



Opere Pankreas Kanserinde Adjuvan Kemoradyoterapinin Sağkalım Etkisi

Survival Impact of Adjuvant Chemoradiotherapy in Resected Pancreatic Cancer

İD Eyyüp ÇAVDAR¹, İD Kubilay KARABOYUN², İD Yakup İRİAĞAÇ³, İD Abdullah SAKİN⁴, İD Yüksel BEYAZ⁵, İD Okan AVCİ⁶

¹Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

²Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Ağrı, Türkiye

³Balıkesir Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Balıkesir, Türkiye

⁴Bağcılar Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

⁶Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

Öz

Amaç: Pankreas kanseri (PK), rezeke edilebilir evrelerde 5 yıllık sağkalım oranı %50'den az olan en agresif kanserlerden biridir. Bu çalışmanın amacı rezeke edilmiş PK'de adjuvan kemoradyoterapinin (CRT) sağkalım etkisini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Opere edilmiş PK'li ve adjuvan kemoterapi alan 156 hastayı retrospektif olarak analiz ettik. Sağkalım oranıyla ilişkili faktörleri belirlemek için Cox regresyon ve Kaplan-Meier analizleri kullanıldı. Alt grup analizleri klinik özelliklere göre yapıldı.

Bulgular: Lenf nodu metastazı olan hasta sayısı, CRT alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,007$). CRT'nin hem hastalıksız sağkalım (DFS) hem de genel sağkalım üzerinde bir etkisi saptanmadı ($p>0,05$). DFS'nin alt grup analizi, adjuvan CRT'nin düşük Doğu İşbirliği Onkoloji Grubu performans skorları ($p=0,043$) veya düşük T-evresi ($p=0,024$) veya düşük De-ritis oranı ($p=0,030$) olan hastalarda kötü prognozla ilişkili olduğunu gösterdi. Alt grup analizi, adjuvan CRT'nin genel sağkalım faydasının non-diabetes mellitus ($p=0,040$) veya düşük serum karbohidrat antijeni 19-9 seviyeleri ($p=0,047$) veya düşük hemoglobin değerleri ($p=0,046$) olan hastalarda daha anlamlı olduğunu gösterdi.

Sonuç: Çalışmamız, ameliyat edilen PK hastalarında adjuvan kemoterapiye CRT eklemenin sağkalım faydalarının sınırlı olduğunu gösterdi. CRT alacak hastalar klinikopatolojik özelliklerine göre dikkatlice seçilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Pankreas kanseri, adjuvan tedavi, kemoradyoterapi, radyoterapi, sağkalım

ABSTRACT

Aim: Pancreatic cancer (PC) is one of the most aggressive cancers, with a 5-year survival rate of less than 50% in resectable stages. The aim of this study was to determine the survival effect of adjuvant chemoradiotherapy (CRT) in resected PC.

Materials and Methods: We retrospectively analyzed 156 patients with resected PC, who received adjuvant chemotherapy with/without CRT. The Cox regression and Kaplan-Meier analyses were used to determine the factors related to survival rate. Subgroup analyses were performed according to clinical characteristics.

Results: The number of patients with lymph node metastases was statistically significantly higher in patients receiving CRT ($p=0.007$). No effect of CRT on both disease-free survival (DFS) and overall survival was detected ($p>0.05$). Subgroup analysis of DFS showed that adjuvant CRT was associated with poor prognosis in patients with in patients with in patients with low Eastern Collaborative Oncology Group performance scores

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Eyyüp ÇAVDAR, Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

E-posta: eyyupcavdar@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-5885-3047

Geliş Tarihi/Received: 13.02.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10.03.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 23.06.2025

Atıf/Cite this article as: Çavdar E, Karaboyun K, İriağaç Y, Sakin A, Beyaz Y, Avcı O. Survival impact of adjuvant chemoradiotherapy in resected pancreatic cancer. Nam Kem Med J. 2025;13(2):116-124

©Telif Hakkı 2025 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2025 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.

Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



($p=0.043$), low T-stage ($p=0.024$), or low De-Ritis ratio ($p=0.030$). Subgroup analysis indicated that the overall survival benefit of adjuvant CRT was more significant in patients without diabetes mellitus ($p=0.040$), low serum carbohydrate antigen 19-9 levels ($p=0.047$), or low hemoglobin values ($p=0.046$).

Conclusion: Our study has shown that the survival benefits of adding CRT to adjuvant chemotherapy in operated PC patients are limited. Patients who will receive CRT must be carefully selected according to their clinicopathological characteristics.

Keywords: Pancreatic cancer, adjuvant therapy, chemoradiotherapy, radiotherapy, survival

GİRİŞ

Pankreas kanseri (PK), dünyada en sık görülen on ikinci kanser türü olup kanser kaynaklı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. PK ölümcül bir hastalık seyri gösterir ve tedavi stratejilerinin iyileştirilmesine rağmen önümüzdeki on yıllarda kanser kaynaklı ölümlerin ikinci en yaygın nedeni olması beklenmektedir^{1,2}. Genel sağkalım (GS) %2,6 olmasına rağmen kanser kaynaklı ölümlerin %4,7'sinden sorumludur ve ileri evrede beklenen 5 yıllık GS %3'tür³. Ameliyat edilebilir evrede, yani potansiyel olarak tedavi edilebilir evrede, planlanan tüm tedaviler alınmış olsa bile 5 yıllık sağkalım oranı %50'nin altındadır².

Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi (RT) (kemoterapi ile/kemoterapisiz), PK'nin erken veya lokal olarak ileri evrelerinde önemli tedavi seçenekleridir. Lokalize hastalarda cerrahi sonrası adjuvan kemoterapinin faydası nettir ve bu ortamda kılavuzlar konusunda herhangi bir tartışma yoktur⁴⁻⁶. Kemoterapi için güçlü önerilerin aksine, RT önemi belirsizdir. Literatürdeki çalışmalar ve kılavuzlar ışığında, RT ya kemoterapinin yanında zayıf bir öneri olarak dahil edilmiştir ya da önerilmemektedir^{4,7,8}. Ayrıca, hastalar için RT bir sağkalım faydası sağladığı ve sağkalım için kötü bir prognoz olduğuna dair veriler belirsizdir.

Bu çalışmada, adjuvan kemoterapi alan opere edilmiş PK hastalarında kapsamlı bir prognostik faktör analizi yaparak adjuvan kemoradyoterapinin (CRT) sağkalım üzerindeki etkisini araştırdık. Bu şekilde, adjuvan RT faydalanabilecek hasta popülasyonlarını belirlemeyi ve klinik uygulamada kanser tedavi uzmanlarına rehberlik edecek en uygun prognostik faktörleri belirlemeyi amaçladık.

GEREK VE YÖNTEMLER

Çalışma Popülasyonu

Bu çalışma çok merkezli retrospektif bir çalışma olarak planlandı ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü. Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: 2022.159.09.06, tarih: 27.09.2022). Veriler katılımcı tıbbi onkoloji kliniklerinden toplandı. Mart 2016 ile Haziran 2022 arasında ayaktan kemoterapi alan, >18 yaşında, PK nedeniyle ameliyat edilen ve adjuvan kemoterapi alan hastalar çalışmaya

dahil edildi. Metastatik hastalığı olan, eş zamanlı veya daha önce malignitesi olan, pozitif marjları olan, neoadjuvan tedavi almış veya planlanan adjuvan kemoterapiyi tamamlamayan hastalar çalışmadan hariç tutuldu. RT gören tüm hastalara CRT (kapesitabin/5-florourasil ile) tedavisi uygulandı. Dahil edilen merkezlerde RT protokolü olarak hastalar genellikle kemoterapinin tamamlanmasından sonraki 7-21 gün içinde yaklaşık 5,5 hafta boyunca haftada 5 gün (28 fraksiyon) RT (3 boyutlu konformal RT i veya yoğunluk modülasyonlu RT) alırlar. RT sırasında hastalar haftada 5 gün günde iki kez kapesitabin veya RT tamamlanana kadar 5,5 hafta boyunca sürekli olarak 5-florourasil alırlar.

Verilerin Toplanması

Çalışmaya onkoloji deneyimi olan üç merkez dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, klinikopatolojik verileri ve ilk kemoterapiden önce ölçülen serum laboratuvar parametreleri belgelendi. Prognostik beslenme indeksi (PNI), nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve De Ritis (aspartat transaminaz-alanin transaminaz oranı) ölçüldü ve laboratuvar verilerinden kaydedildi. Globulin için hesaplama formülü toplam protein-serum albüminiydi ve PNI için $10 \times \text{serum albümini (g/dL)} + 0,005 \times \text{lenfosit sayısı (her mm}^3 \text{ için) idi}$.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS İstatistik yazılımı 24 (SPSS Inc., Chicago, Ill) kullanılarak gerçekleştirildi. ROC eğrisi ve eğri altında kalan alan, laboratuvar parametreleri ve endeksleri için optimum kesme değerleri olarak kullanıldı, ancak optimum kesme belirlenemedi. Bu nedenle, medyan değerleri kesme değerleri olarak kabul edildi. Kategorik değişkenlerin analizi için ki-kare testi veya Fisher's exact testi kullanıldı. Bu kesme değerleri iki grubu "düşük" ve "yüksek" olarak ayırt etmek için kullanıldı. İlk olarak, GS ve progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizleri Cox Orantılı Tehlikeler Modeli ile gerçekleştirildi. İkinci olarak, CRT'li ve CRT'siz iki ayrı grup oluşturuldu ve olası prognostik faktörler tek değişkenli Cox analizi kullanılarak alt grup analizi ile araştırıldı. Tehlike oranı (TO), karşılık gelen [%95 güven aralığı (GA)] bildirildi. Üçüncüsü, alt grup analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan faktörler Kaplan Meier ve Log-Rank testleri ile karşılaştırıldı. GS, randomizasyondan tüm nedenlere

bağlı ölüme veya son takip tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı. Hastalıksız sağkalım (DFS), hangisi önce gelirse nüks veya tüm nedenlere bağlı ölüme kadar geçen süre olarak kabul edildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hasta Özellikleri

Toplam 1128 hasta incelendi. Sekiz yüz kırk dokuz hastanın metastatik evrede olduğu ve 123 hastanın ilk tedaviden önce laboratuvar verisi olmadığı bulundu. Bu hastalar hariç tutuldu ve çalışma 156 hasta ile tamamlandı. Medyan yaş 62 yıldır (aralığı: 35-82 yıl). Hastaların 100'ü (%64,1) erkekti. Tüm çalışma hastalarından 114'ünde (%73,1) hastalık nüks etti ve 104'ü (%66,7) kanserle ilişkili nedenlerden öldü. Tüm çalışmalar arasında medyan takip süresi 73,0 ay (aralığı: 63,7-82,3) idi. Medyan DFS tüm hastalarda 20,6 ay (%95 GA: 16,6-24,6), adjuvan CRT alanlarda 17 ay (%95 GA: 13,2-20,9) ve CRT almayanlarda 23,3 ay (%95 GA: 18,9-27,7) idi. Medyan GS tüm hastalarda 80 ay (%95 GA: 70,5-89,5), CRT alanlarda 101,3 ay (%95 GA: 56,4-146,2) ve CRT almayanlarda 77,5 ay (%95 GA: 65,3-89,7) idi.

CRT alan ve RT almayan hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri benzerdi. Lenf nodu metastazı olan hasta sayısı sadece CRT alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,007$). Hastaların genel özellikleri ve laboratuvar verileri, CRT gruplarına göre karşılaştırıldığında Tablo 1'de gösterilmiştir.

Sağkalım Analizi

Sağkalım analizinde karsinoembriyonik antijen için 2,92, karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9) için 39,94, hemogloblin için 12,1, total bilirubin için 0,75, NLR için 2,63, PLR için 155,12, De-Ritis için 1,09 ve PNI için 48,9 medyan değerleri eşik değer olarak kabul edildi. Cox regresyon analizinde düşük vücut kitle indeksi ($TO=1,50$, %95 GA: 1,0-2,23, $p=0,047$), yüksek T-evresi ($TO=1,55$, %95 GA: 1,06-2,27, $p=0,026$), lenf nodu metastazı ($TO=1,67$, %95 GA: 1,13-2,47, $p=0,010$) ve yüksek De-ritis ($TO=1,50$, %95 GA: 1,03-2,17, $p=0,032$) düşük DFS ile ilişkiliydi. Diyabetes mellitus (DM) ($TO=2,24$, %95 GA: 1,22-4,12, $p=0,009$), pankreas başı dışında tümör lokalizasyonu ($TO=1,91$, %95 GA: 1,08-3,37, $p=0,026$) ve yüksek CA 19-9 düzeyinin ($TO=1,99$, %95 GA: 1,09-3,64, $p=0,025$) GS için kötü prognozlu olduğu bulundu. Adjuvan CRT'nin hem DFS hem de GS için sağkalım etkisi yoktu (sırasıyla $p=0,490$, $p=0,090$) (Tablo 2). Oluşturulan çok değişkenli modellerde, DFS için lenf nodu durumu ($TO=1,67$, %95 GA: 1,13-2,47, $p=0,010$) ve GS için DM ($TO=3,06$, %95 GA: 1,61-5,81, $p=0,001$) ve tümör

lokalizasyonunun ($TO=2,37$, %95 GA: 1,31-4,30, $p=0,004$) bağımsız prognostik faktörler olduğu bulundu.

Adjuvan CRT Sağkalımla İlişkisi, Alt Grup Analizi

CRT'den fayda görebilecek veya zarar görebilecek grupları belirlemek için alt grup analizleri yapıldı. Adjuvan CRT'nin DFS'ye pozitif katkıda bulunduğu bir alt grup bulunamadı. Adjuvan CRT, iyi Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu Performans Durumu ($TO=1,65$, %95 GA: 1,02-2,69, $p=0,043$), düşük patolojik T (pT) evresinde ($TO=2,05$, %95 GA: 1,10-3,82, $p=0,024$) ve düşük De-ritis oranında ($TO=1,85$, %95 GA: 1,06-3,24, $p=0,030$) daha kötü sağkalımla ilişkilendirildi (Tablo 3). Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier analizi ile yapıldı. ECOG performans skorlarına ve pT evresine göre karşılık gelen mDFS değerleri sırasıyla 17,0 (%95 GA: 12,3-21,8) ile 29,2 ay (%95 GA: 18,0-40,5) (log rank $p=0,040$), 17,0 ay (%95 GA: 7,7-26,3) ile 52,8 ay (%95 GA: 23,4-82,2) (log rank $p=0,021$) ve 16,8 (%95 GA: 12,4-21,2) ile 23,5 ay (%95 GA: 16,2-30,8) (log rank $p=0,046$) olup, aralarında anlamlı fark vardı (Şekil 1).

Cox regresyon analizi, adjuvan CRT'nin de GS için sağkalım sağlamadığını ortaya koydu. Alt grup analizinde, CRT, diyabetsiz (DM) olanlarda ($TO=0,46$, %95 GA: 0,22-0,97, $p=0,040$), tedaviden önce düşük CA 19-9 seviyeleri ($TO=0,42$, %95 GA: 0,18-0,99, $p=0,047$) ve düşük hemoglobin değerleri ($TO=0,35$, %95 GA: 0,13-0,98, $p=0,046$) olanlarda daha uzun GS sağladı (Tablo 3). Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier analizi ile yapıldı. DM'siz, düşük CA 19-9 ve düşük hemoglobin değerlerine göre karşılık gelen mGS değerleri sırasıyla 139 aya (%95 GA: 48,4-229,7) karşın 80 ay (%95 GA: 75,6-84,5) (log rank $p=0,045$), 139 aya (%95 GA: 97,9-180,2) karşın 80,1 ay (%95 GA: 66,4-94,8) (log rank $p=0,042$) ve 101,3 aya (%95 GA: 58,3-144,3) karşın 69,9 ay (%95 GA: 54,8-85) (log rank $p=0,037$) olup, aralarında anlamlı fark vardı (Şeki 1).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, ameliyat geçiren ve adjuvan kemoterapi alan PT hastalarında adjuvan CRT ile sağkalım arasındaki ilişkiyi ele aldık. Çalışmamız, adjuvan CRT'nin hem DFS hem de GS üzerinde bir etkisi olmadığını buldu. Alt grup analizlerinde, CRT iyi ECOG performansı, düşük pT evresi ve düşük De-ritis oranı ile daha kötü sağkalım süreleri ile ilişkilendirildi. CRT, DM'siz, düşük CA 19-9 değerleri ve düşük hemoglobin değerleri ile daha uzun GS süreleri ile ilişkilendirildi.

Adjuvan kemoterapi ile ameliyat edilebilir PT önemli sağkalım faydaları elde edilmiştir^{9,10}. Ancak, kemoterapi tek başına sağkalıma istenen katkısı sağlamaz ve bu da yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç olduğunu gösterir. Adjuvan CRT ile ilgili çalışmalar arasında, 1974'te yürütülen Gastrointestinal Tümör

Çalışma Grubu çalışması tek başına RT'den üstün olmasına rağmen, benzer bir tasarıma sahip EORTC-3 çalışması CRT'nin gözlem kolundan üstün olmadığını ortaya koymuştur^{11,12}.

2013 yılında yapılan geniş bir hasta analizi, kemoterapiyi takiben CRT'nin sağkalımı uzatmada etkili olmadığını bildirdi. Dahası, kombinasyon kolunun tek başına kemoterapiden daha toksik olduğu gözlemlendi¹³. Çalışmamızda tutarlı bir şekilde,

Tablo 1. Kemoradyoterapi ve sadece kemoterapi alan hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri

	Toplam n (%)	Non-CRT n (%)	CRT n (%)	p-değeri
Klinikopatolojik özellikler	156 (100)	101 (64,7)	55 (35,3)	
Yaş (yıl)				
<65	96 (61,5)	60 (62,5)	36 (37,5)	0,458
≥65	60 (38,5)	41 (68,3)	19 (31,7)	
ECOG-PS				
<2	95 (60,9)	56 (58,9)	39 (41,1)	0,059
≥2	61 (29,1)	45 (73,8)	16 (26,2)	
VKİ				
<25	110 (70,5)	69 (62,7)	41 (37,3)	0,415
≥25	46 (29,5)	32 (69,6)	14 (30,4)	
Cinsiyet				
Erkek	101 (64,7)	69 (38,3)	32 (31,7)	0,206
Kadın	55 (35,3)	32 (58,2)	23 (41,8)	
Sigara içme öyküsü				
Evet	97 (62,2)	58 (59,8)	39 (40,2)	0,097
Hayır	59 (37,8)	43 (72,9)	16 (27,1)	
Alkol öyküsü				
Evet	30 (19,2)	23 (76,7)	7 (23,3)	0,128
Hayır	126 (80,8)	78 (61,9)	48 (38,1)	
DM öyküsü				
Evet	53 (34)	36 (67,9)	17 (32,1)	0,551
Hayır	103 (66)	65 (63,1)	38 (36,9)	
Primer bölge				
Baş	102 (65,4)	63 (61,8)	39 (38,2)	0,284
Diğer	54 (34,5)	38 (70,4)	16 (29,6)	
pT				
<3	64 (41)	43 (67,2)	21 (32,8)	0,594
≥3	92 (59)	58 (63)	34 (37)	
Lenf nodu durumu				
Negatif	59 (37,8)	46 (78)	13 (22)	0,007
Pozitif	97 (62,2)	55 (56,7)	42 (43,3)	
Histolojik tip				
Duktal adeno	143 (91,7)	91 (63,6)	52 (36,4)	0,545
Diğerleri	13 (8,3)	10 (76,9)	3 (23,1)	
Histolojik derece				
Grade 1-2	133 (85,3)	85 (63,6)	48 (36,4)	0,600
Grade 3	23 (14,7)	16 (69,6)	7 (30,4)	
Kemoterapi rejimleri				
Gemcitabine bazlı	97 (62,2)	60 (61,9)	37 (38,1)	0,333
İrinotekanlı/irinotekansız oksaliptatin	59 (37,8)	41 (69,5)	18 (30,5)	

CRT: Kemoradyoterapi, ECOG-PS: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu Performans Durumu, DM: Diabetes mellitus, pT: Patolojik T, VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 2. Hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım faktörlerinin tek değişkenli analizleri

Klinikopatolojik Özellikler	Kategori	DFS		GS	
		HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p-değeri
Yaş (yıl)	<65/≥65	1,14 (0,78-1,68)	0,497	1,15 (0,65-2,03)	0,635
Cinsiyet	Kadın/Erkek	0,97 (0,66-1,41)	0,845	0,94 (0,53-1,68)	0,839
VKİ	<25/≥25	1,50 (1,0-2,23)	0,047	1,71 (0,89-3,31)	0,110
ECOG	0-1/≥2	1,38 (0,95-2,01)	0,090	1,30 (0,72-2,35)	0,382
Sigara içme öyküsü	Hayır/Evet	0,99 (0,68-1,45)	0,977	1,03 (0,58-1,84)	0,910
Alkol öyküsü	Hayır/Evet	1,07 (0,66-1,74)	0,778	1,36 (0,67-2,75)	0,393
DM öyküsü	Hayır/ Evet	1,07 (0,73-1,59)	0,724	2,24 (1,22-4,12)	0,009
Primer bölge	Baş/Diğerleri	0,72 (0,48-1,07)	0,107	1,91 (1,08-3,37)	0,026
pT evresi	<3/≥3	1,55 (1,06-2,27)	0,026	0,78 (0,45-1,36)	0,387
Lenf nodu durumu	Negatif/Pozitif	1,67 (1,13-2,47)	0,010	1,69 (0,93-3,07)	0,085
Histolojik tip	Duktal Adeno/Diğerleri	0,78 (0,40-1,55)	0,479	1,11 (0,47-2,65)	0,810
Histolojik derece	1/2-3	1,33 (0,83-2,14)	0,236	1,08 (0,55-2,14)	0,822
Kemoterapi rejimleri	Gemcitabine/Oksaliplatin	1,03 (0,69-1,55)	0,880	0,66 (0,36-1,21)	0,179
CRT	Hayır/Evet	1,15 (0,78-1,68)	0,490	0,60 (0,33-1,08)	0,090
Laboratuvar parametreleri					
NLR	<2,63/≥2,63	0,90 (0,63-1,31)	0,592	0,76 (0,44-1,33)	0,343
PLR	<155,12/≥155,12	1,01 (0,70-1,46)	0,959	0,99 (0,57-1,72)	0,960
De-Ritis	<1,09/≥1,09	1,50 (1,03-2,17)	0,032	0,86 (0,48-1,55)	0,625
PNI	<48,9/≥48,9	1,36 (0,94-1,96)	0,106	1,04 (0,59-1,81)	0,901
CEA (ng/mL)	<2,92/≥2,92	1,26 (0,87-1,82)	0,223	1,00 (0,58-1,74)	0,991
CA 19-9 (U/mL)	<39,94/≥39,94	1,45 (0,94-2,25)	0,096	1,99 (1,09-3,64)	0,025
Hemoglobin (g/dL)	<12,10/≥12,10	1,29 (0,89-1,86)	0,183	0,77 (0,44-1,35)	0,360

DFS: Hastaliksız sağkalım, GS: Genel sağkalım, HR: Tehlike oranı, CI: Güven aralığı, ECOG-PS: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu Performans Durumu, DM: Diabetes mellitus, pT: Patolojik T, CRT: Kemoradyoterapinin, NLR: Nötrofil-lenfosit oranı, PLR: Platelet-lenfosit oranı, PNI: Prognostik beslenme indeksi, CEA: Karsinoembriyonik antijen, CA 19-9: Karbohidrat antijeni 19-9, VKİ: Vücut kitle indeksi

CRT ne DFS ne de GS için bir sağkalım faydası sağlamadı. Sağkalım faydası olmayan çalışmalara ek olarak, literatürde RT'nin sağkalım süreleri üzerindeki olumsuz etkisini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır^{14,15}. Adjuvan CRT'nin sağkalım üzerindeki etkisiyle ilgili literatürdeki çelişkili sonuçlar, adjuvan CRT'nin kılavuzlarda benimsenmesini engellemiştir.

CRT'nin sağkalım üzerinde mütevazı bir etkisi olmasına rağmen, CRT'nin etkili olabileceği yüksek riskli hastaları ve olumsuz etki gösterdiği hasta gruplarını belirlemek önemlidir. Shi ve ark.¹⁶ tarafından yapılan çalışma ve Opfermann ve ark.¹⁷ tarafından yapılan çalışma, lenf nodu pozitif hastalarda CRT'nin sağkalım faydası olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda, lenf nodu pozitifliği CRT alan hastalarda olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksekti. Literatürle uyumlu olarak, bu, lenf nodu durumunun kurumumuzda CRT adayı hastaların seçiminde önemli bir faktör olarak kabul edildiğini göstermektedir. Ancak çalışmamızda lenf nodu durumu CRT için sağkalım süreleriyle ilişkili değildi. Alt grup analizinde lenf nodu tutulumu

sağkalım için CRT ile ilişkili değildi. Bu, önceki çalışmalardan farklı olarak çalışmamızdaki tüm hastaların kemoterapi almış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu fark, CRT'nin pozitif etkisini gösteren çalışmaların çoğunlukla gözlemlere karşı yürütülmüş olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızla tutarlı olarak, kemoterapi alan hastaları içeren Van Leatham ve ark.¹⁸ çalışmasında CRT olumlu bir etki göstermedi. Ek olarak, CRT ve CRT olmayan gruplar arasındaki önemli sayısal fark bu sonuca katkıda bulunmuş olabilir.

CRT'nin sağkalım etkileri ve RT komplikasyonları hakkındaki şüpheler göz önüne alındığında, CRT için doğru tedavi adaylarını seçmek önemlidir^{19,20}. Çalışmamızda, alt grupların çoğunda CRT için sağkalım faydası gösterilmemiştir. Dahası, sonuçlar performans durumu, evre ve De-ritis oranı dahil olmak üzere gruplarda DFS için zararlıydı. Bildiğimiz kadarıyla, çalışmamız bu sonuçları bildiren ilk çalışmadır. Bulgularımız, risk tabanlı karar verme ve hasta seçiminin daha kapsamlı ve dikkatli bir şekilde uygulanması gerektiğini göstermektedir.

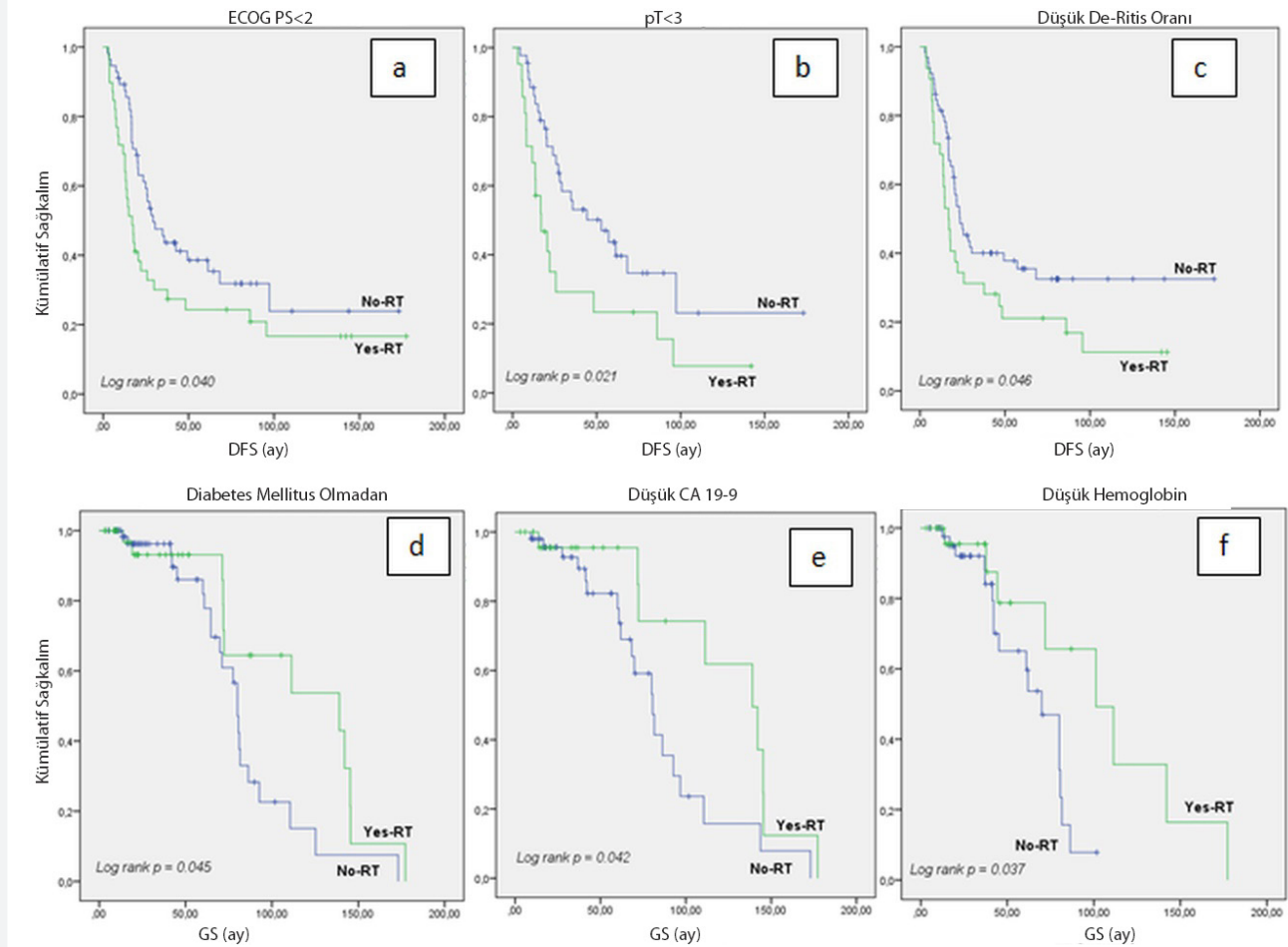
Tablo 3. Alt gruplar arasında kemoradyoterapinin sağkalım etkisi

	DFS		GS	
Klinikopatolojik Özellikler	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p-değeri
Yaş (yıl)				
<65	1,18(0,73-1,90)	0,496	0,62 (0,29-1,31)	0,208
≥65	1,017(0,52-1,97)	0,960	0,46 (0,15-1,43)	0,181
ECOG-PS				
<2	1,65 (1,02-2,69)	0,043	0,56 (0,27-1,17)	0,121
≥2	0,66 (0,33-1,32)	0,237	0,67 (0,22-1,98)	0,465
VKi				
<25	1,02 (0,64-1,63)	0,924	0,67 (0,35-1,31)	0,242
≥25	1,63 (0,79-3,34)	0,186	0,44 (0,10-2,01)	0,294
Gender				
Erkek	1,09 (0,66-1,78)	0,746	0,64 (0,30-1,35)	0,242
Kadın	1,35 (0,73-2,51)	0,343	0,43 (0,14-1,40)	0,161
Sigara içme öyküsü				
Evet	1,07 (0,66-1,73)	0,796	0,55 (0,18-1,68)	0,298
Hayır	1,35 (0,70-2,58)	0,368	0,63 (0,30-1,34)	0,231
Alkol öyküsü				
Evet	0,51 (0,15-1,77)	0,292	1,00 (0,25-4,02)	0,995
Hayır	1,33 (0,88-2,01)	0,182	0,61 (0,31-1,19)	0,147
DM öyküsü				
Evet	1,12 (0,56-2,24)	0,751	1,14 (0,41-3,17)	0,804
Hayır	1,15 (0,72-1,82)	0,566	0,46 (0,22-0,97)	0,040
Primer bölge				
Baş	1,05 (0,67-1,66)	0,825	0,55 (0,24-1,26)	0,155
Diğer	1,57 (0,82-3,00)	0,175	0,84 (0,34-2,07)	0,709
pT				
<3	2,05 (1,10-3,82)	0,024	0,53 (0,20-1,43)	0,211
≥3	0,78 (0,48-1,28)	0,325	0,58 (0,25-1,35)	0,208
Lenf nodu durumu				
Negatif	0,90 (0,42-1,91)	0,784	0,39 (0,11-1,40)	0,153
Pozitif	1,09 (0,69-1,73)	0,708	0,56 (0,26-1,20)	0,137
Histolojik tip				
Duktal adeno	1,30 (0,87-1,92)	0,200	0,71 (0,38-1,34)	0,294
Diğerleri	0,14 (0,02-1,18)	0,071	0,02 (0,00-100,30)	0,371
Histolojik derece				
Grade 1	1,21 (0,48-3,01)	0,685	0,16 (0,02-1,31)	0,087
Grade 2-3	1,12 (0,74-1,72)	0,590	0,72 (0,37-1,38)	0,717
Kemoterapi rejimleri				
Gemcitabine bazlı	1,07 (0,69-1,66)	0,753	0,50 (0,25-1,00)	0,051
İrinotekanlı/irinotekansız oksaliplatin	1,78 (0,71-4,93)	0,205	2,82 (0,71-11,16)	0,141
NLR				
<2,63	0,81 (0,46-1,42)	0,454	0,88 (0,40-1,90)	0,737
≥2,63	1,57 (0,92-2,67)	0,100	0,40 (0,15-1,09)	0,072
PLR				
<155,12	1,04 (0,60-1,80)	0,895	0,84 (0,39-1,82)	0,656
≥155,12	1,21 (0,71-2,09)	0,486	0,43 (0,15-1,24)	0,119
PNI				
<48,9	1,18 (0,67-2,08)	0,564	0,51 (0,23-1,13)	0,098
≥48,9	1,08 (0,64-1,83)	0,783	0,90 (0,32-2,56)	0,845

Tablo 3. Devamı

Klinikopatolojik özellikler	DFS		GS	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p-değeri
De-Ritis				
<1,091	1,85 (1,06-3,24)	0,030	0,61 (0,27-1,38)	0,238
≥1,091	0,71 (0,41-1,23)	0,222	0,67 (0,25-1,78)	0,422
CEA (ng/mL)				
<2,92	1,15 (0,64-2,07)	0,645	0,40 (0,16-1,04)	0,059
≥2,92	1,08 (0,64-1,81)	0,776	0,89 (0,39-2,06)	0,791
CA 19-9 (U/mL)				
<39,94	1,01 (0,62-1,65)	0,975	0,42 (0,18-0,99)	0,047
≥39,94	1,47 (0,79-2,73)	0,224	0,90 (0,38-2,13)	0,817
Hemoglobin (g/dL)				
<12,10	1,40 (0,80-2,47)	0,241	0,35 (0,13-0,98)	0,046
≥12,10	0,99 (0,58-1,67)	0,954	0,87 (0,39-1,93)	0,727

DFS: Hastaliksız sağkalım, GS: Genel sağkalım, HR: Risk oranı, ECOG-PS: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu Performans Durumu, VKİ: Vücut kitle indeksi, NLR: Nötrofil-lenfosit oranı, PLR: Platelet-lenfosit oranı, PNI: Prognozsal beslenme indeksi, CEA: Karsinoembriyonik antijen, CA 19-9: Karbohidrat antijeni 19-9



Şekil 1. Kaplan-Meier analizinde sadece kemoterapi ile tedavi edilen hastalar ile kemoradyoterapi ile tedavi edilen hastaların sağkalım sürelerinin karşılaştırılması.

DFS: Hastaliksız sağkalım, ECOG PS: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu-Performans Durumu, CA 19-9: Karbonhidrat antijeni 19-9, RT: Radyoterapi, GS: Genel sağkalım, pT: Patolojik T

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı sınırlamaları vardır. Birincisi, retrospektif bir tasarıma sahiptir. İkincisi, hasta seçim kriterleri dikkatlice seçilmiş olsa da, laboratuvar bulguları yine de çeşitli koşullardan etkilenebilir. Üçüncüsü, lenf nodu durumu CRT alan ve almayan hastalar arasında anlamlı olarak farklıydı; hatayı en aza indirmek için doğru regresyon analizleri yapılmış olsa da, bu fark genelleştirilebilirliği etkilemiş olabilir. Çalışmamızın güçlü yönleri arasında, CRT için bazı endekslerin prognostik değerlerinin ilk kez gerçek yaşam verileri de dahil edilerek incelenmesi ve alt grup analizi yapılması yer almaktadır. Ayrıca, çok merkezli bir tasarıma sahip olması ve tamamı optimal cerrahi geçiren hastalardan oluşması, sonuçların genelleştirilebilirliği açısından önemlidir.

SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamız ameliyat edilen PT adjuvan kemoterapiye CRT eklemenin sınırlı sağkalım faydaları olduğunu ve CRT adaylarının bazı hasta grupları üzerindeki zararlı etki riski göz önünde bulundurularak dikkatli bir şekilde seçilmesi gerektiğini göstermiştir. Rezekte edilebilir PT RT faydalarını daha fazla değerlendirmek için daha makul ve optimize edilmiş prospektif randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: 2022.159.09.06, tarih: 27.09.2022).

Hasta Onayı: Bu çalışma çok merkezli retrospektif bir çalışma olarak planlandı ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.Ç., K.K., A.S., O.A., Dizayn: E.Ç., K.K., Y.İ., A.S., Y.B., O.A., Veri Toplama veya İşleme: E.Ç., K.K., Y.İ., A.S., Y.B., O.A., Analiz veya Yorumlama: E.Ç., K.K., Y.İ., A.S., Y.B., O.A., Literatür Arama: E.Ç., K.K., Yazan: E.Ç., K.K., O.A.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Chang JS, Chen LT, Shan YS, Chu PY, Tsai CR. The incidence and survival of pancreatic cancer by histology, including rare subtypes: a nation-wide cancer registry-based study from Taiwan. *Cancer Med*. 2018;7:5775-88.
2. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2024;74:12-49.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics. 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209-49.
4. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Behrman SW, Benson AB, Cardin DB, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19:439-57.
5. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26:56-68.
6. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS. Potentially curable pancreatic cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2017;35:2324-8.
7. Boyle J, Czito B, Willett C, Palta M. Adjuvant radiation therapy for pancreatic cancer: a review of the old and the new. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6:436-44.
8. Pasqualetti F, Sainato A, Morganti R, Laliscia C, Vasile E, Gonnelli A, et al. Adjuvant radiotherapy in patients with pancreatic adenocarcinoma: is it still appealing in clinical trials? a meta-analysis and review of the literature. *Anticancer Res*. 2021;41:4697-704.
9. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:1011-24.
10. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA*. 2013;310:1473-81.
11. Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and peripapillary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg*. 1999;230:774-6.
12. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg*. 1985;120:899-903.
13. Liao WC, Chien KL, Lin YL, Wu MS, Lin JT, Wang HP, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14:1095-103.
14. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1200-10.
15. Merchant NB, Rymer J, Koehler EA, Ayers GD, Castellanos J, Kooby DA, et al. Adjuvant chemoradiation therapy for pancreatic adenocarcinoma: who really benefits? *J Am Coll Surg*. 2009;208:829-41.
16. Shi X, Peng J, Jiang H, Gao Y, Wang W, Zhou F. Impact of Adjuvant chemoradiotherapy on survival of resected pancreatic adenocarcinoma cancer: a Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis. *Front Oncol*. 2021;11:651671.
17. Opfermann KJ, Wahlquist AE, Garrett-Mayer E, Shridhar R, Cannick L, Marshall DT, et al. Adjuvant radiotherapy and lymph node status for

- pancreatic cancer: results of a study from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry Data. *J Clin Oncol.* 2014;37:112-6.
18. Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F, Azria D, Van Tienhoven G, Vergauwe P, 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;28:4450-6.
 19. Vento P, Mustonen H, Joensuu T, Kärkkäinen P, Kivilaakso E, Kiviluoto T. Impact of preoperative chemoradiotherapy on survival in patients with resectable pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2007;13:2945-51.
 20. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, Besselink MG, 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;38:1763-73.