



Lokal-bölgesel ileri evre mide ve pankreas kanserli hastalarda radyokemoterapi önsonuçları

The preliminary results of radio-chemotherapy in locally advanced gastric and pancreas cancer

Fatma ATAMAN*, Vildan ŞİMŞİR*, Cenk Ahmet ŞEN*, Hakan BOZCUK, Mehmet ÖĞÜŞ***, Okan ERDOĞAN***, Burhan SAVAŞ****

* Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

** Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

*** Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

ÖZET

Şubat 2000 ile Kasım 2003 tarihleri arasında, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde 22 mide ve 10 pankreas kanserli hastaya definitif, post-operatif adjuvan veya palyatif radyoterapi (RT) ve eş zamanlı kemoterapi (KT) uygulandı. Mide kanserli hastaların 15'i erkek, 7'si kadındı ve ortalama yaşları 53 (27-69)'tü. Pankreas kanserli hastaların ise; 4'ü kadın ve 6'sı erkekti. Hastaların ortalama yaşı 60 (46-78) idi. Mide kanserli hastalara 180 cGy/gün/fraksiyon dozu ile tümör ve tümör yatağına ortanca total 4729 (4500-5580) cGy, pankreas kanserli hastalara ise 4896 (4140-5400) cGy eksternal RT lineer hızlandırıcı cihazı kullanılarak uygulandı. Mide kanserli hastalara eş zamanlı 5-FU ve 5-FU+LV ve pankreas kanserli hastalara da 5-FU kemoterapisi uygulandı. Mide kanserli 22 hastanın ortalama izlem süresi 20,6 ay (5-46 ay) dir. Mide kanserli hastaların takibinde 22 hastadan 14'ü (%64) hastalığa (lokal bölgesel nüks ± uzak metastaz) bağlı kaybedildi, 4 hasta (%18) hastalıklı (lokal bölgesel nüks ± uzak metastaz) ile hayatta ve 4'ü (%18) de hastaliksız olarak hayattadır. Pankreas kanserli 10 hastanın ise ortalama izlem süreleri 14,1 ay (6-22 ay) olup takiplerinde hastalardan 8'i (%80) hastalığa (lokal bölgesel hastalık ± uzak metastaz) bağlı kaybedilirken, 2'si (%20) de lokal nüks ve metastatik hastalıkla yaşamını sürdürmektedir. Kurumumuzda pankreas ve mide kanserli hastalar için normal doku yan etkilerini en aza indiren modern radyoterapi tekniklerinin kullanıldığı multidisipliner tedavi yaklaşımı yerleşmiştir ve ön sonuçlar bu çalışmada verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, pankreas kanseri, cerrahi, radyoterapi, kemoterapi

SUMMARY

Between February 2000 and November 2003 we treated 22 stomach and 10 pancreas cancer patients with definitive, adjuvant or palliative radiation and concurrent chemotherapy in the Department of Radiotherapy, Akdeniz University. Median age of the gastric cancer patients was 53 (27-69); 15 were men and 7 were women. Median age of the patients with pancreas cancer was 60 (48-78); 6 were men and 4 were women. The gastric and pancreas cancer patients received external beam radiation with linear accelerator to a median total dose of 4729 (4140-5400) cGy and 4896 (4140-5400) cGy, respectively. The gastric and pancreas cancer patients received 5FU+leucovorin and 5FU, respectively. Median follow-up of the gastric cancer patients was 20,6 months (5-46). Of the 22 patients with gastric cancer, fourteen patients (64%) died due to local-regional recurrence + metastasis, 4 patients (18%) were alive with local-regional recurrence, and the other 4 (18%) were alive free of disease. Median follow-up of the patients with pancreas cancer was 14,1 months (6-22). Of the 10 patients with pancreas cancer, 8 (80%) died due to local-regional recurrence, and 2 (20%) died due to local-regional recurrence + metastasis. A multidisciplinary treatment approach for pancreas and stomach cancer, where modern radiotherapy techniques are used to minimize normal tissue complications was established in our institute, and the preliminary results were presented in this study.

Key words: Pancreas cancer, stomach cancer, radiotherapy, chemotherapy.

Yazışma Adresi:

Yard. Doç. Dr. Fatma Ataman
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon
Onkolojisi Anabilim Dalı
Tel: (0242) 227 43 43 - 33426/33401
Fax: (0242) 227 43 24
Email: fat@eorc.be

GİRİŞ

Mide ve pankreas kanserli hastalarda lokal-bölgesel kontrol ve sağkalım oranları düşüktür. Üst abdominal bölgede yerleşim bu tümörler cerrahi, radyoterapi (RT) ve kemoterapi içeren multidisipliner yaklaşımla tedavi edilir. Pankreas kanserli hastalar nonspesifik bulgular nedeniyle sıklıkla ileri evrede başvururlar. Tanı sırasında yalnızca %15-20 hasta cerrahi uygulanabilir evrededir. İleri evre hastalıkla başvuran pankreas kanserli hastada küratif cerrahi rezeksiyon için genellikle uygun değildir (1, 2). Pankreas kanserli hastaların cerrahisinde standart yaklaşım; pankreatikoduodenektomi (Whipple Operasyonu) dir (3). Tümörün evresi, grade'i ve rezeksiyon sınırı; cerrahi sonrasında en iyi prognostik faktörlerdendir (4, 5). Pankreas kanserli hastalarda yalnızca pankreatektomi sonrası 5 yıllık sağkalım oranları; %10-15 olduğu gösterilmiştir (6). GITSG (Gastrointestinal Tumor Study Group) pankreas kanserli hastalarda eş zamanlı kemoradyoterapi ile unrezekektabl hastalıkta ve cerrahi sonrası adjuvan olarak uygulandığında sağkalım avantajı sağlandığı bildirilmiştir (7).

Mide tümürlü hastalara da sıklıkla ileri evrelerde tanı konulur ve hastaların %25-40'ına rezeksiyon yapılabilmektedir. Mide kanserlerinde en önemli prognostik faktörlerden birisi tümörün lokal-bölgesel yayılımıdır (8, 9). Ayrıca lenf nodu tutulumu veya tüm gastrik duvar tutulumu da kötü prognostik özelliklerdendir. Tümörün uzanımı gastrik duvarı aşmış olan hastalarda sağkalım oranları düşer. Hematojen veya transperitoneal yayılımda ise sağkalım oldukça kötüdür (8, 10, 11, 12). Mide kanserli hastalarda 3 yıllık sağkalım oranları sadece cerrahi ile %41 iken adjuvan kemoradyoterapi ile birlikte %50 olarak bildirilmektedir (13). Lokorejional ileri evre hastalıkta cerrahi sonrası eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanmasının istatistiksel anlamlı sağkalım avantajı gösterilemese de lokal kontrole katkısı olduğu belirtilmektedir (14).

Eksternal RT'de pankreas kanserli hastalarda çoklu alanlar tercih edilir. Tümör yatağı-

na/gros tümöre ve bölgesel lenf nodlarına, yüksek enerjili fotonlarla fraksiyone 45-50 Gy (1,8 Gy/fraksiyon/gün) RT uygulanır. Pankreas başı lezyonlarında majör lenf nodu grubu; pankreatikoduodenal, porta hepatis, çöliak ve suprapankreatik lenf nodlarıdır. Ayrıca tüm duodenal loop belirli bir sınırla içerilmelidir (15). Mide tümörlerinde özellikle risk altındaki lenf nodları; büyük ve küçük kurvatur, çöliak trunkus, pankreatikoduodenal splenik, suprapankreatik ve porta hepatis grubudur. Mide tümörlerinin RT'sinde sıklıkla AP/PA alanları kullanılır. Tümör yatağına/gros tümöre ve bölgesel lenf nodlarına, yüksek enerjili fotonlarla fraksiyone 45-50 Gy (1,8 Gy/fraksiyon/gün) eksternal RT uygulanır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat 2000-Haziran 2003 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisinde RT alan 22 mide ve 10 pankreas adenokarsinom tanılı hastanın tedavi yanıtları ve yan etkiler araştırıldı. Postoperatif, definitif veya palyatif kemoradyoterapi uygulanan hastalar değerlendirildi. Mide kanserli hastaların 15'i erkek, 7'si kadındı ve ortalama yaşları 53 (27-69)'tü. Mide kanserli hastaların 18'i (%82) adenokarsinom ve 4 (%18)'ü taşlı yüzük hücreli karsinom patolojisine sahipti. Pankreas kanserli hastaların ise; 4'ü kadın ve 6'sı erkekti. Hastaların ortalama yaşı 60 (46-78) idi. Pankreas kanserli hastaların 9'u adenokarsinom, 1'i malign endokrin tümör patolojisine sahipti.

Mide tümörlerinin yerleşimi ise sırasıyla; 12 hastada antrumda, 5'inde korpusta, 4'ünde kardiada idi. Hastaların 4'üne total rezeksiyon, 10'una subtotal rezeksiyon, 1'ine Whipple operasyonu, 2'sine palyatif cerrahi girişim uygulandı ve 5 hasta da inoperable olarak değerlendirildi. Bir hastada linitis plastika şeklinde tümör tespit edildi. Hastalardan 4'üne cerrahi öncesi, 15'ine cerrahi sonrası, 1'ine definitif ve 1'ine ise palyatif RT uygulandı. Pankreas kanserli hastaların 3'üne total rezeksiyon, 2'sine palyatif cerrahi uygulanabilirken 5 hasta inoperable olarak değerlendirildi. Pankreas kanserli

hastaların tamamında tümör pankreas başına lokalize idi. RT; 2 hastada cerrahi öncesinde preoperatif, 4'ünde cerrahi sonrasında postoperatif, 2'sinde definitif ve 2'sinde de palyatif amaçla uygulandı.

Mide tümörlerinde; mide/tümör yatağı, anastomoz hattı ve bölgesel lenf nodları içerecek şekilde tedavi alanı belirlendi. Pankreas kanserli hastalarda; pankreas başı, duodenum ve bölgesel lenf nodları hedef alındı. RT; mide kanserli hastaların 16'sında 2 alanlı izosentrik (AP/PA) ve 6'sında 4 alanlı izosentrik (AP/PA, sağ/sol lateral) ile uygulanırken, pankreas kanserli hastaların tamamında 4 alanlı izosentrik (AP/PA, sağ/sol lateral) uygulandı. Hastaların tedavi planlaması supin pozisyonunda yapıldı. Simülasyon (planlama) sırasında intravenöz kontrast madde verilerek böbrekler görüntüledi. Ayrıca hastaların mevcut abdominopelvik BT görüntülerinden yararlanılarak böbrekler ve gros tümör volümü (GTV) veya tümör yatağı simülasyon filmi üzerine yerleştirildi. Hastaların tedavi öncesinde BT kesitlerinden; böbrek, karaciğer, medulla spinalis, gros tümör volümü (GTV)/klinik hedef hacim (CTV)'leri belirlendi. Radyoterapi alanının merkezinden, üst ve alt sınırlarından geçen iki boyutlu izodoz dağılımları aracılığı ile hedef hacim ve normal dokuların aldığı dozlar düzlemsel (2 boyutlu) ve doz volüm histogramları (DVH) aracılığı ile de hacimsel (3 boyutlu) olarak değerlendirildi. Radyoterapi lineer hızlandırıcı cihazı kullanılarak günde fraksiyon başına 180 cGy verilerek yapıldı. Mide kanserli hastalara tümör ve bölgesel lenfatiklere ortalama 4490 (3000-5040) cGy, sonrasında tümör ve tümör yatağında ortalama 237 (0-1260) cGy boost yapılarak toplam 4729 (4500-5580) cGy eksternal RT uygulandı. Pankreas kanserli hastalara ise tümör ve bölgesel lenfatiklere ortalama; 4536 (4140-5040) cGy sonrasında tümör ve tümör yatağında ortalama 360 (0-900) cGy boost yapılarak toplam 4896 (4140-5400) cGy eksternal RT uygulandı.

Mide ve pankreas kanserli hastalara neoadjuvan/adjuvan/definitif eş zamanlı KT rejimleri radyoterapi ile eşzamanlı veya ardışık olarak

uygulandı. Mide kanserli hastalarda 5-FU (400-425 mg/m²) veya 5-FU (400-425 mg/m²)+LV (20 mg/m²) 4-6 kür verildi. Pankreas kanserli hastalara da radyoterapi ile eşzamanlı 5-FU (325-350 mg/m²) haftalık/aylık bolus veya 5-FU (225 mg/m²) infüzyonel kemoterapi verildi. Radyoterapi sonrası hastalarda 5-FU (400 mg/m²) verilerek KT rejimi 5-6 küre tamamlandı.

TARTIŞMA

Mide tümörlerinin tanı sırasında %50-60 hastada küratif veya palyatif cerrahi rezeksiyon yapılabilmektedir. Bununla birlikte sadece %25-40 hasta potansiyel küratif cerrahi rezeksiyon için adaydır (15). Gastrik karsinomlar submukozal yolla yayılma eğiliminde olduğu için proksimal ve distal uçlardan 5 cm sınırla tümörün rezeksiyonu önerilmektedir. Pankreas tümörlerinde hastanın cerrahi yönlendirmesinin yapılabilmesi için hastalığın yayılımı bilinmelidir. Tümörün pankreas başı, gövdesi, kuyruğu veya unsinat proçeste olup olmamasına göre uygulanacak olan cerrahi yaklaşımlar da farklılıklar gösterir. Pankreas tümörlerinin cerrahisinde onkolojik açıdan en önemli noktalardan birisi; retroperitoneal vasküler diseksiyon sırasında proksimal superior mesenterik artere (SMA) yaklaşımdır. Pankreatikoduodenal arterlerden kaynaklanabilecek hemoraji riski nedeniyle bu basamak teknik açıdan zor olabilir (6).

Gastrik kanserli hastaların küratif amaçlı tedavisinde cerrahi standarttır. Cerrahiye rağmen tümör yatağı ve bölgesel lenf nodlarındaki lokal rekürrensler ve hematojen ya da peritoneal yolla gerçekleşen uzak metastazlar halen önemli bir sorun teşkil etmektedir. Bu nedenle adjuvan tedaviler göz önünde bulundurulmalıdır. Postoperatif RT ve 5-FU bazlı kemoterapi mide kanserinin tedavisinde önerilmektedir (16). Lokal-bölgesel unrezektabl mide kanserinde eş zamanlı kemoradyoterapi kabul görür bir tedavi yaklaşımıdır (15). Pankreas kanserli hastalarda yapılan ESPAC çalışmasında adjuvan kemoradyoterapinin sağkalım avantajı sağlamadığı, ancak adjuvan kemoterapinin sağkalımı arttırdığı

gösterilmiş olsa da bu çalışmanın istatistiksel tasarımında sorunlar olduğu ve sağkalıma pozitif anlamda katkısı beklenen kemoradyoterapinin daha da geliştirilmesi belirtilmiştir (17). GITSG çalışmasında ise; pankreas kanserli hastalarda cerrahi sonrası adjuvan kemoradyoterapi ile 2 yıllık genel sağkalımın %45 ve 5 yıllık genel sağkalımın %14'e ulaştığı gösterilmiştir (18). Moertel ve ark. lokal ileri pankreas adenokarsinomunda eksternal RT ve eş zamanlı 5-FU KT'sinin sadece eksternal RT ile karşılaştırıldığında median sağkalımda (10.4 ay-6.3 ay sırasıyla) artış sağlandığını göstermişlerdir (19).

Mide ve pankreas kanserleri üst abdominal lokalizasyonlu tümörlerdir ve böbrekler, karaciğer, omurilik ve ince barsaklar gibi doz sınırlayıcı organlar kısmen de olsa radyoterapi hedef hacminde olması nedeniyle gelişmiş ve çağdaş radyoterapi teknikleri kullanılarak ışınlanmalıdır. Bu hastaların RT'sinde tümör/tümör yatağı, bölgesel lenf nodlarına yeterli ve homojen dozda radyoterapi verilirken doz sınırlayıcı organların tolerans dozlarını aşmamak hedeflenir. Kliniğimizde pankreas ve mide kanserli hastalarda definitif, adjuvan veya palyatif amaçlı radyoterapi uygulanmaktadır. Hedef hacimdeki ve normal dokulardaki doz dağılımları bilgisayarlı planlama kullanılarak iki boyutlu doz dağılımları ve üç boyutlu olarak doz-volüm eğrileri ile değerlendirilmektedir. Kurumumuzda pankreas ve mide kanserli hastalar modern radyoterapi tekniklerinin kullanıldığı multidisipli-

ner protokoller ile tedavi edilmektedir ve hastaya spesifik en uygun teröpatik indeks hedeflenmektedir.

SONUÇLAR

Mide kanserli 22 hastanın ortalama izlem süresi 20.6 ay (5-46 ay) dir. Mide kanserli hastaların takibinde 22 hastadan 14'ü (%64) hastalığa (lokal bölgesel hastalık±uzak metastaz) bağlı kaybedildi, geriye kalan 8 hastadan 4'ü (%18) lokal nüks ve metastatik hastalıkla hayatta ve 4'ü (%18) de hastaliksız hayattadır. Pankreas kanserli 10 hastanın ise ortalama izlem süreleri 14.1 ay (6-22 ay) olup takiplerinde hastalardan 8'i (%80) hastalığa (lokal bölgesel hastalık±uzak metastaz) bağlı kaybedilirken, 2'si (%20) de lokal nüks ve metastatik hastalıkla yaşamını sürdürmektedir. Doz sınırlayıcı organlar; karaciğer, böbrekler, medulla spinalis ve ince barsaklar idi. Hastaların sağ böbrek, sol böbrek, medulla spinalis ve karaciğer için yapılan DVH'leri incelendiğinde; böbreklerin en az 2/3'ünün korunduğu, karaciğerin çok önemli bir kısmının 30 Gy'in altında doz aldığı ve medulla spinaliste de 50 Gy doz alan volüm olmadığı gözlemlendi. Akut toksisite Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) kriterlerine göre değerlendirildi. Mide kanserli hastaların sadece 1'inde Grade 3 hematolojik toksisite gözlenirken hiçbir hastada Grade IV toksisite gözlenmedi. Pankreas kanserli hastaların hiçbirinde de Grade III-IV toksisite gözlenmedi.

KAYNAKLAR

1. Moosa AR.: Surgical treatment of pancreatic cancer. Am J Surg. 152: 163, 1986.
2. Sperti C, Pasquali C., Chierichetti F.: Value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in management of patients with cystic tumors of the pancreas. Ann Surg. 234: 675-680, 2001.
3. Evans DB, Pisters PWT, Lee JE: Master of Surgery: Pancreaticoduodenectomy (Whipple operation) and total pancreatectomy for cancer. 1st ed. New York NY, Lippincott, Williams and Wilkins, 2001, pp: 1299-1318.
4. Allema RH, Reinders ME, van Gulik TM.: Prognostic factors for survival after pancreaticoduodenectomy for patients with carcinoma of the pancreatic head region. Cancer 75: 2069-2076, 1995.
5. Willet CG, Lewandrowski K, Warsaw AL.: Resection margins in carcinoma of the head of the pancreas. Implications for radiation therapy. Ann Surg 217: 144-148, 1993.
6. Michael C. Perry: Pancreatic Cancer. ASCO Educational Book Thirty-Ninth Annual Meeting Chicago, IL, 2003, pp: 404-411.
7. Gastrointestinal Tumor Study Group: Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer 59: 2006-2010, 1987.
8. Gunderson LL, Sosin H.: Adenocarcinoma of the stomach: Areas of failure in a reoperation series (second or symptomatic looks) Clinicopathologic correlation and

- implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 8: 1-9, 1982.
9. Hartley LC, Evans E, Windsor CJ.: Factors influencing prognosis in gastric cancer. *Aust NZ J Surg.* 57: 5-12, 1987.
 10. Dockerty MB.: Pathologic aspects of primary malignant neoplasm of the stomach. In: Remine WH, Priestly JT, Berkson J, eds. *Cancer of the stomach.* Philadelphia: WB Saunders, 173, 1964.
 11. Kennedy BJ.: TNM classification for stomach cancer. *Cancer* 26: 971, 1970.
 12. Nagatomo T, Ameer I, Luffu S.: Histologic criteria of serosal rupture and prognosis in gastric carcinoma. *Cancer* 29: 180, 1969.
 13. Ajani JA, Radiation Therapy Oncology Group: Phase II Study of Preoperative Chemotherapy and Chemoradiotherapy in Patients with Potentially Resectable Adenocarcinoma of the Stomach, RTOG 9904.
 14. Hermans J, Bonenkamp JJ., Boon M.: Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol.* 11: 1441-1447, 1993.
 15. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK: *Stomach: Principles and Practice of Radiation Oncology*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004, pp: 1574-1589.
 16. Mac Donald JS, Smalley SR, Benedetti J.: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 345: 725-730, 2001.
 17. Neopolemos JP, Dunn JA, Stocken DD.: Adjuvant chemoradiotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 358: 1576-1585, 2001.
 18. Kalsner MH, Ellenbers SS.: Gastrointestinal Tumor Study Group: Pancreatic Cancer; Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch. Surg.* 120: 889, 1985.
 19. Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ.: Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer: *Lancet* 2: 865-867, 1969.