



BÖLÜM 66

Pankreas Kanserinde Radyoterapi

Neris DİNCER ¹
Esengül KOÇAK UZEL ²

ÖZET

Pankreas kanseri tedavisinde ilk yöntem cerrahidir ancak hastaların çoğunluğu doğrudan cerrahi olamayacak evrede prezente olurlar. Rezektabiliteyi etkileyen en önemli faktör tümörün çevredeki damar yapılarla olan komşuluğudur. Neoadjuvan tedavi ile inoperabl hastalar cerrahiye aday hale getirilmeye çalışılırlar. Kemoterapinin neoadjuvan tedavide faydası gösterilmiştir. Radyoterapinin kemoterapiye eklenmesinin faydalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olsa da bu datanın prospektif kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Radyoterapide tekniklerin ilerlemesiyle pankreas komşuluğundaki organları korumanın kolaylaşması tümöre daha yüksek radyasyon dozlarının verilebilmesini mümkün kılmıştır. Bu durum radyoterapinin adjuvan tedavideki yerini son yıllarda güçlendirmiştir. Hastanın klinik, radyolojik ve patolojik bulguları cerrahi, radyasyon onkolojisi ve medikal onkoloji hekimlerinin dahil olduğu multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilerek hasta bazında optimal tedavi yönetimi kurgulanmalıdır.

GİRİŞ

Pankreas kanseri (PK), dünya çapında kanser ilişkili ölümlerin en sık 7. sebebidir. 5 yıllık sağkalım oranı %9'dur [1]. Pankreas kanserinin esas tedavisi cerrahi olarak kabul edilmektedir ve hastalar pankreatoduodenektomi (Whipple prosedürü) veya distal pankreatektomi prosedürü ile opere edilmektedir [2]. Ancak hastaların çoğu ileri evrede prezente olur: yalnız %20'si cerrahiye uydun-

dur, %10'u ise sınırdaki rezektabl olarak karşımıza çıkmaktadır [3]. Bu durum kemoterapi (KT), radyoterapi (RT) kemoradyoterapiyi (KRT) hastaları cerrahiye aday kılacak veya palyasyon sağlayacak birer tedavi bileşeni olarak ortaya çıkarmıştır ve bu tedavilerin optimal yerleri hala araştırmaya açıktır. Kombine tedavi modaliteleri sayesinde cerrahiye aday lokalize tümörlü hastalarda genel sağkalım (GS), lokal kontrol (LK) ve progresyon-

¹ Asis. Dr. Neris DİNCER, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi AD. nerisdincer@gmail.com

² Doç. Dr. Esengül KOÇAK UZEL, SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü dresengulkocak@gmail.com

ta grubunda lokal kontrol yüksek bulunmuştur. Çalışmada en çok doz alan risk altındaki organ duodenum olup çalışmacılar duodenumun küçük bir parçasının 22.5 Gy almasının kabul edilebilir bir toksisite yarattığını savunmuşlardır [46]. Yine aynı grup pankreastaki tümöre ve reyonel lenf nodlarına 5-FU ile beraber 45 Gy RT sonrasında primer tümöre tek fraksiyonda 25 Gy SBRT uygulamış ve hastaların %94'ü ölüme kadar lokal rekürrens göstermemişlerdir ancak bu grupta genel sağkalım artışı sağlanmamıştır. Aynı zamanda sadece SBRT alan hasta grubuna göre toksisite daha fazla görülmüştür [47]. Lokal ileri PK'da uzun süreli gemitabin ve gemitabin rejimleri arasında SBRT alan hastaların kıyaslandığı 3 çalışmada da SBRT'nin anlamlı yan etkisi görülmemiş, SBRT gemitabin rejimine negatif etki göstermemiş ve çalışmalardan birinde SBRT'nin lokal kontrolü arttırdığı gözlenmiştir [48-50]. Petrelli ve arkadaşlarının SBRT ile tedavi edilmiş 1009 lokal ileri pankreas kanseri hastasını analiz ettiği çalışmada 1 yıllık LK %72 saptanmıştır [51]. Yakın zamanda yayınlanan PAULA-1 çalışması lokal ileri ve cerrahi geçirmemiş PK hastalarında KRT ile SBRT'yi karşılaştıran ilk çalışma olup genel sağkalım anlamında SBRT'yi KRT'ye göre "non-inferior" bulmuştur. SBRT grubunda LK KRT grubuna göre daha yüksek çıkmıştır. Çalışma, lojistik avantajları da göz önüne alınarak SBRT'nin KT ile beraber lokal ileri PK tedavisinde kabul edilebilir bir yaklaşım olduğu sonucunu sunmuştur [52].

SBRT'deki ilk çalışmalar tek fraksiyon üzerinden gitse de fraksiyonasyonun toksisiteyi azalttığı diğer kanser türlerindeki tecrübemizle bilinmekte ve PK için de benzer çalışmalar yapılmış bulunmaktadır. Pollom ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada 167 anrezektabl hastanın yaklaşık yarısı tek, diğer yarısı 5 fraksiyonda SBRT almış; 2 hasta grubunun LK oranı farklı gözlenmemiş ancak tek fraksiyon alan grupta 1 yılda gözlemlenen grad 3 gastrointestinal toksisite 2 kat daha fazla bulunmuştur [53]. Bir başka tek merkezli retrospektif çalışmada 289 hastanın %30.9'u tek fraksiyon, kalanı hiperfraksiyone SBRT almış ve yapılan analizlerde tüm kohorttaki 2 yıllık LK %66.1 olarak

görülmüş ve hiperfraksiyone tedavi alanlarda LK anlamlı olarak fazla bulunmuştur (%56.8; %69.7) [54]. Bu çalışmalar tek dozun toksisite riskiyle verilemediği durumlarda fraksiyon sayısının artırılmasının tedavi etkinliğini düşürmediğini göstermesiyle, klinisyenlerin elini güçlendirmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde neoadjuvan yaklaşımda SBRT tedavisi 2004'te %0 tercih ediliyorken bu oran 2015'te %9.4'e çıkmıştır [55]. 2015'te yayınlanan bir çalışmada neoadjuvan KT alan 110 sınırdan rezektabl ve 49 lokal ileri pankreas kanseri hastasına sonrasında SBRT verilmiş olup bu hastalardan rezeksiyona gidebilenlerde medyan GS 34 aya çıkmıştır. Rezeksiyona gidemeyen grupta 1 yıllık LK %78 olarak saptanmıştır [56].

ASCO kılavuzunda lokal ileri hastalıkta SBRT'nin önerilebileceğini söylemekle beraber prospektif ve/veya randomize çalışmaların gerekliliğinin altı çizilmiştir [37]. Aynı şekilde rezektabl hastalıkta SBRT'nin yeri de güncel bir konu olup bu konuda da çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Rawla, P., T. Sunkara, and V. Gaduputi, *Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors*. World J Oncol, 2019. **10**(1): p. 10-27.
2. Buanes, T.A., *Role of surgery in pancreatic cancer*. World J Gastroenterol, 2017. **23**(21): p. 3765-3770.
3. Bliss, L.A., et al., *Outcomes in operative management of pancreatic cancer*. J Surg Oncol, 2014. **110**(5): p. 592-8.
4. Grossberg, A.J., et al., *Multidisciplinary standards of care and recent progress in pancreatic ductal adenocarcinoma*. CA Cancer J Clin, 2020. **70**(5): p. 375-403.
5. Li, D., et al., *Pancreatic cancer*. Lancet, 2004. **363**(9414): p. 1049-57.
6. Deki, H. and T. Sato, *An anatomic study of the peripancreatic lymphatics*. Surg Radiol Anat, 1988. **10**(2): p. 121-35.
7. Shin, D.W. and J. Kim, *The American Joint Committee on Cancer 8th edition staging system for the pancreatic ductal adenocarcinoma: is it better than the 7th edition?* Hepatobiliary Surg Nutr, 2020. **9**(1): p. 98-100.
8. Callery, M.P., et al., *Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement*. Ann Surg Oncol, 2009. **16**(7): p. 1727-33.
9. Oba, A., et al., *Neoadjuvant Treatment in Pancreatic Cancer*. Front Oncol, 2020. **10**: p. 245.
10. Heestand, G.M., J.D. Murphy, and A.M. Lowy, *Approach to patients with pancreatic cancer without detectable metastases*. J Clin Oncol, 2015. **33**(16): p. 1770-8.

11. Seufferlein, T. and T.J. Ettrich, *Treatment of pancreatic cancer-neoadjuvant treatment in resectable pancreatic cancer (PDAC)*. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2019. **4**: p. 21.
12. Kim, E.J., et al., *A multi-institutional phase 2 study of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin with radiation therapy in patients with pancreatic cancer*. *Cancer*, 2013. **119**(15): p. 2692-700.
13. Evans, D.B., et al., *Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(21): p. 3496-502.
14. Katz, M.H., et al., *Preoperative Modified FOLFIRINOX Treatment Followed by Capecitabine-Based Chemoradiation for Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Alliance for Clinical Trials in Oncology Trial A021101*. *JAMA Surg*, 2016. **151**(8): p. e161137.
15. Tachezy, M., et al., *Sequential neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) followed by curative surgery vs. primary surgery alone for resectable, non-metastasized pancreatic adenocarcinoma: NEOPA- a randomized multicenter phase III study (NCT01900327, DRKS00003893, ISRCTN82191749)*. *BMC Cancer*, 2014. **14**: p. 411.
16. Vidri, R.J., et al., *Better Defining the Role of Total Neoadjuvant Radiation: Changing Paradigms in Locally Advanced Pancreatic Cancer*. *Ann Surg Oncol*, 2019. **26**(11): p. 3701-3708.
17. Stessin, A.M., J.E. Meyer, and D.L. Sherr, *Neoadjuvant radiation is associated with improved survival in patients with resectable pancreatic cancer: an analysis of data from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) registry*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. **72**(4): p. 1128-33.
18. Cho, S.W., et al., *Neoadjuvant radiation therapy and its impact on complications after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP)*. *HPB (Oxford)*, 2014. **16**(4): p. 350-6.
19. Chen, K.T., et al., *Neoadjuvant chemoradiation and duration of chemotherapy before surgical resection for pancreatic cancer: does time interval between radiotherapy and surgery matter?* *Ann Surg Oncol*, 2014. **21**(2): p. 662-9.
20. Boyle, J., et al., *Adjuvant radiation therapy for pancreatic cancer: a review of the old and the new*. *J Gastrointest Oncol*, 2015. **6**(4): p. 436-44.
21. Oettle, H., et al., *Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial*. *JAMA*, 2013. **310**(14): p. 1473-81.
22. Neoptolemos, J.P., et al., *Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial*. *JAMA*, 2012. **308**(2): p. 147-56.
23. Oettle, H., 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): p. 267-77.
24. Neoptolemos, J.P., et al., *A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer*. *N Engl J Med*, 2004. **350**(12): p. 1200-10.
25. Kalser, M.H. and S.S. Ellenberg, *Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection*. *Arch Surg*, 1985. **120**(8): p. 899-903.
26. Klinkenbijnl, J.H., et al., *Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group*. *Ann Surg*, 1999. **230**(6): p. 776-82; discussion 782-4.
27. Smeenk, H.G., et al., *Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: long-term results of EORTC trial 40891*. *Ann Surg*, 2007. **246**(5): p. 734-40.
28. Hall, W.A. and K.A. Goodman, *Radiation therapy for pancreatic adenocarcinoma, a treatment option that must be considered in the management of a devastating malignancy*. *Radiat Oncol*, 2019. **14**(1): p. 114.
29. Van Laethem, J.L., et al., *Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(29): p. 4450-6.
30. Morganti, A.G., et al., *Adjuvant chemoradiation in pancreatic cancer: impact of radiotherapy dose on survival*. *BMC Cancer*, 2019. **19**(1): p. 569.
31. Luo, Y., *The role of radiotherapy for pancreatic malignancies: a population-based analysis of the SEER database*. *Clin Transl Oncol*, 2021.
32. Hsu, C.C., et al., *Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study*. *Ann Surg Oncol*, 2010. **17**(4): p. 981-90.
33. Ahn, D.H., et al., *Adjuvant therapy for pancreas cancer in an era of value based cancer care*. *Cancer Treat Rev*, 2016. **42**: p. 10-7.
34. Regine, W.F., et al., *Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial*. *JAMA*, 2008. **299**(9): p. 1019-26.
35. Abrams, R.A., et al., *Results of the NRG Oncology/RTOG 0848 Adjuvant Chemotherapy Question-Erlotinib+Gemcitabine for Resected Cancer of the Pancreatic Head: A Phase II Randomized Clinical Trial*. *Am J Clin Oncol*, 2020. **43**(3): p. 173-179.
36. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2020*. *CA Cancer J Clin*, 2020. **70**(1): p. 7-30.
37. Balaban, E.P., P.B. Mangu, and N.S. Yee, *Locally Advanced Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary*. *J Oncol Pract*, 2017. **13**(4): p. 265-269.
38. Rich, T., et al., *Phase II study of external irradiation and weekly paclitaxel for nonmetastatic, unresectable pancreatic cancer: RTOG-98-12*. *Am J Clin Oncol*, 2004. **27**(1): p. 51-6.
39. Loehrer, P.J., Sr., et al., *Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(31): p. 4105-12.
40. Huguet, F., et al., *Impact of chemoradiotherapy after*

- disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(3): p. 326-31.
41. Mukherjee, S., et al., *Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2013. **14**(4): p. 317-26.
 42. Hammel, P., et al., *Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial*. *JAMA*, 2016. **315**(17): p. 1844-53.
 43. Chauffert, B., 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**(9): p. 1592-9.
 44. Alongi, F., et al., *Review and uses of stereotactic body radiation therapy for oligometastases*. *Oncologist*, 2012. **17**(8): p. 1100-7.
 45. Reyngold, M., P. Parikh, and C.H. Crane, *Ablative radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer: techniques and results*. *Radiat Oncol*, 2019. **14**(1): p. 95.
 46. Koong, A.C., et al., *Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. **58**(4): p. 1017-21.
 47. Koong, A.C., et al., *Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **63**(2): p. 320-3.
 48. Herman, J.M., et al., *Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma*. *Cancer*, 2015. **121**(7): p. 1128-37.
 49. Mahadevan, A., et al., *Induction gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for locally advanced nonmetastatic pancreas cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. **81**(4): p. e615-22.
 50. Schellenberg, D., et al., *Single-fraction stereotactic body radiation therapy and sequential gemcitabine for the treatment of locally advanced pancreatic cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. **81**(1): p. 181-8.
 51. Petrelli, F., et al., *Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis of 19 Trials*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017. **97**(2): p. 313-322.
 52. Arcelli, A., et al., *Stereotactic body radiotherapy vs conventionally fractionated chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer: A multicenter case-control study (PAULA-1)*. *Cancer Med*, 2020. **9**(21): p. 7879-7887.
 53. Pollom, E.L., et al., *Single- versus multifraction stereotactic body radiation therapy for pancreatic adenocarcinoma: outcomes and toxicity*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014. **90**(4): p. 918-25.
 54. Sutera, P.A., et al., *One- vs. Three-Fraction Pancreatic Stereotactic Body Radiation Therapy for Pancreatic Carcinoma: Single Institution Retrospective Review*. *Front Oncol*, 2017. **7**: p. 272.
 55. Jiang, W., et al., *Neoadjuvant stereotactic body radiation therapy for nonmetastatic pancreatic adenocarcinoma*. *Acta Oncol*, 2019. **58**(9): p. 1259-1266.
 56. Mellon, E.A., et al., *Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma*. *Acta Oncol*, 2015. **54**(7): p. 979-85.