

■ Araştırma Makalesi

Metastatik/inoperabl pankreatikobiliar sistem kanserlerinde ikinci basamak kemoterapilerin etkinlik ve güvenlik sonuçları: tek merkez retrospektif çalışma

Efficacy and safety outcomes of second-line chemotherapies in metastatic/inoperable pancreaticobiliary system cancers: a single-center retrospective study

📧 Kadriye Başkurt^{*1}, 📧 Bülent Yıldız²

¹ Tıbbi Onkoloji Kliniği, Etlik Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye

² Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir, Türkiye

Öz

Amaç: Pankreatikobiliar sistem adenokarsinomları, agresif biyolojik davranışları ve yüksek metastaz potansiyeli ile prognozu kötü tümörlerdir. Bu çalışmada metastatik veya inoperabl pankreas ve bilier sistem adenokarsinomu tanımlı hastalarda ikinci basamak kemoterapilerin tedavi yanıtları ve sağkalım üzerine olan etkileri ile yan etki profillerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji polikliniğinde 2010–2019 yılları arasında takip edilen, en az iki basamak kemoterapi almış ve dosya bilgilerine ulaşılan 74 hasta retrospektif olarak incelendi. Demografik özellikler, Eastern Cooperative Oncology Group performans skoru (ECOG-PS), operabilite, metastaz bölgeleri, serum CA 19-9 düzeyleri ile birinci ve ikinci basamak tedaviler kayıt altına alındı. Genel sağkalım (GS), progresyonsuz sağkalım (PS), tedavi yanıt oranları ve toksisite profilleri değerlendirildi.

Bulgular: Tanı anında ECOG-PS durumu 0 ve operabl kabul edilen hastaların GS süreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzundu. Tanı anındaki CA 19-9 düzeyleri ile GS arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. İkinci basamakta Kapesitabin + oksaliplatin (XELOX) kolunda GS süresinin, 5-fluorourasil + irinotekan + oksaliplatin (FOLFIRINOX) ve gemesitabin kombinasyon kollarına kıyasla daha kısa olduğu gözlemlendi. Ancak; tedavi kolları arasında PS ve yanıt oranları açısından anlamlı fark izlenmedi. Toksisite değerlendirmesinde grade 2 lökopeni ve grade 3 nötropeni oranlarının FOLFIRINOX ve gemesitabin kombinasyonlarında, XELOX'a göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı.

Sonuç: Metastatik veya inoperabl pankreatikobiliar sistem kanserlerinde ikinci basamak kemoterapi seçenekleri ile GS arasında farklılıklar saptanmış olmakla birlikte, PS ve yanıt oranları açısından belirgin bir fark tespit edilmemiştir. FOLFIRINOX ve gemesitabin kombinasyonları, hematolojik toksisite açısından daha riskli bulunmuştur. Bu tedavilerin etkinlik ve toksisite farklılıklarının değerlendirilmesinde daha geniş hasta serilerinin dahil olduğu çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: pankreatikobiliar sistem kanserleri, ikinci basamak tedavi, genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım, yan etki

Sorumlu Yazar*: Dr. Kadriye Başkurt. Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye.

E-posta: kadriyebaskurt@gmail.com

Orcid: 0000-0002-6091-730X

Doi: 10.18663/tjcl.1792552

Received: 28.09.2025 accepted: 08.11.2025

Abstract

Aim: Pancreaticobiliary system adenocarcinomas are aggressive tumors with poor prognosis due to their biological behavior and high metastatic potential. This study aimed to evaluate the impact of second-line chemotherapy regimens on treatment response, survival outcomes, and toxicity profiles in patients with metastatic or inoperable pancreatic and biliary system adenocarcinomas.

Material and Methods: A total of 74 patients who received at least two lines of chemotherapy and were followed between 2010 and 2019 at the Department of Medical Oncology, Eskişehir Osmangazi University, were retrospectively analyzed. Demographic data, Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG-PS), operability, metastatic sites, serum CA 19-9 levels, and first- and second-line treatments were recorded. Overall survival (OS), progression-free survival (PFS), response rates, and toxicity profiles were evaluated.

Results: Patients with ECOG-PS 0 and operable status at diagnosis had significantly longer OS. No statistically significant association was observed between baseline CA 19-9 levels and OS. In the second-line setting, OS was shorter in the capecitabine + oxaliplatin (XELOX) group compared with the 5-fluorouracil + irinotecan + oxaliplatin (FOLFIRINOX) and gemcitabine-based combinations. However, no significant differences were found between regimens regarding PFS or response rates. Toxicity analysis revealed that grade 2 leukopenia and grade 3 neutropenia were significantly more frequent in patients treated with FOLFIRINOX and gemcitabine-based combinations compared to XELOX.

Conclusions: While second-line chemotherapy regimens demonstrated differences in OS among patients with metastatic or inoperable pancreaticobiliary cancers, no significant differences were observed in PFS or response rates. FOLFIRINOX and gemcitabine-based combinations were associated with higher hematologic toxicity. Larger multicenter studies are warranted to better evaluate efficacy and toxicity differences of these regimens.

Keywords: pancreaticobiliary system cancers, second-line chemotherapy, overall survival, progression-free survival, toxicity.

Giriş

Pankreatikobilyer sistem adenokarsinomları, yüksek mortalite oranları ile karakterize, agresif seyirli malignitelerdir. Hem pankreas hem de biliyer sistem tümörleri lokal invazyon ve uzak metastaz eğilimleri nedeniyle çoğunlukla ileri evrede tanı almakta olup küratif tedavi olarak cerrahi hastaların büyük bir kısmında uygulanamamaktadır [1]. Bu hasta grubunda beklenen sağkalım süresi kısa olup, sistemik kemoterapi günümüzde temel tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir [2].

Birinci basamak tedavide gemcitabin ve türevleri uzun yıllardır standart rejim olarak kullanılmakla birlikte, tedaviye direnç gelişimi gözlemlenmektedir [2, 3]. Bu nedenle ikinci basamak tedavi seçeneklerinin etkinlik ve güvenilirlik profillerinin ortaya konması, hastaların sağkalım sürelerinin uzatılması ve yaşam kalitelerinin korunması açısından büyük önem taşımaktadır [4].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda gemcitabin sonrası ikinci basamakta FOLFIRINOX, FOLFOX ve kapesitabin bazlı rejimler ön plana çıkmıştır. FOLFIRINOX daha yüksek yanıt oranları ile öne çıkmakla birlikte, olası yan etki profili nedeniyle performans durumu düşük hastalarda kullanılması sınırlayıcı olabilmektedir [5]. XELOX gibi diğer kombinasyonların da etkinlikleri araştırılmış, ancak progresyonsuz sağkalım (PS) ve genel sağkalım (GS) üzerindeki etkileri farklı çalışmalarda değişken sonuçlar ortaya koymuştur. Literatürdeki bu heterojenliğin, hasta seçim kriterleri, performans durumu ve biyobelirteç düzeyleri gibi faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir [6,7]. Bu nedenle metastatik veya inoperabl pankreatikobilyer sistem kanserlerinde ikinci basamak tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi, klinik pratiğin yönlendirilmesi açısından bilimsel açıdan değerli veriler sunacaktır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma retrospektif, tanımlayıcı bir araştırma olarak planlanmış olup, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar No: 2020/97). Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

2010–2019 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran, histopatolojik olarak pankreatikobilier sistem adenokarsinomu tanısı almış, en az iki basamak kemoterapi tedavisi görmüş ve dosya verilerine eksiksiz ulaşılabilen 74 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. İkinci basamak tedavisini tamamlamamış veya klinik verileri yetersiz olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Hastaların demografik özellikleri, ECOG performans durumu, tümör evresi, metastaz bölgeleri, tanı anındaki CA 19-9 düzeyleri ve uygulanan tedavi rejimleri kaydedilmiştir. Birinci ve ikinci basamak tedavilere ilişkin protokoller, klinik yanıtlar, progresyon zamanı ve yan etki profilleri dosya kayıtlarından elde edilmiştir. Yan etkiler, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 kriterlerine göre sınıflandırılmıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası PS, ikincil sonlanım noktası ise GS olarak belirlenmiştir.

Tedavi Protokolleri

XELOX rejimi: Kapesitabin 1000 mg/m² oral olarak günde iki kez (1–14. günler) ve oksaliptatin 130 mg/m² intravenöz infüzyon (1. gün), her 21 günde bir tekrarlanmıştır.

FOLFIRINOX rejimi: İrinotekan 180 mg/m² (1. gün), oksaliptatin 85 mg/m² (1. gün), lökoverin 400 mg/m² (1. gün) ve 5-fluorourasil 400 mg/m² bolus ardından 2400 mg/m² sürekli infüzyon (46 saat) uygulanmış, tedavi 14 günde bir tekrarlanmıştır.

Gemsitabin bazlı tedaviler: Gemsitabin 1000 mg/m² intravenöz infüzyon (1. ve 8. günler) uygulanmış, tedavi 28 günde bir tekrarlanmıştır. Eğer hasta nab-paklitaksel almış ise, nab-paklitaksel 125 mg/m² intravenöz infüzyon (1. ve 8. günler) eklenmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel Analizler SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) yazılımı ile yapılmıştır. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak değerlendirilmiş, gruplar arası farklar log-

rank testi ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler için ki-kare testi uygulanmış ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

Sonuçlar

Çalışmaya toplam 74 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 61 (39-77) olup, %55,4'ü erkekti. Olguların 49'u (%66,2) pankreas kanseri, 25'i (%33,8) bilier sistem kanseri tanısı almıştı. Pankreas kanseri tanılı olgularda tümör sırasıyla %67,4 oranında baş, %22,4 oranında gövde ve %10,2 oranında kuyruk yerleşimliydi. Tanı anında olguların %36,5'i operabl iken %63,5'inde metastatik/inoperabl hastalık mevcuttu. ECOG performans durumuna göre olguların %58,1'i ECOG PS 0, %36,5'i ECOG PS 1 ve %5,4'ü ECOG PS 2 düzeyindeydi. İkinci basamak kemoterapi öncesinde en sık metastaz bölgesi karaciğer (%55,4) olup, bunu akciğer (%25,7) ve yumuşak doku/damar invazyonu (%18,9) izlemekteydi.

Birinci basamakta olguların %74,3'ü gemitabin bazlı, %25,7'si 5-FU bazlı tedavi almıştı. İkinci basamak tedavilerde ise en sık kullanılan rejim XELOX (%42,2), ardından FOLFIRINOX (%17,6) ve gemitabin kombinasyonları (%20,3) idi. Daha nadir kullanılan rejimler (%19,9) "diğer kemoterapiler" grubu altında toplandı ve analize dahil edilmedi. İkinci basamak tedavilere göre hastaların birinci basamaktaki tedavi dağılımı incelendiğinde; XELOX alanların %96,9'u, FOLFIRINOX alanların %84,6'sı ve gemitabin kombinasyonu alanların %13,3'ü ilk basamakta gemitabin bazlı tedavi görmüştü.

Genel Sağkalım Analizi

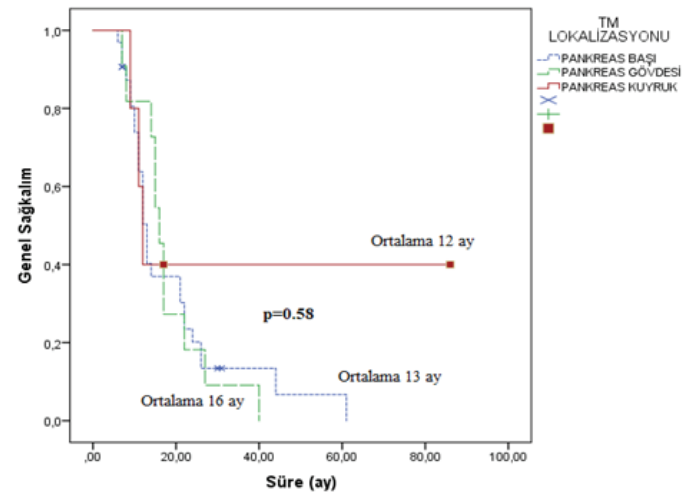
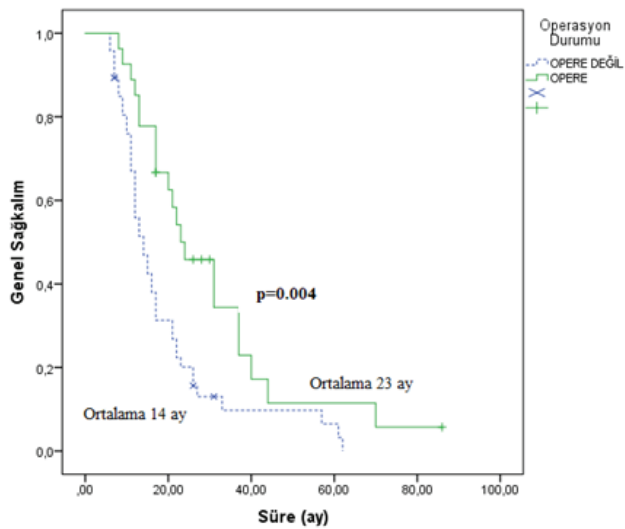
Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda ortalama GS $17,0 \pm 1,05$ ay olarak saptandı. Tanı anında operabl kabul edilen hastalarda ortalama GS $23,0 \pm 4,14$ ay iken, metastatik/inoperabl olarak değerlendirilen hastalarda bu süre $14,0 \pm 1,66$ ay olarak tespit edildi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (log-rank, $p = 0,004$) (Şekil 1).

Pankreas kanseri olgularında tümör lokalizasyonuna göre ortalama GS süreleri incelendiğinde; pankreas başında yerleşimli tümörlerde $13 \pm 0,7$ ay, gövdede yerleşimli tümörlerde $16 \pm 0,9$ ay ve kuyruk yerleşiminde 12 ± 1 ay olarak saptandı. Tümör lokalizasyonuna göre hastaların GS süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p = 0,58$) (Şekil 2).

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinikopatolojik özellikleri.

Klinikopatolojik özellikler			
Parametre	n=74, n (%)	Parametre	n=74, n (%)
Kadın	33 (44,6)	Tümör lokalizasyonu	
Erkek	41 (55,4)	Baş	33 (67,4)
ECOG-PS		Göde	11 (22,4)
0	43 (58,1)	Kuyruk	5 (10,2)
1	27 (36,5)	Operabilite	
≥2	4 (5,4)	Operabl	27 (36,5)
		Metastatik/inoperabl	47 (63,5)
Tanı		Metastaz bölgesi	
Pankreas kanseri	49 (66,2)	Akciğer	19 (25,7)
Bilier sistem kanseri	25 (33,8)	Karaciğer	41 (55,4)
		Yumuşak Doku/damar invazyonu	14 (18,9)
Tedavi rejimleri			
2.basamakta uygulanan tedavi			
	Xelox (n=32,%)	FOLFİRİNOX (n=13,%)	Gemcitabin kombinasyonları (n=15,%)
1.basamakta uygulanan tedavi	5-FU bazlı rejim		
	Gemcitabin bazlı rejim		
	1 (3,1)	2 (15,4)	13 (86,7)
	31 (96,9)	11 (84,6)	2 (13,3)

Kısaltmalar: ECOG-PS Eastern Cooperative Oncology Group performans skoru; 5-FU: 5-Fluorourasil; FOLFİRİNOX: 5-Fluorourasil + Lökoverin + İrinotekan + Oksaliptatin; XELOX: Kapesitabin + Oksaliptatin.

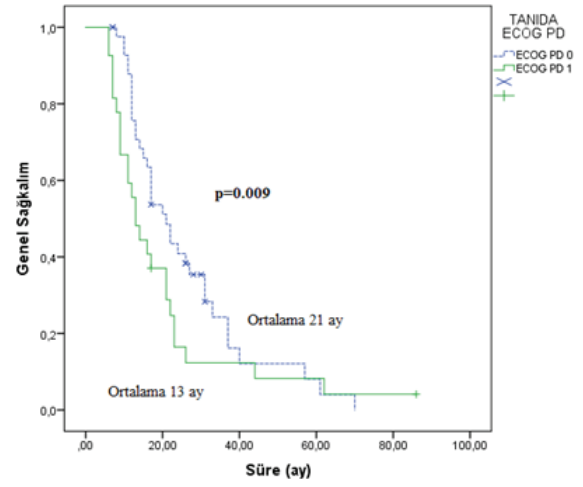

Şekil 1. Tanı anında operabilite durumuna göre GS eğrisi.

Şekil 2. Tümör lokalizasyonuna göre GS eğrisi.

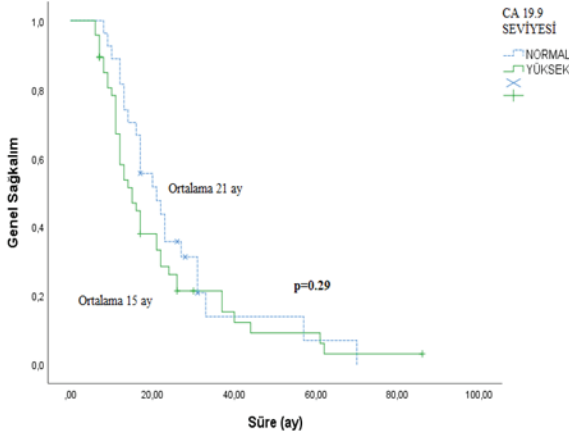
İkinci basamak tedavi öncesi CA 19-9 düzeyi <37 U/mL olan hastalarda ortalama GS 21 ± 4 ay iken ≥ 37 U/mL olanlarda $15 \pm 2,2$ ay olarak bulundu. Ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,29$) (Şekil 3).

Tanıda ECOG performans durumu 0 olan hastalarda ortalama GS $21 \pm 2,3$ ay, 1 olan hastalarda $13 \pm 1,7$ ay olup aradaki fark istatistiksel anlamlıydı ($p = 0,009$) (Şekil 4). ECOG performans durumu 2 olan 4 hasta analize dahil edilmedi.

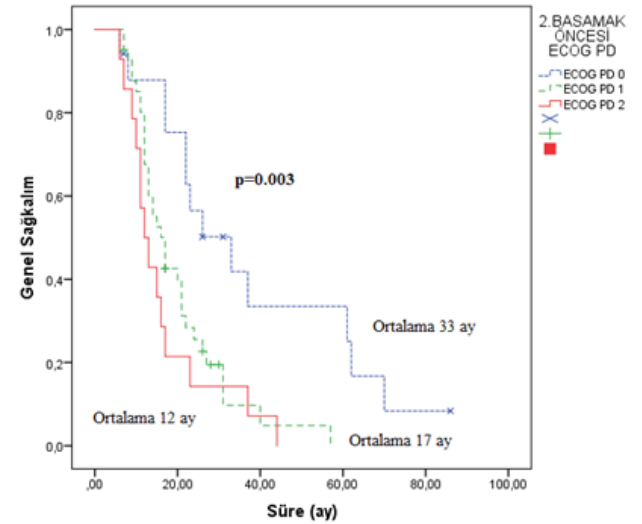
İkinci basamak tedavi öncesi performans değerlendirmesinde hastaların %23'ü ($n = 17$) ECOG PS 0, %55,2'si ($n = 41$) ECOG PS 1, %18,9'u ($n = 14$) ECOG PS 2 ve %2,7'si ($n = 2$) ECOG PS 3 idi. Median GS sırasıyla $33 \pm 8,8$ ay, $17 \pm 1,8$ ay ve $12 \pm 1,8$ ay olup, ECOG PS 3 hastalar analize dahil edilmedi (Tablo 2). ECOG PS 0 hastalarda sağkalım diğer gruplara göre anlamlı derecede uzundu ($p = 0,003$) (Şekil 5).



Şekil 4. Tanı anında ECOG performans durumuna göre GS eğrisi.



Şekil 3. İkinci basamak tedavi öncesi ölçülen CA 19.9 seviyelerine GS eğrisi.

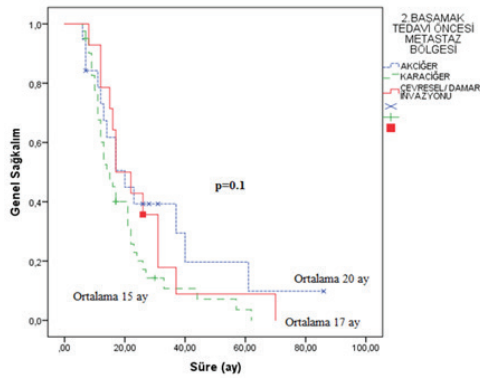


Şekil 5. İkinci basamak öncesi ECOG performans durumuna göre GS eğrisi.

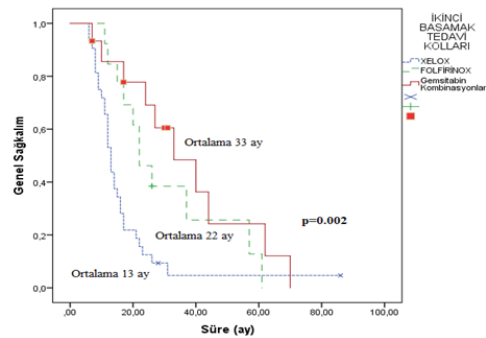
Tablo 2. Birinci ve ikinci basamak tedavi kollarına göre genel sağkalım (GS) süreleri.

2. basamak tedavi öncesi ECOG performans durumuna göre beklenen GS			
ECOG performans durumu	n=74, n (%)	Beklenen GS (ay)	p=0,003
0	17 (23)	33±8,8	
1	41 (55,4)	17±1,8	
2	14 (18,9)	12±1,8	
3	2(2,7)	-	
1.basamak tedavi kollarına göre beklenen GS			
	n=60, n(%)	Beklenen GS (ay)	p=0,014
5-FU Bazlı Tedavi	16 (26,6)	27 ± 8,5	
Gemasitabin Kombinasyonları	44 (73,3)	15 ± 1,3	
2. basamak tedavi kollarına göre beklenen GS			
	n=60, n (%)	Beklenen GS (ay)	p=0,002
Xelox	32(42,2)	13±0,8	
Folfirinox	13(17,6)	22±3,5	
Gemsitabin Kombinasyonları	15(20,3)	33±8,3	
Kısaltmalar: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group performans skoru; GS: Genel sağkalım; 5-FU: 5-Fluorourasil; FOLFIRINOX: 5-Fluorourasil + Lökoverin + İrinotekan + Oksaliptatin; XELOX: Kapesitabin + Oksaliptatin.			

Metastaz bölgelerine göre ortalama GS incelendiğinde; akciğer metastazında $20 \pm 4,1$ ay, karaciğer metastazında $15 \pm 1,9$ ay ve çevresel/damar invazyonunda $17 \pm 3,7$ ay olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p = 0,1$) (Şekil 6). Birinci basamakta 5-FU bazlı tedavi, gemsitabin kombinasyonlarına kıyasla daha uzun GS ile ilişkili bulundu ($27 \pm 8,5$ 'e karşı $15 \pm 1,3$ ay; $p = 0,014$). İkinci basamak tedavilerde ortalama GS XELOX kolunda $13 \pm 0,8$ ay, FOLFIRINOX kolunda $22 \pm 3,5$ ay ve gemsitabin kombinasyonlarında $33 \pm 8,3$ ay olup aralarındaki fark istatistiksel anlamlıydı ($p = 0,002$; Tablo 2). Diğer tedavileri alan 14 (%18,9) hasta örneklem küçüklüğü nedeniyle analize dahil edilmedi. GS açısından gemsitabin kombinasyonları ile FOLFIRINOX arasında fark saptanmazken ($p = 0,672$), her iki rejim XELOX'a kıyasla anlamlı üstünlük gösterdi (sırasıyla $p = 0,04$ ve $p = 0,006$) (Şekil 7).



Şekil 6. Metastaz sahasına göre GS eğrisi.



Şekil 7. İkinci basamak tedavi kollarına göre GS eğrisi.

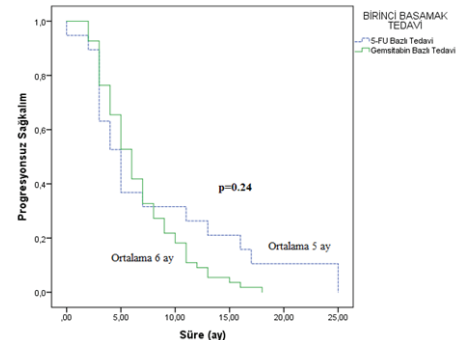
Progresyonsuz Sağkalım Analizi

Birinci basamakta 5-FU bazlı tedavi alanlarda ortalama 4 kür, gemsitabin bazlı tedavi alanlarda ise ortalama 5 kür tedavi uygulanabildi ($p = 0,278$). Ortanca PS sırasıyla $5 \pm 0,8$ ay ve $6 \pm 0,5$ ay olup aralarında anlamlı fark yoktu ($p = 0,24$) (Şekil 8). İkinci basamakta XELOX, FOLFIRINOX ve gemsitabin kombinasyonlarında ortalama kür sayıları sırasıyla 3, 5 ve

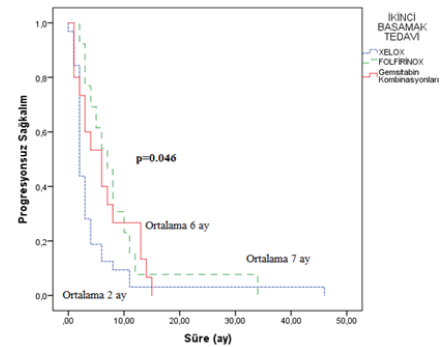
5'ti ($p = 0,013$). Ortanca PS değerleri XELOX'ta $2 \pm 0,2$ ay, FOLFIRINOX'ta $7 \pm 1,3$ ay ve gemsitabin kombinasyonlarında $6 \pm 1,8$ ay olarak bulundu. Gruplar arasında genel fark anlamlıydı ($p = 0,046$) (Şekil 9), ancak ikili karşılaştırmalarda anlamlılık saptanmadı (XELOX'a karşı FOLFIRINOX $p = 0,06$; XELOX'a karşı gemsitabin kombinasyonları $p = 0,1$; FOLFIRINOX'a karşı gemsitabin kombinasyonları $p = 0,1$).

İkinci basamak tedavi kollarından yanıt dağılımları Parsiyel Yanıt (PY), Stabil Hastalık (SH) ve Progresif Hastalık (PH) olarak sınıflandırıldı. XELOX, FOLFIRINOX ve gemsitabin kombinasyonlarında bu yanıt oranları farklılık göstermekle birlikte, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,055$). Detaylı yanıt oranları Tablo 3'te sunulmuştur.

İkinci basamak tedavilerde hepatotoksisite ve nefrotoksisite açısından kollar arasında anlamlı fark yoktu ($p = 0,6$ ve $p = 0,6$). Lökeni sıklığı FOLFIRINOX ve gemsitabin kombinasyonlarında daha yüksekti ($p = 0,001$). Nötropeni de aynı kollarla ilişkili olup fark anlamlıydı ($p = 0,01$). Trombositopeni ise tüm kollar arasında benzer dağılım gösterdi ($p = 0,5$). Detaylı yan etki dağılımları Tablo 3'te verilmiştir.



Şekil 8. Birinci basamakta tedavi kollarının PS eğrisi.



Şekil 9. İkinci basamak tedavi rejimleri PS eğrisi.

Tablo 3. İkinci basamak tedavilerde progresyonsuz sağkalım (PS), yanıt durumu [Parsiyel Yanıt (PY), Stabil Hastalık (SH), Progresif Hastalık (PH)] ve tedaviye bağlı yan etkiler.

1.basamakta verilen ortalama kür sayısı ve PS							
	Ortalama kür sayısı		Progresyonsuz sağkalım (ay)				
5-FU bazlı tedavi alanlar	4		5 ± 0,8		p=0,278		
Gemcitabin Bazlı Tedavi Alanlar	5		6 ± 0,5				
2.basamakta verilen ortalama kür sayısı ve PS							
	Ortalama Kür Sayısı		Progresyonsuz Sağkalım (ay)				
Xelox	3		2 ± 0,2		p=0,046		
Folfirinox	5		7 ± 1,3				
Gemcitabin Kombinasyonları	5		6 ± 1,8				
2.basamak tedavilere yanıt oranları							
	Xelox n=32 (%)		Folfirinox n=13 (%)		Gemcitabin Kombinasyonları n=15 (%)		p=0,055
Parsiyel Yanıt	3(%9,3)		4(%30,7)		4 (%26,4)		
Stabil Hastalık	7 (%22)		4(%30,7)		7 (%47,2)		
Progresif Hastalık	22(%68,7)		5(%38,6)		4 (%26,4)		
2.basamak tedavide gelişen yan etkiler							
	Xelox		Folfirinox		Gemcitabin kombinasyonları		
	Tüm Gradeler	Grade 3-4	Tüm Gradeler	Grade 3-4	Tüm Gradeler	Grade 3-4	p
Hepatotoksisite	7(%21,9)	3 (%9,4)	1 (%7,7)	0	2 (%13,4)	1 (%6,7)	p=0,6
Nefrotoksisite	4(%12,5)	0	1 (%7,7)	0	2 (%13,4)	0	p=0,6
Lökopeni	5 (%15,7)	2 (%6,3)	11 (%84,7)	2 (%15,4)	10 (%65,7)	2 (%13,3)	p=0,001
Nötropeni	7 (%22)	2 (%6,3)	11 (%84,7)	6 (%46,2)	10 (%66,6)	5 (%33,3)	p=0,01
Trombositopeni	14(%43,8)	5 (%15,6)	6 (%46,2)	2 (%15,3)	9 (%59,9)	5 (%33,3)	p=0,5
Kısaltmalar: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group performans skoru; GS: Genel sağkalım; PS: Progresyonsuz sağkalım; PY: Parsiyel yanıt; SH: Stabil hastalık; PH: Progresif hastalık; 5-FU: 5-Fluorourasil; FOLFIRINOX: 5-Fluorourasil + Lökoverin + İrinotekan + Oksaliplatin; XELOX: Kapesitabin + Oksaliplatin.							

Kısaltmalar: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group performans skoru; GS: Genel sağkalım; PS: Progresyonsuz sağkalım; PY: Parsiyel yanıt; SH: Stabil hastalık; PH: Progresif hastalık; 5-FU: 5-Fluorourasil; FOLFIRINOX: 5-Fluorourasil + Lökoverin + İrinotekan + Oksaliptatin; XELOX: Kapesitabin + Oksaliptatin.

Tartışma

Bu çalışmada metastatik veya inoperabl pankreatikobiler sistem adenokarsinomlu hastalarda ikinci basamak kemoterapi rejimlerinin etkinlik ve güvenlik profilleri incelenmiştir. Bulgular, özellikle FOLFIRINOX ve gemcitabin bazlı kombinasyonların progresyonsuz sağkalım açısından XELOX'a kıyasla daha etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, PS ve yanıt oranları bakımından tedavi kolları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Yan etki profilleri değerlendirildiğinde, hematolojik toksisitelerin özellikle FOLFIRINOX ve gemcitabin bazlı rejimlerde daha belirgin olduğu, buna karşın hepatotoksisite ve nefrotoksisite gibi diğer toksisitelerin tedavi kolları arasında benzer dağılım gösterdiği gözlenmiştir.

Literatürde ikinci basamak tedaviye ilişkin çalışmalar farklılıklar göstermektedir. CONKO-003 çalışması, 5-FU bazlı tedaviye oksaliptatin eklenmesinin genel sağkalım üzerinde anlamlı katkı sağladığını bildirmiştir [8]. Buna karşın, PANCREOX çalışmasında FOLFOX rejiminin kontrol koluna kıyasla ek bir fayda sağlamadığı, hatta bazı olumsuz sonuçlarla ilişkilendirildiği belirtilmiştir [9]. Bu farklılıkların, hasta seçimi, performans durumu ve birinci basamak tedavi öyküsü gibi faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda yayımlanan sistematik derlemeler ve meta-analizler de, ikinci basamak tedavide özellikle FOLFIRINOX ve gemcitabin bazlı kombinasyonların seçilmiş hasta gruplarında anlamlı etkinlik sağladığını, ancak artmış toksisite riskleri nedeniyle hasta seçiminde dikkatli olunması gerektiğini ortaya koymaktadır [10,11].

FOLFIRINOX rejimi, özellikle ECOG performans durumu iyi hastalarda etkinliği kanıtlanmış bir seçenektir [5]. Ancak bu rejimin yüksek hematolojik toksisite oranlarıyla ilişkili olduğu da bilinmektedir. Çalışmamızda FOLFIRINOX ve gemsitabin kombinasyonları ile daha sık hematolojik toksisite gözlenmesi, PRODIGE-4/ACCORD-11 çalışmasında bildirilen sonuçlarla paralellik göstermektedir [5]. Bu durum, ikinci basamak tedavi seçiminde yalnızca etkinlik değil, aynı zamanda toksisite profillerinin de dikkate alınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Güncel NCCN ve ESMO kılavuzları, ikinci basamak tedavi seçiminde hastanın performans durumu, komorbiditeleri ve önceki tedavi yanıtını göz önünde bulundurarak FOLFIRINOX, FOLFOX, nanoliposomal irinotekan içeren rejimler ve kapesitabin temelli tedavileri önermektedir [12]. Ancak ülkemizde ilaç erişilebilirliği, maliyet-etkinlik dengesi ve yan etki yönetimi, tedavi tercihlerini doğrudan etkilemektedir. Çalışmamız, Türkiye koşullarında sıklıkla kullanılan ikinci basamak tedavilerin etkinlik ve güvenlik profiline ilişkin reel yaşam verisi sunması açısından önemlidir.

Öte yandan, ikinci basamak tedavi kararlarında yalnızca sağkalım süresi değil, aynı zamanda yaşam kalitesi ve tedaviye tolerans da belirleyici olmaktadır. Özellikle ileri yaş, düşük performans skoru veya ek hastalıkları olan olgularda agresif kemoterapi rejimleri yüksek toksisiteye yol açmakta ve bu durum palyatif bakım ihtiyacını öne çıkarmaktadır [12,13]. Çalışmamızda hematolojik toksisitelerin FOLFIRINOX ve gemsitabin bazlı kombinasyonlarda daha sık gözlenmesi, tedavi seçiminde bireyselleştirilmiş yaklaşımların gerekliliğini bir kez daha vurgulamaktadır.

Nanoliposomal irinotekan içeren rejimlerin de ikinci basamak tedavide etkinlik sağladığı NAPOLI-1 çalışmasında gösterilmiştir [14,15]. Benzer şekilde, Park ve ark. tarafından yapılan gerçek yaşam verilerine dayalı çalışmada da, nal-IRI kombinasyonunun etkinlik ve toksisite sonuçları NAPOLI-1 ile uyumlu bulunmuştur [14]. Bu sonuç, ikinci basamak tedavide yeni ajanların rolünü ve bireyselleştirilmiş yaklaşımların önemini vurgulamaktadır. Çalışmamızda ise CA 19-9 düzeyleri ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış, bu bulgu literatürde bildirilen farklı sonuçlarla uyumsuzluk göstermektedir [16]. Bu farklılığın hasta seçimi (lokal ileri vs. metastatik evre), kullanılan cut-off değerleri, biyobelirteç heterojenliği ve tedaviye yanıtla ilişkili biyolojik değişkenlikten

kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, sınırlı hasta sayısı ve retrospektif tasarım da bu bulgunun ortaya çıkmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Sonuç olarak, çalışmamız, pankreatikobilyer sistem kanserlerinde ikinci basamak tedaviye ilişkin mevcut literatürle uyumlu veriler sunmaktadır. FOLFIRINOX ve gemsitabin kombinasyonları, uygun hasta popülasyonlarında etkili tedavi seçenekleri olarak öne çıkarken, toksisite profilleri nedeniyle dikkatli hasta seçimi gerekliliği devam etmektedir. Bununla birlikte, çalışmamızın retrospektif tasarımı, sınırlı hasta sayısı ve bu nedenle çok değişkenli analiz yapılamamış olması başlıca kısıtlılıklar arasında yer almaktadır. Ayrıca çalışmanın tek merkezde yürütülmüş olması ve nanoliposomal irinotekan gibi yeni ikinci basamak ajanlara erişilememesi de sonuçların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Daha güçlü kanıtlar sağlanabilmesi için prospektif, çok merkezli ve geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çakışması Beyanı

Yazarların çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek Beyanı

Yoktur.

Araştırmacı Katkıları

Tüm yazarlar çalışmaya önemli katkı sağlamıştır. Çalışmanın tasarımı ve planlaması: KB, BY; verilerin toplanması ve analizi: KB; sonuçların yorumlanması: KB, BY; makale KB tarafından yazılmış ve BY tarafından gözden geçirilmiştir.

Destek ve Teşekkür Beyanı

Bu çalışma için herhangi bir kurum ya da kişiden maddi destek alınmamıştır. Çalışmaya katkılarından dolayı Etlik Şehir Hastanesi ve Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Ayasun R, Saridogan T, Gaber O, Sahin IH. Systemic therapy for patients with pancreatic cancer: current approaches and opportunities for novel avenues toward precision medicine. Clin Colorectal Cancer. 2023; 22: 2-11.
2. Pajewska M, Partyka O, Czerw A, Deptała A, Cipora E, Gaska I, et al. Management of metastatic pancreatic cancer-comparison of global guidelines over the Last 5 Years. Cancers. 2023; 15: 4400.

3. Lai EC, Ung AK. Update on management of pancreatic cancer: a literature review. *Chin Clin Oncol*. 2024; 13: e41.
4. Amhis N, Carignan J, Tai L-H. Transforming pancreaticobiliary cancer treatment: Exploring the frontiers of adoptive cell therapy and cancer vaccines. *Mol Ther Oncol*. 2024;100132.
5. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1817-25.
6. Wang J, Yang J, Narang A, He J, Wolfgang C, Li K, et al. Consensus, debate, and prospective on pancreatic cancer treatments. *J Hematol Oncol*. 2024; 17: 92.
7. Lu W, Wang L, Li X, Tang K. Efficacy and safety of FOLFIRINOX as second-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer after gemcitabine-based therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2022; 50: 03000605221093225.
8. Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 2423-9.
9. Gill S, Ko Y-J, Cripps C, Beaudoin A, Dhesy-Thind S, Zulfiqar M, et al. PANCREOX: a randomized phase III study of fluorouracil/leucovorin with or without oxaliplatin for second-line advanced pancreatic cancer in patients who have received gemcitabine-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 3914-20.
10. Petrelli F, Parisi A, Tomasello G, Mini E, Arru M, Russo A, et al. Comparison of different second line treatments for metastatic pancreatic cancer: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2023; 23: 212.
11. Wang Q, Lv N, Xu D, Wu Y, Wu J, Gao W, et al. Efficacy of second-line treatment for gemcitabine-refractory unresectable pancreatic cancer in a real-world setting. *BMC Cancer*. 2025; 25: 1209.
12. 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.
13. Kim CA, Lelond S, Daeninck PJ, Rabbani R, Lix L, McClement S, et al. The impact of early palliative care on the quality of life of patients with advanced pancreatic cancer: The IMPERATIVE case-crossover study. *Support Care Cancer*. 2023; 31: 250.
14. Park SJ, Kim H, Shin K, Hong TH, Suh JH, Lee MA. Nanoliposomal irinotecan plus fluorouracil and folinic acid as a second-line treatment option in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2021; 21: 1176.
15. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 387: 545-57.
16. Wasan H, Springett G, Chodkiewicz C, Wong R, Maurel J, Barone C, et al. CA 19-9 as a biomarker in advanced pancreatic cancer patients randomised to gemcitabine plus axitinib or gemcitabine alone. *Br J Cancer*. 2009; 101: 1162-7.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).