

PANKREAS KARSİNOMLU OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yener KOÇ¹, Haluk SARGIN¹, Cengiz GEMİCİ², Füsün BÖLÜKBAŞI¹, Mahmut GÜMÜŞ¹, Mustafa TEKÇE¹, Taflan SALEPÇİ¹, Ali YAYLA¹

Pankreas kanserleri günümüzde hala çözülmemiş büyük bir sağlık problemi olmayı sürdürmektedir ve tedavisinde çeşitli protokoller uygulanmaktadır. Bu nedenle pankreas karsinomlu hastalarımızın verilerini değerlendirmeyi amaçladık. 1997-2002 yılları arasında izlenen 24 hasta [Erkek/kadın: 18/6, yaş ortalaması 57,46 (37-75) yıl] retrospektif olarak değerlendirildi. Medyan izlem süresi 12 (3-55) ay idi. Olguların 17'si (%70,8) opere edilmişti. Vakaların patolojik tanıları değerlendirdiğimizde 22'si (%91,7) adenokarsinom, 2'si (%8,3) indifferansiye karsinomdu. Başvuru şikayeti olarak hastaların %70,7'sinde karın ağrısı, %58,3'ünde sarılık, %33,3'ünde kilo kaybı saptandı. Başvuru anında hastaların 9'u (%37,5) evre IV'tü. Hastaların tamamına kemoterapi, 11 hastaya (%45,8) radyoterapi uygulandı. Tedavi sonrası 7 hastada (%29,2) hematolojik toksisite, 5 hastada (%20,8) gastrointestinal toksisite ve 1 hastada (%4,2) konvulziyon görüldü. Medyan sağkalım süresi 13 ay (SE: 13, %95 CI: 0-39) ve 1 yıllık sağkalım oranı %68,7 olarak saptandı. Metastatik olmayan grupta (evre I,II,III) medyan sağkalım süresi 12 ay (SE: 4, %95 CI: 4-20) ve 1 yıllık semptomsuz yaşam %48 olarak saptandı. Metastatik grupta (evre IV) ise medyan sağkalım süresi 11 ay (SE: 4, %95 CI: 3-19) ve 1 yıllık sağkalım ise %33,3 olarak bulundu. Hastanemizde pankreas karsinomu tanısıyla izlenen hastaların verilerinin değerlendirilmesinde ortaya çıkan sonuçlar literatürle uyumlu bulunmuştur.

Anahtar kelimeler : Pankreas kanseri, sağkalım, tedavi

EVALUATION OF PANCREATIC CANCER CASES

Pancreatic cancer is a major health problem, which hasn't been solved yet and different protocols were performed in the treatment. For this reason, we aimed to evaluate data of pancreatic cancer cases. Twenty-four patients [Male/female: 18/6, mean age 57,46 (37-75) years] were evaluated retrospectively, between the years 1997-2002. Median follow-up was 12 (3-55) months. Seventeen (70.8%) of cases were operated. When we have evaluated the pathological diagnosis, 22 (91.7%) were adenocarcinoma and 2 (8.3%) were indifferantiated carcinoma. As complaints at the admission, in 70.7% of cases abdominal pain, in 58.3% of cases jaundice and in 33.3% of cases weight loss were determined. At first admission, 9 (37.5%) of patients were in stage IV. Chemotherapy for all patients and radiotherapy in 11 (45.8%) cases was performed. After the treatment, in 7 cases (29.2%) hematological toxicity, in 5 cases (20.8%) gastrointestinal toxicity and in 1 case (%4,2) convulsion were seen. Overall median survival time was 13 months (SE: 13, %95 CI: 0-39) and 1-year survival rate was 68.7%. In non-metastatic group (stage I,II,III), median survival time was 12 months (SE: 4, %95 CI: 4-20) and 1-year disease-free survival was 48%. In metastatic group (stage IV) median survival time was 11 months (SE: 4, %95 CI: 3-19) and 1-year survival rate was 33.3%. The results that were appeared in the evaluation of patients data, who were followed as pancreatic cancer in our hospital were found harmonious with literature.

Keywords: Pancreatic carcinoma, survival, treatment

Pankreas kanserleri günümüzde hala çözülmemiş büyük bir sağlık problemi olmayı sürdürmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 28000 kişi, Avrupa'da ise 50000 kişi pankreas kanserinden yaşamını yitirmektedir^{1,2}. 2000 yılı içinde ABD'de pankreas kanserinden ölümler hem erkek hem de kadınlar için kansere bağlı ölümlerde 4. sırayı almıştır ve tüm kanserlere bağlı ölümlerin yaklaşık %5'inden sorumludur¹.

Pankreas kanserlerinde tanı konulduğu anda medyan sağkalım süresi 4-8 ay arasındadır. Beş yıllık sağkalım oranı ise %1'den azdır³. Tümörün rezeksiyonu medyan sağkalım süresini 17-20 aya uzatmaktadır. Fakat 5 yıllık sağkalım oranı ise %10'dan azdır³⁻⁵.

Pankreas kanserleri en sık 60-80 yaş arasında görülür, 40 yaşın altında nadiren görülmektedir. Erkek kadın oranı 1,5/1'dir. Kronik pankreatitli, herediter pankreatitli hastalarda, herediter non-polipozis kolon kanser sendromlu hastalarda görülme sıklığı yüksektir⁶. Sigara içme bir risk faktörüdür. Sigara içme ile pankreas kanseri gelişimi arasında çok güçlü bir ilişki vardır. Sigara içenlerde hastalık gelişme oranı yaklaşık 2 kat artar^{7,8}. Kahve tüketimi,

alkol kullanımı, geçirilmiş kolesistektomi ve gastrektomi operasyonları tartışmalı olmakla birlikte bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir⁹⁻¹¹.

Pankreas adenokanserlerinde moleküler anomalilerin de rolü vardır. En sık görülen moleküler değişiklik (%90) K-ras onkogeninde oluşan 12. kodon mutasyonu olup bu olay kanserin büyümesinde rol alır. K-ras mutasyonu kanser görülmeden önce non invaziv proliferatif duktal lezyonların çoğunluğunda görülür. P53 gen mutasyon ve delesyonları da yüksek oranda bulunur ve bu da intranükleer P53 proteinin toplanmasına, inaktivasyonda yetersizlik ile fonksiyon kayıplarına yol açar. P16, DPC4 gibi tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonları da görülebildiği gibi epidermal growth faktör ve erb-b2 reseptör yolunda da değişiklikler saptanabilir^{3,4,12,13}.

Malign ekzokrin pankreas tümörlerinin %90'ından fazlasını duktal adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Asiner hücreli karsinom, musinöz kistadenokarsinom, küçük hücreli karsinom, sarkom ve malign lenfomalar ise küçük bir grubu oluşturmaktadır. Pankreas kanseri vakaların %60'ında pankreas başından, %15'inde pankreas gövdesinden ve %5'inde pankreas kuyruğundan köken alır. Vakaların %20 kadarında bezin diffüz tutulumu söz konusudur⁴. Tümöral yayılım perinöral ve lenfatik yolla olur. Lenfatikler dışında en sık karaciğer, periton, kemik metastazları görülmektedir. Evrelendirmede TNM evrelendirme sistemi kullanılmaktadır.

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
¹I. İç Hastalıkları Kliniği, ²Radyasyon Onkolojisi Kliniği



Hastalığın ana semptomları karın ağrısı, sarılık ve kilo kaybıdır. Pankreas başından köken alan tümörlerde en yaygın semptomlar sarılık ve karın ağrısı olurken; gövdeden köken alan tümörlerde sarılık beklenmez, ağrı yaygındır ve kilo kaybı da olabilir. Diğer klinik belirtileri diabetes mellitus, diare veya bazen şiddetli kabızlık, bulantı ve kusmadır¹⁴.

Pankreas kanserlerinde cerrahi rezeksiyon tek etkin tedavi metodudur. Ne yazık ki tüm pankreas kanserlerinin sadece %10'u rezektabl ve rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalım %10 civarındadır³. Cerrahi rezeksiyon sonrası veya cerrahi olarak rezeksiyon yapılamayan vakalarda radyoterapi ve/veya kemoterapi tedavileri uygulanmaktadır. Kemoterapi olarak en sık gemcitabine, 5-fluorouracil ve folinik asid kombinasyonu uygulanmaktadır. Gemcitabine sağkalım süresini uzatan tek ilaç durumundadır. 5-fluorouracil ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda gemcitabine'in 1 yıllık sağkalım süresini %18 oranında artırdığı saptanmıştır³. Ayrıca tedavide epirubicin, doxorubicin, cisplatin, mitomycin C'den oluşan çeşitli kombinasyonlar da kullanılmaktadır.

Ülkemizde pankreas kanseri tedavisinde uluslararası protokoller uygulanmakta, ancak tedavi sonuçları hakkında sağlıklı veriler bulunmamaktadır. Hastanemizde 1997-2002 yılları arasında pankreas kanseri tanılılarıyla takip ve tedavi planladığımız vakaların verilerini değerlendirerek istatistikî bilgilerini çıkarmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma İstanbul Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. İç Hastalıkları Kliniği Medikal Onkoloji Polikliniği ve Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde yapıldı. 1997-2002 yılları arasında pankreas kanseri tanısı alarak takip ve tedavisi planlanan 24 hastanın (18 erkek, 6 kadın) kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya alınan olguların yaşı, cinsiyeti, başvuru şikayetleri, patolojik tanıları, TNM evrelendirme sistemine göre klinik evreleri saptandı. Olgulara uygulanan tedavi rejimleri ve süreleri araştırıldı. Tedavi esnasında görülen yan etkiler saptandı.

BULGULAR

Çalışmaya 18'i (%75) erkek, 6'sı (%25) kadın olmak üzere toplam 24 olgu alındı. Bu olguların yaş ortalamaları 57,46 (37-75) yıl idi. Vakalar ortalama 22 (1-55) ay süreyle izlendi ve medyan izlem süresi 12 (3-55) ay idi. Olguların 17'si (%70,8) opere edilmişti. Bu olguların 9'u palyatif amaçlı, 8'i radikal amaçlı opere edildiler.

Vakaların patolojik tanıları 22'sinde (%91,7) adenokarsinom, 2'sinde (%8,3) indifferansiyel karsinomdu. Başvuru şikayeti olarak hastaların %70,7'sinde karın ağrısı, %58,3'ünde sarılık, %33,3'ünde kilo kaybı saptandı. Başvuru anında hastaların 3'ü (%12,5) evre I, 6'sı (%25)

evre II, 6'sı (%25) evre III, 9'u (%37,5) evre IV'tü. Evre IV vakaların 7'sinde karaciğer, 1'inde karaciğer ve akciğer, 1'inde ise karaciğer ve kemik metastazı saptandı.

Hastaların tamamına kemoterapi yapıldı. %79,8'ine (19 hasta) 5-fluorouracil (5-FU)+gemcitabin+folinic acid kombinasyonu ve %20,2'sine (5 hasta) epirubicin+cisplatin+5-FU (ECF) kombinasyonu uygulandı. 5-FU+gemcitabin+folinic acid kombinasyonunda gemcitabin 1000mg/m² (1+8+15.gün), 5-FU 500 mg/m² (1+15.gün) bolus ve 1500mg/m² (1+15.gün) 48 saat infüzyon olarak, folinic acid 100 mg/m² (1+15.gün) verildi. ECF kombinasyonunda hastalara epirubicin 60mg/m², cisplatin 60mg/m², 5-FU 600mg/m² (q.28) verildi. On bir hastaya (%45,8) radyoterapi uygulandı.

Tedavi sonrası hastaların %29,2'sinde (7 hasta) hematolojik (grade 2-3 nötrojeni), %20,8'inde (5 hasta) gastrointestinal toksisite (grade 2-3 diare, bulantı-kusma), %4,2'sinde (1 hasta) konvulziyon görüldü. Genel sağkalım medyan 13 ay (SE: 13, %95 CI: 0-39) ve 1 yıllık sağkalım %68,7 olarak saptandı. Metastatik olmayan grupta (evre I,II,III) medyan sağkalım süresi 12 ay (SE: 4, %95 CI: 4-20) ve 1 yıllık semptomsuz yaşam %48 olarak saptandı. Metastatik grupta (evre IV) ise medyan sağkalım süresi 11 ay (SE: 4, %95 CI: 3-19) ve 1 yıllık sağkalım ise %33,3 olarak bulundu.

TARTIŞMA

Pankreas kanseri en sık olarak erkeklerde ve 60-80 yaş arasında görülmektedir. Patolojik tanı olarak vakaların %90'ını adenokarsinomlar oluşturmaktadır^{3,4}. Heinemann ve ark. 41 pankreas kanserli hastayla yaptıkları çalışmada, olguların %61'inin erkek ve yaş ortalamalarının da 57 yıl olduğunu bulmuşlardır¹⁵. Çalışmamızdaki olgularında çoğunluğu erkek ve yaş ortalamamız 57 yıl idi. Yine olgularımızın %91,7'si adenokarsinomdu.

Hastalarda başvuru şikayeti olarak en sık karın ağrısı, sarılık, kilo kaybı görülmektedir^{3,4}. Çalışmaya aldığımız vakalarda da en sık görülen şikayetler karın ağrısı ve sarılıktı.

Çalışmamızdaki vakaların %62,5'ini evre III ve evre IV hastalar oluşturuyordu. Ülkemizde hastaların şikayetlerini çok fazla önemsememeleri, son anda doktora başvurmaları ve yetersiz tanı bu vakaların geç evrede tanı konmasının en büyük etkenidir.

Pankreas kanserlerinde en sık organ metastazı karaciğere olup bunu sırasıyla periton, kemik ve akciğer metastazı izlemektedir^{3,4}. Çalışmamızda metastazlı olguların tamamında karaciğer metastazı mevcuttu.

Pankreatik adenokarsinomlarında prognoz oldukça kötüdür. Beş yıllık sağkalım hızı %5'den daha azdır.



Cerrahi rezeksiyon altın standart tedavi olmasına rağmen hastaların ancak %15'inden daha azına uygulanabilmektedir. Cerrahi izleyen medyan sağkalım en iyi hastalarda bile 12 aydır. Adjuvan tedavilerle bu sonuçlar düzeltilmeye çalışılmaktadır. Buna rağmen kemoterapi, radyoterapi ve multimodal tedaviler açık bir avantaj gösterememektedir¹⁶. Postoperatif radyo-kemoterapiler lokal nüks hızını azaltabilir, ancak sağkalım üzerine etkisi yoktur. Multimodal ve uzun adjuvan tedavi programları prognostik yarar gösterememektedir¹⁷. Carr ve ark.¹⁸ ABD'de yaptıkları çalışmada, pankreas kanserli vakalarda genel sağkalım süresini medyan 13,5 ay bulmuşlar ve pankreas başı adenokarsinomalarında cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan tedavinin sağkalım süresini anlamlı olarak yükselttiğini saptamışlardır. Hidalgo ve ark.¹⁹ İspanya'daki bir çalışmada, genel sağkalım süresini medyan 10,3 ay bulurken; Osti ve ark.²⁰ ise 15,2 ay bulmuşlardır. Çalışmamızda genel sağkalım süresi medyan 13 ay olup Carr ve ark.'nın yaptığı çalışmayla uyumludur.

Heinemann ve ark.¹⁵, evre IV pankreas kanserli hastalarda medyan sağkalım süresini 8,2 ay ve 1 yıllık sağkalımı ise %27 bulmuşlardır. İtalya'da Reni ve ark.²¹, yine evre IV pankreas adenokarsinomlu hastalarda medyan sağkalım süresini 11 ay bulurken; Oettle ve ark.²² ise evre IV hastalarda medyan sağkalım süresini 9,3 ay, 1 yıllık sağkalımı ise %32 bulmuşlardır. Biz çalışmamızda evre IV vaka grubunda medyan sağkalım süresini 11 ay, 1 yıllık sağkalım oranını ise %33 olarak bulduk.

Sonuç olarak, hastanemizde pankreas karsinomu tanısı ile izlenen vakalara ait verilerin geriye dönük irdelenmesinden ortaya çıkan sonuçlar literatürlerle uyumlu bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer Statistics 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 12.
2. Fernandez E, La Vecchia G, Porta M, et al. Trends in pancreatic cancer mortality in Europe, 1955-1989. *Int J Cancer* 1994; 57: 786.
3. Eugene PM. Carcinoma of the pancreas. In: Goldman L, Bennet JC (eds). *Cecil Textbook of Medicine*. 21st edition, Philadelphia, Saunders, 2000: 750-2.
4. Karen ET, Beat G, Howard AR. Pancreatic adenocarcinoma. In: Tadataka Y (ed). *Textbook of Gastroenterology*. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 1999: 2178-93.
5. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. *Ann Surg* 1995; 221: 721-31.
6. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 1433.
7. Chari ST, Singer MV. Epidemiology of pancreatic cancer: Role of smoking, alcohol, beverages and diet as risk factors. In: Beger HG, Buchler MW, Schonberg MH (eds). *Cancer of the pancreas. Molecular biology, recent progress in diagnostics and therapy*. Ulm: Universitätsverlag. 1996.
8. Ji BT, Chow WH, Dai Q, et al. Cigarette smoking and alcohol consumption and the risk of pancreatic cancer: A case-control study in Shanghai, China. *Cancer Cause Control* 1993; 4: 477.
9. Zheng W, McLauhling JK, Grindley G, et al. A cohort study of smoking, alcohol consumption, and dietary factors for pancreatic cancer (United States). *Cancer Causes Control* 1993; 4: 477.
10. Olsen GW, Mandel JS, Gibson RW, et al. A case-control study of pancreatic cancer and cigarettes, alcohol, coffee, and diet. *Am J Public Health* 1989; 79: 1016.
11. Gullo L. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. *Epidemiol Rev* 1986; 8: 28.
12. Gansauge S, Gansauge F, Beger HG. Molecular oncology in pancreatic cancer. *J Mol Med* 1996; 74: 313.
13. Rosewicz S, Wiedenmann B. Pancreatic carcinoma. *Lancet* 1997; 349: 485.
14. O. Tekeşin. Pankreas kanseri. G İliçin, S Ünal, K Biberoglu ve ark. (eds). *Temel İç Hastalıkları, Cilt 1. Güneş Kitabevi, Ankara, 1996: 1039-42.*
15. Heinemann V, Wilke H, Mergenthaler HG, et al. Gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced or metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2000; 11(11): 1399-403.
16. Polus M, Jersalem G, Sautois B, et al. Clinical study of the month. Adjuvant radio-chemotherapy and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer: Result of the randomized trial ESPAC-1. *Rev Med Liege* 2002; 57(2): 119-22.
17. Oettle H, Arnold D, Riess H. Adjuvant therapy of pancreatic carcinoma. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2000 Nov 30; 89(48): 2017-25.
18. Carr JA, Ajlouni M, Wollner I, Wong D, Velanovich V. Adenocarcinoma of the head of the pancreas: Effects of surgical and nonsurgical therapy on survival a ten-year experience. *Am Surg* 1999; 65(12): 1143-9.
19. Hidalgo M, Castellano D, Paz-Ares L, et al. Phase I-II study of gemcitabine and fluorouracil as a continuous infusion in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(2): 585-92.
20. Osti MF, Costa AM, Bianciardi F, et al. Concomitant radiotherapy with protracted 5- fluorouracil infusion in locally advanced carcinoma of pancreas: A phase II study. *Tumori* 2001 Nov-Dec; 87(6): 398-401.
21. Reni M, Passoni P, Panucci MG, et al. Definitive results of a phase II trial of cisplatin, epirubicin, continuous-infusion fluorouracil and gemcitabine in stage IV pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2001 May 15; 19(10): 2679-86.
22. Oettle H, Arning M, Pelzer U, et al. A phase II trial of gemcitabine in combination with 5-fluorouracil (24-hour) and folinic acid in patients with chemo-naive advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2000; 11(10): 1267-72.