontrolleri yapılarak tedavi verilmesi mümkün olmaktadır.

Lokal ileri, uzak metastazı olmayan, performans durumu iyi hastalarda RT/KT önemli bir alternatif olarak tüm rehberlerde kabul görmüştür. Gemsitabinli sistemik tedavi sonrasında (4 ay süre geçilmeden) RT tedaviye eklenmelidir. Halen bu tedavi yaklaşımı ile ilgili faz III çalışmalar devam etmektedir (GERCOR-LAP-07-D07-1).

Gelişen RT teknolojisi ile beraber pankreastaki hastalığa lokal müdahale şansı da artmaktadır. Stereotaktik RT (SBRT) uygulamaları ile tek seferde lokal hastalığa yüksek doz RT (25 Gy) uygulamak mümkündür. Sınırlı sayıdaki hasta sonuçlarına göre Cyberknife ile 25 Gy tek fr da RT ve Gemsitabin (ortalama 4 kür) ile lokal ileri metastazı olmayan hastalıkta %81 lokal kontrol sağlanabilmiş ve medyan sağkalım 11,4 ay olarak bulunmuştur. Trilogy ile solunum rehberliğinde yapılan SBRT uygulamasında da tek doz RT ve gemsitabin kullanılarak hastaların %90'ında lokal kontrol (18/20 hasta) sağlanabilmiş ortalama sağkalım 10,1 ay bulunmuştur. Bu konudaki en çok hasta sayılarına sahip Stanford Üniversitesi ve Memorial Sloan Kettering kanser merkezinin ortak çalışmalarında da lokal ileri, medikal inoperabil veya yinelemiş hastalıklı 77 hastada SBRT ve Gemsitabin ile ciddi yan etki görülmez iken 1 yıllık lokal progresyonsuz sağkalım %84 bulunmuştur.

Sonuç olarak gelişen RT teknolojisi ve modern RT aygıtlarının kullanıma geçmesiyle pankreas karsinomunun hem adjuvan tedavisinde hem de lokal ileri metastazı olmayan hasta gruplarının tedavisinde RT lokal kontrol ve sağkalım üzerinde etkili bir tedavi modeli haline gelmiştir.



neolife
tıp merkezi

NİSBETİYE MAHALLESİ YÜCEL SOKAK NO.6
34340, LEVENT / İSTANBUL
Tel: 0212 278 83 41
Faks: 0212 325 11 18

www.kanservakfi.org.tr
www.neolife.com.tr

Lilly katkılarıyla