

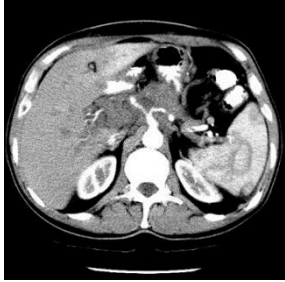
Pankreas kanserinde adjuvan tedavi

Dr. Ahmet SEZER

Pankreatik kanser: Epidemiyoloji

- En sık 12. kanser olmasına rağmen en sık ölüm nedenleri arasında 4. sırada yer alır
- 2030'lu yıllarda gelişmiş ülkelerde akciğer kanserinden sonra 2. en sık ölüm sebebi olacağı öngörülüyor
- Risk faktörleri:
 - Yaş
 - Sigara
 - Kronik pankreatit
 - Alkol kullanımı
 - Obezite
 - Diabet

Evresine göre pankreas kanseri: (SEER Database)

Evre*		Tanı anında%	5-Yıllık sağ kalım%
Lokalize/ rezektabl		9	26
Lokalize/ Unrezektabl		28	10
Metastatik		53	2

*bilinmeyen: 10%; 5-yıllık sağ kalım 4.4%

Adjuvan tedavi ve tedavinin mantığı

- Rezektabl hastalarda R0 rezeksiyon şansı %70-80 ve 5 yıllık sağ kalım %24
- Cerrahi başarısızlık (hastalık rekürrensi) sık görülür
 - Hastaların %80'inde 12 ay içinde progresif hastalık gelişecektir
- Hem lokal hem uzak alanlarda hastalık progresyonu sıklıkla ortaya çıkar
- Evrensel kabul edilmiş standart bir yaklaşım yoktur
 - Tedavi standartları bölgelere göre değişmektedir
 - Adjuvan radyoterapinin rolü hakkında önemli tartışmalar vardır

Op. pankreas kanserinde yapılmış adjuvan tedavi çalışmaları

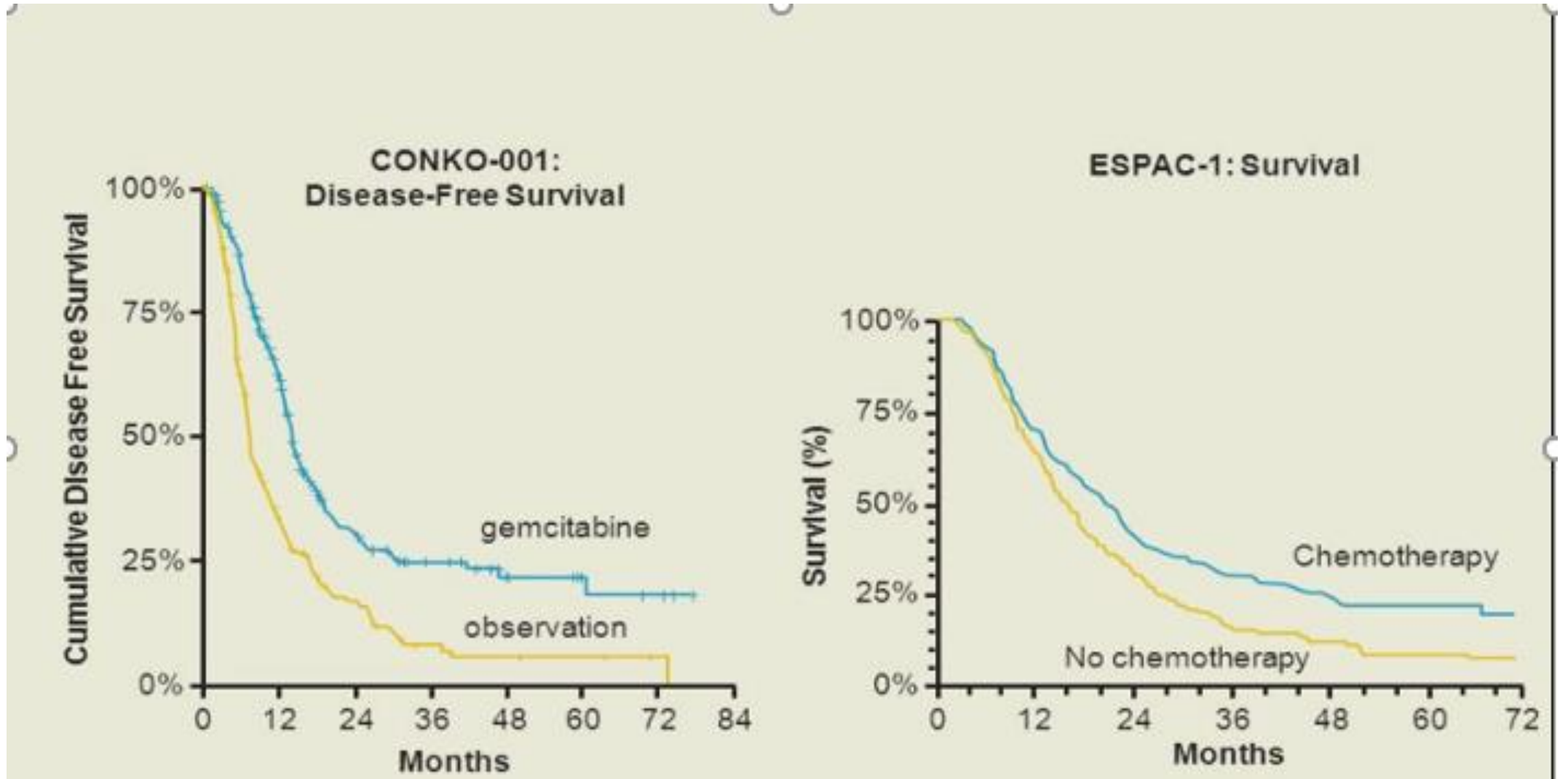
ÇALIŞMA (HASTA SAYISI)	TEDAVİ	GENEL SAĞ KALIM (ay)	P DEĞERİ
ESPAC-4 (N = 730) ^[2]	Gem/Cape vs. Gem	28 26	.03
NORWEGIAN TRIAL (N:61)	FAM vs. observation	23 11	.01
CONKO-001 (N= 368)	Gem vs. Obs	23 20	.01
ESPAC-3 (N = 1088)	5-FU vs. Gem	23 24	.39
GITSG (N = 43)	RT/5-FU vs. Obs	20 11	.03
EORTC (N = 207)	RT/5-FU vs. Obs	25 19	.21
ESPAC-1 (N = 578)	5-FU/LV No chemo RT/5-FU/LV No RT	20 16 14 17	.01 .05
RTOG (N = 451)	RT/5-FU + 5-FU vs. RT/5-FU + Gem	17 20	.09

- 7 majör randomize çalışma yapıldı
- Bu çalışmalara yaklaşık 3500 hasta alındı
- Kemoradyoterapi—Kuzey Amerika’da
 - EORTC—RTOG--GITSG—ESPAC 1
- Kemoterapi çalışmaları
 - ESPAC 1—ESPAC- 3—ESPAC 4—CONKO-001-NORWEGIAN TRIAL

Adjuvan stratejiler: Kemoterapi tek başına

- Bir çok kontrollü çalışma ve metaanaliz tek başına kemoterapi ile anlamlı sağ kalım yararı olduğunu ileri sürmektedir.

Kemoterapi vs gözlem çalışmaları



Neoptolemos P , NEJM 2004:350:1210 Oette J Am Med Assoc 2007:297:267-77.

CONKO -001

Oettle H, JAMA. 2007;297(3):267.

Adjuvant treatment in resected Pancreatic Cancer CONKO-001 Trial Design

R0 or R1 resected
Pancreatic Ca
N=368



Gemcitabine

1000mg/m² d1,8,15 q28d x6

Observation

Stratified by:

- *R0 v R1*
- *T1/2 v T3/4*
- *N+ v N-*

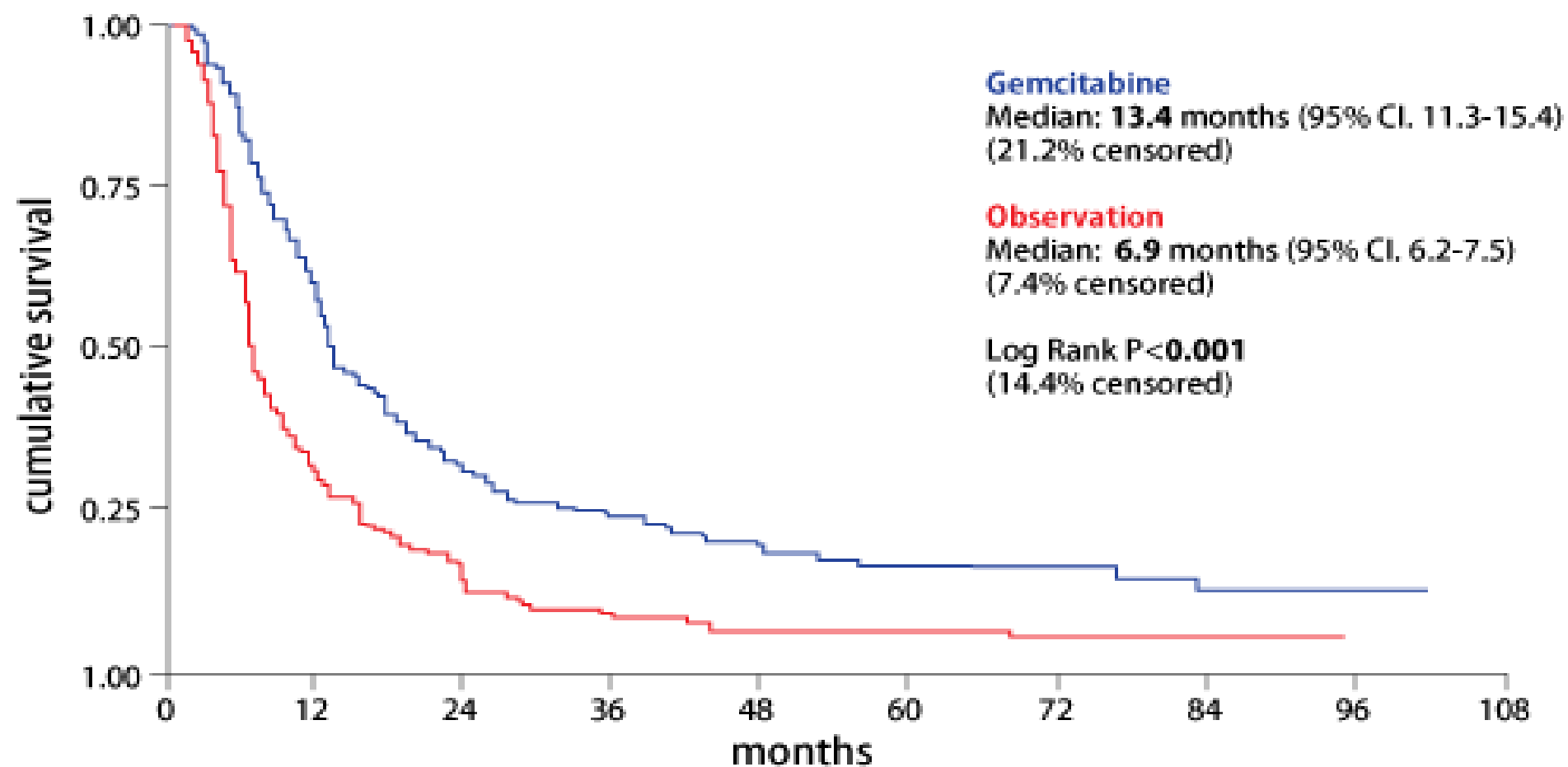
Primary Endpoint:

- *Disease free survival*

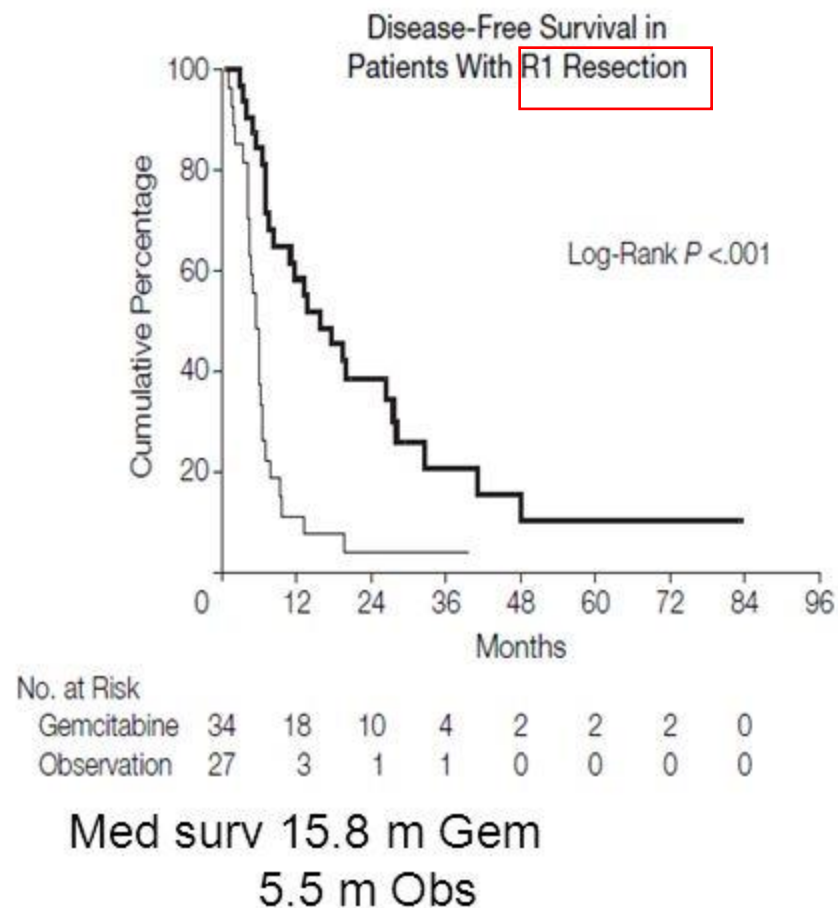
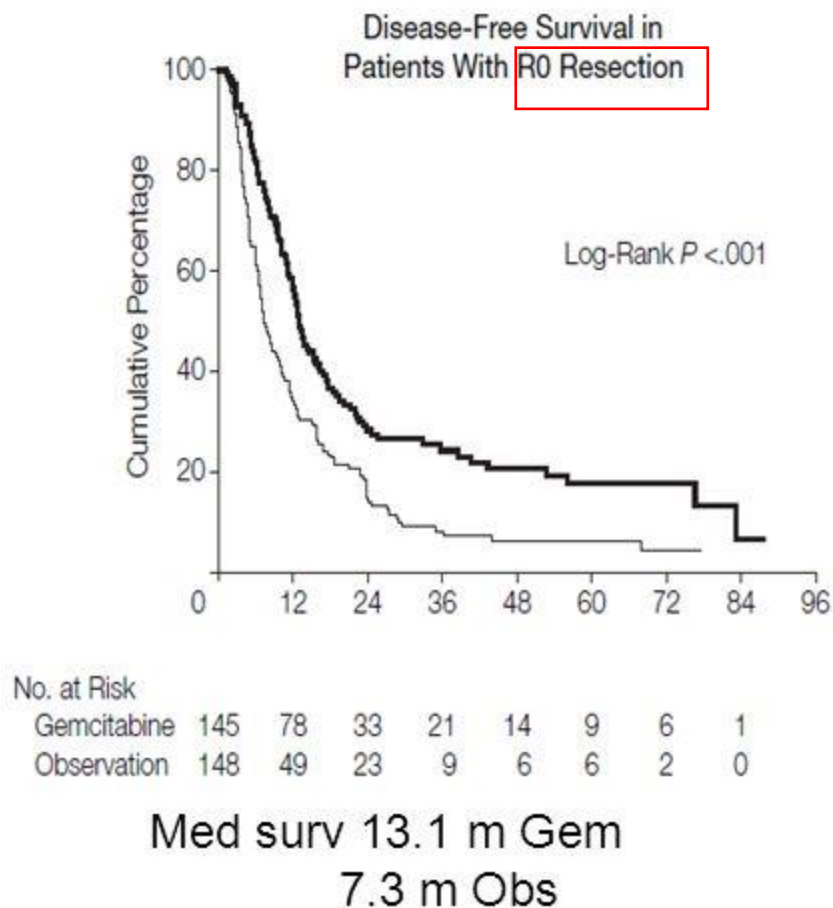
Secondary Endpoints:

- *Toxicity, Quality of life, Overall survival*

CONKO-001 DFS

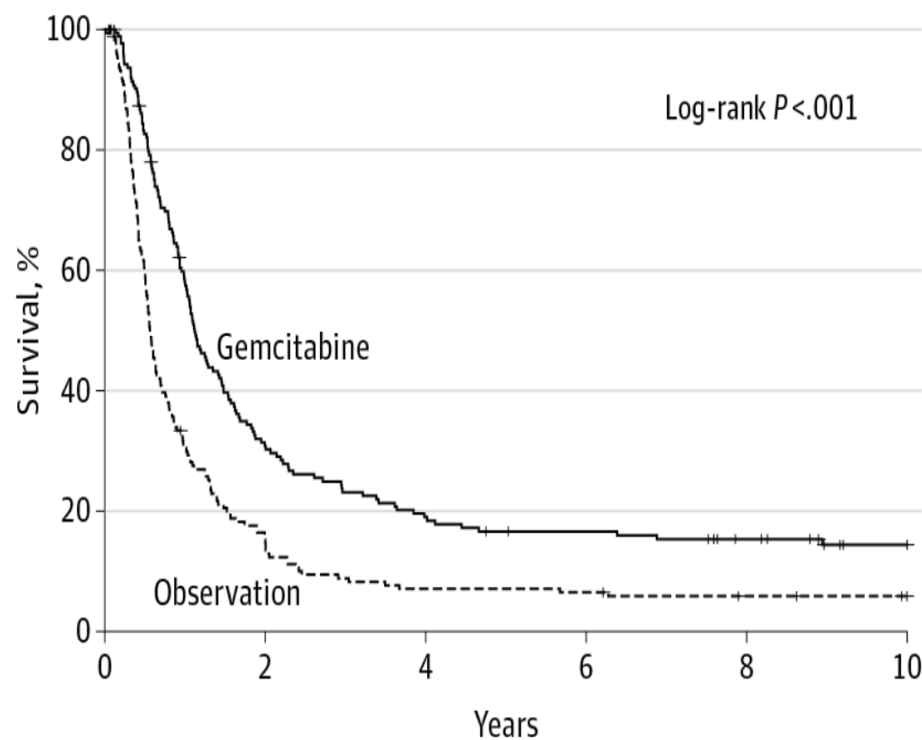


CONKO-001 Trial: R1 vs R0



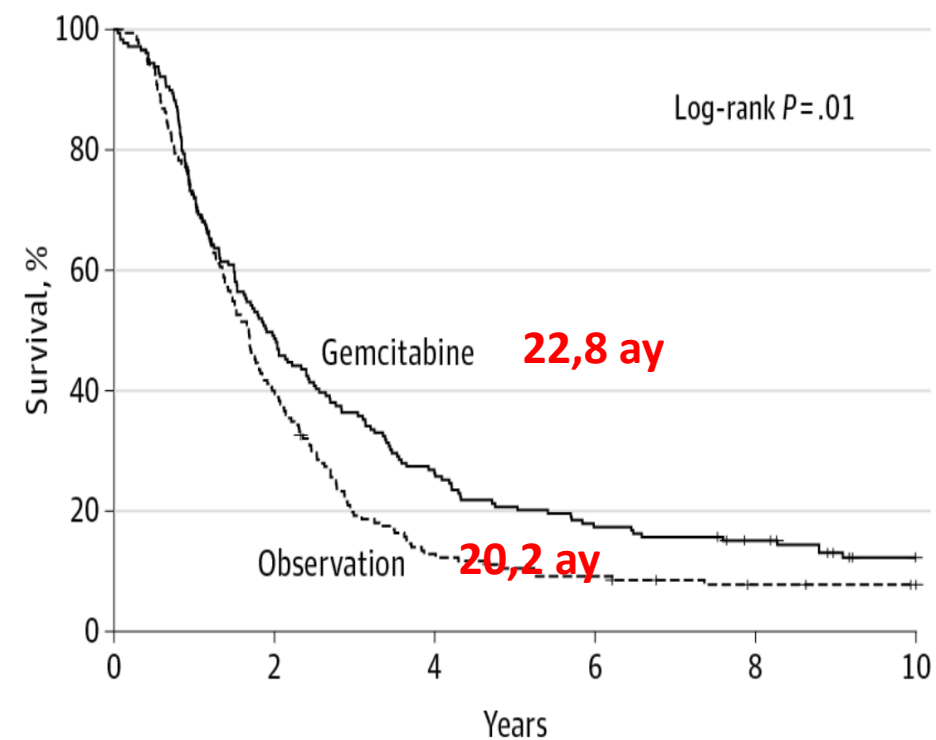
CONKO-001 UPDATE

A Disease-free survival



No. at risk						
Gemcitabine	179	52	32	26	20	12
Observation	175	26	12	11	8	6

B Overall survival



No. at risk						
Gemcitabine	179	87	47	31	24	14
Observation	175	70	22	14	9	7

Norwegian trial:

- Küratif rezeke edilen 61 hastada
- 6 kür FAM tedavisi gözlem kolu ile karşılaştırıldı.
- Sağ kalım ---23 ay vs 11 ay
- Ancak 3 yıllık sağ kalım --%30 vs %27
- 5 yıllık sağ kalım %8 vs %4

ESPAC-1 : Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial

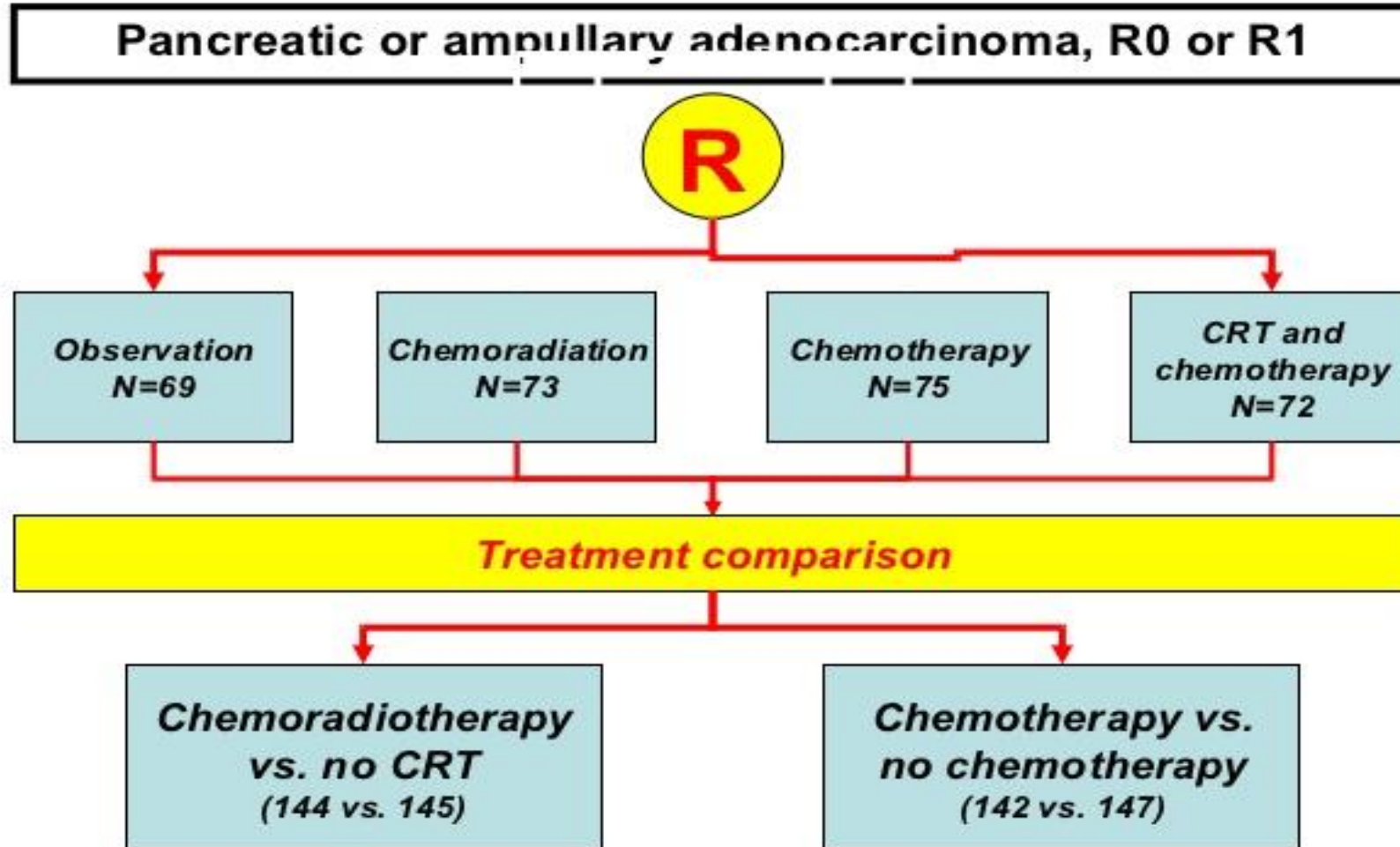
*P*rof JP Neoptolemos, FRCS, JA Dunn, MSc, DD Stocken, MSc, J Almond, PgCE, K Link, MD, H Beger, MD, C Bassi, MD, M Falconi, MD, P Pederzoli, MD, C Dervenis, MD, L Fernandez-Cruz, MD, F Lacaine, MD, A Pap, MD, D Spooner, FRCP, DJ Kerr, FRCP, H Friess, MD, MW Büchler, MD

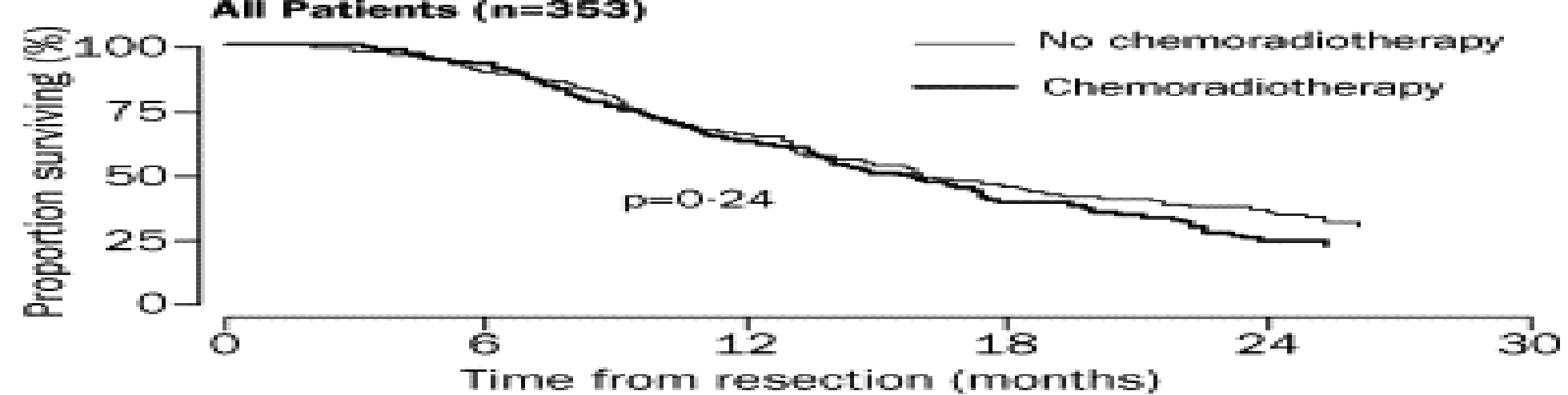
The Lancet

Volume 358, Issue 9293, Pages 1576-1585 (November 2001)

DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06651-X

Adjuvant treatment in resected Pancreatic Cancer ESPAC-1





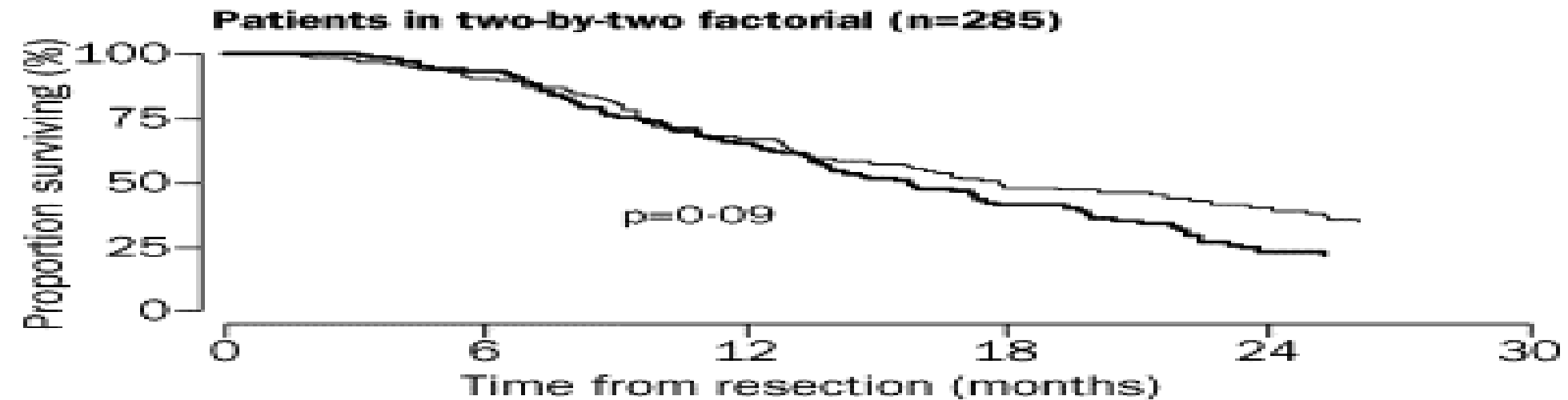
Number at risk

No chemoradiotherapy

178 136 92 54 38

Chemoradiotherapy

175 139 83 43 23



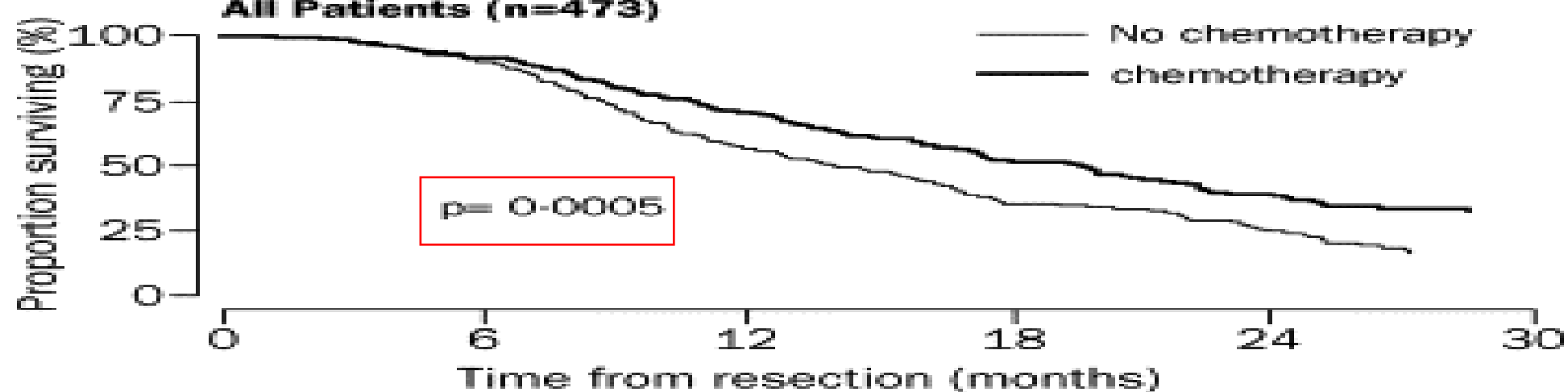
Number at risk

No chemoradiotherapy

143 110 76 46 34

Chemoradiotherapy

142 112 69 35 18



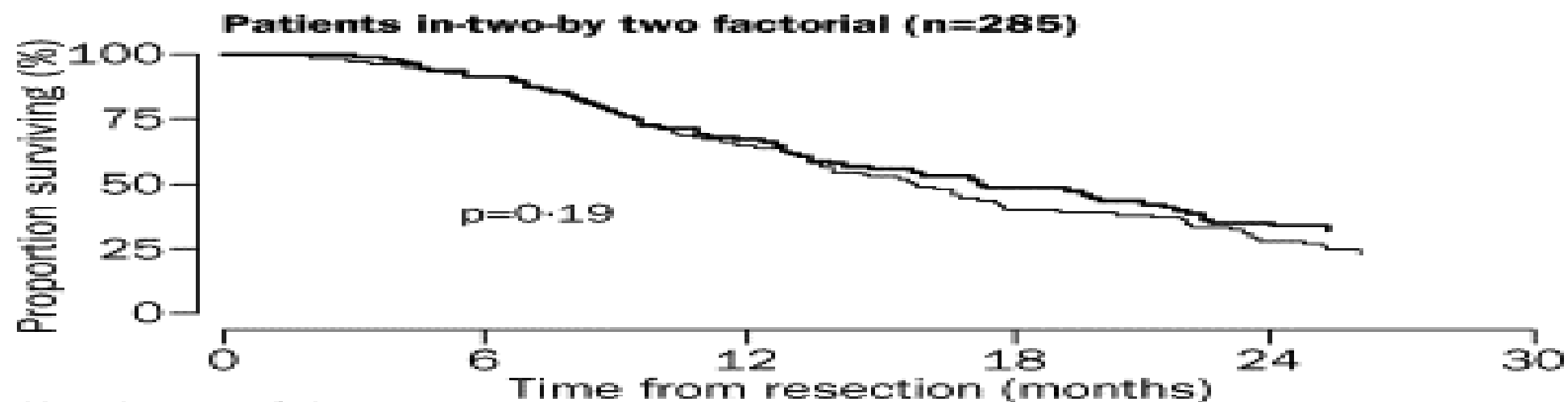
Number at risk

No chemotherapy

235	176	98	53	33
-----	-----	----	----	----

Chemotherapy

238	179	123	81	64
-----	-----	-----	----	----



Number at risk

No chemotherapy

139	108	68	36	23
-----	-----	----	----	----

Chemotherapy

146	113	76	47	29
-----	-----	----	----	----

ESPAC 1 çalışması sağ kalım verileri

Havuzlanmış analiz

	kemoterapi	Kemoterapi yok	P
Hasta (N)	238	235	
Median OS	19,7 ay	14 ay	0,005

2x2 analiz

	kemoterapi	Kemoterapi yok	p
Sayı	147	142	
Median OS	20,1	15,5 ay	0,009
2 yıllık OS	%40	%30	
5 yıllık OS	%21	%8	

ESPAC 1 çalışması

- Yorum: Kemoterapi alan ve almayan gruplar arasında anlamlı sağ kalım farkı var. (19,7 ay vs 14 ay)
- Ancak postop. kemoradyoterapi alan ve almayan gruplar arasında anlamlı sağ kalım farkı yok (15,5 ay vs 16.1 ay)
- Kemoterapi alanlarda almayanlara göre 2 yıllık analizde sağ kalım %40 vs %30 ve 5 yıllık analizde sağ kalım %21 vs %8 daha iyi bulundu.
- Kemoradyoterapi alan ve almayanlar arasında 2 yıllık analizde sağ kalım %29 vs %41 ve 5 yıllık analizde sağ kalım %10 vs %20 anlamlı fark bulunmadı. Hatta kemoradyoterapi bir miktar detrimental bulundu.

ESPAC-1 çalışması ile ilgili eleştiriler:

- Hekim ve hasta istediği çalışma kolunu seçti
- Hekimlere kemoradyoterapi veya kemoterapi kolunu seçme izni verildi.
- Kemoradyoterapi dozu 40-60 Gy arasında hekim tercihine bırakıldı.
- Kemoradyoterapi grubuna radyoterapi sonrası adjuvan kemoterapi alan hastalar dahil edilmedi

ESPAC-3

JAMA. 2010;304(10):1073-1081.

ESPAC-3(v2) Trial Design

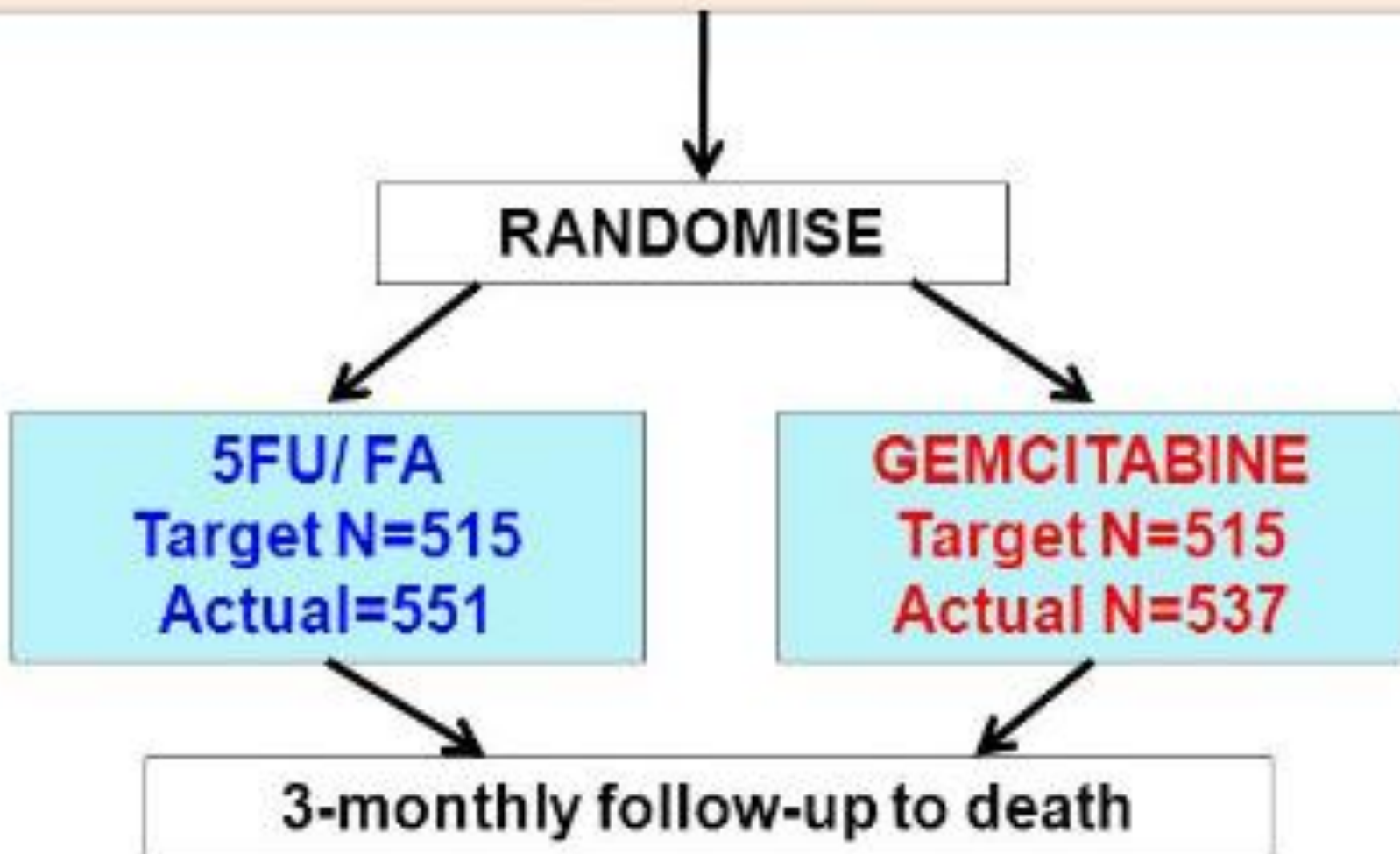
Patients with ductal adenocarcinoma undergoing 'curative' resection
Target N=1030*

RANDOMISE

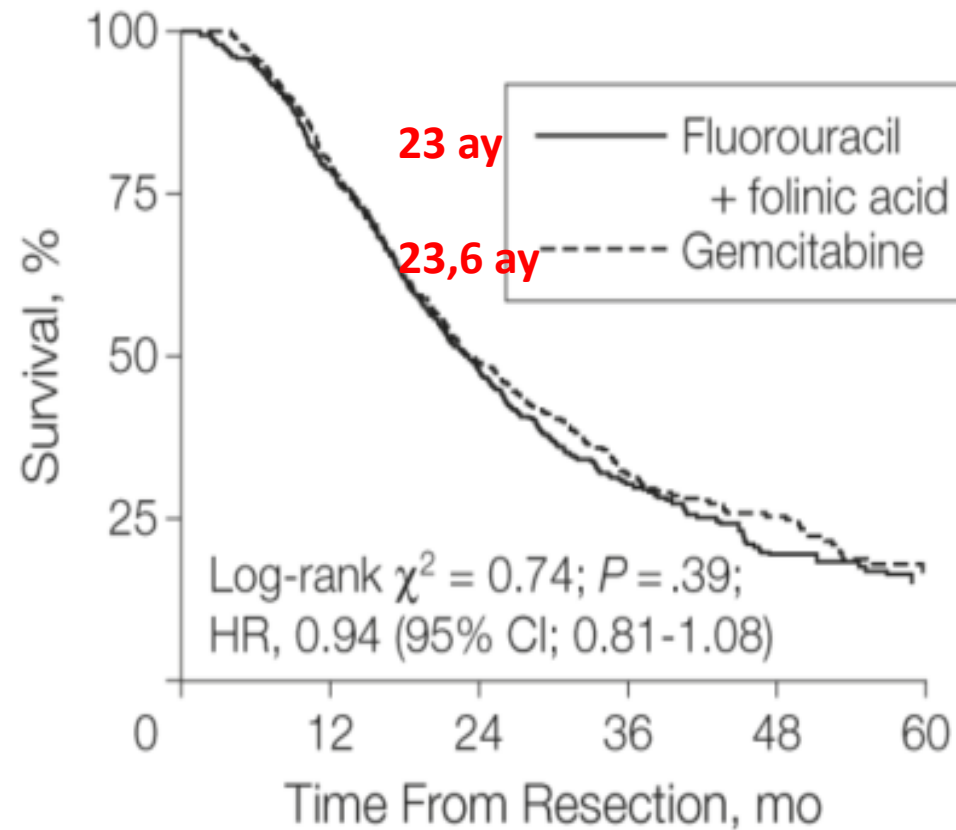
5FU/ FA
Target N=515
Actual=551

GEMCITABINE
Target N=515
Actual N=537

3-monthly follow-up to death



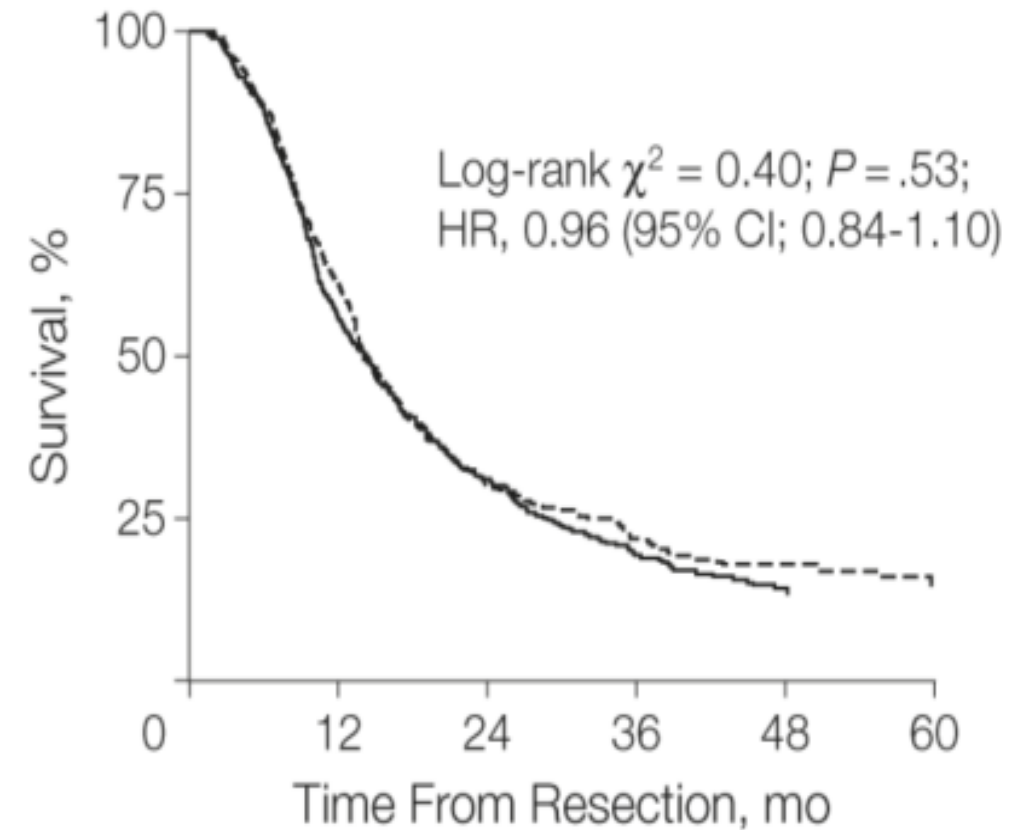
Overall survival



No. at risk

Fluorouracil + folinic acid	551	413	249	109	36	15
Gemcitabine	537	415	251	103	42	13

Progression-free survival



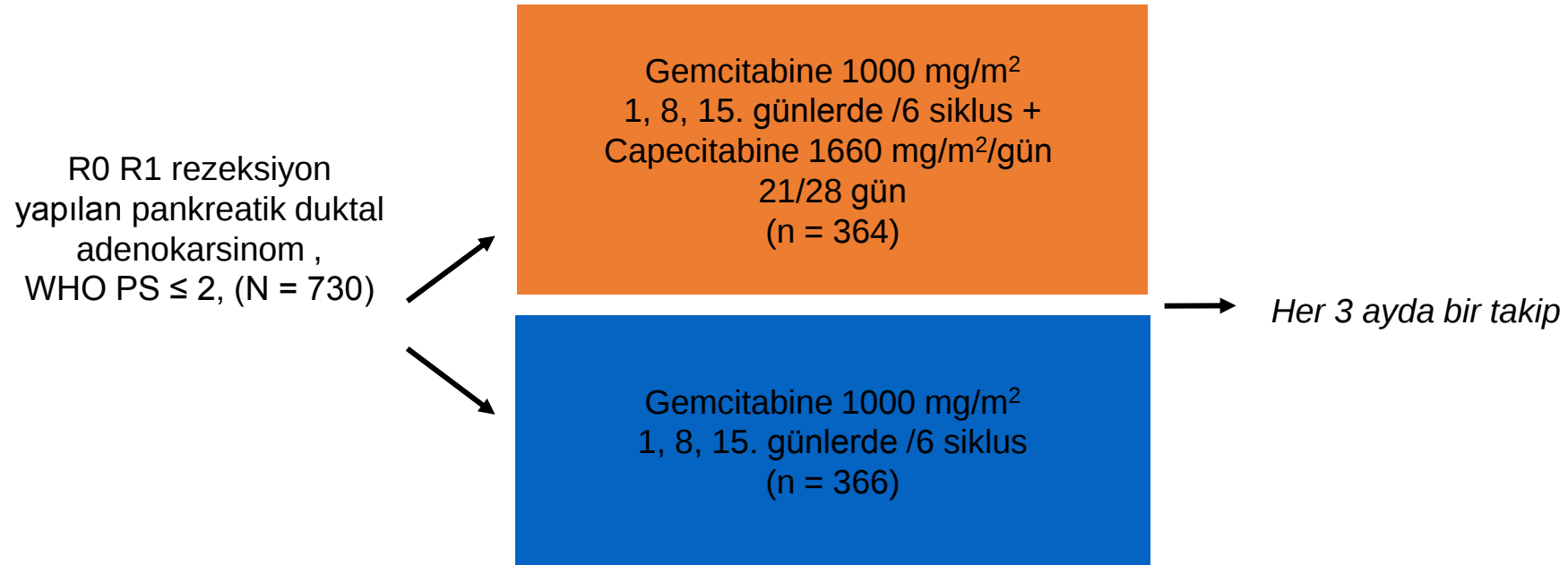
	551	296	160	64	23	11
	537	319	152	68	22	11

ESPAC-3:

- 1088 hasta , R0-R1 rezeksiyon sonrası
- MAYO vs gemesitabine
- Sağ kalım --- 23 ay vs 23,6 ay (sadece 20 günlük fark)
- Ancak grade 3-4 toksisite MAYO ile daha fazla
- Yorum:
- Tedaviyi 6 aya tamamlayan hastaların sağ kalımları tamamlamayanlardan daha iyi (28 ay vs 15 ay)
- Tedaviye cerrahiden sonraki 8-12 hafta içinde erken-geç başlamada hiç fark yok
- Hasta tedaviyi 6 aya tamamlamalı

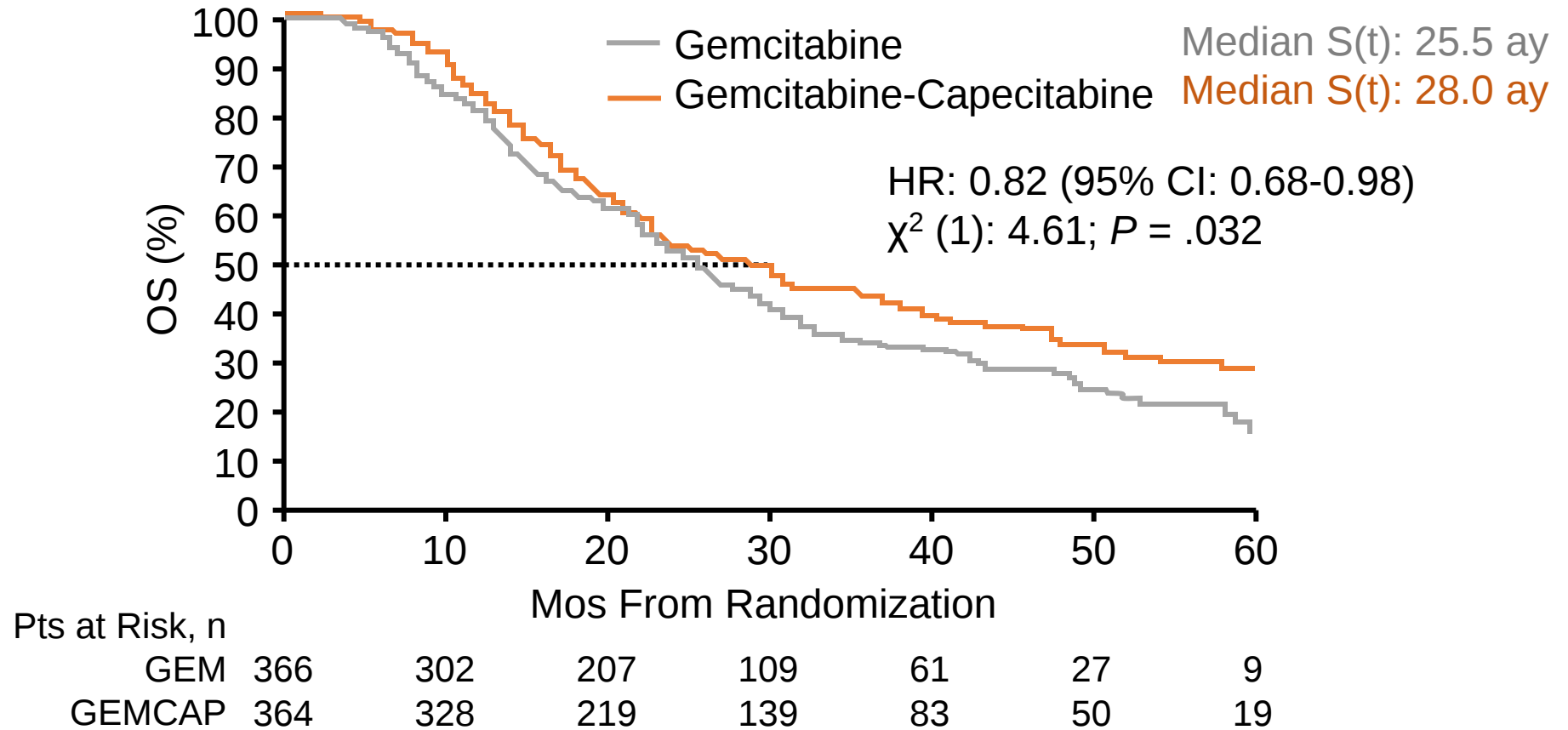
ESPAC-4

ESPAC-4: opere pankreas kanserinde adjuvan GEMCAP vs GEM



- Primer sonlanım noktası: OS
- Sekonder sonlanım noktası: toksisite, RFS, 2-ve 5-yıllık sağ kalım ve yaşam kalitesi

ESPAC-4: Sağ kalım



Tedavi seçimi— kemoterapi vermenin kanıtları

- Avrupa ülkeleri CONKO-001, ESPAC-1 ve EORTC çalışmalarını referans alarak tek başına kemoterapinin verilmesini savunmaktadır.
- CONKO-001 çalışmasında kemoterapinin sürvi katkısı var
- EORTC çalışmasında kemoradyoterapinin sürvival katkısı gösterilemedi
- ESPAC 1'de survival üzerine kemoradyoterapinin zararlı etkileri gösterildi

Tedavi seçimi— kemoradyoterapi???

Kemoradyoterapiyi savunan Amerikan yaklaşımının savunmaları:

1. Rezeksiyon sonrası yüksek oranda lokal başarısızlık riski
2. Yüksek oranda pozitif retroperitoneal sınır
3. GITSG çalışmasında kemoradyoterapinin sağ kalım yararının gösterilmesi
4. ESPAC-1 çalışmasının ciddi dizayn hatası

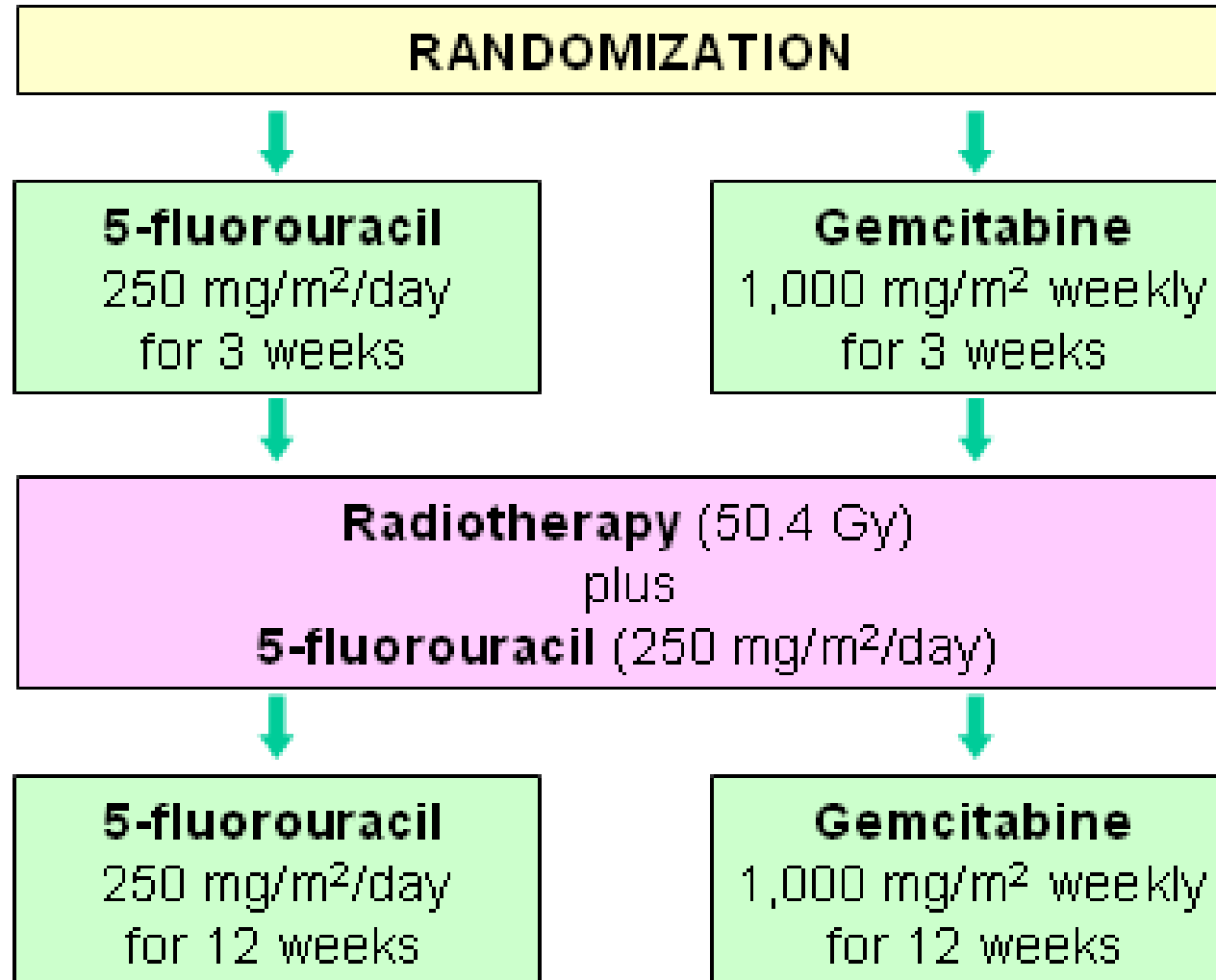
GITSG trial(1985)

- First prospective RCT in Ca Pancreas

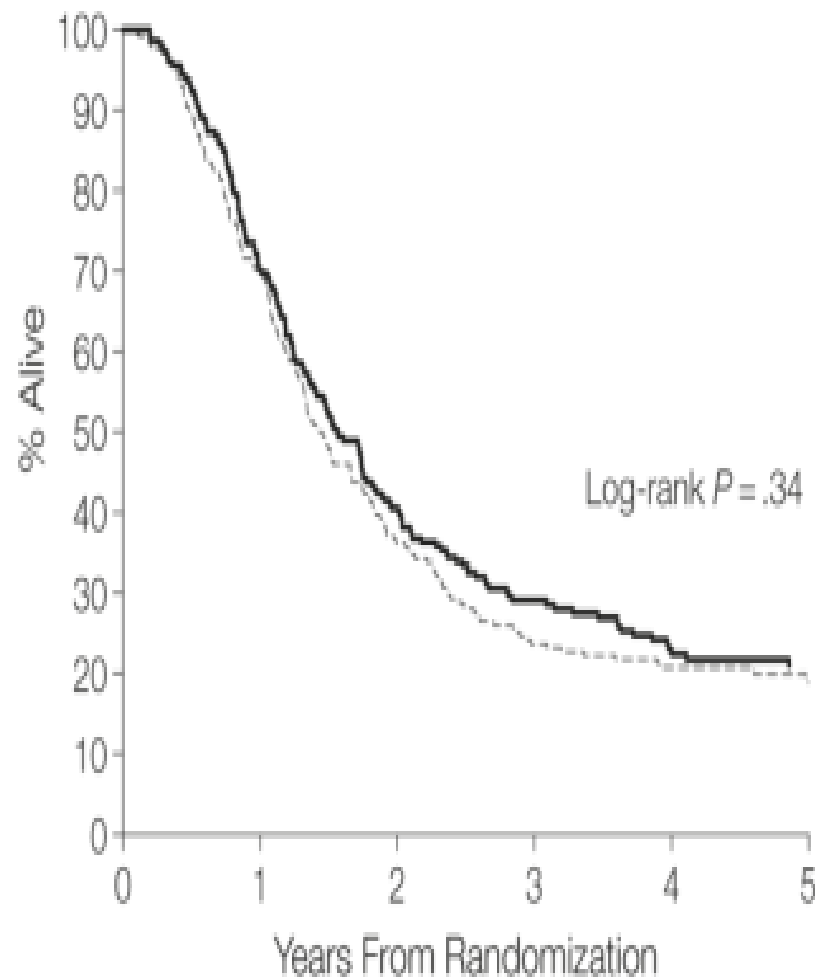
arms	Median Survival
Sx → Obs (n=22)	10 months
Sx → CRT(n=21) (5FU based Split course RT)	21 months (p=0.03)

- Opere hastalarda gözlem vs RT+bolus fluorourasil sonrası idame FU
- Sadece 43 hasta alınabildi.
- Sağ kalım 10 ay vs 21 ay
- 2 yıllık sağ kalım %10 vs %20

RTOG-9704 çalışması:



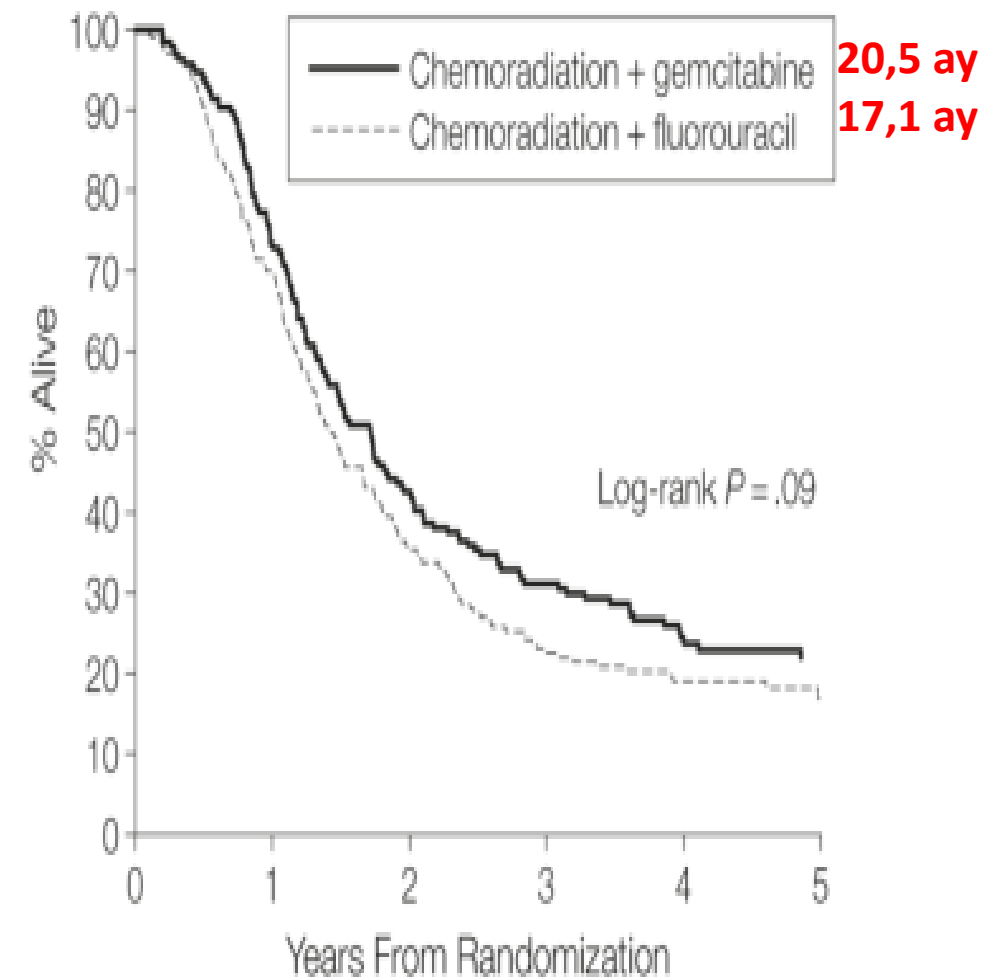
All Patients



No. at Risk

Chemoradiation + gemcitabine	221	152	87	55	35	21
Chemoradiation + fluorouracil	230	160	80	49	36	16

Patients With Pancreatic Head Tumors



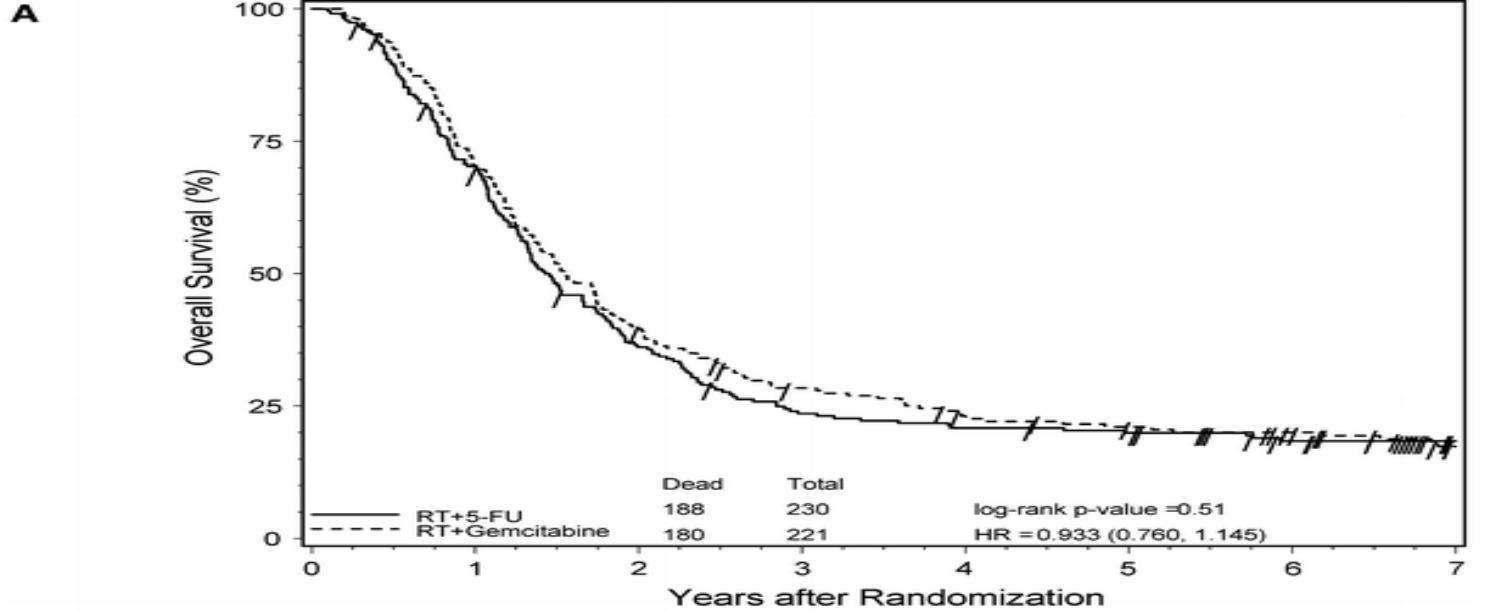
187	134	77	49	30	18
201	139	68	40	28	12

RTOG 9704 UPDATE

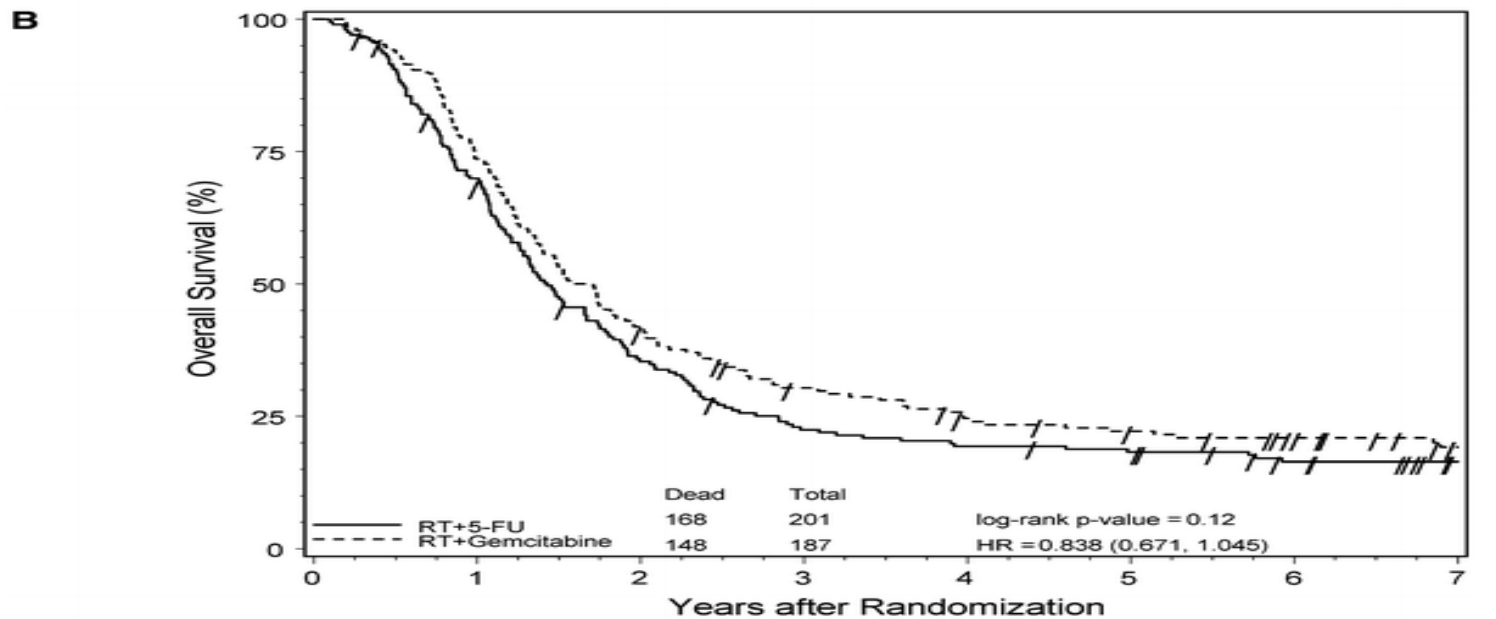
[Annals of Surgical Oncology](#)

May2011, Volume:18 (5)

pp 1319–1326



Patients at Risk								
RT + 5-FU	230	160	81	52	46	43	33	20
RT + Gemcitabine	221	155	88	59	45	41	34	22

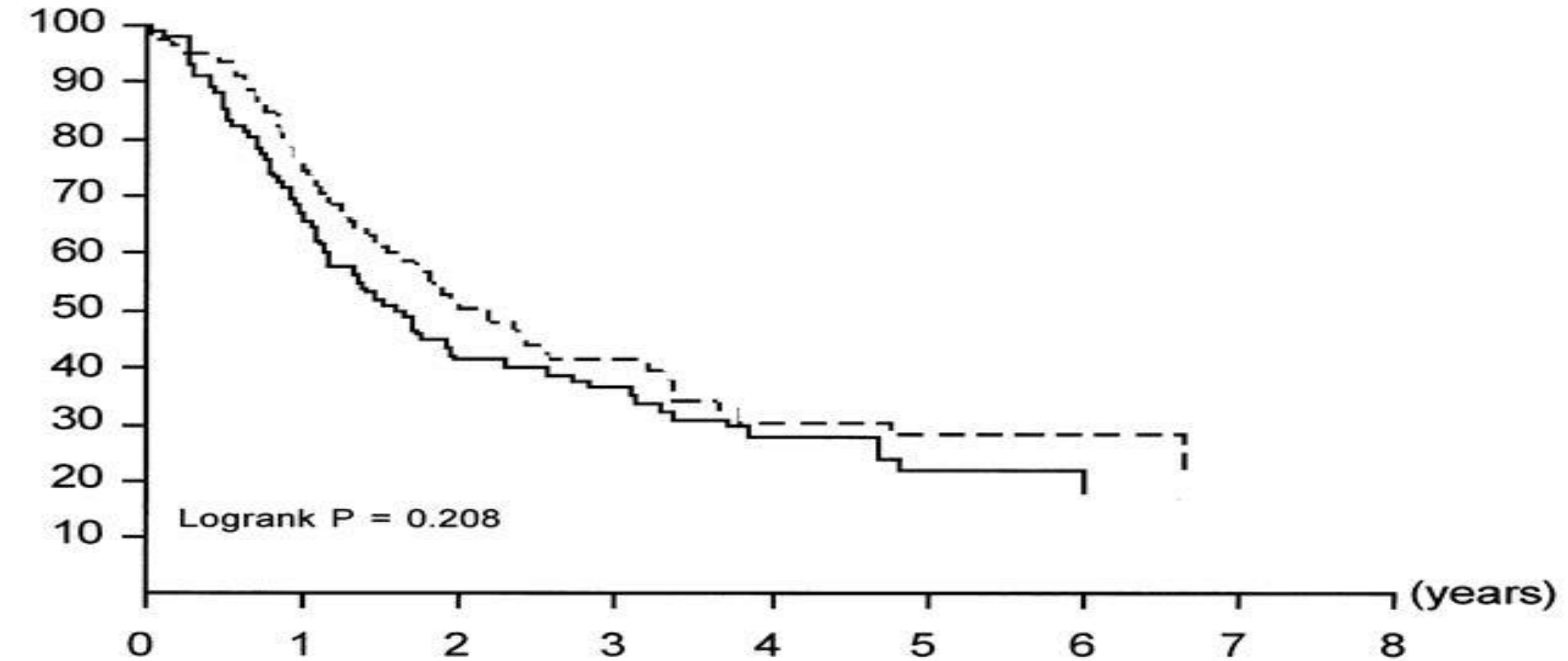


Patients at Risk								
RT + 5-FU	201	139	69	43	37	34	25	16
RT + Gemcitabine	187	137	78	53	40	36	29	19

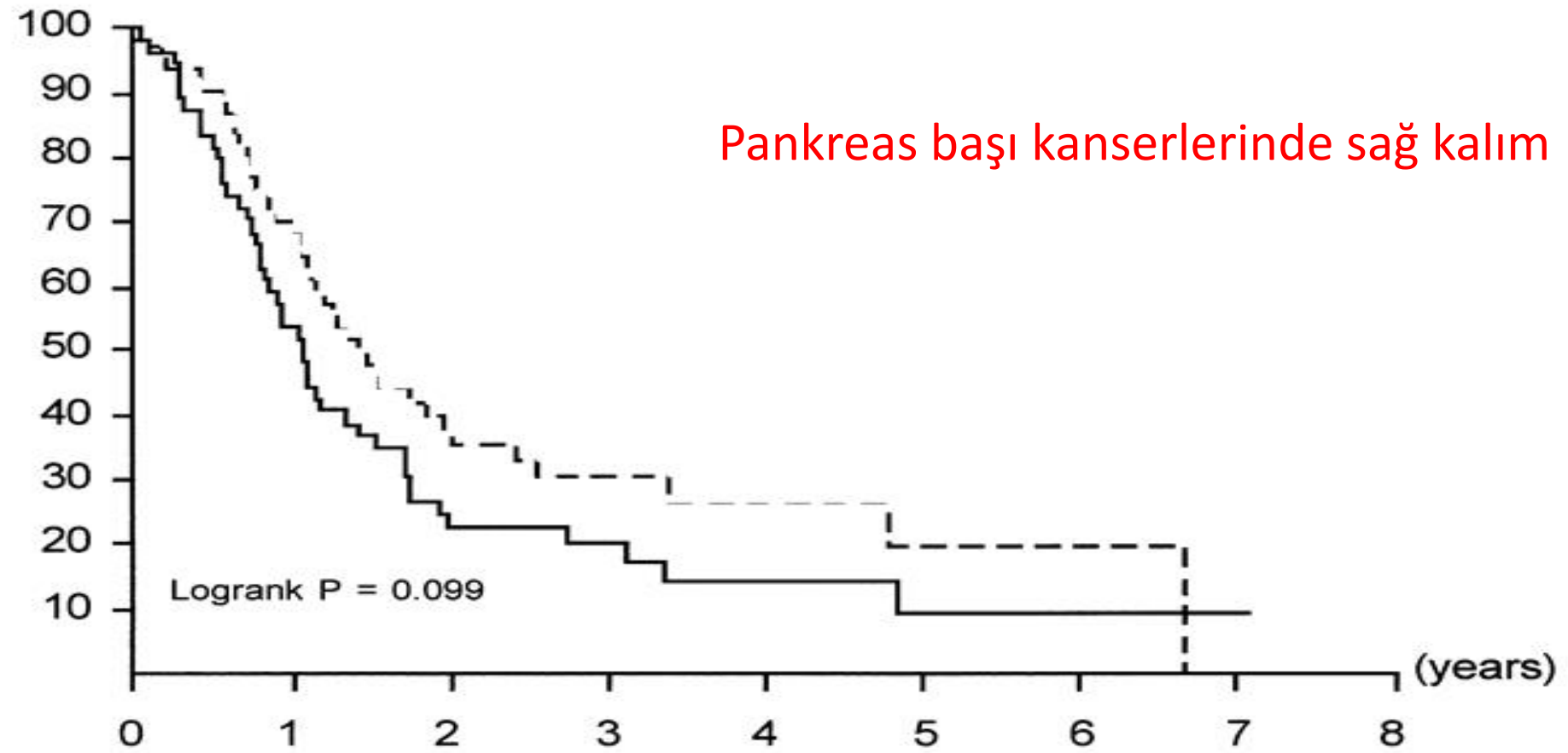
EORTC ÇALIŞMASI

Ann Surg . 1999 Dec; 230(6): 776.

Tüm hastalarda sağ kalım



O	N	Number of patients at risk :								
72	103	67	37	27	17	8	5	2	Observ	
63	104	74	42	27	16	11	7	3	Rtx5FU	



O	N	Number of patients at risk :									
45	54	29	11	7	5	1	1	1		—	Observ
41	60	39	17	9	6	3	1	0		- - -	Rtx5FU

Figure 2. Duration of survival in eligible patients with pancreatic head cancer.

Table 4. SURVIVAL DATA BY TUMOR AND TREATMENT ARM

	Observation	Treatment
Eligible Patients	103	104
Number of deaths	72*	63
Median duration of survival (mos)	19.0	24.5
Survival estimates (95% CI)		
2 years (%)	41 (31–51)	51 (41–61)
5 years (%)	22 (12–32)	28 (17–39)
Relative risk (95% CI)	1.0†	0.8 (0.6–1.1)
Log-rank p value		0.208
Pancreatic Head Cancer	54	60
Number of deaths	45	41
Median duration of survival (mos)	12.6	17.1
Survival estimates (95% CI)		
2 years (%)	23 (11–35)	37 (24–50)
5 years (%)	10 (0–20)	20 (5–35)
Relative risk (95% CI)	1.0†	0.7 (0.5–1.1)
Log-rank p value		0.099
Periampullary Cancer	49	44
Number of deaths	26	22
Median duration of survival (mos)	40.1	39.5
Survival estimates (95% CI)		
2 years (%)	64 (50–78)	70 (56–84)
5 years (%)	36 (20–52)	38 (21–55)
Relative risk (95% CI)	1.0†	0.91 (0.5–1.6)
Log-rank p value		0.737

* Tumor location was not confirmed for 1 patient.

† Reference category.

Kılavuzlar ne öneriyor?

- NCCN; fluorourasil bazlı kemoradyoterapi sonrası sistemik gempitabine tedavisi veya tek başına kemoterapiyi önermektedir.
- ASCO: pozitif sınır ve lenf nodu pozitif hastalarda 6 ay kemoterapiye kemoradyoterapinin eklenmesini öneriyor.
- ESMO kılavuzları kemoterapiyi tavsiye etmekte, kemoradyoterapiyi sadece randomize kontrollü çalışmalarda önermektedir.

- **Daha yoğun kombinasyon tedavileri:**

- İnfüzyonel FU/FA
- Folfirinox
- Gempitabine+nab paclitaxel
- Bu kombinasyonlar ile ilgili henüz yayınlanmış adjuvan çalışma yok

- **Devam eden çalışmalar:**

- APACT-- gempitabine vs gempitabine+nab paclitaxel
- PRODİGE- gempitabine vs folfirinox

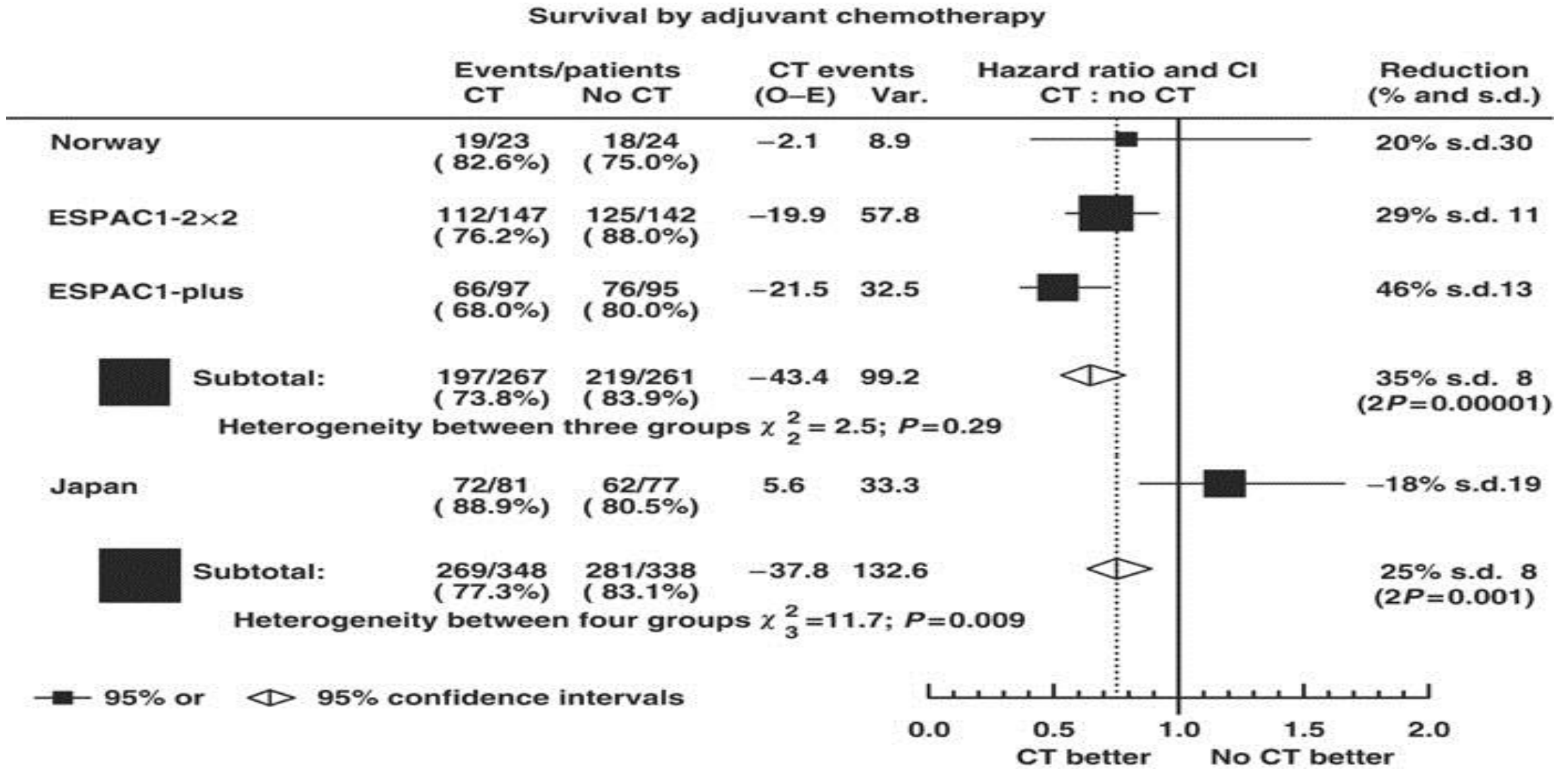
Gemsitabine vs fluoroprimidinler:

- Bu güne kadar yapılan çalışmalarda gemsitabine karşı MAYO rejimi kullanılmıştır.
- Ancak haftalık yada infüzyonel fluorourasil tedavileri ile karşılaştırılmalı çalışmaları yok.
- Hastaya kemoradyoterapi planlanıyorsa radyoduyarlılaştırıcı olarak ön planda fluorourasil tercih edilmelidir.
- Kapesitabine güvenle fluorourasil yerine radyoduyarlılaştırıcı olarak kullanılabilir.

Metaanaliz:

- 6 farklı adjuvan strateji araştırıldı
 - Gözlem
 - Fluorourasil tek başına
 - Gemsitabine tek başına
 - Kemoradyoterapi tek başına
 - Kemoradyoterapi---fluorourasil kemoterapisi
 - Kemoradyoterapi—gemsitabine kemoterapisi
- Kemoradyoterapi için anlamlı sağ kalım yararı gösterilemedi
- KRT+KT (FU/gemsitabine) vs kemoterapi arasında anlamlı fark yok.

Adjuvan kemoterapi çalışmaları



Adjuvan kemoradyoterapi çalışmaları

TABLE I

Adjuvant chemoradiation studies in patients with resectable pancreatic cancer				
Author (year) (reference)	No of patients	Randomization	Treatment	Median survival (months)
GITSG (1985)	21	Yes	S + 40 Gy split + 5FU b	20 *
(4)	22		S	11
EORTC (1999)	60	Yes	S + 40 Gy split + 5FU 2x5	17.1
(5)	54		days	12.6
ESPAC-1 (2001)	69	2x2 factorial	S	17.8
(9)	74		S + 5FU/FA	
	70		S + 40 Gy split + 5FU b	15.8
	72		S + both	
	175		chemoradiotherapy	15.5
	178	pooled randomization	no chemoradiotherapy	16.1
	238	pooled	chemotherapy	19.7 *
	235	randomization	no chemotherapy	14
Yeo (1997)	120	no	S + 40-55 Gy + 5FU	19.5 *
(3)	53		S	13.5
Mehta (2001)	52	no	S + 45 Gy + 5FU c	32
(7)				

*p significant; S: surgery; 5FU b: bolus 500 mg, 5FU c: continuous infusion 200-250 mg/m²/day (d)

Sonuç:

- T1NO hastalar dahil tüm hastalara mevcut kılavuzlar (NCCN,ESMO,ASCO vb) adjuvan kemoterapi önermektedir.
- Tedavinin zamanlaması ve süresi ile ilgili tam bir fikir birliği yoktur.
- Sadece ASCO kılavuzu tedavinin süresini 6 ay ve cerrahiden sonraki 8 hafta içinde olması konusunda tavsiyede bulunmaktadır.
- Tedavinin gecikmesinin veya daha uzun süre tedavi vermenin etkinliğini gösteren randomize kontrollü bir çalışma yoktur.
- Modern adjuvan tedavi çalışmaları hastaların postop. dönemdeki 12. haftaya kadar çalışmaya katılmaya müsaade etmektedir.

Sonuçlar- devam:

- Tüm hastalar multidisipliner ortamda tartışılmalıdır
- Herhangi bir klinik çalışma varsa hastalar çalışma için yönlendirilmeli
- Klinik çalışma yoksa ve hastanın ECOG PS iyi ise hastaya tek ajan gemsitabinden ziyade gemsitabine+kapesitabine kombinasyonu (ESPAC-4) önerilmelidir.
- Ancak hastanın ECOG PS iyi değilse hastaya yine tek ajan gemsitabine veya uygunsa S-1 tedavisi de önerilebilir.