

Bölüm 29

LOKAL EVRE PANKREAS KANSERİNDE RADYOTERAPİ’NİN YERİ

Ahmet KÜÇÜK¹

GİRİŞ

Yüksek sistemik hastalık yayılımı ve ölüm oranı ile pankreas kanseri (PK) son derece agresif bir hastalıktır. PK’inde radyoterapinin (RT) rolü halen tartışmalı olup, son yıllarda sistemik tedavi rejimleri ve radyasyon tedavi uygulama teknikleri ile ilgili önemli gelişmelerin sonucu olarak lokal ileri PK (LİPK) tedavisine yönelik umutlar artmaktadır. PK yeni tanı konan kanser vakalarının %3’ünü ve kanserle ilgili tüm vakaların %7’sini oluşturmaktadır ve insidans oranları giderek artmaktadır. Görülme sıklığı erkeklerde %2.8 kadınlarda ise %3.3’tür ^(1,2). Prognoz oldukça kötü olup 5 yıllık genel sağkalım (GS) oranı sadece %6’dır ⁽¹⁾. Çoğu gelişmiş ülkede kanser ölümlerinin dördüncü yaygın nedenidir. İnsidansı bölgelere göre değişmekte bu da yaşam tarzı gibi faktörlerin etiolojide önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Potansiyel küratif tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur ve hastalar rezektabl, sınırda rezektabl, lokal ileri veya metastatik olarak kategorize edilir. Hastaların yaklaşık üçte biri anrezektabl olup, bu grupta ki hastalarda medyan sağkalım sadece 8-12 aydır ⁽³⁾. PK güçlü bir şekilde yaşa bağımlı olduğundan, insan ömrünün uzaması ile yaşlı popülasyonunda ki artış, küresel PK yükünün artmasına neden olacaktır. 2040 yılına kadar Avrupa’daki toplam vaka sayısının %30’dan fazla artacağı tahmin edilmektedir. PK çok faktörlü bir hastalıktır ve birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Kalıtsal faktörler, vakaların yaklaşık %10’undan

sorumluyken, potansiyel olarak değiştirilebilir iki önemli risk faktörü olan tütün içimi ve obezite, vakaların %10 ila 30’undan sorumludur ve bu hastalığın önlenmesi açısından çok önemlidir ⁽²⁾.

LİPK için ideal tedavi halen belirsizliğini korumaktadır. Tek başına kemoterapi (KT) veya kemoradyoterapi (KRT) (tercihen öncesinde indüksiyon KT) tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır ⁽⁴⁾.

RT VE KRT RASYONELİ

PK olan hastalarda, RT genellikle gempitabin veya floropirimidin bazlı KT ile eşzamanlı olarak verilir. KT, radyasyon duyarlaştırıcı olarak kullanılır ve radyasyonun tümör hücrelerine toksisitesini artırır. Radyosensitizasyon mekanizması tam olarak açık olmasa da gempitabin ve floropirimidinlerin, hücrelerin radyasyon hasarına dirençli olduğu bir aşama olan hücre döngüsünün S fazındaki tümör hücrelerinin sayısını azalttığı varsayılmaktadır ⁽⁵⁾.

RT’nin temel amacı damar marjlarını sterilize etmek ve marj-negatif rezeksiyon olasılığını arttırmaktır. Ayrıca, lokal kontrolü arttırmak ve hastalık ilerlemesini önleyerek çevre organlara yayılım riskini en aza indirmek için kullanılır. RT ve KRT esas olarak lokal nüks olasılığını azaltma potansiyeli nedeniyle adjuvan tedavide kullanılmaktadır. KRT ayrıca neoadjuvan olarakta verilebilir, ancak bu ortamda KRT’nin rolünü gösteren prospektif randomize mevcut değildir. KRT, öncesinde KRT verilmemişse ve primer bölge tek progresyon bölgesi ise, lokal ileri hastalığı olan hastalarda ikinci

¹ Uzm.Dr. Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi, drakucuk@hotmail.com

landığında adjuvan KRT'nin 2 yıllık GS ile medyan sağkalım ve HS oranlarını iyileştirmediği buna karşılık adjuvant KT'nin her üç sonucuda iyileştirdiği bulunmuştur ⁽⁵⁰⁾. Dokuz çalışmanın incelendiği bir başka meta analizde yine benzer sonuçları vermiştir ⁽⁵¹⁾. Yukarıda ki olumsuz sonuçların aksine; NCDB 'deki PK'li hastaların performans durumu ile eşleşmeli analizinin yapıldığı bir çalışmada; adjuvan tedavi almayan gruba kıyasla KRT alanlar sadece KT uygulanan gruptan daha iyi GS göstermiştir ⁽⁵²⁾. Çok merkezli R0-1 rezeksiyonu olan 955 hastanın analiz edildiği bir başka çalışmada da adjuvan KRT'nin KT'ye kıyasla GS arttırdığı bildirilmiştir (39.9 aya karşın 27.8 ay $p<0.001$) ⁽⁵³⁾.

Alt grup analizlerinde özellikle R1 rezeksiyon ve/veya lenf nodu pozitif olan hasta gruplarında adjuvan KRT'nin katkısının daha fazla olduğu düşünülmekle birlikte R0 ve R1 rezeksiyonları içeren çalışmaların sonuçları da farklılıklar göstermektedir. Örneğin ESPAC-1 çalışmasında marj durumundan bağımsız olarak KRT'nin katkısı bulunamamıştır ⁽⁵⁴⁾. Buna karşılık opere 616 hastanın prospektif veri tabanından toplanan sonuçlarının incelendiği bir çalışmada gözlem grubuna kıyasla hem R0 hemde R1 rezeksiyonlu hastalarda adjuvan KTR'nin fayda sağladığı gösterilmiştir ⁽⁵⁵⁾. R0 rezeksiyonu olan 466 hastanın retrospektif incelemesinin yapıldığı bir Mayo klinik çalışmasında, gözlem grubuna karşı adjuvan KRT'nin GS yararı gösterilmiştir ⁽⁵⁶⁾. 1200'den fazla rezeke edilmiş PK'lu hastanın retrospektif verilerinin analiz edildiği bir çalışmada; KRT'nin marj durumuna bakılmaksızın sonuçları iyileştirdiği bildirilmiştir ⁽⁵⁷⁾. 4 randomize klinik çalışmayı içeren bir meta analizde R1 rezeksiyonu olan hasta grubunda KRT'nin sağkalımı arttırdığı bildirilmiştir ⁽⁵⁸⁾. Rezeke edilmiş PK olan 94 hastanın retrospektif incelendiği bir başka çalışmada lenf nodu pozitif olan hastalarda KRT'nin lenf nodu negatif olan hasta grubuna kıyasla daha etkili olduğu gösterilmiştir ⁽⁵⁹⁾. Buna karşın bir diğer meta analizde lenf nodu pozitif olan gruba lenf nodu negatif olan grup arasında KRT'nin katkısı açısından bir fark gösterilememiştir ⁽⁶⁰⁾.

SONUÇ

RT'nin PK tedavisinde rolü ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Lokalize hastalık durumunda gemsitabin / abraxane ve FOLFIRINOX kemo-terapisi de dahil olmak üzere sistemik tedavideki son gelişmeler, sistemik hastalık kontrolünün iyileştirilmesine katkı sunabilir ve sistemik tedavideki iyileşmeyle birlikte, lokal kontrolde de potansiyel olarak daha anlamlı bir sonuç elde edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Lokal ileri pankreas kanseri; kemoradyoterapi, radyoterapi, stereotaktik beden radyoterapisi

KAYNAKÇA

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin.2014; 64:9–29
2. Maisonneuve P. Epidemiology and burden of pancreatic cancer La Presse Médicale 2019;48(3):113-123
3. Raldow A., Wo J. Pancreatic Cancer. In:Med Radiol. Springer 2018;1-7
4. Tempero MA et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2014: featured updates to the NCCN guidelines. J Natl Compr Cancer Netw.2014;12:1083–1093
5. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The concurrent chemoradiation paradigm-general principles. Nat Clin Pract Oncol 2007; 4:86-100
6. Tempero MA, Malafa MP, et al. Pancreatic Adenocarcinoma,version 1.2020: NCCN guidelines Natl Compr Cancer Netw.2019
7. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG 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; 48:1705–1710
8. Cohen SJ, Dobelbower Jr R, Lipsitz S, et al. A randomized phase III study of radiotherapy alone or with 5-fluorouracil and mitomycin-C in patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas: Eastern Cooperative Oncology Group study E8282. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62:1345–1350
9. Huguet F, Girard N, Guerche CS et al. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. J Clin Oncol.2009;27(13):2269-2277
10. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, 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;19:1592–1599
11. Zhu CP, Shi J, Chen YX, et al. Gemcitabine in the chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a metaanalysis. Radiother Oncol 2011; 99:108-113.

12. Loehrer PJ, Feng Y, Cardenes H, 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;29:4105–4112
13. Huguet F, Girard N, Guerche CSE, et al. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. *J Clin Oncol* 2009; 27:2269–2277
14. Krishnan S, Rana V, Janjan NA, et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer* 2007; 110:47–55
15. Huguet F, André T, Hamme P, 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;25:326–331
16. Hammel P, Huguet F, Van Laethem JL, et al. Comparison of chemoradiotherapy (CRT) and chemotherapy (CT) in patients with a locally advanced pancreatic cancer (LAPC) controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: final results of the international phase III LAP 07 study. *J Clin Oncol*. 2013;31(18): LBA4003a.
17. Hurt CN, Falk S, Crosby T, et al. Long-term results and recurrence patterns from SCALOP: a phase II randomised trial of gemcitabine- or capecitabine-based chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2017; 116:1264–1270
18. Iacobuzio-Donahue CA, Fu B, Yachida S, et al. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:1806–1813
19. Crane CH, Varadhachary GR, YordySJ, et al. Phase II trial of cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin followed by chemoradiation with cetuximab for locally advanced (T4) pancreatic adenocarcinoma: correlation of Smad4(-Dpc4) immunostaining with pattern of disease progression. *J Clin Oncol*. 2011;29:3037–3043
20. Moningi S, Marciscano AE, Rosati LM, et al. Stereotactic body radiation therapy in pancreatic cancer: the new frontier. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014; 14:1461–1475.
21. Zhong J, Patel K, Switchenko J, et al. Outcomes for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma treated with stereotactic body radiation therapy versus conventionally fractionated radiation. *Cancer* 2017;123(18):3486–3493
22. Koong AC, Christofferson E, Le QT, 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;63:320–323
23. Hoyer M, Roed H, Sengelov L, et al. Phase-II study on stereotactic radiotherapy of locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2005;76:48–53
24. Chang DT, Schellenberg D, Shen J, et al. Stereotactic radiotherapy for unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer* 2009; 115:665–672
25. Schellenberg D, Goodman KA, Lee F, et al. Gemcitabine chemotherapy and single-fraction stereotactic body radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2008; 72:678–686
26. Crane CH, Willett CG. Stereotactic radiotherapy for pancreatic cancer? *Cancer* 2009; 115:468–472
27. Mahadevan A, Jain S, Goldstein M, et al. Stereotactic body radiotherapy and gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78:735–742
28. Didolkar MS, Coleman CW, Brenner MJ, et al. Image-guided stereotactic radiosurgery for locally advanced pancreatic adenocarcinoma results of first 85 patients. *J Gastrointest Surg*.2010; 14:1547–1559
29. Mahadevan A, Miksad R, Goldstein M, et al. Induction gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for locally advanced nonmetastatic pancreas cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2011 81: e615–e622
30. Chuong MD, Springett GM, Freilich JM, et al. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced and borderline resectable A. Raldow and J. Wo pancreatic cancer is effective and well tolerated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2013; 86:516–522
31. Schellenberg D, Kim J, Christman-Skieller C, 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; 81:181–188
32. Polistina F, Costantin G, Casamassima F, et al. Unresectable locally advanced pancreatic cancer: a multimodal treatment using neoadjuvant chemoradiotherapy (gemcitabine plus stereotactic radiosurgery) and subsequent surgical exploration. *Ann Surg Oncol*.2010;17:2092–2101
33. Rwigema JC, Parikh SD, Heron DE, et al. Stereotactic body radiotherapy in the treatment of advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Clin Oncol* 2011; 34:63–69
34. Nitecki SS, Sarr MG, Colby TV, et al. Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Is it really improving? *Ann Surg*.1995; 221:59–66
35. Piorkowski RJ, Blievernicht SW, Lawrence WJr, et al. Pancreatic and periampullary carcinoma. Experience with 200 patients over a 12 Year period. *Am J Surg*. 1982; 143:189–193
36. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. *Cancer* 1987; 60:2284–2303
37. Tepper J, Nardi G, Sutt H. Carcinoma of the pancreas: review of MGH experience from 1963 to 1973. Analysis of surgical failure and implications for radiation therapy. *Cancer* 1976; 37:1519–1524
38. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg*. 1985;120:899–903
39. Klinkenbijn JH, Jeeke J, Sahmoud T, 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;230:776–784
40. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;358:1576–1585

41. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1200-1210
42. Crane CH, Ben-Josef E, Small W. Chemotherapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2713-2715.
43. Koshy MC, Landry JC, Cavanaugh SX, et al. A challenge to the therapeutic nihilism of ESPAC-1. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:965-966
44. Morris SL, Beasley M, Leslie M. Chemotherapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2713-2715
45. Abrams RA, Lillemoe KD, Piantadosi S. Continuing controversy over adjuvant therapy of pancreatic cancer. *Lancet* 2001;358:1565-1566
46. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1019-1026
47. Garofalo MC, Abrams RA, Regine WF. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: no 'definite' standard. *Oncology* 2007; 21:726-730
48. Regine WF, Winter KA, Abrams R, et al. Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1319- 1326.
49. Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F, 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;28:4450- 4456
50. Ren F, Xu YC, Wang HX, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, for resectable advanced pancreatic adenocarcinoma: continue or stop? *Pancreatology* 2012;12:162-169
51. Liao WC, Chien KL, Lin YL, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network metaanalysis. *Lancet Oncol* 2013;14:1095-1103
52. Kooby DA, Gillespie TW, Liu Y, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival after pancreatic cancer resection: an appraisal of data from the national cancer data base. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3634-3642
53. Morganti AG, Falconi M, van Stiphout RG, et al. Multi-institutional pooled analysis on adjuvant chemoradiation in pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(4):911-917
54. Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, et al. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Ann Surg* 2001;234:758-768
55. Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J Clin Oncol* 2008;26:3503-3510.
56. Corsini MM, Miller RC, Haddock MG, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975-2005). *J Clin Oncol* 2008;26:3511-3516.
57. Hsu CC, Herman JM, Corsini MM, et al. Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. *Ann Surg Oncol* 2010;17:981-990.
58. Butturini G, Stocken DD, Wente MN, et al. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2008;143:75-83
59. Redmond KJ, Wolfgang CL, Sugar EA, et al. Adjuvant chemoradiation therapy for adenocarcinoma of the distal pancreas. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3112-3119.
60. Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005;92:1372-1381.