

## PANKREAS KANSERİ TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİNİN ETKİNLİĞİNİN DOZ İLE İLİŞKİSİ

Bünyamin Kaplan\* ❖ Eray Karahacıoğlu\*\* ❖ Serdar Soyuer\* ❖  
Oğuz G. Yıldız\*\*\* ❖ Okan Orhan\*\*\*

### ÖZET

Çalışmanın amacı, pankreas kanserlerinin tedavisinde, uygulanan radyoterapi dozunun, genel sağkalım oranları üzerine etkisinin incelenmesidir.

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda radyoterapi uygulanan 22'si opere, 6'sı inoperabl 28 pankreas kanseri olgusu dahil edilmiştir. Opere edilen olgulardan sadece üçünde radikal rezeksiyon yapılmış, 19'unda palyatif cerrahi girişim uygulanmıştır. Tüm olgular Co-60 teleterapi cihazıyla, günlük 180-200 cGy'lik dozlarla ve haftada beş gün ışınlanmışlardır. Olgularda, toplam tedavi dozları 2700 ile 5400cGy arasında değişmektedir. Toplam 3600 cGy'in altında radyoterapi uygulanan 12 olgu ve 3600 cGy'in üzerinde uygulanan 16 olgu genel sağkalım oranları açısından karşılaştırılmıştır.

Ortalama takip süresi 9,7 ay, tüm olguların ortalama yaşam süreleri 9,7 ( 2,1 -17,3 ) ay olarak hesaplanmıştır. Üçbin altıyüz cGy'in altında RT uygulanan olguların genel sağkalımları 7,4 (2,1- 9,4) ay olarak hesaplanırken 3600 cGy ve/veya üzerinde RT uygulanan olgularda ortalama genel sağkalım 11,4 (3,2-17,3) ay olarak hesaplanmıştır. Log-Rank analiziyle yapılan karşılaştırmada aralarındaki fark istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulunmuştur (p=0,0003).

Sonuç olarak, pankreas kanserlerinin tedavisinde, radyoterapinin 3600 cGy'in üzerinde uygulanması halinde sağkalım avantajı sağladığı gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Pankreas kanserleri, radyoterapi.

### SUMMARY

#### *The Effect Of Total Radiation Dose On Survival In Pancreatic Cancer*

The aim of this study was to investigate the effect of total radiation doses on survival in pancreatic cancer patients.

This retrospective study was performed at the Erciyes University Department of Radiation Oncology on 28 patients with pancreatic cancer. Of these, 22 were considered operable and six inoperable. Three out of 28 patients were treated by radical resection before radiotherapy, and palliative surgery was performed on 19 patients. All patients were treated with doses of 180-200 cGy/day for five days per week using a Co-60 teletherapy device. Total treatment doses ranged between 2700-5400 cGy. A comparison was made between survival rates for patients receiving more than 3600cGy and those receiving less than 3600cGy.

The median follow-up time was 9.7 months. The overall survival rate for both groups was 9.7 months. The survival rates for patients receiving more than 36 Gy and patients receiving less than 36 Gy were 11.4 months and 7.4 months, respectively, showing a statistically significant difference between the two groups (p=0,0003).

Radiotherapy has been shown to have more effect on overall survival rates when doses higher than 3600cGy are given.

**Key Words:** Pancreatic carcinoma, radiotherapy.

\*Uzm. Dr. Erciyes Üniv. Tıp Fak. Radyasyon Onk. ABD Öğretim Görevlisi, KAYSERİ

\*\*Yrd. Doç. Dr. Erciyes Üniv. Tıp Fak. Radyasyon Onk. ABD Başkanı, KAYSERİ

\*\*\*Ass. Dr. Erciyes Üniv. Tıp Fak. Radyasyon Onk. ABD, KAYSERİ

Pankreas kanserleri en agresif tümörlerdendir. Tanı anında % 50 olguda karaciğer veya peritoneal yayılım vardır. Uzak metastaz saptanmayan hastaların %80' inde ise lokal ileri evre hastalık olup, sadece % 10 olguda tümör pankreas ile sınırlıdır ve radikal rezeksiyona elverişlidir (1). Son 35 yılda insidansı giderek artan ve ABD'de kanserden ölümlerden beşinci sırayı alan pankreas kanserlerinin tedavisinde, çeşitli yöntemler uygulandığı halde, beş yıllık sağkalım oranları pek yüzgüldürücü değildir (2). Peripankreatik nöron ve lenfatik kanalları hızla invaze etmesi sebebiyle kemoterapi, üst abdomene geniş alandan istenen dozlarda radyoterapi uygulamanın zorluğu nedeniyle de radyoterapi etkili olamamaktadır. Bu nedenle cerrahi tedavi modelinin sağkalım üzerindeki etkisi yüksektir.. Pankreas kanserleri önceden inanıldığı gibi aksine radyoterapiye duyarlı tümörlerdir, ancak radyoterapiden (RT) klinik yararlanımı doza bağlı olarak değişmektedir (3).

### GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya, pankreas kanseri tanısı alan ve Aralık 1992 ile Mayıs 1997 tarihleri arasında kliniğimizde RT uygulanan, 22'si opere, altısı inoperabl 28 olgu dahil edilmiştir. Opere olgulardan 3'üne (% 14) radikal rezeksiyon, 19 olguya ise tıkanma sarılığını düzeltmeye yönelik palyatif cerrahi girişim olarak kolesistojunostomi veya hepatikojunostomi uygulanmıştır . Olguların 17'si erkek, 11'i kadın, ortalama yaş 58'dir. Hastaların Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) kriterlerine göre performans durumu, 0-1: 12 olgu (% 43) ve 2-3: 16 olgu (% 57) olarak saptanmıştır. Hastalardan 19' unda (% 68) abdominal ağrı ve/veya sırt ağrısı vardı. Radyoterapiye başlamadan önce altı (% 22) olguda sarılık tespit edilmişti. Olguların 20'sinde (% 70) tümörün yerleşim yeri pankreas başı idi.

Tedavi Yöntemi: Hastalara Co-60 teleterapi cihazıyla, günlük 180-200 cGy'lik fraksiyonlarda, haftada beş gün ve toplam 2700-5400 cGy RT uygulanmıştır. Tedavi ön-arka iki paralel alan-

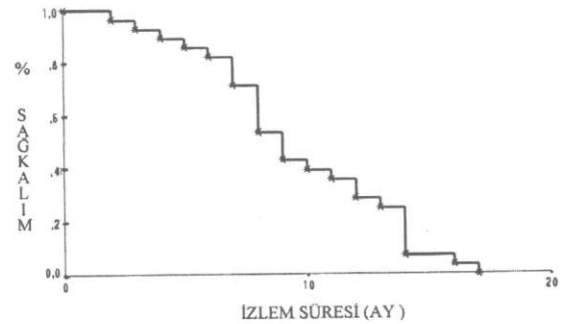
dan verilmiştir. Oniki olguda tolere edememeleri sebebiyle tedavi 3600 cGy'de kesilmiştir. Kalan 16 olguda ise 3600-5400 cGy arası dozlar uygulanmış olup 11 olguda (% 70 ) 4400 cGy'in üzerine çıkılmıştır. Tam rezeksiyon yapılan üç olgudan ikisinde 3600 cGy'nin üzerinde ,bir olguda ise 3600 cGy'nin altında radyoterapi uygulanmıştır. Hiçbir olguda radyoterapiyle eşzamanlı kemoterapi uygulanmamıştır.

Istatistik: Hastaların genel sağkalımı; operabl ise operasyon tarihinden itibaren, operabl değilse, teşhisin konulduğu andan itibaren Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanmıştır. 3600 cGy'in altında doz alan grupla 3600 cGy ve üzerinde doz alan grubun sağkalım eğrileri arasındaki anlamlılık Log-Rank testiyle analiz edilmiştir. Tüm bu istatistik analizleri, SPSS-PC paket programı kullanılarak yapılmıştır.

### SONUÇLAR

Ortalama takip süresi 9,7 ay, tüm olguların ortalama yaşam süreleri 9,7 ( 2,1 -17,3 ) ay olarak hesaplanmıştır (Şekil 1). Radikal rezeksiyon yapı-

Şekil 1: Tüm olguların genel sağkalım eğrisi

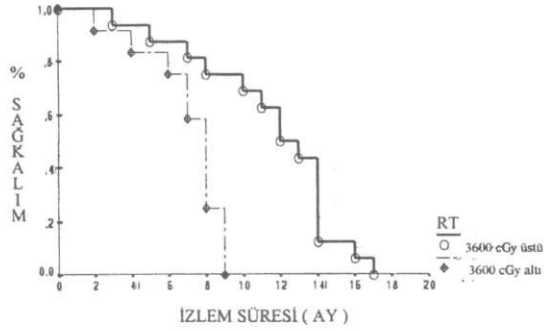


lan olgu sayısı yeterli olmadığından, bu grubun, inoperabl veya palyatif cerrahi uygulanan vakaların sağkalımları ile karşılaştırılması yapılamamıştır.

Üçbin altıyüz cGy'in altında RT uygulanan olguların genel sağkalımları 7,4 (2,1- 9,4) ay olarak hesaplanırken 3600 cGy ve/veya üzerinde RT uygulanan olgularda ortalama genel sağkalım 11,4 (3,2-17,3) ay olarak hesaplanmıştır. Log-Rank analiziyle yapılan karşılaştırmada aralarındaki

fark istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulunmuştur ( $p=0,0003$ )(Şekil 2).

**Şekil 2:** Radyoterapi dozlarına göre genel sağkalım eğrileri ( $p=0,0003$ )



## TARTIŞMA

Pankreas kanserleri, geç semptom vermeleri sebebiyle tanısı oldukça geciken ve bu yüzden de tedavisinde bir hayli geç kalınan bir tümör grubu olup ortalama sağkalım 6.5 ay civarındadır (4,5,6). Hastalık erken evrede yakalanmış ve rezektabl ise 60 aya varan genel sağkalımlar bildirilmektedir (7,8). Bizim çalışmaya aldığımız olgulardan 22'si opere olmuş olmakla beraber, sadece üç olguda (% 13) radikal rezeksiyon uygulanmış ve bu olguların ortalama sağkalım süresi 14,8 ay olarak saptanmıştır. Palyatif cerrahi uygulanan olgularla, inoperabl olguları birlikte ele aldığımızda ortalama sağkalım süresi 5,1 ay bulunmuştur.

Literatürde, küratif cerrahi uygulanan vakalardan, cerrahi sonrası RT uygulanan olgularda ortalama sağkalım 14 ay, kontrolde bırakılarak RT uygulanmayan olgularda ise 10 ay bulunmuştur; fakat üç yıllık sağkalım oranları istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (% 21'e karşın % 19)(3). Non-küratif cerrahi uygulanan vakalardan, postoperatif RT uygulanan olgularda ortalama sağkalım 12 ay iken, RT uygulanmayanlarda 6,5 ay bulunmuştur (3).

Klinik ve radyolojik olarak anrezektabl kabul edilen ve cerrahi uygulanmayan vakalarda cerrahi öncesi kemoradyoterapi uygulaması, tümörün rezektabl hale gelmesini sağlamak suretiyle hastaların genel sağkalımlarını artırmıştır (7,8,9). Lawrence C. ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada (10)

başlangıçta anrezektabl olan on vakanın yedisinde preoperatif kemoradyoterapi ile rezektabilite sınırlarına ulaşılmıştır. Yine aynı çalışmada 31 olgudan sadece 11'i (% 33) potansiyel rezektabl iken, preoperatif kemoradyasyondan sonra bu sayı 17'ye (% 55) çıkmıştır. Başlangıçta anrezektabl olduğu halde, rezektabl hale gelen vakalarda üç yıllık sağkalım % 48 iken, rezeksiyon yapılamayanlarda bu oran % 0 bulunmuştur.

Rezektabilite önemli olmakla beraber uzak metastazın varlığı da sağkalımda oldukça etkilidir. Örneğin; anrezektabl olup uzak metastazı olmayan vakalarda, RT ile ortalama sağkalım 8,5 ay iken, uzak metastaz varlığında bu 3,5 aya inmiştir (3).

Pankreas kanserlerinde lokal-bölgesel kontrolü ve sağkalımı artırmayı amaçlayan çalışmalar devam etmektedir. Primer tümör bölgesinde radyasyon dozunu artırmayı sağlayan radyoaktif implant uygulaması, intraoperatif radyoterapi veya konformal radyoterapi tekniklerinin kullanılması bunlardan bazılarıdır (12,13,14,15). Gastrointestinal Tumor Study Group hiperfraksiyone RT ile ilgili çalışmalar yapmış ancak buradan elde edilen sonuçlar sağkalım avantajı sağlanmadığını ortaya koymuştur(16). Aynı konuda Prott FJ ve arkadaşlarının yaptığı akselere radyoterapi ve kemoterapi çalışması ise, özellikle lokal ileri ve anrezektabl pankreas kanserli olgularda, normal tedavi zamanının yarısı kadar kısa bir sürede uygulanabilmesi yönüyle tavsiye edilmiştir (17).

Bu çalışmada, öncelikli olarak; radyoterapi dozunun genel sağkalım üzerindeki etkisi saptanmaya çalışılmış ve bu amaçla 3600 cGy'in altındaki dozla 3600 cGy ve üzerindeki doz karşılaştırılmıştır. Yüksek doz RT uygulanan olgulardaki genel sağkalımın, düşük doz uygulanan gruba oranla anlamlı derecede iyi olduğu saptanmıştır (11,4 ay'a karşın 7,4 ay). Bu konuyla ilgili olarak Tisdale BA ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hastalar üç gruba ayrılmış; birinci gruba 4000 cGy'den az, ikinci gruba 4000-5000 cGy arası ve üçüncü gruba da 5000-6000 cGy arası doz uygulanmıştır. Ortalama sağkalım 4000 cGy'in altında doz verilenlerde 5,6 ay, 4000-5000 cGy verilenlerde 14,7 ay ve 5000-6000 cGy verilenlerde ise 15,7 ay olarak tespit

edilmiştir (2). Yine Moertel CG ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada hastaları sadece 6000 cGy RT, moderate doz RT (4000 cGy) + 5-fluorouracil (5-FU) ve yüksek doz RT + 5-FU kombinasyonlarına randomize ettikleri çalışmada sadece yüksek doz RT ile median sağkalım 5,5 ay bulunmuştur. 5-FU ile kombine edilen RT'lerde yalnızca RT ile karşılaştırıldığında, kombine tedaviler lehine ol-

dukça anlamlı bir sağkalım farkı elde edilmiştir. 5-FU ile kombine edilen 4000 ve 6000 cGy'lik RT grupları arasında genel sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (10).

Sonuç olarak, pankreas kanserlerinin tedavisinde radikal cerrahi girişim yanında özellikle 4000 cGy'in üzerinde uygulanan RT, sağkalımı olumlu yönde etkilemektedir.

#### KAYNAKLAR

- Howard, T.J.; Pancreatic adenocarcinoma. **Curr Probl Cancer** 20: 281-328; 1996.
- Tisdale, B.A.; Paris, K.J.; Lindberg, R.D. Radiation therapy for pancreatic cancer. **South Med J.** 88: 741-744; 1995.
- Shibamoto, Y.; Manabe, T.; Baba, N. High dose, external beam and intraoperative radiotherapy in the treatment of resectabl and unresectabl pancreatic cancer. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.** 19: 605-611; 1990.
- Gunderson, L.L.; Nagorney, D.M.; Martenson, J.A. External beam plus intraoperative irradiation for gastrointestinal cancers. **World J. Surg.** 19: 191-197; 1995.
- Hermann, R.E.; Cooperman, A.M. Current concepts in cancer: Cancer of the pancreas. **N. Engl. J. Med.** 301: 482-485; 1979.
- Forrest, J.F.; Longmire, W.P. Jr. Carcinoma of the pancreas and periampullary region. **Ann. Surg.** 189: 129-137; 1979.
- Edis, A.J.; Kiernan, P.D.; Taylor, W.R. Attempted curative resection of ductal carcinoma of the pancreas. **Mayo Clin. Proc.** 55: 531-536; 1980.
- Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectabl carcinoma of the pancreas: Comparisons of combined modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. **JNCI** 80: 751-755; 1988.
- Gastrointestinal Tumor Study Group. A multi-institutional comparative trial of radiation therapy alone and in combination with 5-fluorouracil for locally unresectabl pancreatic carcinoma. **Ann. Surg.** 189: 205-208; 1979.
- Moertel, C.G.; Frytak, S.; Hahn, R.G. Therapy of locally unresectabl pancreatic carcinoma: A randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads and 5-fluorouracil), high dose radiation and 5-fluorouracil. **Cancer** 48: 1705-1710; 1981.
- Coia, L.; Hoffman, J.; Scher, R. Preoperative chemoradiation for adenocarcinoma of the pancreas and duodenum. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.** 30: 161-167; 1994.
- Chu, J.C.H.; Solin, L.J.; Hwang, C.C. Three-dimensional dosimetric comparison of radiation therapy treatment planning of the pancreas. **Med. Dosimet.** 17: 199-203; 1993.
- Dobelbower, R.R.; Merrick, H.W.; Ahuja, R. I-125 interstitial implant, precision high dose external beam therapy and 5-fluorouracil for unresectabl adenocarcinoma of the pancreas and extrahepatic biliary tree. **Cancer** 59: 2185-2192; 1986.
- Gunderson, L.L.; Martin, J.; Kvols, K. Intraoperative and external beam irradiation plus 5 fluorouracil for locally advanced pancreatic cancer. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.** 13: 319-329; 1987.
- Shiple, W.V.; Wood, W.C.;Tepper, J.E. Intraoperative electron beam irradiation for patient with unresectabl pancreatic carcinoma. **Ann. Surg.** 200: 289-296; 1984.
- Seydel, H.G.; Stablein, D.M.; Leichman, L.P. Hyperfractionated radiation and chemotherapy for unresectabl localized adenocarcinoma of the pancreas. The GITSG experience. **Cancer** 65: 1478-1482; 1990.
- Prott, F.G.; Schonekaes, K.; Preusser, P. Combined modality treatment with accelerated radiotherapy and chemotherapy in patients with locally advanced inoperable carcinoma of the pancreas: results of a feasibility study. **Br J Cancer** 75: 597-601; 1997.