



PANKREAS TÜMÖRLERİNDE NEOADJUVAN VE ADJUVAN ONKOLOJİK TEDAVİLER

Sinem GÜRCÜ¹

GİRİŞ

Pankreas kanseri insidansı tüm dünyada artmaktadır. 5 yıllık sağkalım süresi %10 olan pankreas kanserinin prognozu kötüdür ve 2020 verilerine göre 465.300 ölüm ile kanser sebepli ölümlerde yedinci sıradadır. Ancak, prognozu ve malignitesi kötü olmasına rağmen son 20 yılda sağkalımda belirgin bir artış vardır ve 5 yıllık sağkalım oranı %4'ten %10'a çıkmıştır. En yüksek insidans Kuzey Amerika ve Batı Avrupada görülürken en düşük insidans Afrika ve Güney Orta Asyadadır (1, 2).

Yaşa göre 1973 ile 2014 yılları arasında pankreas kanseri insidansının yıllık %1.03 oranında arttığı hesaplanmıştır. Bu hesaplama göre 2030 yılına gelindiğinde pankreas kanseri kaynaklı ölümlerin, Amerika Birleşik Devletleri'nde kanser kaynaklı ölüm sebepleri arasında 4. sıradan 2. sıraya yükselmesi öngörülmektedir (3).

Uzun süreli sağkalım sağlayan en önemli tedavi, negatif sınırlar ile yapılan cerrahi rezeksiyondur (4). Genel sağkalımı artırma amaçlı kemoterapi (KT) veya kemoradyoterapi (KRT) tedaviler önerilmektedir. Kemoterapide adjuvan ve neoadjuvan tedavilerin (NAT) etkinliği ile ilgili birçok klinik çalışma yapılmaktadır.

Adjuvan Tedavi

Adjuvan kemoterapi tedavisinin yarar sağlayacağı en iyi grup R0 rezeksiyon yapılan hastalardır. Adjuvan kemoterapi (KT) ile nüks oranlarının azaldığı ve sağkalımın önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Semptomlara veya hastanın genel durumuna göre gemesitabin (GEM) veya FOLFIRINOX (5-Fluorourasil, Folinik asit (Lökovorin), İrinotekan ve Okzaliptin) gibi çeşitli kemoterapi rejimleri tercih edilebilir (5).

1974 ve 1982 yılları arasında adjuvan kemoradyoterapi ile gözlemi karşılaştıran ilk randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. Mikroskobik olarak tümör negatif rezeksiyon sınırları olan 43 hasta, 40 Gy artı florourasil ile radyoterapiye ve ardından 2 yıl boyunca florourasil ile idame kemoterapisine veya adjuvan verilmemesine ayrıldı. Medyan sağkalım süresi, adjuvan kemoradyoterapi grubunda daha uzun sağkalım süreleri olan iki grup arasında önemli ölçüde farklılık gösterdi (21,0; 10,9 ay). Örnek boyutunu artırmak için, ortalama 18 aylık bir genel sağkalım elde eden tedavi grubuna ek olarak randomize olmayan 30 hasta dahil edildi. Ancak, örneklem büyüklüğü bu denemeden ikna edici bir sonuç çıkarmak için yeterli değildi. Kemoradyoterapi grubundaki iyileştirilmiş sağkalım süreleri, ida-

¹ Dr. Ecz., Eskişehir Şehir Hastanesi, sinemgurcu@yahoo.com.t

Tablo 2. Randomize kontrollü neoadjuvan kemoterapi ve radyokemoterapi çalışmaları.

Çalışma	Çalışma Yılı	Rezektibilite	Tedavi	Hasta Sayısı	Sağkalım Medyan (ay)	p
Golcher ve ark (24)	2015	R	Cerrahi; NAT KRT (GEM/CIS)	33; 33	14,4; 17,4	0,96
Casaedi ve ark (25)	2015	R	Cerrahi; NAT KRT (GEM)	20; 18	19,5; 22,4	0,97
Jang ve ark (26)	2018	BR	Cerrahi; NAT KRT (GEM)	23; 27	12; 21	0,028
PREOPANC-1 (27, 28)	2018	R / BR	Cerrahi; NAT (GEM)	127; 119	13,7; 17,1	0,074
Prep-02/JSAP05 (29)	2019	R / BR	Cerrahi; NAT KRT (GEM/S-1)	180; 182	26,6; 36,7	0,015

tional Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzlarına göre tanımlanan rezektabl ve Borderline Rezektabl Pankreas Duktal Adenokarsinom (BR PDAC)'lu 25 hasta bildirdiler. Tüm hastalarda rezeksiyon oranı %68 (17/25 hasta) ve BR hastalığı olanlarda %73 (8/11 hasta) idi; R0 rezeksiyon oranı tüm rezektabl olgularda %100 idi. Ameliyat olan hastalardan medyan sağkalımı 21 ay olduğu yayınlandı (23).

Rezektabl, Borderline Rezektabl (BR) veya lokal ileri (LA) pankreas kanseri olan hastalarda neoadjuvan tedavi ile devam eden çalışmalar, optimal neoadjuvan rejimlere ışık tutacaktır.

SONUÇ

Bir bütün olarak onkoloji alanında son zamanlarda çığır açan gelişmelere rağmen, pankreas kanseri teşhisi konan hastalar için önemli kazanımlara ihtiyaç vardır. Neoadjuvan tedavinin sadece tümörlerin evresini küçültmek ve rezektabiliteyi artırmakla kalmayıp, aynı zamanda mikrometastatik kanseri hastalık seyrinde daha erken tedavi edebildiğine dair artan kanıtlar vardır. Şu anda, BR veya LA pankreas kanseri vakaları ile başvuran klinisyenler için önemli zorluklar vardır ve bunların çoğu, kesin olmayan verilerden kaynaklanmaktadır. Bu hastalık, sonuçları optimize etmek için multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Bu hasta popülasyonu

için neoadjuvan tedaviyi incelemenin temeli, net evreleme ve görüntüleme kılavuzlarına ve iyi tasarlanmış, uygun şekilde güçlendirilmiş, faz III kontrol denemelerine bağlıdır. Daha ikna edici kanıtlar ortaya çıkana kadar, modifiye FOLFIRINOX ve gemitabin ve/veya nab-paklitaksel gibi metastatik ortamda etkinliği kanıtlanmış rejimler, bu hasta popülasyonu için tercih edilen tedavi olmaya devam edecektir.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33. doi:10.3322/caac.21654
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
3. Saad AM, Turk T, Al-Husseini MJ, et al. Trends in pancreatic adenocarcinoma incidence and mortality in the United States in the last four decades; a SEER-based study. *BMC Cancer* 2018; 18: 688.
4. Allen Pj, Kuk D, Fernandez-del Castillo C, et al. Multi-institutional validation study of the American joint Commission on Cancer changes for T and n staging in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Annals of Surgery.*2017;265(1):185.
5. Heestand GM, Murphy JD, Lowy AM. Approach to patients with pancreatic cancer without detectable metastases. *Journal of clinical oncology.* 2015;33(16):1770-8.

6. Klaiber U, Hackert T, Neoptolemos, JP. Adjuvant treatment for pancreatic cancer. *Translational gastroenterology and hepatology*, 4, 27. <https://doi.org/10.21037/tgh.2019.04.04>
7. Bakkevold KE, Arnesjø B, Dahl O, et al. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater-results of a controlled, prospective, randomised multicentre study. *Eur J Cancer*. 1993;29A(5):698-703.
8. Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, et al. Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2019;37:658-67.
9. Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg*. 1985;120(8):899-903. doi:10.1001/archsurg.1985.01390320023003
10. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer*. 1987;59(12):2006-2010. doi:10.1002/1097-0142(19870615)59:12<2006:aid-cn-cr2820591206>3.0.co;2-b
11. Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer*. 2002;95(8):1685-1695. doi:10.1002/cncr.10831
12. Klinkenbijnl JH, Jeekel 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(6):776-784. doi:10.1097/00000658-199912000-00006
13. Smeenk HG, van Eijck CH, Hop WC, 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):734-740. doi:10.1097/SLA.0b013e318156eef3
14. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001;358(9293):1576-1585. doi:10.1016/s0140-6736(01)06651-x
15. 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(12):1200-1210. doi:10.1056/NEJMoa032295
16. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304(10):1073-1081. doi:10.1001/jama.2010.1275
17. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2395-2406. doi:10.1056/NEJMoa1809775
18. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11–20.
19. Oneda E, Zaniboni A. Are We Sure that Adjuvant Chemotherapy is the Best Approach for Resectable Pancreatic Cancer? Are We in the Era of Neoadjuvant Treatment? A Review of Current Literature. *J Clin Med*. 2019;8(11):1922. doi:10.3390/jcm8111922
20. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817-1825. doi:10.1056/NEJMoa1011923
21. Suker M, Beumer BR, Sadot E, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):801-810. doi:10.1016/S1470-2045(16)00172-8
22. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691-1703. doi:10.1056/NEJMoa1304369
23. Ielpo B, Duran H, Diaz E, et al. Preoperative treatment with gemcitabine plus nab-paclitaxel is a safe and effective chemotherapy for pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(9):1394-1400. doi:10.1016/j.ejso.2016.01.006
24. Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. *Strahl-*

- enther Onkol.* 2015;191(1):7-16. doi:10.1007/s00066-014-0737-7
25. Casadei R, Di Marco M, Ricci C, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery Versus Surgery Alone in Resectable Pancreatic Cancer: A Single-Center Prospective, Randomized, Controlled Trial Which Failed to Achieve Accrual Targets. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(10):1802-1812. doi:10.1007/s11605-015-2890-4
 26. Jang JY, Han Y, Lee H, et al. Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial. *Ann Surg.* 2018;268(2):215-222. doi:10.1097/SLA.0000000000002705
 27. Versteijne E, van Eijck CH, Punt CJ, et al. Preoperative radiochemotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC trial): study protocol for a multicentre randomized controlled trial. *Trials.* 2016;17(1):127. doi:10.1186/s13063-016-1262-z
 28. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(16):1763-1773. doi:10.1200/JCO.19.02274
 29. Motoi F, Kosuge T, Ueno H, et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05). *Jpn J Clin Oncol.* 2019;49(2):190-194. doi:10.1093/jjco/hyy190