Bezmialem Science 2016; 3: 127-30
DOI: 10.14235/bs.2016.821

Pankreas Kanserinde Neoadjuvan Kemoradyoterapi Sonrası İntraoperatif Radyoterapi Uygulaması: İlk Ulusal Uygulama

Use of Intraoperative Radiotherapy in Pancreatic Cancer After Neoadjuvant Chemoradiotherapy: First National Application

Emin KÖSE[1], Servet Rüştü KARAHAN[1], Mustafa Halil AKBORU[2], Mustafa ÜNSAL[2], Ayhan ÖZSOY[1], Ahmet Cem ESMER[1]

[1]Clinic of General Surgery, Okmeydanı Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey
[2]Clinic of Radiation Oncology, Okmeydanı Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

ÖZ

İntraoperatif radyoterapi (İORT) pankreas kanserinde cerrahi esnasında tek fraksiyonda uygulanan bir yöntemdir. Radyoterapideki (RT) ve cerrahideki yeni tekniklere, kemoterapide kullanılan yeni ilaçlara rağmen elde edilen sonuçların kötü olması kullanımını özellikle pankreas kanseri gibi batın tümörlerinde giderek arttırmaktadır. Bu yazıda pankreas baş ve korpus bileşkesinde yerleşmiş pankreas karsinomlu bir olguyu irdeledik. Olguya preoperatif kemoradyoterapinin ardından (45 Gy RT ve gemsitabin) distal pankreatektomi ve splenektomi ile birlikte 12,5 Gy İORT uygulandı. İORT Mobetron© cihazı ile sıfır derece açılı 6,5 cm'lik aplikatör (tümör yatağı 4,5 cm) ve 1cm'lik bolus kullanılarak, 9 MeV elektron enerjisi ile 12,5 Gy verilerek gerçekleştirildi. Yara infeksiyonu dışında başka postoperatif komplikasyon gelişmedi. Patolojik incelemede temiz cerrahi sınırlar ile kitlenin çıkartıldığı gösterildi. Olguyu sunmamızın amacı, Türkiye'de pankreas kanserinde uygulanan ilk İORT olgusunu bildirmektir. Pankreas tümörlerinde mikroskopik rezidü hastalık ve rekürrens olasılığını azaltmak için İORT uygun olgularda kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Intraoperatif radyoterapi, pankreas karsinomu, gemsitabin

ABSTRACT

Intraoperative radiotherapy (IORT) is a single fractional procedure performed during surgery in patients with pancreatic cancer. Its usage will increase in the future, particularly in abdominal disorders such as pancreatic cancer, in which prognostic outcomes are still poor despite technical improvements in radiotherapy and new drugs in chemotherapy. In this paper, we reported the case of a patient with pancreatic carcinoma localized in the junction of the head and body of the pancreas. After preoperative chemoradiotherapy (45 Gy radiotherapy with gemcitabine), distal pancreatectomy and splenectomy were performed and 12.5 Gy IORT was administered. The postoperative course was uneventful, except for a wound infection that was conservatively treated. A pathologic examination revealed resection of adenocarcinoma with negative surgical borders. The aim of this case report was to present the first IORT application for pancreatic cancer in Turkey. IORT can be used to decrease the possibility of microscopic residual disease in pancreatic tumors.

Keywords: Intraoperative radiotherapy, pancreatic carcinoma, gemcitabine

Giriş

İntraoperatif radyoterapi (İORT) cerrahi işlem sırasında uygulanan radyoterapiyi (RT) kapsar. Amaç hastalığın olduğu ya da cerrahi olarak tam çıkarılamamış olası mikroskobik hastalığın olduğu bölgelerin ışınlanarak lokal kontrolün arttırılmaya çalışılmasıdır. Operasyon esnasında tek seansta uygulanır. İORT'nin geçmişi yüzyıla dayanmasına rağmen çağdaş teknikler 1960'lı yıllarda geliştirilmeye başlamıştır. Günümüzde yaklaşık 16 ülke ve 90 merkezde bu teknik halen uygulanmaktadır (1). Ülkemizde ise meme kanserinde İORT tedavisi belirli merkezlerde uygulanmasına rağmen pankreas kanserinde İORT uygulanan herhangi bir olgu henüz bildirilmemiştir.

Abdominal organlar tümörü ortadan kaldırmak için gereken dozdan daha düşük tolerans dozlarına sahiptirler. Konvansiyonel dozda (fraksiyon başına 1,8-2 Gy) verilebilecek 45-55 Gy RT çoğunlukla küratif değildir. Bu nedenle eksternal olarak uygulanacak RT'nin yanısıra operasyon sırasında eklenecek İORT küratif dozlara çıkılmasını kolaylaştırmakta ve yanıt oranlarını olumlu yönde etkilemektedir (1-3). Özellikle daha önce RT almış (neoadjuvan ya da küratif tedavisini almış ancak nüks etmiş) hastalarda verilecek ek dozun tek doz olarak verilmesi daha etkilidir ve verilecek bölgeyi görünür hale getirebilmek, beraberinde tolerans dozu düşük olduğu için etkilenebilecek sağlam dokuların ışın alanından uzaklaştırabilmek ancak İORT ile mümkündür (1, 3). Pankreas kanseri sık görülmeyen bir tümör olmasına rağmen kanser ölümlerinde dördüncü sıradadır (2). Cerrahi hala tedavinin en önemli bileşenidir. Genişletilmiş lenfadenektomi, geliştirilmiş yeni kemoterapi ajanları ve uygulanan RT'ye rağmen lokal kontrol ve sağ kalım halen istenilen düzeyde değildir. Bu nedenle İORT bu tip hastalarda uygun bir seçim gibi görünmektedir.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: **Emin KÖSE; Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye** E-mail: dreminkose@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 27.12.2015
Kabul Tarihi / Accepted: 15.02.2016

©Telif Hakkı 2016 Bezmialem Vakif Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2016 by Bezmialem Vakif University - Available online at www.bezmialemscience.org

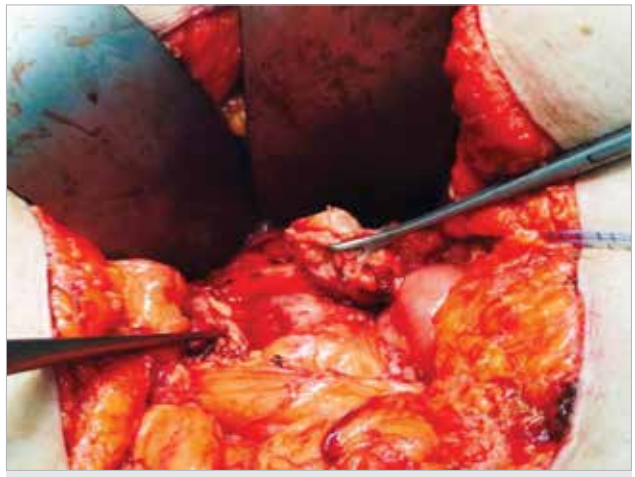
Olgu Sunumu

70 yaşında kadın hasta üç aydır devam eden karın ağrısı, kilo kaybı ve kusma şikayeti ile hastaneye başvurdu. Özgeçmişinde hipertansiyon ve geçirilmiş total tiroidektomi, apendektomi ve kolesistektomi operasyonları mevcuttu. Hastaya çekilen batın tomografisinde (BT) pankreas kaput-korpus bileşkesinde yaklaşık 3x3,5 cm boyutlarında, parankime göre daha hipodens kitle tespit edildi, kitlenin çölyak trunkus bifurkasyon seviyesinde ve özellikle splenik arter proksimal segmentte arteriyal yapıları sararak kalibrasyonlarını azalttığı izlendi. Çölyak trunkus seviyesinde ve hepatogastrik aralıkta ince kesit BT' lerde daha net olarak tespit edilen 1 cm'den küçük birkaç adet lenf nodu izlenmekle birlikte, karaciğerde metastaza ait bir görünüm tespit edilmedi (Resim 1).



Resim 1. Preoperatif bilgisayarlı tomografi kesiti

Hasta bu haliyle lokal ileri pankreas kanseri kabul edilip neoadjuvan kemoradyoterapi programına dahil edildi. Pankreas ve bölgesel lenf nodu bölgesine lineer akseleratör cihazında (Rapidarc©) 45 Gy (25 fraksiyon) yoğunluk ayarlı RT ve beraberinde Gemsitabin 1400 mg kemoterapi uygulandı. Tedavi sonrası çekilen Batın BT'de lezyon boyutlarında gerileme izlendi ve çölyak trunkus değerlendirmesinde invazyon düşünülmedi, hastaya rezeksiyon kararı verildi. Ameliyat bulgusu olarak 3,5 cm çapında pankreas korpus-kuyruk yerleşimli, splenik artere invaze olan ancak çölyak trunkusa invazyonu olmayan kitle tespit edildi (Resim 2). Hastaya distal pankreatektomi ve splenektomi yapılarak ardından İORT uygulandı. İORT Mobetron© cihazı ile sıfır derece açılı 6,5 cm'lik aplikatör (tümör yatağı 4,5 cm) ve 1 cm'lik bolus kullanılarak 9 MeV elektron enerjisi ile 12,5 Gy verilerek gerçekleştirildi (Resim 3). Operasyon sonrası beşinci günde yara yeri infeksiyonu gelişti, drenaj ve antibiyotik tedavisi ile enfeksiyon tedavi edilerek 12. günde taburcu edildi. Patoloji incelemesinde 4x2 cm boyutlarında perinöral invazyonu olan, lenfovasküler invazyonu olmayan iyi diferansiye adenokarsinom izlendi. Peripankreatik yağlı dokuda 10 adet reaktif lenf nodu saptandı ve panreatik cerrahi sınır sağlam olarak bulundu. Hastaya postoperatif 1 aylık dönemde profilaktik antikoagulan tedavisi verilmesine rağmen, hasta postop 40. günde gelişen pulmoner emboli nedeniyle hospitalize edildi fakat uygulanan tedaviye rağmen yoğun bakım ünitesinde exitus gelişti.



Resim 2. Pankreasın çevre organlar ile ilişkisi



Resim 3. Mobetron cihazı

Tartışma

Cerrahi, RT ve kemoterapideki tüm gelişmelere rağmen pankreas kanseri mortalite sıralamasında üst sıralardaki yerini korumaktadır ve yapılan tedaviler halen yüz güldürücü değildir. Cerrahi tedavi sağlam cerrahi sınırlar sağlanabilecekse anlamlıdır ve ancak bu durumda sağ kalım avantajı gösterebilmiştir. Kombine tedavilerdeki bileşenlerin önceliği ve sıralaması halen tartışmalıdır. Borderline pankreas kanserinde ABD'deki standart yaklaşım eksternal RT ile birlikte 5-fluorourasil (5-FU) kullanmaktır. Bu rejimin sağ kalımı ortalama 6-9 ay arttırdığı gösterilmiştir (3). Son yıllarda 5-FU'in yerine gemsitabin kullanımı ile yapılan çalışmalarda umut verici sonuçlar elde edilse de (sağkalım medyan 11 ay) halen istenilen düzeyde değildir (4). Stereotaktik RT'nin gelişmesiyle bu tür hastalarda standart kolla (eksternal RT + 5-FU ya da gemsitabin) karşılaştırmalı çalışmalar yapılmış ancak sağ kalım avantajı gösterilememiştir. Sadece Stanford Üniversitesi'nin serisinde tek doz 25 Gy kullanılmış ve medyan 11,9 ay sağ kalım elde edilmiştir (5).

Rezeke edilemeyen tümörlerde tek başına İORT kullanılacaksa hedef volümü iyi kavraması için 12-18 MeV elektron enerjisi kullanılır. Rezeksiyon sonrası ışınlanacaksa 9-12 MeV yeterlidir. Işınlanacak hedefin 1 cm fazlasını kapsayacak aplikatörler seçilmelidir. Sağlam cerrahi sınır elde edilmiş ya da mikroskobik rezidiv bırakıldığı düşünülen olgularda 10-12,5 Gy RT yeterlidir. Makroskopik rezidü hastalık kaldığında bu doz 15-20 Gy'e çıkarılmalıdır. Bizim olgumuzda distal pankreatektomi operasyonu yapıldıktan sonra tümör yatağı 4,5 cm ölçülmüş, olası mikroskobik rezidü hastalık gözönüne alınarak 6,5 cm'lik aplikatör ile 9 MeV elektron enerjisiyle 12,5 Gy İORT uygulandı. Spinal kord dozunu düşürmek ve izodozu daha yüzeye çekmek amacıyla 1 cm'lik bolus kullanıldı. Eksternal RT ile birlikte İORT kullanılan çalışmalarda dünyada ksııtlı sayıda merkez ön plana çıkmaktadır.

Massachusetts General Hospital'in (MGH) güncellenen sonuçlarında eksternal RT + 5-FU kemoterapisi ile birlikte İORT alan 150 hasta incelenmiş, sekiz hastada uzun dönem sağ kalım elde edilmiştir. Medyan sağ kalım 13 ay olarak tespit edilirken, bir ve iki yıllık sağ kalımlar %54 ve %15'tir. Sağ kalım kullanılan aplikatörün çapı (dolayısıyla tümör çapı) ile anlamlı olarak ilişkili çıkmıştır (6).

Pankreas kanserinde daha önce 45-54 Gy arası RT almış olgularda rezeksiyon sonrası R0 rezeksiyon sağlanmış ya da mikroskopik cerrahi sınır pozitifliği kalmışsa 10-12,5 Gy İORT yeterlidir. Makroskopik tümör kalıntısında ise verilecek doz 15-20 Gy'dir. Sadece İORT planlanıyorsa daha önce RT almamışsa ya da operasyon sonrasında planlanmıyorsa doz 25-30 Gy'e çıkarılabilir. Ancak normal doku (büyük damarlar ve periferik sinirler) hasarı mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Arizona'daki Mayo Clinic araştırmacıları da bizim olgumuzda kullandığımız protokolu kullanarak yaptıkları 26 hastalık seride medyan sağ kalımı 19 ay bulmuşlar, iki ve üç yıllık genel sağ kalımları %27 ve %20 olarak tespit etmişlerdir (7).

Japon serilerinde ise kullanılan protokol 25 Gy İORT'nin ardından uygulanan 40 Gy eksternal RT' dir (8). Ancak sağ kalımlar batılı seriler kadar başarılı değildir (medyan 7, 8 ay).

İORT sonrası toksisite dikkat edilmesi gereken bir hususdur. Bizim olgumuz kaput-korpus bileşkesinde yerleşimli bir tümöre sahip olduğu için distal pankreatektomi uygulanmış ve duodenum alan dışı bırakılmıştır. İORT uygulamaları sonrasında görülen akut toksisiteler Avrupa birleştirilmiş analizinde grade 2 ve altında olmuştur. Cerrahi yan etkiler ise pankreatik fistül (%27), gecikmiş mide boşalması (%22), kanama (%18), yinelenen laparotomi (%15), abdominal abse (%14) ve sepsis (%3)'tir. Perioperatif mortalite sadece %2 olarak tespit edilmiştir (9). Bizim hastamızda operasyon sonrası beşinci gün yara yeri infeksiyonu gelişmiştir. İORT sonrası gelişebilecek erken ve geç komplikasyonlar arasında pulmoner embolininin tanımlanmaması nedeni ile bizim hastamızda gelişen pulmoner embolinin mevcut malignite ve cerrahi nedeniyle gerçekleşmiş olabileceği düşünüldü. Lokal ileri ve borderline pankreas tümörlerinde neoadjuvan kemoradyoterapi sonrasında hastalıkta progresyon yok ise fonksiyonel kapasitesi iyi olan seçilmiş hastalarda cerrahi seçenek tekrar gözden geçirilmelidir (10).

Sonuç olarak, İORT'nin tümörün lokal kontrolünde olumlu etkileri olabileceği ve gelişebilecek komplikasyonlarda göz önünde bulundurularak seçilmiş olgularda tercih edilebileceği söylenebilir. Ancak yine de hasta seçiminde dikkatli olunmalıdır. Tüm yeni tekniklerde olduğu gibi İORT' de de bir öğrenme eğrisi ve tecrübe elde etme süreci vardır. Ülkemizde meme kanserinde İORT tedavisi belirli merkezlerde uygulanmasına rağmen pankreas kanserinde İORT tedavisi uygulanmış olgu henüz bildirilmemiştir. Pankreas kanserindeki uyguladığımız bu İORT deneyimimiz, ülkemizde bildirilen ilk uygulama olmakla birlikte, şüphesiz yeni olgularla devam edecektir. Çalışmamız hasta sayısı arttıkça ve uzun dönem takip sonuçları ortaya çıktıkça asıl değerine ulaşacaktır.

Hasta Onamı: Hasta kaybedildiği için hasta onam alınamamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - E.K., S.R.K.; Tasarım - S.R.K., M.H.A.; Denetleme - S.R.K., M.Ü.; Kaynaklar - E.K., M.H.A.; Malzemeler - E.K., M.H.A., A.C.E.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - E.K., M.H.A., A.C.E.; Analiz ve/veya Yorum - E.K., S.R.K., M.Ü., A.Ö.; Literatür Taraması - A.Ö., A.C.E.; Yazıyı Yazan - E.K., M.H.A.; Eleştirel İnceleme - S.R.K., M.Ü., A.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir.

Informed Consent: We could not obtain informed consent because of patient's death.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - E.K., S.R.K.; Design - S.R.K., M.H.A.; Supervision - S.R.K., M.Ü.; Funding - E.K., M.H.A.; Materials - E.K., M.H.A., A.C.E.; Data Collection and/or Processing - E.K., M.H.A., A.C.E.; Analysis and/or Interpretation - E.K., S.R.K., M.Ü., A.Ö.; Literature Review - A.Ö., A.C.E.; Writing - E.K., M.H.A.; Critical Review - S.R.K., M.Ü., A.Ö.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Miller RC, Valentini V, Moss A, Agostino GR, Callister MD, Hong T, et al. Pancreas cancer. In: Gunderson LL, Willett CG, Calvo FA, Harrison LB (eds). Intraoperative irradiation. 2nd Edition. New York: Springer 2011. 249-271. [CrossRef]
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010; 60: 277-300. [CrossRef]
3. Richard W, Lawrence S, Mohammed M, Ronald C, Francis R, William B, et al. Multimodality therapy of localized unresectable pancreatic adenocarcinoma. Cancer 1984; 54: 1991-8. [CrossRef]
4. Loehrer PJ, Powell ME, Cardenes HR, Wagner L, Brell JM, Ramanathan RK, et al. A randomised phase III study of gemsitabine in combination with radiation therapy versus gemsitabine alone in patients with

localized, unresectable pancreatic cancer: E4201 J Clin Oncol 2008: 26 Suppl 15: 214s.
5. Chang DT, Schellenberg D, Shen J, Kim J, Goodman KA, Fisher GA, et al. Stereotactic radiotherapy for unresectable adenocarcinoma of the pancreas. Cancer 2009; 115: 665-72. [CrossRef]
6. Willet CG, Del Castillo CF, Shih HA, Saveli G, Peter B, Jeffrey WC, et al. Long-term results of intraoperative electron beam irradiation (IORT) for patients with unresectable pancreatic cancer. Ann Surg 2005; 241: 295-9. [CrossRef]
7. Ashman JB, Moss AA, Rule WG, Callister MG, Reddy KS, Mulligan DC, et al. Preoperative chemoradiation and IOERT for unresectable or borderline resectable pancreas cancer. Journal of Gastrointestinal Oncology 2013: 4: 352-60.
8. Okamoto A, Matsumoto G, Tsuruta K, Baba H, Karasawa K, Kamisawa T, et al. Intraoperative radiation therapy for pancreatic adenocarcinoma: the Komagome Hospital experience. Pancreas 2004; 28: 296-300. [CrossRef]
9. Valentini V, Calvo F, Reni M, Krempien R, Sedlmayer F, Buchler MW, et al. Intra-operative radiotherapy (IORT) in pancreatic cancer: joint analysis of the ISIORT-Europe experience. Radiother Oncol 2009; 91: 54-9. [CrossRef]
10. Aksoy E, Ulaş M, Çolakoğlu MK, Özer İ, Bostancı EB, Akoğlu M. Kemoradyoterapi sonrası klinik tam cevap görülen unrezektabl pankreas adenokarsinomu. Ulusal Cerrahi Dergisi 2015; 31: 49-51.