



## Retrospective Evaluation of the Pancreatic Cancer Patients Who Received Chemoradiotherapy

### Pankreas Kanseri Kemoradyoterapi Uygulanan Hastalarımızın Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Pankreas Kanseri ve Kemoradyoterapi / Pancreatic Carcinoma and Chemoradiotherapy

Feryal Karaca<sup>1</sup>, Çiğdem Usul Afşar<sup>2</sup>, Özcan Öktem<sup>3</sup>, Necat Almalı<sup>3</sup>, Gökhan Yılmaz<sup>4</sup>, Sıddık Keskin<sup>5</sup>, Ali Murat Tatlı<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Van, <sup>2</sup>Tekirdağ Çorlu Devlet Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, Tekirdağ,

<sup>3</sup>Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Van, <sup>4</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Van, <sup>5</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Bilim Dalı, Van, <sup>6</sup>Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Van, Türkiye

#### Özet

**Amaç:** Pankreas kanserinin mortalitesi yüksek olup, lokal ileri hastalıkta kemoterapi (KT) veya kemoradyoterapi (KRT) uygulanmaktadır. Bu retrospektif çalışmanın amacı KRT alan hastalarımızın genel özelliklerini ve sağkalımını incelemektir. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 2009-2013 yılları arasında Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 62 pankreas kanserli hasta alındı. Whipple operasyonu olan 8 hastaya radyoterapi (RT) ile eş zamanlı KT uygulandı. Elli dört hasta inoperabl olarak kabul edilerek KRT uygulandı. Tedavi dozu adjuvan olarak, pankreas loju ve bölgesel lenf nodlarına 45 Gy (1,8 Gy/ fx/gün) olarak uygulandı. Definitif KRT alan hastalara ise ortalama 50,4 Gy (1,8 Gy/ fx/gün) doz verilmiştir. İstatistiksel analiz SPSS 19 paket programı ile yapılmış olup; sağkalım analizi için Kaplan-Meier yöntemi, karşılaştırmalarda ise log-rang testi kullanılmıştır. **Bulgular:** Hastaların 24'ü (% 38,7) kadın, 38'i (% 61,3) erkek idi. Evre IA 11 (% 17,7), IB 16 (% 25,8), IIA 13 (% 20,9), IIB 8 (% 12,9), evre III 14 (% 22,5) hasta olarak evrelenmiştir. Biyopsi tarihinden nüks tarihine kadar geçen sürede 2 yıllık ortalama hastaliksiz sağkalım (DFS) yaklaşık 436 gün olarak bulunurken, medyan DFS 362 gün olarak bulunmuştur. Biyopsi tarihinden ölüm tarihine kadar geçen sürede ortalama sağkalım süresi yaklaşık 854 gün olarak bulunurken, medyan sağkalım (OS) süresi 916 gün olarak bulunmuştur. Tümörün yerleşim yerinin baş, gövde ve kuyruk olması durumuna göre yapılan sağkalım analiz sonuçları incelendiğinde istatistik olarak önemli bir farklılık göstermediği görüldü (log-rang ki-kare =0,366; p=0,833). **Tartışma:** Pankreas kanseri ile tek merkezli olarak yaptığımız çalışmada bizim verilerimiz ile uluslararası veriler arasında paralellik görülmüştür. Etkili ilaç tedavileri ile preklinik olarak pankreas kanseri için küratif modaliteler geliştirilmeye çalışılmaktadır.

#### Anahtar Kelimeler

Pankreas Kanseri; Kemoradyoterapi; Lokal İleri

#### Abstract

**Aim:** Pancreatic cancer is a highly lethal malignancy and in locally advanced disease, chemotherapy (CT) or chemoradiotherapy (CRT) are implemented. The aim of this retrospective study was to investigate the general characteristics and survival of our patients receiving CRT. **Material and Method:** Between the years 2009-2013, 62 pancreatic cancer patients were taken into study who admitted to Van Training and Research Hospital. Eight patients who had whipple operation received radiotherapy (RT) with concurrent CT. Fifty-four patients who were considered to be inoperable underwent CRT. As adjuvant treatment dose, 45 Gy (1.8 Gy/ fx/day) radiotherapy was administered to pancreas and regional lymph nodes. In patients who had taken definitive CRT, average 50.4 Gy (1.8 Gy/ fx/day) dose was given. Statistical analysis was carried out using SPSS 19 software package; Kaplan-Meier analysis method was used for survival and log-range test for comparisons. **Results:** Twenty-four patients (38.7%) were female and 38 (61.3%) were male. Eleven patients (17.7%) were at stage IA, 16 (25.8%) were stage IB, 13 (20.9%) were stage IIA, 8 (12.9%) were stage IIB and 14 (22.5%) were staged as stage III. Two-year disease free survival (DFS); time from the date of biopsy until the date of recurrence was approximately 436 days and the median DFS was found to be 362 days. The average overall survival (OS) time; time from the date of biopsy until the date of death were found to be approximately 854 days, the median survival time was found to be 916 days. Survival due to tumor localization (head, body and tail) showed no significant difference statistically (log-range chi-square=0.366;p=0.833). **Discussion:** According to our single center experience, our data in pancreatic cancer patients were parallel with international data. In preclinical experiments, effective drug therapies for curative modalities are under investigation for pancreatic cancer patients.

#### Keywords

Pancreatic Cancer; Chemoradiotherapy; Locally Advanced

DOI: 10.4328/JCAM.2975

Received: 28.10.2014 Accepted: 07.12.2014 Printed: 01.06.2015 J Clin Anal Med 2015;6(suppl 3): 327-32

Corresponding Author: Çiğdem Usul Afşar, Corlu State Hospital, Department of Medical Oncology, Tekirdag, Turkey.

T.: +90 2826526066/2080 F.: +90 2826526073 E-Mail: cigdemusul@yahoo.com

## Giriş

Pankreas kanseri, kanserle ilişkili ölümler arasında dördüncü sıklıkta [1]. Etketif tedavi yapılmadığı zaman lokal ileri pankreas kanserli hastalar ortalama 8-10 ay, metastatik hastalar 3-6 ay arasında yaşarlar. Pankreas kanserli hastaların 5 yıllık sağkalımı % 5'in altındadır [2,3]. Pankreas kanserinde tek küratif tedavi modalitesi cerrahidir. Ancak hastaların % 80'ine inoperabl olarak tanı konmaktadır. Çoğu vakaya tanı konduğunda tümör ya infiltratif halde ya da metastaz yapmış şekilde karşımıza çıkmaktadır. Lokal ileri pankreas kanserinin tedavisinde kemoterapide tek veya kombine kemoterapötik ajanlar kullanılmaktadır. Ancak kullanılan kemoterapötikler sağkalımı çok az artırmaktadır [3,4]. İnoperabl pankreas kanserinde standart tedavi yalnızca KT veya KRT'dir [5,6]. Ancak buna rağmen ortalama sağkalım 6-9 ay kadardır ve % 10'dan daha az hastanın medyan sağkalımı 2 yıldır [7]. Çalışmalar göstermiştir ki, KRT alan (60 Gray (Gy)+5 Fluorouracil (5-FU), cisplatin, gemitabin) veya KT alan hastaların DFS ve OS'ları arasında önemli bir farklılık yoktur [8]. Bundan farklı olarak Eastern Cooperative Onkology Group'un (ECOG) yaptığı çalışmada gemitabin KT'si alan grup ile gemitabin+RT alan grup karşılaştırıldığında KRT alan grubun, yalnızca KT alan gruba nazaran sağ kalımının önemli oranda yüksek olduğu gözlenmiştir. Ancak operasyon sonrasında KT veya KRT görmüş olan hastalarda, RT'nin sağkalıma katkısının cerrahiye mi bağlı olup olmadığı tam olarak anlaşılamamıştır [9]. Ancak erken evre operabl pankreas kanserinde, operasyon tek küratif tedavi modalitesidir [10]. Operasyondan sonra dahi pankreas kanserinde ancak % 25 hasta düzelebilir. Prospektif çalışmalardaki adjuvan KRT halen tartışmalıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde adjuvan KRT kabul edilmiş uygulanan bir tedavidir. Randomize faz-3 CONKO-001 çalışmasına göre R0 ve R1 rezeksiyon uygulanan ve adjuvan gemitabin alan hastaların DFS'da önemli bir farklılık tespit edilmiştir (13,4-6,9 ay,  $P < .001$ ) [11,12].

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 2009-2013 yılları arasında Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 62 pankreas kanserli hasta alındı. Çalışmaya evre IA, IB, IIA, IIB ve evre III olan, metastatik olmayan, AJCC 7. baskıya göre evrelenen hastalar dahil edildi. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-CT), manyetik rezonans (MR), toraks-üst-alt abdomen bilgisayarlı tomografilerinde (CT) peritoneal yayılımı ve metastazı olmayan; en küçüğü 31 yaşında olmak üzere toplam 62 hasta dahil edildi. Hastalara tedavi başlamadan önce histolojik ve sitolojik tanı konuldu. 50 hastanın (% 80,6) klinik evrelemesi PET-CT ile, 8 hastanın (% 12,9) klinik evrelemesi CT ile, 4 hastanın (% 6,5) klinik evrelemesi ise MR ile yapılmıştır. Pankreas karsinomlu 8 hastaya (% 12,9) whipple operasyonu uygulandı, geri kalan 54 (% 87,1) hastaya ise definitif KRT uygulandı. Hastaların hepsi R0 rezeksiyonlu. Whipple operasyonu olan 8 hastaya cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup> haftada 1 ve 5-FU 250 mg/m<sup>2</sup> haftada 5 gün RT ile eş zamanlı olarak uygulandı. Elli dört hasta inoperabl olarak kabul edilmiş olup, cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> haftada bir ve 200 mg/m<sup>2</sup> haftada 5 gün olarak, RT süresince uygulandı.

Pankreas kanseri RT'sinde; pankreas başında olan tümörlerde rejyonel lenf nodları olan, pankreatikoduodenal lenf nodları, porta hepatis, çölyak lenf nodları, suprapankreatik lenf nod-

ları, duodenal loop, operasyon ve tümör loju, klipsli alanlar hedef volüm içine dahil edilmiştir. Pankreasın kuyruğu veya gövdesinde olan tümörlerde tedavi sahasına pankreatikoduodenal, lateral suprapankreatik lenf nodları, dalak hilusu ve lenf nodları, operasyon ve tümör loju, klipsli alanlar dahil edilmiştir. Kritik organ olarak karaciğer, böbrekler, ince barsak ve spinal kord belirlenmiştir. Fizik planlamada 6 MV ile 18 MV X ışınları kullanılmıştır. 3D konformal tedavi cihazı olan D-2300CD yüksek enerjili LINAC cihazında hastalar tedavi edilmiştir. Tedavi dozu adjuvan olarak, pankreas loju ve bölgesel lenf nodlarına, klipsli alanlara 45 Gy (1,8 Gy/fx/gün) olarak uygulandı. Definitif KRT alan hastalara ise ortalama 50,4 Gy (1,8 Gy/fx/gün) doz verilmiştir.

## Hastaların Takibi ve Toksikite

Hastalarda tedavi süresinde KRT'nin birinci, ikinci ve üçüncü haftasında 62 (% 100) hastada kusma ve mukozit grade 1 toksisitede görülmüştür. Hastaların % 45,1'inde (n=28) grade 1 ishal görülmüştür. Dördüncü haftada % 19,3 (n=12) hastada gastro-intestinal grade 2 toksisite görülmüştür, % 40,3 (n=25) hastada grade 3 oral mukozit görülmüştür. Tüm hastalar tedavileri boyunca ek enteral beslenme solüsyonları ile desteklenmiştir. Tedavi süresince toksisiteden veya doğal sebeplerle kaybedilen hastamız olmamıştır. Tedavi sonrası yapılan kontrollerde tedaviye bağlı geç toksisite görülmemiş olup ayrıca ikinci malignensi gelişen vakamız olmamıştır. Takiplerde fizik muayene yapılmış, tam kan testi, tümör belirteci (CA 19-9), böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmıştır. Tüm hastalara ilk 2 yıl boyunca her 3 ayda bir toraks, üst-alt abdomen CT rutin olarak çekilmiştir. CT'de şüpheli lezyonları olan hastalara PET-CT çekilerek yeniden evrelenmiş ve tedavi protokolü ona göre yeniden düzenlenmiştir. Takiplerimiz boyunca hastalar lokal relaps, loko-rejyonel metastaz ve uzak organ metastazı şeklinde sınıflandırılmıştır.

İstatistiksel analiz SPSS 19 paket programı ile yapılmış olup; sağkalım analizi için Kaplan-Meier yöntemi, karşılaştırmalarda ise log-rang testi kullanılmıştır.

## Bulgular

Çalışmaya pankreas kanseri tanısı almış toplam 62 hasta dahil edilmiş olup hastaların genel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların 24'ü (% 38,7) kadın, 38'i (% 61,3) erkek idi. Lokalizasyonuna göre sınıflandırıldığında; pankreas başında 36 (% 58,1), gövde kısmında 17 (% 27,4), kuyruk kısmında ise 9 (%14,5) hastada tümör mevcuttu. Patolojik olarak adenokanser 48 (% 77,5), epidermoid kanser ise 14 (% 22,5) olarak belirlenmiştir. Evre IA 11 (% 17,7), IB 16 (% 25,8), IIA 13 (% 20,9), IIB 8 (% 12,9), evre III 14 (% 22,5) hasta olarak evrelenmiştir. Definitif KRT alan hastalar ve Whipple operasyonu geçiren hastaların tamamı cisplatin ve 5-FU bazlı KT almıştır. Whipple ameliyatı olan hastalara cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup> haftada 1 ve 5-FU 200 mg/m<sup>2</sup> haftada 5 gün RT ile eş zamanlı olarak uygulandı. Diğer hastalara ise cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> haftada 1 ve 5-FU 200 mg/m<sup>2</sup> haftada 5 gün olarak RT süresince uygulandı. Adjuvan RT'nin ortalama dozu tüm hastalara 45 Gy (180 cGy/gün), definitif KRT alan hastalara ise ortalama 50,4 Gy (180 cGy/gün) olarak verilmiştir. Pankreas kanserli hastaların kiloları KRT'ye başlamadan önce 71.8±9.31 kilogram (kg) iken KRT sonrasında ise ölçülen kiloları 69.3±8.98 kg olmuştur. Bu kilo farkı arasında istatistiki

olarak bir anlamlılık bulunmamıştır.

Tablo1. Hastaların Genel Özellikleri

Genel Özellikler	N (%)
Total	62 (% 100)
Kadın	24 (% 38,7)
Erkek	38 (% 61,3)
Yaş	
Ortanca	62
Aralık	31-87
Tümörün Lokalizasyonu	
Baş	36 (% 58,1 )
Gövde	17 (% 27,4)
Kuyruk	9 (% 14,5)
Patoloji	
Adeno kanser	48 (% 77,5)
Epidermoid kanser	14 (% 22,5)
Tümör çapı	
T1	12 (% 19,3 )
T2	16 (% 25,8)
T3	20 (% 32,2)
T4	14 (% 22,5 )
Lenf nodu	
N0	57 (% 92)
N1	5 (% 8)
Evre	
I A	11 (% 17,7 )
I B	16 (% 25,8 )
II A	13 (% 20,9 )
II B	8 (% 12,9 )
III	14 (%22,5)

Tablo 2. Uygulanan Tedaviler

Tedavi	N (%)
KT Rejimi	
Cisplatin+5-FU	62 (% 100)
Operasyon Tipi	
Whipple	8 (% 12,9)
Nodal Diseksiyon	8 (% 12,9)
Rezeksiyon	
RO	8 (%100)
Radyoterapi	
Adjuvan	45 Gy (180 cGy /gün )
Definitif	50,4 Gy (180cGy/gün)
CT bazlı 3D konformal	62 (%100)
İzlem Süresi	4 yıl

### Rekürrens ve Sağkalım

Pankreas kanserli 38 (% 61,2) hastada lokal nüks, 57 hastada (% 91,9) yakın metastaz olarak adlandırdığımız karaciğer ve periton metastazı gelişmiştir. Yirmi iki (% 35,4) hastada uzak metastaz olarak adlandırdığımız akciğer metastazı gelişmiştir. Metastaz gelişen hastalardan 22'sine (% 33,8) gastrostomi uygulandı. Metastatik hastalardan 53 (% 85,4) tanesine palyatif gempitabin ve performansı iyi olan 6 (% 9,6)

Tablo 3. Tanımlayıcı İstatistik

	N	Min.	Mak.	Ort.	Std. Sap.
Tanı anındaki yaş	62	31	87	60,55	12,631
Nüks-Biyopsi (Gün)	62	57	731	254,18	161,475
Ölüm- Biyopsi	62	267	1155	632,68	228,545
Faz 1 RT doz	58	4500	4500	4500,00	,000
Faz 2 RT doz	29	540	1000	666,90	209,235

hastaya gempitabin+5 fluorourasilli KT uygulandı. Ancak 25 (% 42,3) hasta uygulanan tedaviyi tolere edemediği için KT sonlandırıldı. Kontrolleri sırasında metastaz gelişen 11 (% 17,7) hastaya palyatif RT verilmiştir.

Biyopsi tarihinden itibaren nüks tarihine kadar geçen süre için 1

Tablo 4. Biyopsi tarihinden nüks tarihine kadar geçen sürede 1 yıllık DFS analizi

Ortalama			
Ortalama (gün)	Std. Hata	95% Güven aralığı	
		Alt sınır	Üst sınır
257,447	14,655	228,722	286,171
Median			
Medyan (gün)	Std. Hata	95% Güven aralığı	
		Alt sınır	Üst sınır
275,000	7,791	259,730	290,270

yıllık DFS analizi sonuçları Tablo 4'de verilmiştir. Tablo 4'de ortalama DFS yaklaşık 257 gün, medyana göre ise 275 gün olarak bulunmuştur. Diğer bir ifade ile 1 yıllık DFS süresi içerisinde hastaların yaklaşık olarak 9 ay nüksüz yaşadıkları söylenebilir. Diğer yandan bu süre içerisindeki sağkalım günü ortalaması için % 95 güven aralığının yaklaşık 229 gün ile 286 arasında değiştiği gözlenmiştir. Biyopsi tarihinden nüks tarihine kadar geçen sürede 2 yıllık sağkalım analiz sonucu incelendiğinde (Tablo 5) ortalama DFS yaklaşık 436 gün olarak bulunurken, medyan DFS 362 gün olarak bulunmuştur. Medyan için güven aralığı ise 268 gün ile 455 gün arasında değişmektedir. Biyopsi tarihinden ölüm tarihine kadar geçen sürede sağkalım analiz sonucu incelendiğinde (Tablo 6) ortalama sağkalım süresi yaklaşık 854 gün olarak bulunurken, medyan sağkalım süresi 916 gün olarak bulunmuştur. Medyan için güven aralığı ise 786 gün ile 1046 gün arasında değişmektedir.

Tablo5. Biyopsi tarihinden nüks tarihine kadar geçen sürede 2 yıllık DFS analizi

Ortalama			
Ortalama (gün)	Std. Hata	95% Güven aralığı	
		Alt sınır	Üst sınır
434,116	40,030	355,657	512,575
Ortanca			
Medyan (gün)	Std. Hata	95% Güven aralığı	
		Alt sınır	Üst sınır
362,000	47,802	268,307	455,693

Tablo 6. Biyopsi tarihinden ölüm tarihine kadar geçen sürede OS analizini gösteren tablo (gün)

Ortalama				Ortanca			
95% Güven aralığı				95% Güven aralığı			
Tahmini	Std. Hata	Alt sınır	Üst sınır	Tahmini	Std. Hata	Alt sınır	Üst sınır
853,795	32,717	789,670	917,920	916,000	66,467	785,724	1046,276

Tümörün yerleşim yerinin baş, gövde ve kuyruk olması durumuna göre yapılan sağkalım analiz sonuçları incelendiğinde (Tablo 7) sağkalım sürelerinin tümörün yerleşim yerine göre ista-

lo 5 incelendiğinde en yüksek sağkalımın 930 gün ile tümör gövdede yerleşen hastada olduğu ve bunu 916 gün ile tümörü kuyrukta yerleşen hastaların izlediği ve en düşük sağkalım süresinin ise 829 gün ile tümörü başta yerleşen hastalarda olduğu görülür. Her ne kadar istatistik olarak önemli bulunmamışsa da tümörün yerleşim yeri başta olan hastaların sağkalım süreleri, kuyrukta ve gövdede olan hastalara göre sağkalım sürelerinin düşük olma eğilimi gösterdiği söylenebilir.

Benzer şekilde nüks ile biyopsi arası süre için tümörün yerleşim yerine göre sağkalım sürelerinin karşılaştırılmasına ilişkin sonuçlar Tablo 7'de verilmiştir. Tablo 6 incelendiğinde medyan sağkalım süresi bakımından en yüksek sağkalım 375 gün ile tümörün yerleşim yeri gövdede olan hastalarda olduğu bunu 303 gün ile başta olan hastaların ve 329 gün ile de kuyrukta olan hastaların izlediği görülür. Ancak bu süreler arasındaki fark istatistik olarak önemli bulunmamıştır (log-rang ki-kare =0,874; p=0,646).

## Tartışma

Yaklaşık olarak pankreas kanserlerinin % 30'una geç tanı konulmaktadır. Tanı konduğunda da lo-

kal ileri pankreas kanseri olarak karşımıza çıkmaktadır ve inoperabl olarak değerlendirilmektedir. Tümör biyolojisi olarak oldukça agresif olan bu tümörler KT'ye de oldukça dirençlidir [13]. Uzak metastaz olmadığı halde pankreas kanserleri tanı anında normal dokuyu da invaze etmektedir [14]. Erken klinik belirtiler göstermiş olan pankreas kanserinde üç boyutlu konvansiyonel RT ve intensity-modulated radiotherapy (IMRT) verilebilmektedir. Bizim hastalarımızın hepsine adjuvan 45 Gy, definitif 50,4 Gy RT uygulanmıştır. Tedaviye bağlı olarak hematolojik toksisiteye rastlanmamıştır. Tablo 4 ve şekil 1'de gösterildiği gibi hastalarımızın 1 yıllık DFS süresi içerisinde, yaklaşık olarak 9 ay nüksüz yaşadıklarını söyleyebiliriz. Tablo 5 ve şekil 2'de 2 yıllık ortalama DFS yaklaşık 436 gün olarak bulunurken, medyan DFS 362

Tablo 7. Tümörün yerleşim yerine göre OS karşılaştırmasını gösteren tablo (gün olarak) (Kaplan-Meier)

Tümörün yeri baş1 gövde2 kuyruk3	Ortalama				Ortanca			
	Tahmini	Std. Hata	95% Güven aralığı		Tahmini	Std. Hata	95% Güven aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır
1	868,296	43,798	782,451	954,140	829,000	58,008	715,304	942,696
2	842,293	68,897	707,256	977,330	930,000	125,497	684,025	1175,975
3	806,313	88,304	633,237	979,388	916,000	189,022	545,518	1286,482
OS	853,795	32,717	789,670	917,920	916,000	66,467	785,724	1046,276

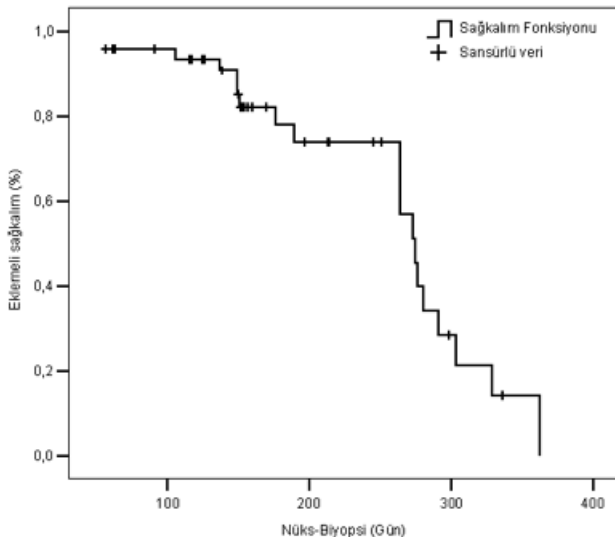
Tablo 8. Tümörün yerleşim yerine göre DFS karşılaştırmasını gösteren tablo (gün olarak) (Kaplan-Meier)

Tümörün yeri baş1 gövde2 kuyruk3	Ortalama				Ortanca			
	Tahmini	Std. Hata	95% Güven aralığı		Tahmini	Std. Hata	95% Güven aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır
1	380,117	40,517	300,705	459,530	303,000	50,532	203,956	402,044
2	431,104	58,944	315,573	546,635	375,000	11,945	351,588	398,412
3	374,587	80,512	216,784	532,391	329,000	44,077	242,610	415,390
Overall	434,116	40,030	355,657	512,575	362,000	47,802	268,307	455,693

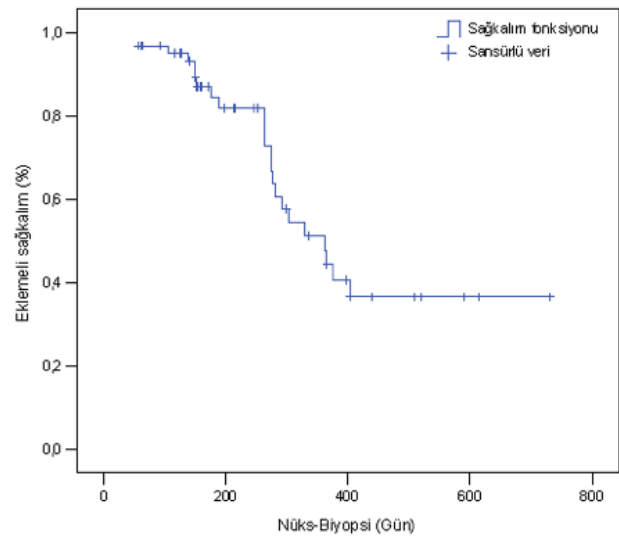
Tablo 9. Lokal nüks, yakın metastaz, uzak metastaz olan hasta oranı

Lokal nüks:1 Yakın metastaz:2 Uzak metastaz:3	Toplam Hasta	Olay sayısı	Censored N	Yüzde
1	5	5	0	,0%
2	15	5	10	66,7%
1+2	31	12	19	61,3%
2+3	7	1	6	85,7%
1+2+3	4	0	4	100,0%
Tümü	62	23	39	62,9%

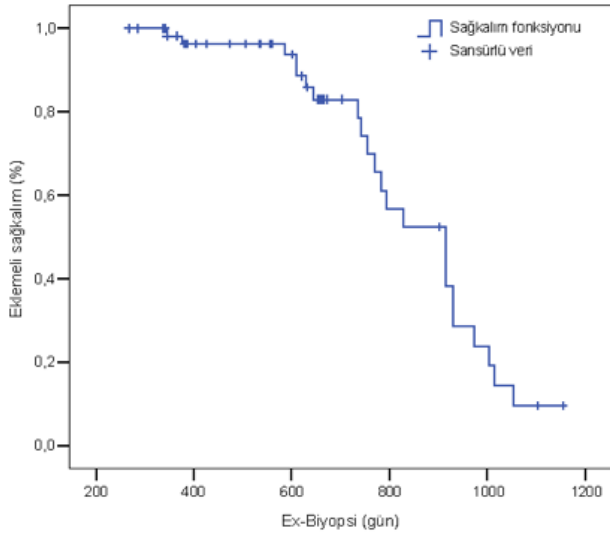
tistik olarak önemli bir farklılık göstermediği görüldü (log-rang ki-kare =0,366; p=0,833). Medyan sağkalım sürelerine göre Tab-



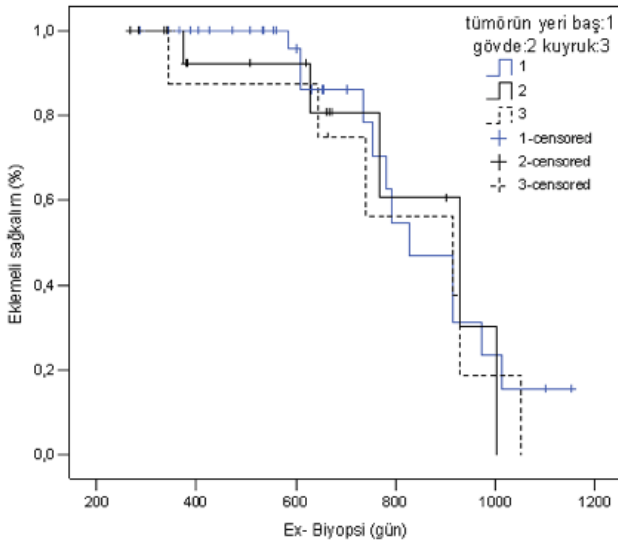
Şekil 1. Biyopsi tarihinden nüks tarihine kadar geçen sürede 1 yıllık DFS analizi gösteren grafik



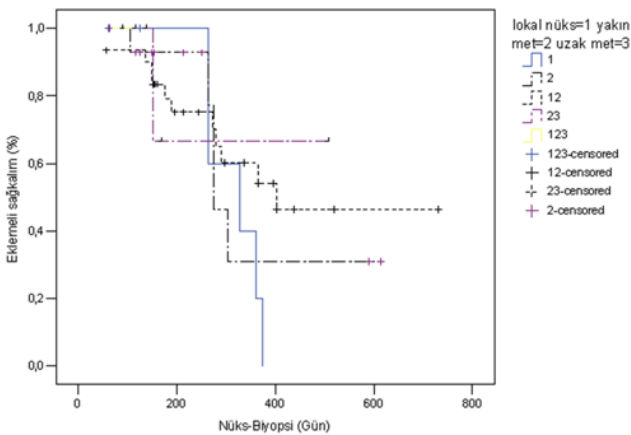
Şekil 2. Biyopsi tarihinden nüks tarihine kadar geçen sürede 2 yıllık DFS analizi gösteren grafik



Şekil 3. Biyopsi tarihinden Ex tarihine kadar geçen sürede OS analizini gösteren grafik



Şekil 4. Tümörün yerleşim yerine göre OS karşılaştırmasını gösteren grafik



Şekil 5. Lokal nüks, yakın metastaz, uzak metastaz olan hasta oranı

gün olarak bulunmuştur. Biyopsi tarihinden ölüm tarihine kadar geçen sürede sağ kalım analiz sonucu incelendiğinde (Tablo 6) ortalama sağ kalım süresi yaklaşık 854 gün olarak bulunurken, medyan sağ kalım süresi 916 gün olarak bulunmuştur. Medyan

için güven aralığı ise 786 gün ile 1046 gün arasında değişmektedir. Hastalarda tümörün yerleşim yerine göre yaşam süreleri arasında belli bir fark görülmemiş olup lokal nüks ve yakın metastazın, uzak metastaza oranla oldukça sık olduğu ve aynı anda hastalarda lokal nüks ve yakın metastaz oranlarının yüksek olduğu gözlenmektedir. Toksikite yüksek olmasına rağmen, eş zamanlı KRT'nin pankreas kanserinde surviyi uzattığı bizim çalışmamızda gösterilmiştir.

Tek merkez verisi kullanarak gerçekleştirdiğimiz çalışmamızdaki hastalardan yalnız 14 tanesi evre III olup, geri kalan 48 hasta erken evre pankreas kanseri diyebileceğimiz evre I ve II hastalıktır. Bu bakımdan sağ kalım analizleri erken evre ve ileri evre olarak ayrıldığında sayı olarak yeterli olmadığından aynı grup içinde ele alınmıştır. Hasta özellikleri bakımından homojen olmayan, ancak 2/3'ü erken evre hastalık olan hastalarımızdaki DFS 9 ay kadardır. Eş zamanlı RT eşliğinde verilen cisplatin+5-FU rejimi ile ortalama sağ kalım 854 gündür. Tümörün yerleşim yerine göre DFS ve OS arasında anlamlı bir farka rastlanılmamıştır. Erken evre pankreas kanserlerinde operasyon küratif tedavi modalitesi dense dahi ancak % 20 kadar hasta tanı anında potansiyel olarak rezektabl [15]. Postoperatif KT olarak gemisitabin, 5-FU kombinasyonu veya cisplatin verilebilmektedir. Biz hastalarımızda gemisitabin ve 5-FU kombinasyonunu gastrointestinal toksisite sık görüldüğünden dolayı tercih etmedik [16]. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hiçbir hasta metastatik değildir. Ancak lokal nüks, yakın ve uzak metastazları gelişmiş olan hastalarda palyatif tedaviler yapılmıştır. Gemisitabin, 5-FU kombinasyonu; lokal ileri evre ve metastatik hastalıkta OS'yi yegane arttıran kemoterapötiklerdir. Yapılan faz 2 ve faz 3 çalışmalarda gemisitabin ve 5-FU kombinasyonunun yalnız platin kullanılan kemoterapötiklere üstünlüğü gösterilmiştir [17].

Opere olan hastaların OS'leri 15-22 ay arasında artmaktadır. Ancak % 20 hastada 5 yıllık sağ kalım gösterilmiştir [16]. Tumor Study Group'un 1985 yılında yaptığı çalışmada rezektabl olan pankreas kanserinde, adjuvan olarak uygulanan 5-FU bazlı KT ile RT'nin Amerika'da OS'yi uzattığı görülmüştür [16]. The European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC-1) çalışmasında ise 2004 yılında rezektabl pankreas kanserinde hastalar 4 gruba ayrılmıştır: adjuvan yalnız KT verilen kol, adjuvan KRT verilen kol, adjuvan tedavi verilmeyen kol ve KRT arkasından KT verilen kol karşılaştırıldığında; KRT arkasından KT alan kolun, yalnız adjuvan KT alan koldan OS'leri % 10 oranında az bulunmuştur. Avrupa'da bu çalışma sonucunda rezektabl olan pankreas kanserinde adjuvan KT verilmektedir [17,18].

Lokal ileri evre pankreas kanseri olan hastaların ancak bir kısmı opere edilebilmektedir. Çünkü bunların birçoğu inoperabilite kriterlere girmektedir. Birçok çalışmada definitif KRT uygulanması bu hastalar için öngörülmektedir [19]. Gastrointestinal Tumor Study Group'un 1981 yılında toplam 194 hastayı iki gruba ayırarak yapmış oldukları çalışmada ilk gruba 5-FU bazlı KT ile birlikte RT vermişlerdir. İkinci gruba ise yalnızca RT vermişlerdir. KRT verilen kolun sağ kalımının, yalnız RT alan gruba nazaran daha yüksek olduğu gözlenmiştir [20]. Bununla beraber lokal ileri evre olan pankreas kanserinde definitif KRT uygulanması ile sağ kalım 9-13 ay arasında olmaktadır. Bu hastalardan birçoğu KRT sonrası progresyon göstermektedir ve metastazları oluşmaktadır. Ağrısı ve ikteri olan metastatik hastalarda palyatif RT önerilmektedir. Yapılan tüm çalışmalar göstermiştir ki pankreas kar-

sinomunda yapılan tüm tedavilere rağmen 5 yıllık OS ancak % 5 hastadan daha azında görülmektedir [21,22].

Fareler üzerinde yapılan genetik araştırmalarda pankreas karsinomunun genetik çeşitlilik gösterdiği ve birçok onkogenin ve tümör süpresör genin etkileşimi ile kanser hücrelerinin erken metastaz yaptığı görülmüştür [23]. Pankreas karsinomunun bu genetik çeşitliliği sonucu matür hücrelerin adeta kök hücre gibi işlev görmesi ve hastaların KT ve RT'ye karşı hayli dirençli olup, erken metastaz geliştirdiği gözlemlenmiştir [24].

### Sonuç

Pankreas kanseri ile tek merkezli olarak yaptığımız çalışmada bizim verilerimiz ile uluslararası veriler arasında paralellik görülmüştür. Bu agresif tümörde, son kırk yıldır çözümlenmeye çalışılan tümör biyolojisi ile ilgili gelişmeler neticesinde pankreas kanserinin sağkalımında artış olmuştur. Pankreas kanseri genetik instabilite göstermeyen heterojen ve oldukça dinamik karakterler gösteren agresif bir neoplazmdir. Peritümöröl mikrovaskülasyonun önüne geçilememesi en önemli prognostik faktördür. KT ve RT'ye dirençte rol oynayan pankreatik kök hücrelerin işlev mekanizması tam olarak çözümlenmemiştir.

Yeni tedavi ajanları ve tedavi modaliteleri halen preklinik deneylerde test edilmektedir. Etkili ilaç tedavileri ile pankreas kanserinde küratif modaliteler geliştirilmeye preklinik deneylerde çalışılmaktadır. Umut ederiz ki ileriki yıllarda pankreas kanserini daha erken evrede yakalar ve yeni geliştirilen KT ve tedavi modaliteleri ile tam kür elde ederiz.

### Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

### Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2009;59(4):225-49.
2. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer principles and practice of oncology. Philadelphia: Lippincott and Wilkins; 2011. p. 961-89.
3. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. Lancet 2004;363:1049-57.
4. Tempero MA, Malafa MP, Behrman SW, Benson AB 3rd, Casper ES, Chiorean EG, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2014: featured updates to the NCCN guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2014;12(8):1083-93.
5. Hu J, Zhao G, Wang HX, Tang L, Xu YC, Ma Y, et al. A meta-analysis of gemcitabine containing chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic adenocarcinoma. J Hematol Oncol 2011;4:11.
6. Hackert T, Büchler MW. Pancreatic cancer: advances in treatment, results and limitations. Dig Dis 2013;31:51-6.
7. Niederhuber JE, Brennan MF, Menck HR. The National Cancer Data Base report on pancreatic cancer. Cancer 1995;76:1671-7.
8. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouché O, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. Ann Oncol 2008;19:1592-9.
9. Yang R, Cheung MC, Byrne MM, Jin X, Montero AJ, Jones C, et al. Survival Effects of Adjuvant Chemoradiotherapy After Resection for Pancreatic Carcinoma. Arch Surg 2010;145(1):49-56.
10. Kennedy EP, Yeo CJ. Pancreaticoduodenectomy with extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma. Surg Oncol Clin N Am 2007;16 (1):157-76.
11. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2007;297(3):267-77.
12. Halm EA, Lee C, Chassin MR. Is volume related to outcome in health care? a systematic review and methodologic critique of the literature. Ann Intern Med 2002;137(6):511-20.
13. Javle M, Hsueh CT. Recent advances in gastrointestinal oncology--updates and insights from the 2009 annual meeting of the American society of clinical oncology. J Hematol Oncol 2010;3:11.

14. Savir G, Huber KE, Saif MW. Locally advanced pancreatic cancer. Looking beyond traditional chemotherapy and radiation. JOP 2013;14:337-9.
15. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Büchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. Br J Surg 2004;91:586-94.
16. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA 2010;304:1073-81.
17. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997;15:2403-13.
18. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. Ann Surg 1997;226:248-57.
19. Wayne JD, Abdalla EK, Wolff RA, Crane CH, Pisters PW, Evans DB. Localized adenocarcinoma of the pancreas: the rationale for preoperative chemoradiation. Oncologist 2002;7:34-45.
20. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, O'Connell MJ, Reitemeier RJ, Rubin J, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer 1981;48:1705-10.
21. Bapat AA, Hostetter G, Von Hoff DD, Han H. Perineural invasion and associated pain in pancreatic cancer. Nat Rev Cancer 2011;11:695-707.
22. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. Lancet 2011;378:607-20.
23. Jones S, Zhang X, Parsons DW, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. Science 2008;321:1801-6.
24. Hruban RH, Maitra A, Goggins M. Update on pancreatic intraepithelial neoplasia. Int J Clin Exp Pathol 2008;1:306-16.

### How to cite this article:

Karaca F, Afşar ÇU, Öktem Ö, Almalı N, Yılmaz G, Keskin S, Tatlı AM. Retrospective Evaluation of the Pancreatic Cancer Patients Who Received Chemoradiotherapy. J Clin Anal Med 2015;6(suppl 3): 327-32.