

Lokal İleri veya Metastatik Pankreas Kanseri Hastalarımızın Retrospektif Değerlendirilmesi

Nilüfer AVCI¹, Mustafa MERTER², Mehmet Ali BALCI², Erdem CUBUKCU¹,
Ömer Fatih ÖLMEZ¹, Güven ÖZKAYA³, Merve HAFIZOĞLU²,
Nadide YORULMAZ², Emre HAFIZOĞLU², Özkan KANAT¹

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Bursa.

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

³ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

İleri evre pankreas kanserli hastalar kötü bir prognoza sahiptir ve tedavileri medikal onkoloji pratiğinde önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Bu nedenle bu çalışmada metastatik veya lokal ileri pankreas kanseri tanısıyla tedavi edilen hastalarımızın klinik özelliklerini ve tedavi sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık. Bu çalışma için, Ocak 1995-Mayıs 2012 tarihleri arasında tedavi edilen ve klinik bilgileri elde edilebilen toplam 183 olgunun dosyasını retrospektif olarak inceledik. Hastaların demografik özelliklerini, almış oldukları tedavileri ve sağkalım sonuçlarını belirledik. Olguların 123'ü erkek, 60'ı kadın olup ortalama yaş 60 (33-84) idi. Tanı anında 105 olgu metastatik ve en sık metastaz yeri karaciğerdi. Yetmiş beş hasta gemcitabin + 5-Fluorourasil, 42 hasta gemcitabin, 24 hasta gemcitabin+sisplatin ve 3 hasta UFT+sisplatin ile tedavi edilmişti. Kemoterapi ile olguların %6'sında tam yanıt, %8.7'de kısmi yanıt ve %9.8'de stabil hastalık elde edilmişti. Tedavi ile olguların ancak 34'ünde kilo artışı mevcut olup, kilo artışı ile sağ kalım arasında pozitif bir ilişki ($p<0.001$) tespit edildi. Medyan sağ kalım süresi 7 (5-8) aydı.

Anahtar Kelimeler: Pankreas kanseri. Prognostik faktörler. Sağkalım.

Retrospective Analysis of Patients with Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer

ABSTRACT

Patients with advanced pancreatic cancer have a dismal prognosis, and their management is still an important problem in medical oncology practice. So, in this study, we aimed to investigate the clinical features and survival outcomes in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. A total of 183 pancreatic cancer patients treated between January 1995 and May 2012 at Medical Oncology Department of Uludağ University Faculty of Medicine were retrospectively analyzed. Demographics, clinical features, treatments and outcome were detected. There were 123 male and 60 female patients. The median age of patients was 60 years (range 33-84). One hundred five patients had metastatic disease at the time of diagnosis, and the most common metastatic site was liver (90%). Seventy-five patients received gemcitabine+5-fluorouracil, 42 received gemcitabine, 24 received gemcitabine+cisplatin, and 3 received UFT+cisplatin. Eleven (%6) patients had complete response, 16 (%8.7) had partial response and 18(%9.8) had stable disease. Weight gain was observed in 34 of 145 (%18.6) patients. The median overall survival was 7 months (5-8 months), and there was a positive correlation between weight gain and overall survival ($p<0.001$).

Key Words: Pancreatic cancer. Prognostic factors. Survival.

Pankreas kanseri, Türkiye'de erkeklerde 8. en sık görülen kanser iken, kadınlar da ilk onda yer almaktadır^{1,2}. Pankreas kanserinin tek küratif tedavisi cerrahi rezeksiyon olmasına karşın, tanı anında olguların

rın sadece %10-20'si cerrahiye adaydır. Olguların geriye kalanı lokal ileri veya metastatik hastalık ile başvurmakta, çoğu kez şiddetli ağrı, kusma, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi yaşam kalitesini bozan semptomları barındırmaktadır. Bu tür olgularda ortalama sağkalım süresi 3 ile 6 ay arasında değişmektedir³. Bu hastalarda sağkalımı arttırmak ve semptomları gidermek amacıyla sistemik kemoterapi uygulanmaktadır.

Gemcitabin pankreas kanserinin tedavisinde en önemli ilaçlardan biridir. Tek başına kullanıldığında %4 ile %26 arasında değişen bir yanıt oranı ve %17 ile %28 arasında değişen 1 yıllık sağ kalım oranı elde

Geliş Tarihi: 19.03.2013

Kabul Tarihi: 20.05.2013

Dr. Nilüfer AVCI
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Bursa.
Tel: 0224 295 13 60
e-posta: nilavci@uludag.edu.tr

edilmektedir⁴. 5-fluorourasil, oxaliplatin ve irinotekan (FOLFIRINOX) kombinasyonun tek ajan gemsitabine karşı anlamlı düzeyde yanıt oranı (%31 vs %9.5) ve medyan genel sağ kalım (11 ay vs 6.8 ay) avantajı göstermesi ile birlikte ileri evre pankreas kanseri kemoterapisinde standart değişmeye başlamıştır⁵. Ancak halen tedavi sonuçları yüz güldürücü olmaktan çok uzaktır.

Bu çalışmada, ileri evre pankreas kanseri nedeniyle yedi yıllık bir zaman dilimi içinde tedavi edilmiş hastaların klinik özellikleri ve tedavi sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Yöntem

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümü'nde, Ocak 1995-Mayıs 2012 tarihleri arasında metastatik veya lokal ileri pankreas kanseri nedeniyle sistemik kemoterapi almış 183 olgu retrospektif olarak incelendi. Hastalara ait yaş, cinsiyet, histopatolojik tip, tümör evresi, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoru ve tümör belirteçleri gibi parametreler yanında, uygulanan kemoterapi rejimi, yanıt oranı, progresyonsuz ve genel sağ kalım oranları tespit edildi.

Verinin istatistiksel analizi SPSS13.0 istatistik paket programında yapıldı. Normal dağılım gösteren veri için iki grup karşılaştırmalarında t-testi 2'den fazla grup karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi uygulandı. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi ve ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlendi. Sağkalım analizi, Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak Log-rank testi ile yapıldı. Sağkalımı etkileyen faktörler ise Cox regresyon modeli ile belirlendi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 183 olgunun tamamında histopatolojik tip adenokarsinomdu. Olguların 123'ü (%67.2) erkek, 60'ı (32.8) kadın olup medyan yaş 60 (33-84) olarak saptandı. Tanı anında olguların 105'i (59.3) metastatik, 78'i (%40.7) lokal ileri evre idi. En sık metastaz yeri karaciğerdi (%90). ECOG performans skoru olguların %57.4'de 2, %29.5'de 3, %12'de 1 ve %1'de 4 idi. Olguların 150'sinde (%82) %10 veya daha fazla kilo kaybı mevcuttu. Hastaların klinik özellikleri ve tanı anındaki laboratuvar parametreleri Tablo I'de özetlenmiştir.

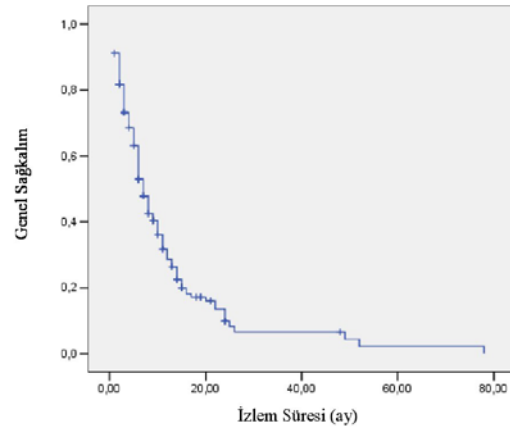
Hastaların 145'i (%79.2) kemoterapi alırken lokal ileri pancreas kanserli hastaların sadece 19'na eş zamanlı radyoterapi uygulanmıştı. Uygulanan kemoterapi rejimleri gemsitabin + 5-FU (n=75, %41.0), gemsitabin (n=42, %23.0), gemsitabin+sisplatin (n=24, %13.1)

ve UFT+sisplatin (n=3, %2.2) şeklindeydi. Hastalara ortalama 5 kür¹⁻⁷ kemoterapi verilmişti. Olguların %6'sında tam yanıt, %8.7'nde kısmi yanıt ve %9.8'inde stabil hastalık elde edilmişti. Otuz dört olguda kilo artışı sağlandı.

Tablo I. Hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar parametreleri

	n	%
Erkek	123	%67.2
Kadın	60	%32.8
Yaş (Medyan(min-maks))	60(33-84)	
ECOG PS 1-2	127	%69.4
ECOG PS 3-4	56	%30.6
Lokal ileri	74	%40.7
Metastatik	109	%59.3
Metastaz yeri		
Karaciğer	98	%90
Kemik	1	%0.01
Diğer	10	%9.99
Hb (gr/dl), (Medyan(min-maks))	11.8(6.0-16.5)	
CEA (IU/L), (Medyan(min-maks))	5(0.4-7158)	
CA19-9(U/L), (Medyan(min-maks))	282(0.1-1369000)	
LDH(mg/dl), (Medyan(min-maks))	270(100-991)	

Progresyonsuz sağkalım (PFS) 5ay (0.2-6.5) ve genel sağ kalım süresi (GS) 7 (5.9-8) aydı (şekil 2 ve 1). Sadece 22 hasta ikinci seçim kemoterapi aldı. Tek başına gemsitabin tedavisi ile gemsitabin+5-FU veya sisplatin tedavileri karşılaştırıldığında genel sağkalım süresi açısından bir farklılığın olmadığı tespit edildi (p=0.505; Tablo II).



Şekil 1.

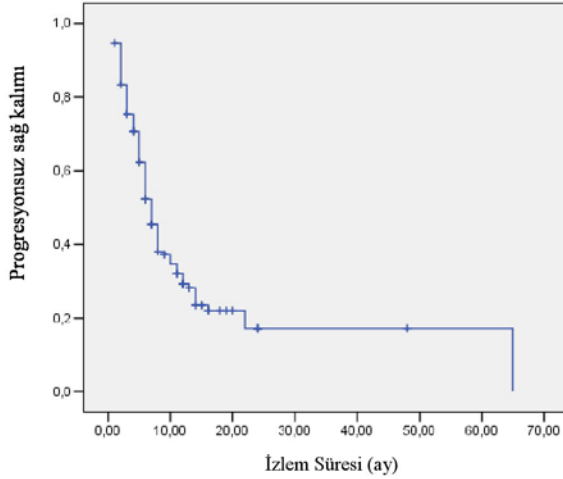
Pankreas kanserli hastaların genel sağ kalımı

Tablo II- Birinci seçim kemoterapi ve GS

Kemoterapi tipi	n	GS medyan(%95 Güven Aralığı)
Gemsitabin+5FU	75	9ay (6.78-11.21)
Gemsitabin	42	8ay (5.23-10.77)
Gemsitabin+sisplatin	24	10ay (3.2-16.98)

5-FU:5-Fluorourasil, GS:Genel sağkalım

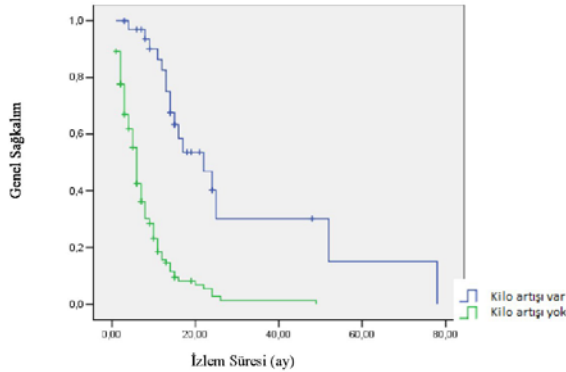
İleri Evre Pankreas Kanseri Hastalarımız



Şekil 2.

Pankreas kanserli hastaların ilk seçim tedavisi sonrası progresyonsuz sağ kalımı

Yaş, cins, kilo kaybı, performans skoru, hemogloblin değeri, CEA, CA19-9 ve LDH düzeyi'nin GS ile ilişkili olmadığı; tedavi sırasında kilo artışı olmasının ise GS ile doğrudan ilişkili olduğu tespit edildi ($p < 0.001$) (Şekil 3)



Şekil 3.

Tedavi sırasında kilo artışının sağ kalım ile ilişkisi

Tartışma

Pankreas kanseri prognozu en kötü olan kanser tiplerinden biridir. Hastalarımızda progresyona kadar geçen sürenin (5 ay) ve genel sağ kalım süresinin (7 ay) kısalığı hastalığın bu özelliğini yansıtmaktadır.

Metastatik pankreas kanserinde sistemik kemoterapi ile hedeflenen kür elde etmek değil, hastalığa bağlı semptomları gidermek ve sağ kalım süresini arttırmaktır⁶. Uzun bir süre tedavide tek ajan 5-fluorouracil (5-FU) kullanılmıştır. Metastatik pankreas kanserinde tek ajan gemitabin'in tek ajan 5-FU'a göre daha yüksek oranda klinik fayda (%23 vs %4.8) ve daha uzun medyan sağ kalım süresi (5.65 ay vs 4.41 ay) sağladı-

ğının gösterilmesinden sonra, gemitabin sistemik kemoterapiye standart kabul edilmeye başlanmıştır³. Bir randomize faz III çalışmada (ECOG E2297), gemitabin ile 5-FU'nun kombine kullanılmasının tek başına gemitabin'e üstünlük sağlamadığı ortaya konmuştur⁷. Bizim çalışmamızda da gemitabin alan hastalar ile gemitabin ve 5-FU alan hastalar arasında medyan sağ kalım süresi açısından anlamlı bir fark tespit edilmiştir (8 ay ve 9 ay) (Tablo II).

Diğer yandan, metastatik pankreas kanseri tedavisinde gemitabin ve sisplatin kombinasyonu ile tek ajan gemitabin'in etkinliği karşılaştıran çalışmalarda, yanıt oranının (%26 vs %9) ve medyan sağ kalım süresinin (30 hafta vs 20 hafta) kombinasyon kolunda daha fazla olduğu bildirilmiştir⁸. Çalışmamızda da gemitabin ve sisplatin alan hastaların medyan sağ kalım süresinin, gemitabin alanlara göre 2 ay daha fazla olduğu (10 ay vs 8 ay) görülmüştür. Türkiye'de yapılan bir çok merkezli retrospektif çalışmada, lokal ileri veya metastatik pankreas kanserinde sisplatin ve gemitabin kombinasyonu ile tek ajan gemitabin'in etkinliği karşılaştırılmış, yanıt oranının kombinasyon kolunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu (%69 vs %49.7), ancak progresyona kadar geçen süre (8.9 ay vs 6 ay) ve genel sağ kalım süresi (12 vs 10.2 ay) açısından tedavisi kolları arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı tespit edilmiştir⁹. Bu çalışmadaki tedaviye yanıt oranlarının, bizim yanıt oranımızdan (yaklaşık %15) çok daha fazla olduğu dikkati çekmektedir.

Yine Türkiye'den bildirilen bir çok merkezli retrospektif bir çalışmada, gemitabin veya gemitabin/sisplatin ile tedavi edilen ileri evre pankreas kanserli hastalarda, evre, kilo kaybı ve yüksek serum CEA düzeyinin genel sağ kalımı belirleyen prognostik faktörler olduğu tespit edilmiştir¹⁰. Bizim çalışmamızda bu parametreler ile sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak tedavi sırasında kilo artışı olmasının sağ kalımı belirleyen bir parametre olduğu ortaya konmuştur.

Sonuç olarak, elde ettiğimiz veriler ileri evre pankreas kanseri tedavisinde yeni kemoterapi rejimlerine ihtiyacın olduğunu ortaya koymaktadır. Hastalarımızda uygulanmamış olan FOLFIRINOX veya başka rejimler bu açıdan yararlı olabilir. Tedavi altında kilo artışı sağlanabilen hastalarda prognoz daha iyi olabileceği söylenebilir.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics 2007. CA Cancer J Clin, 2007;57: 43-66.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanseri Savaş Dairesi Başkanlığı. Health Statistics Yearbook, 2010
3. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al: Improvement in survival and clinical benefit with gemcitabine as first line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomised trial. J Clin Oncol, 1997;15: 2403-13.

4. Reni M, Cereda S. New Therapies for Pancreatic Cancer: Current Standard. *J Pancreas*, (Online) 2007; 8(1 Suppl.):98-101
5. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*, 2011;364:1817-25.
6. el-Kamar FG, Grossbard ML, Kozuch PS. Metastatic pancreatic cancer: emerging strategies in chemotherapy and palliative care. *Oncologist* ,2003; 8:18-34.
7. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *Clin Oncol*, 2002; 20:3270-75.
8. Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, et al. Gemcitabine Alone or with Cisplatin for the Treatment of Patients with Locally Advanced and/or Metastatic Pancreatic Carcinoma. *American Cancer Society*, 2002;94: 902-10.
9. Inal A, Kos FT, Algin E, et al. Gemcitabine alone versus combination of gemcitabine and cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a retrospective analysis of multicenter study. *Neoplasma*, 2012;59(3):297-301
10. Inal A, Kos FT, Algin E, et al. Prognostic factors in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine alone or gemcitabine plus cisplatin: retrospective analysis of a multicenter study. *J BUON*, 2012; 17:102-5.