

Evaluation Of Demographic And Clinicopathological Characteristics Of Pancreatic Adenocarcinoma Patients

Pankreas Adenokarsinomlu Hastaların Demografik Ve Klinikopatolojik Özelliklerinin Değerlendirmesi

Kaan Helvacı¹, Ümmügül Üyetürk², Özlem Sönmez³, İbrahim Türker¹, Ülkü Yalçıntaş Arslan¹

¹Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü

²Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bölümü

³Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bölümü

Dergiye Ulaşma Tarihi:31.01.2016 Dergiye Kabul Tarihi:13.04.2016 Doi: 10.5505/aot.2016.74946

ÖZET

AMAC: Pankreas kanserleri hastalarının tanı anında sadece %15-20'si cerrahi olarak çıkarılabilir aşamada olup %52'sinde yaygın hastalık %26'sında bölgesel yayılım mevcuttur (1). Pankreas kanserinin bir yıllık genel sağ kalım oranı %26, beş yıllık ise % 6'dır (2). Bu çalışmanın amacı Türkiye'de merkezi bir bölgede bulunan ve referans merkez olarak kabul edilen Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi'ne başvuran pankreas adenokanserli hastaların klinikopatolojik özelliklerinin incelenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışma için Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2007-2011 tarihleri arasında izlenmiş 121 erkek ve 72 kadından oluşan toplam 193 pankreas adenokanseri hastası retrospektif olarak tarandı.

BULGULAR: Hastaların 26'sına (%13,5) küratif rezeksiyon uygulanmıştı, 54 hasta (%28) lokal ileri çıkarılamaz, 113 hasta ise (%58,5) metastatik evredeydi. Tüm grup için (n=193) ortanca sağ kalım süresi 6 ay olarak bulundu. Yaşın, ortanca yaş olan 61 den büyük olması, ECOG performans durumunun 3 ve üzerinde değer olması, başlangıçta kilo kaybı olması, başlangıçta karın ağrısı olması, tümör gradının yüksek olması, tümörün lokal ileri veya metastatik olması, başlangıçta metastaz bölgesinin periton veya karaciğer dışı olması, başlangıçta çoklu metastaza sahip olunması sağ kalıma anlamlı olumsuz yönde etkilemekteydi. Küratif opere edilen hastalar dışlanarak çıkarılamaz ve metastatik hastalar için bakılan CA19-9 değerinin ortanca değer olan 616'nın üzerinde olması kötü sağ kalım ile ilişkili idi (p=0,021). Metastatik aşamada kemoterapi almış olmak en iyi destek tedavisine bariz olarak üstündü. Ortanca sağ kalım kemoterapi almayan kol için 1 ay (0,2-1,7) iken almış olan kolda 7 (4,7-9,3) ay idi (p<0,0001). Lokal ileri çıkarılamaz grupta ise bu fark gösterilemedi.

SONUÇ: Hastaların klinik ve demografik incelenmesi neticesinde daha önceden yapılmış çalışmalarla genellikle benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Hastalardaki ortanca yaşın dünya ortancasına göre düşük olması, Türkiye'de sigaraya başlama yaşının daha erken olması ile ilişkili olabileceğini akla getirmektedir. Tedavi kararı verirken yaş durumundan çok performans durumuna ve evresine göre karar vermek akıllıca olacaktır.

ANAHTAR KELİMELELER: Pankreas adenokarsinomu, gemcitabin, cisplatin

ABSTRACT

OBJECTIVE: In patients with pancreatic cancer twenty-six percent are locally advanced, 52% are metastatic and only 20-15% are surgically removable at the time of diagnosis (1). One-year overall survival rate of pancreatic cancer is 26% while 5 year overall survival rate is only 6% (2) The aim of this study is to analyze the clinicopathological features of the pancreatic adenocarcinoma patients who admitted to the Ankara Oncology Training and Research hospital.

METHODS: Total 193 pancreatic adenocarcinoma patients, including 72 women and 121 men, who were followed in Ankara Oncology Training and Research Hospital between dates 2007-2011, were evaluated retrospectively.

RESULTS: Twenty-six of the patients (13,5%) had undergone curative resection, 54 patients (28%) with locally advanced disease were unresectable, while 113 patients (58,5%) had metastatic disease. For the entire group (n=193), median survival time was 6 months. Older age (more than median "61"), low performance status (ECOG≥3), weight loss or abdominal pain on admission, high grade tumor, locally advanced or metastatic disease, metastasis other than peritonea or liver, multiple metastases at the time of diagnosis were the parameters which significantly affect survival negatively. After excluding the curatively operated patients, high levels of Ca 19-9 (higher than median value:616) were associated with poor survival in patients with locally advanced or metastatic disease (p=0,021). Chemotherapy was significantly superior to best supportive care in the metastatic disease. Median overall survival in patients treated with chemotherapy versus best supportive care was 7 months (4,7 to 9,3) and 1 month (0,2 to 1,7) respectively (p<0,0001). There was no significant difference in overall survival with chemotherapy versus best supportive care in locally advanced unresectable group.

CONCLUSION: As a result of demographic and clinical examination of patients, we generally reached similar conclusions with previous studies. Low median age of the disease may be associated with an earlier age of onset of smoking in Turkey. It would be wise to consider performance status and stage of the disease rather than the age of the patient while making treatment decisions.

KEY WORDS: pancreas adenocarcinoma, gemcitabine, cisplatin,



Giriş:

Pankreas kaynaklı malignitelerin %95'i ekzokrin pankreas kaynaklı olup %85'i de adenokanserlerden oluşur (3). Bu sebeple pankreas kanseri denince akla öncelikle adenokanserler gelir. Pankreas adenokarsinomları erken evrelerden itibaren kötü prognozlidir ve yoğun tedavilere rağmen sonuç genellikle küratif olmaz. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde insidans olarak 11. sırada olmasına karşın kansere bağlı ölümlerde pankreas kanseri erkeklerde sırasıyla akciğer, prostat, kolorektal kanserlerden sonra, kadınlarda ise akciğer, meme ve kolorektal kanserlerden sonra 4. sırada yer alır (2). Türkiye'de yıllık insidans (2013 verilerine göre, 100.000 de) erkeklerde 6,3 kadınlarda ise 3,6 olarak saptanmıştır (4).

Tanı anında hastaların %52'sinde yaygın hastalık %26'sında bölgesel yayılım mevcuttur ve hastaların ancak %15-20'si cerrahi olarak çıkarılabilir aşamadır (1). Pankreas kanserinin bir yıllık genel sağ kalım oranı %26, beş yıllık ise %6'dır (2). Yüzde 73 hasta 55-84 yaş arasındadır. Erkek / kadın oranı: 1,3/1 civarında, siyah ırkta ise daha sık görülmektedir (5).

Hastalığın risk faktörleri ile ilgili bilinenler azdır. Sigara bırakıldığında pankreas kanseri gelişme riski %25 azalmaktadır (6). İlişkisi bilinen ancak tam ispatlanamayan faktörler ise diyabet, kronik pankreatit ve yüksek vücut kitle indeksidir (7). Hastaların %10'unda aile öyküsü mevcuttur (8). Ailesel pankreatitlerde (9), MEN-1 (10), ve VonHippel-Lindau sendromu olan kişilerde (11) pankreas kanseri riski artar. Tümör yerleşimi (n=33,752) %56 hastada pankreas başında, %18 hastada gövde ve kuyruktadır, %26'sı ise SEER verilerinde "bilinmeyen", "pankreatik kanal" gibi kodlanmıştır (12).

Karın ağrısı pankreas kanserli hastalarda en sık başvuru belirtisidir, ağrısız sarılıkla da gelebilirler. Laboratuvar bulguları özellik arz etmez. Pankreas kanseri hastalarının %75-85'inde CA19-9 seviyeleri yükselir. Safra yolu tıkanıklığı, intrensek karaciğer hastalığı veya iyi huylu pankreatik hastalık olmadığı biliniyorsa 100U/mL nin üzerindeki değerler özellikle pankreatik kanser açısından oldukça spesifiktir ve rezeke edilemez durum ile

ilişkilidir (13,14). CA19-9 değerlerinin postoperatif düşüş hızında nüks açısından bazal değerden daha anlamlıdır (14). CEA hastaların sadece %40-45 kadarında yükselir.

Tanıda ERCP (özellikle sarılık durumunda, fırçalama biopside yapılabildiğinden) veya EUS ile biopsi tercih edilir. Transkütanöz biopsiler peritoneal ekim riskinden dolayı irrezektable durumda tercih edilmelidir (15). Görüntüleme klavuzlar trifazik multidedektör BT ile ince kesitli görüntüleme yapılmasını önermektedir (16). TNM evrelemesi prognostik olsa da tedavi kararı rezektabiliteye göre verilmektedir.

Pankreas kanserinde primer tedavi yöntemi cerrahidir. Baş kısmındakilerde pankreatikoduodenektomi, kuyruk kısmındakilerde distal pankreatektomi uygulanabilirken gövde kısmındakiler genellikle çıkarılamaz olarak kabul edilir. Günümüzde superior mezenterik veya portal venin invazyonu da rezeksiyon için mutlak bir kontrendikasyon olmaktan çıkmıştır (17). Laparoskopik periton yıkaması/biyopsisi ile %20 aktif metastaz saptanabilmektedir (18).

Pankreas kanserinde henüz bir neoadjuvan tedavi yaklaşımı standart tedavi olarak kabul görmemiş olsa da NCCN tarafından sınırda çıkarılabilir hastalarda kategori 2B olarak önerilmektedir (16). Lokal ileri hastalıkta kemoradyoterapi ve kemoterapi ile ilgili pozitif çalışmalar bulunsa da kemoradyoterapi daha çok sistemik tedavi sonrasında halen çıkarılamaz durumda olan ve halen sistemik yayılım yapmamış hastalarda tercih edilmektedir (19). GITSG, ESPAC, CONKO çalışmaları da dahil olmak üzere bazı çalışmalarda, opere edilebilir hastalığın cerrahi rezeksiyonundan sonra kemoterapinin, tek başına veya radyoterapi ile birlikte, ortanca sağ kalımda anlamlı iyileşme sağlayabileceğini ileri sürülmüştür (20-25). Bu sebeple adjuvan tedavide kemoterapi ve kemoradyoterapinin her ikisi de öneriler arasındadır.

Gereç ve yöntem:

Çalışmaya Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2007-2011 tarihleri arasında izlenmiş 121 erkek ve 72 kadından oluşan toplam 193 pankreas adenokarsinom hastası alındı. Tüm hastaların yaş, cinsiyet,



yaşadığı yer, sigara öyküsü, geçirilmiş operasyon, eşlik eden hastalık öyküsü gibi sosyo-demografik özellikleri ve pankreas karsinomu ile ilgili aldığı tedavi özellikleri geriye dönük olarak incelendi. 6 ayda %10'dan fazla kilo kaybı olması kilo kaybı var olarak kabul edildi. İstatistiksel analizde değerlendirme için bilgisayar tabanlı bir istatistik programı kullanıldı. Sayısal değerler çoğunlukla ortanca olarak verildi. Sayısal değişkenlerin analizinde uygun olan yerlerde Cross Tabulation, Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Oransal verilerin karşılaştırılmasında Pearson-Chi-Square testleri kullanıldı. Sağ kalım analizinde Kaplan-Meier testi kullanıldı. Sayısal değerler arasındaki ilişki incelenmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. P değerinin 0.05 altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular:

Genel özellikleri Tablo-01 de belirtilen toplam 193 pankreas adenokarsinomlu hastanın ortanca yaşı 61 (20–83) idi. Hastaların 72 si kadın, 121'i (%63) erkekti. Hastalar en çok (%69) İç Anadolu Bölgesi'nde yaşayan bireylerdi.

Başlangıçta kilo kaybı hastaların %58,5'inde (n=103), karın ağrısı %85'inde (n=149), kolestaz %38'inde (n=73) mevcuttu ve cinsiyet açısından farklılık izlenmedi. Pankreas baş bölgesi yerleşimli tümörlerde kolestaz anlamlı derecede daha fazla görülmekteydi (p<0,0001). Tanı anında %79 hastanın performans durumu (PS) 0-2, %21 hastanın ise PS 3-4 idi. Cinsiyet, yaş, CA19,9 düzeyleri ve primer tümör lokalizasyonu ile PS arasında ilişki gözlenmedi (p=0,9, p=0,48, p=0,67 ve PS=0,34, sırası ile). Tümör lokalizasyonlarına göre değerlendirildiğinde baş bölgesi tümörleri anlamlı miktarda daha fazlaydı (p=0,002).

Ortanca CA19-9 düzeyi 616 (min-mak:1-1,298,361) olarak bulundu. Cinsiyet, PS, Diyabetes Mellitus (DM), kolestaz, sigara, kilo kaybı, tümör lokalizasyonu ve grad ile CA19-9 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki

gösterilemedi. Hastaların 26'sına (%13,5) küratif rezeksiyon uygulanmıştı, 54 hasta (%28) lokal ileri çıkarılamaz, 113 hasta ise (%58,5) metastatik evredeydi. Hastaların çoğunda tanı iğne biyopsisi ile elde edildiğinden gradı bilinen az sayıda hasta vardı (n=33). Bu hastaların %70'i iyi-orta %30'u kötü gradlı adenokarsinom idi. Metastatik evrede tanı alan hastaların %80'inde (n=90) başlangıçta sadece karaciğer metastazı vardı. Geriye kalan metastatik hastaların periton metastazlılar %7, akciğer metastazlılar %2, lenf nodu metastazlılar %1, çoklu metastazı olanlarda %10'luk bir grubunu oluşturmaktaydı.

Uygulanan Tedavi Modaliteleri

Yirmi altı hastaya küratif rezeksiyon yapılmıştı (%13,5). Hastaların %23'ünde cerrahi sınır (CS) pozitif iken %57'sinde lenf nodu pozitifliği vardı. Bu hastaların 18'i takip süresinde nüks etti. Nüks gözlenen hastalardan sadece 4'ü palyatif kemoterapi aldı.

Lokal ileri evre rezeke edilemeyen 54 (%18) hastanın 13'ü hiç tedavi almamıştı.

Lokal ileri rezeke edilemeyen 20 hasta, tanı anında metastatik 65 hasta ve küratif opere edilmiş ama nüks gözlenmiş 4 hasta 1. basamak kemoterapi almıştı. Birinci basamak palyatif tedavi alan hastalarda ortanca kür sayısı 5 (1-9) idi.

Tablo-02'da hastalarda evrelere göre uygulanan tedaviler, tablo-03 de ise birinci basamakta sadece kemoterapi (KT) alan hastalarda uygulanan rejimler belirtilmiştir.

Lokal ileri ve metastatik hastalık için uygulanan tedavi ile elde edilen yanıt oranları

Yanıtlar lokal ileri ve metastatik grup birlikte ele alınarak incelendi (tablo-04). Birinci basamakta tek başına gempitabin alan hastalarda kısmi yanıt oranı %3,4 (n=3), gempitabin-sisplatin kombinasyonu alan kolda ise %25,8 (n=23) olmuştu. Sadece bir hasta kapesitabin-oksaliplatin (XELOX) kombinasyon kemoterapisi almıştı bu hastada kısmi yanıt sağlanmıştı.



Tablo-01: Pankreas Adenokanserli Hastaların Klinik ve Tümör Karakteristikleri

	Rezektabl Hastalar	Lokal ileri Hastalar	Metastatik Hastalar	Tüm Hastalar	p(tüm hastalar için)
Hasta Sayısı (n)	n=26	n=54	n=113	n=193	
Ortanca Yaş	56	64	60	61	
Cinsiyet					
Kadın	13 (%50)	22 (%40)	37 (%33)	72 (%37)	0,221
Erkek	13 (%50)	32 (%60)	76 (%67)	121 (%63)	
Tümör Lokalizasyonu					0,002
Baş	21 (%81)	38 (%70)	56 (%54)	115 (%63)	
Gövde	4 (%16)	15 (%28)	24 (24)	43 (%23)	
Kuyruk	1 (%4)	1 (%2)	23 (%22)	25 (%14)	
Grade					<0,0001
İyi	2 (%17)	5 (%56)	4 (%33)	11 (%33)	
Orta	9 (%75)	1 (%11)	2 (%17)	12 (%36)	
Kötü	1 (%8)	3 (%33)	6 (%50)	10 (%31)	
Sigara					0,891
Var	3 (%50)	9 (%32)	24 (%43)	36 (%40)	
Bırakmış	1 (%17)	6 (%21)	11 (%20)	18 (%20)	
Yok	2 (%33)	13 (%46)	21 (%37)	36 (%40)	
Performans Durumu					0,001
0-2	25 (%96)	48 (%89)	79 (%70)	152 (%79)	
3-4	1 (%4)	6 (%11)	34 (%30)	41 (%21)	
DM					0,095
Var	12 (%46)	33 (%61)	49 (%43)	94 (%49)	
Yok	14 (%54)	21 (%39)	64 (%57)	99 (%51)	
Hipertansiyon					0,033
Var	1 (%4)	16 (%30)	26 (%23)	43 (%22)	
Yok	25 (%96)	38 (%70)	87 (%77)	150 (%78)	
Kolestaz					0,374
Var	11 (%42)	24 (%44)	38 (%34)	73 (%38)	
Yok	15 (%58)	30 (%56)	75 (%66)	120 (%62)	
CA19-9 (Ortanca)	38	886	700	616	0,056

Tablo-02: Pankreas Adenokanserli Hastalarda Evrelere Göre Uygulanan Tedavi Modaliteleri

	KRT	KT	KRT+KT	RT	RT+KT	Tedavi yok
Adjuvan (n=26)	8 (%31)	6 (%23)	6 (%23)	1 (%4)	2 (%8)	3 (%11)
Çıkarılmaz (n=54)	6 (%11)	20 (%37)	12 (%22)	3 (%6)		13 (%24)
Metastatik (n=113)		65+4** (%59)		3 (%2)*		45 (%39)

* Pankreatik bölgeye ağrı palyasyonu amaçlı uygulanmış. **Metastatik olarak nüks eden hastalar. KT: Kemoterapi, KRT: Kemoradyoterapi, RT: Radyoterapi



Tablo-03: Birinci Basamakta Sadece Kemoterapi Alan Hastalarda Uygulanan Rejimler

	Gemcitabin	*G-P	Diğer KT
Adjuvan (n=26)		12 (%86)	2 (%14)
Nükste (n=18)		3 (%75)	1 (%25)
Çıkarılamaz (n=20)	6(%30)	14 (%70)	
Metastatik (n=65)	12(%18,5)	53 (%81,5)	

*G-P: Gemcitabin + Sisplatin, (Nüks ve Adjuvanda burada gösterilmeyen kalan hastalar diğer tedavi modaliteleri ile tedavi edilmişlerdir o sebeple oranları burada verilmemiştir)

Tablo-04: Birinci Basamakta Sadece Kemoterapi Alan Hastalarda(lokal ileri ve metastatik hastalar) Radyolojik Yanıt

	Gemcitabin	*G-P	**Xelox	Toplam
Kısmi Yanıt	3 (%3,4)	23 (%25,8)	1 (%1,1)	27 (%30,3)
Stabil Yanıt	7 (%7,9)	21 (%23,6)	0	28 (%31,5)
Progresyon	8 (%9)	26 (%29,2)	0	34 (%38,2)
Toplam	18 (%20,2)	70 (%78,7)	1 (%1,1)	89 (%100)

*G-P: Gemcitabin + Sisplatin **Xelox: Kapesitabin + Oksaliplatin

Sağ kalım Sonuçları:

Hasta ve Tümör Karakteristikleri ile Sağ kalım İlişkisi

Tanı esnasındaki ECOG performans durumu sağ kalımı güçlü bir şekilde etkiliyordu. Performans durumu 0-2 olan 152 hastanın %21,1 halen hayatta iken PS 3-4 ile başvuran hastaların neredeyse tamamı ölmüştü ($p<0,0001$). PS:0-2 olanlarda ortalama genel sağ kalım (oGSK) 9 ay, PS:3-4 olanlarda ise 2 ay olarak bulundu ($p<0,0001$) (Şekil-1). Operasyon ile tümörün küratif amaçla çıkarıldığı hastalarda ortalama sağ kalım süresi rezeke edilemeyen lokal ileri hastalık ile başvuran hastalardan 2 kat, metastatik hastalık ile başvuran hastalardan ise 4,5 kat daha uzundu (ortalama 18 aya karşın 9 ve 4 ay, $p<0,0001$).

Kilo kaybı sorgulanmış olan hastaların 103'ünde kilo kaybı vardı ve bu hastalar kilo kaybı olmayanlar ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha kısa yaşam süresine sahipti (ortalama 4 aya karşın 9 ay, $p<0,0001$) (Şekil-2).

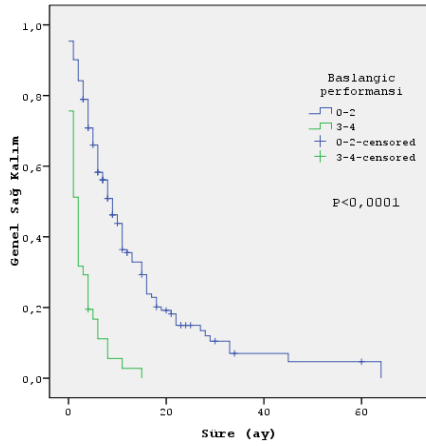
Benzer şekilde tanı anında karın ağrısı öyküsü bilinen 149 hastanın sağ kalım sonuçları semptomatik olmayan hastaya kıyasla anlamlı olarak kötü idi (ortalama 6 aya karşın 9 ay, $p=0,019$) (Şekil-3).

DM, hipertansiyon varlığı ve kolestatik sarılık ile başvurma sıklığı, primer tümör bölgesi ile sağ kalım arasında anlamlı ilişki gösterilemedi ($p=0,77$, $p=0,31$ ve $p=0,87$, 0.78 sırası ile). Tanı esnasında lökositöz varlığının sağ kalım kötü etkileme eğilimi olsa da ($p=0,26$), anemi ve trombositöz varlığının genel sağ kalım üzerine bir etkisi saptanmadı ($p=0,88$, $p=0,67$).

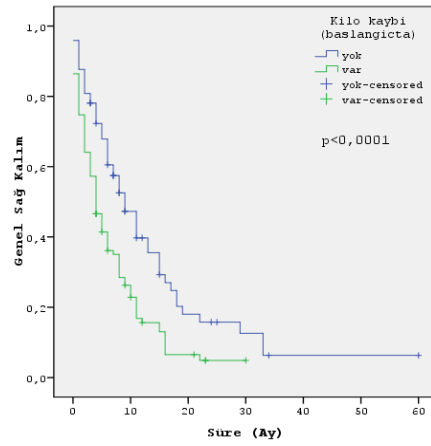
CA19-9 değeri ortalama değer olan 616'nın üzerinde ve altında olan hastaların sağ kalım sonuçları değerlendirildiğinde lokal ileri rezeke edilemeyen ve metastatik hastalar ($n=167$) için yüksek CA19-9 değeri kötü sağ kalım ile ilişkili idi (oGSK: 5 ay vs 8 ay), ($p=0,021$), Şekil-4).

Sigara içme/içmeme durumu bilinen 90 hasta vardı ancak anlamlı sağkalım ilişkisi gösterilemedi.

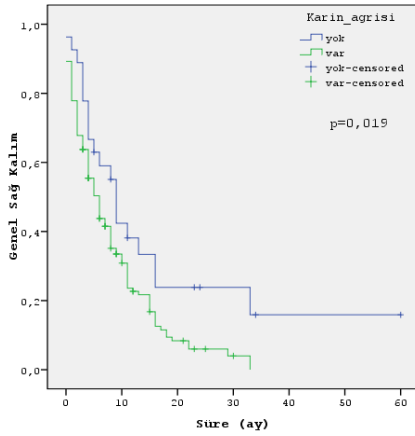




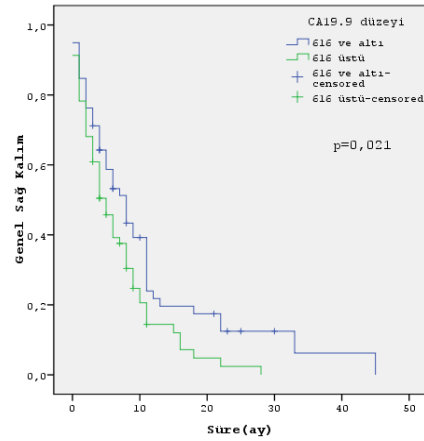
Şekil-1: Pankreas adenokanserli hastalarda başlangıç performans durumuna göre kaplan-meier sağ kalım eğrisi



Şekil-2: Pankreas adenokanserli hastalarda tanı anında kilo kaybı durumuna göre kaplan-meier sağ kalım eğrisi



Şekil 3: Pankreas adenokanserli hastalarda tanı anında karın ağrısı durumuna göre kaplan-meier sağ kalım eğrisi



Şekil-4: Lokal ileri rezeke edilemeyen ve metastatik pankreas adenokanserli hastalarda tedavi öncesi ortanca serum ca19-9 düzeyine göre kaplan-meier sağ kalım eğrisi

Tedavi İle İlişkili Sağ kalım Sonuçları:

Opere edilmiş hastalar

Küratif cerrahi yapılan 26 hasta için ortanca genel sağ kalım süresi 18 (minimum 11,5 - maksimum 24,5) ay ve ortanca hastalıksız sağ kalım süresi 13 (minimum 10,3 -maksimum 15,6) ay olarak bulunur. Analiz yapıldığında küratif opere olmuş 26 hastanın sadece 10'u (%38,5) hayattaydı. Operasyon sonrası adjuvan kemoterapi verilmiş olan hastalarda ortanca sağ kalım 21(minimum 15,4-maksimum 26,6) ay idi. Adjuvan Kemoradyoterapi (KRT) alanlar ve almayanlar arasında sağ kalım açısından (15 ay vs 11 ay) anlamlı fark gösterilemedi ($p=0,67$). Pozitif CS olan hastalarla olmayanlar arasında anlamlı OS veya PFS farkı gösterilemedi ($p=0,92$). Lenf nodu pozitif olanlar negatif olanlara göre kötü

sağ kalıma sahiptiler (o GSK: 16 ay vs 29 ay) ancak bu durum anlamlılığı ulaşmadı ($p=0,28$).

Lokal ileri rezeke edilemeyen hastalar

Lokal ileri rezeke edilemeyen 54 hastanın ortanca sağ kalımı 6 (minimum 0-maksimum.19) ay olmuştu ve herhangi bir tedavi alanlar ile almayanlar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,231$) KRT ve KT'yi beraber alan 12 lokal ileri çıkarılamaz durumda olan hastanın %50'den fazlasının ($n=7$) önce KRT aldığı görüldü. Önce KT alanlarda ortanca GSK 15 ay iken önce KRT sonra KT alanlarda ortanca GSK 9 ay olarak bulunsa da olasılıkla hasta sayısının azlığına bağlı olarak aralarında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,5$).



Metastatik hastalar

Metastatik hastalık ile başvuran ve küratif opere olup sonra nüks eden toplam 131 hastanın 62'si destek tedavisi ile izlenmişti. Destek tedavi grubunun çoğunluğu analiz esnasında yaşamıyordu (%91,1). Altmış dokuz hasta ise kemoterapi almıştı ve bu hastaların %12,3'ü hayatta idi. Altı aylık yaşam kemoterapi almayan kolda sadece %0,9 iken alan koldaki hastaların yarısı hayatta idi. (Şekil-5).

On sekiz hasta metastatik veya lokal ileri rezeke edilemeyen hastalık için 1. basamak gemsitabin, 70 hasta ise gemsitabin ve sisplatin tedavisi almıştı. Sadece bir hasta adjuvan gemsitabin aldığı için metastatik 1. sıra oksaliplatin - kapesitabin almıştı, bu hasta kemoterapi gruplarının etkinlik karşılaştırmalarından dışlandı. Gemsitabin alanların halen 4'ü(%22,2) ve kombine tedavi alanların 11'ü (%15,7) hayatta idi. Her iki grup arasında ortalama sağ kalım süresi açısından sayısal bir farklılık var olsa da (5 aya karşın 8 ay) olasılıkla lokal ileri hastalık için yalnızca gemsitabin alan hasta sayısının sadece 6 olması nedeni ile optimal bir karşılaştırma yapılamadığı düşünüldü.(p=0,545).

Benzer şekilde, lokal ileri çıkarılamaz durumda ve metastatik olan gruplar ortak değerlendirildiğinde (n=89) kemoterapi ile radyolojik kısmi yanıt veya stabil hastalık sağlanan hastaların sağ kalım sürelerinin birbirine yakın (ortalama 13'e (10,2-15,7) karşın 11 (9,7-12,3) ay) ancak tedavi altında progresyon gelişen hastalarla karşılaştırıldığında (ortalama 4 (3,1-4,8) ay) her ikisinin de belirgin şekilde uzun olduğu görüldü (p<0,0001) (Şekil-6)

Birinci basamakta verilen tüm tedaviler göz önüne alınarak klinik yanıt değerlendirilmiş olan lokal ileri ve metastatik 113 hastanın 67'si (%59,3) tedaviden klinik yarar sağlamıştı ve bu hastaların 18'i halen hayatta iken sağlanamamış olan hastaların sadece 2'si yaşıyordu (p<0,0001). (Şekil-7)

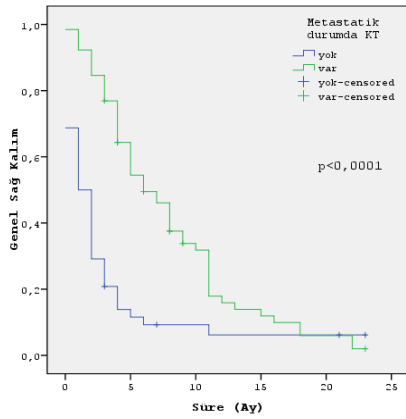
Metastatik hastalık nedeni ile kemoterapi almış hastalar (XELOX almış bir hasta dışarıda bırakılarak) analiz edildiğinde kemoterapi almış olmak en iyi destek tedavisine bariz olarak üstündü. Ortanca genel sağ kalım tedavi almayan kol için 1 ay (0,2-1,7) iken almış olan kolda 7 (4,7-9,3) ay idi (p<0,0001).

Metastatik hastalar için ortalama PFS 23 hafta (19-27) idi. Gemsitabin tek başına verildiğinde(n=12) ortalama PFS 9 hafta (0,3-17,6) iken sisplatin tedaviye eklendiğinde(n=56) 25 (18,0-31,9) haftaya uzamıştı (p=0,001). (Şekil-8) Tek başına gemsitabin almış hastalarda medyan genel sağ kalım 4 ay, sisplatin gemsitabin kolunda ise medyan 8 ay olarak bulundu (p=0,004) (Şekil-9)

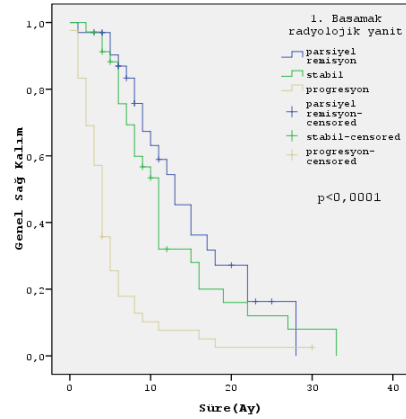
Progresif hastalık esnasında halen PS 0-2 olan 24 hasta 2. sıra tedavi almıştı. İkinci basamak tedavi almış ve almamış hastalar arasında da sağ kalım açısından anlamlı bir fark vardı (p=0,048). İkinci basamak tedavi alan hastalar oksaliplatin temelli olanlar(n=17) ve olmayanlar(n=7) olarak gruplandırıldı ancak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,675)

Metastatik pankreas adenokanserli hasta alt grubunda yapılan çoklu değişkenli analizde sadece evre, kilo kaybı, karın ağrısı ve başlangıç performans durumunun, başlangıç metastazının tekli veya çoklu olması, metastatik aşamada kemoterapi almak veya almamak ve ikinci sıra kemoterapi alma durumunun sağ kalımla anlamlı ilişkisi devam etmekteydi. Kilo kaybı için p=0,008 (HR:0,62, %95 CI: 0,43-0,88), karın ağrısı için p=0,046 (HR:1,64, %95 CI: 1,00-2,68), başlangıç PS için p<0,001 (HR:3,46, %95 CI: 2,29-5,22), evre için p<0,001 (HR:1,95, %95 CI: 1,47-2,60), başlangıç metastazının tekli veya çoklu olması için p<0,032(HR:5,11, %95 CI: 1,14-22,85), metastatik aşamada kemoterapi almak veya almama durumu için p<0,011 (HR:0,35, %95 CI: 0,16-0,78), ikinci sıra kemoterapi alma durumu için p<0,014 (HR:0,41, %95 CI: 0,20-0,83) olarak bulunmuştur.

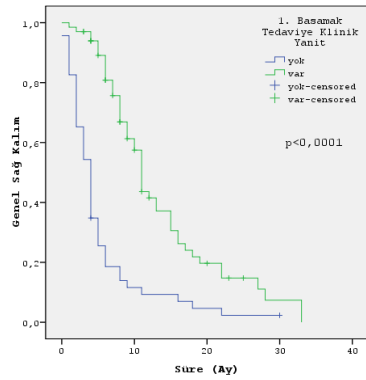




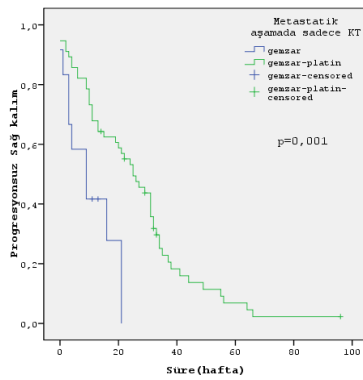
Şekil-5:Metastatik pankreas adenokanserli hastalarda kemoterapi alma durumuna göre kaplan-meier sağ kalım eğrisi



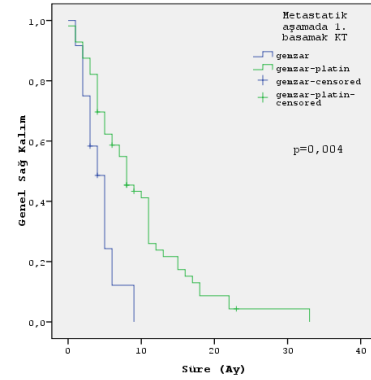
Şekil-6:Lokal ileri ve metastatik pankreas adenokanserli hastalarda 1.basamak kemoterapi ile sağlanan radyolojik yanıt durumuna göre kaplan-meier sağ kalım eğrisi



Şekil-7: Lokal ileri ve metastatik pankreas adenokanserli hastalarda 1.basamak tedavi ve klinik yanıt durumuna göre kaplan-meier sağ kalım eğrisi



Şekil-8: Metastatik pankreas adenokanserli hastalarda verilen kemoterapi rejimine göre kaplan-meier progresyonsuz sağ kalım eğrisi



Şekil-9: Metastatik pankreas adenokanserli hastalarda uygulanan kemoterapi rejimine göre kaplan-meier genel sağ kalım eğrisi

Tartışma:

Bizim serimizde ortanca yaş Batı kaynaklarında bildirilen yaş ortalamasının yaklaşık bir dekat altındadır (26). Hasta grubumuzda kadınlarda 1. basamak tedaviye erkeklere göre daha fazla kısmi yanıt ve stabil yanıt gösterdiklerini gördük (%54 vs %75). Bu durum belki genel olarak erkeklerde sigara içiminin daha fazla olması ile ilişkili olabilir. Xenograft fare modellerinde nikotin maruziyeti ile pankreas kanseri hücrelerinde gempitabin direnci gelişebileceği gösterilmiştir ayrıca yine sigara ile ilişkisi bilinen mesane tümörü hücre serilerinde, yapılan bir çalışmada, sigara dumanının sispilatin direnci geliştirdiği gösterilmiştir (27,28). Bizim çalışmamızda lokal ileri rezeke edilemeyen ve metastatik hastalıkla ilgili uygulanmış kemoterapilerin

büyük bir çoğunluğunu sispilatin ile gempitabin kombinasyonu oluşturuyordu.

Kilo kaybı, sarılık, ağrı, sigara kullanımına göre skorlama yapılan klinik bir çalışmada, yüksek klinik skora sahip olan hastalarda ortanca sağ kalım 6,3 ay iken düşük skorlu hastalarda 14,6 ay bulunmuştu (29). Çalışmamızda bu faktörlere ayrı ayrı bakıldığında başlangıçta kolestaz varlığı ve aktif sigara kullanımı açısından anlamlı bir sonuç elde edemedik ama kilo kaybı açısından bakıldığında ise kilo kaybı olan grupta sağ kalımın anlamlı derecede daha kısa olduğunu saptadık. Aynı şekilde karın ağrısı semptomu olanlarda sağ kalım, olmayanlardan anlamlı olarak daha kısaydı.

Serimizde sadece 26 hasta küratif rezeke edilebilmişti ve çalışmanın geriye dönük olması nedeniyle homojen bir tedavi grubu oluşmamıştı, bu nedenle sadece cerrahi



eksizyon yapılabilmüş hastalarda sağ kalım sonuçlarının lokal ileri ve metastatik hastalardan daha iyi olduğunu ortaya koymak dışında istatistiksel olarak anlamlı bir veri elde edemedik. Sadece 3 hasta herhangi bir adjuvan tedavi almamıştı ki bu durum gözlem kolu olarak hakkında karar vermek için de yeterli bir sayı değildi.

Adjuvan KRT sonrası KT almış olan grup ortanca 21 ay ile en uzun yaşayan hastaların olduğu gruptu ve literatürde elde edilen sağ kalım sonuçları ile uyumlu idi. KRT uygulamalarında çoğunlukla 5-FU tercih edilmişti. RT verilmiş şekli ve dozu açısından modern uygulama teknikleri esas alınmıştı (BT ile planlama, konformal teknik, tek fazlı uygulama, ortanca 50,4 cGy). En fazla uygulanan adjuvan tedavi rejimi ise büyük faz 3 çalışmaların aksine tek ajan gempitabin yerine gempitabin sisplatini(30). Hangi tedavi modalitesinin hangi hastalarda önce uygulanması gerektiği henüz yanıtlanmamış bir sorudur.

Destek tedavi ile KRT karşılaştırılan küçük bir Japon çalışmasında (n=31) sağ kalımın KRT kolunda yaklaşık 2 kat yüksek olduğu (ortanca 13,2 karşı 6,4 ay, sırası ile), 1 yıllık sağ kalımın ise tedavi kolunda %53 iken destek tedavi kolunda bir yıl yaşayan hasta olmadığı bulundu (31). Bizim çalışmamızda lokal ileri çıkarılamaz olup herhangi bir tedavi uygulanan hastalar ile destek tedavi ile izlenenler arasında sağ kalım eğrileri izlendiğinde tedavi lehine bir görünüm var ise de olasılıkla hasta sayılarının azlığı ve tedavi modalitelerinin çeşitliliği nedeni ile istatistiksel fark yakalanamadı. Ayrıca tedavi alan ve almayan gruptaki hastaların tümörlerinin grad, ilaç direnci gibi biyolojik özelliklerinin bilinmemesi nedeni ile de daha ileri yorum getiremiyoruz. Bu çalışmada lokal ileri rezeke edilemeyen hastalık hakkında açıklıkla söylenebilecek şey metastatik hastalara göre beklendiği üzere daha uzun süre yaşadıklarıdır.

Chauffert ve ark çalışmasında sisplatin ve 5-FU ile eş zamanlı KRT sonrasında gempitabin haftalık uygulaması ile sadece gempitabin kolu karşılaştırılmıştı. Sadece kemoterapi kolunda ortanca GSK 13 ay ile KRT/KT koluna üstündü (ortanca 8,6 ay) (32). Bu sonuçlar KRT kolundakilerde tedavi daha toksik gitmesiyle erken araların verilmesiyle veya daha olasılıklı olarak yukarıda belirtildiği üzere

farklı tümör biyolojisine sahip hastaların aynı çalışma tedavisini almaları ile açıklanabilir.

Bizim çalışmamızda lokal ileri rezeke edilemeyen hastalarda uygulandığı görülen KRT doz ve şeması bolus 5-FU ve konformal 50,4 cGy di. Hiç bir hastada gempitabin radyo duyarlılaştırıcı olarak kullanılmamıştı, bu nedenle ne etkinlik ne de toksisitesi hakkında yorum yapamıyoruz. Daha da önemlisi KRT alan hasta grubunun 6 gibi çok kısıtlı bir örneklem sunuyor olması tek başına KRT'nin bizim popülasyonumuzdaki etkinliği hakkında ileri bir yorum yapamamamızın en önemli nedenidir.

Tek ajan KT metastatik pankreas kanserinin standart yaklaşımıdır. Ancak aktif tek ajanların hiçbirisi ile elde edilen objektif cevap oranı %10'nun üstünde değildir (33). En çok çalışılmış olan tek ajan ilaç 5-Fluorourasil (FU). Gempitabinin tek ajan kullanıldığı öncü faz 2 çalışmasında 1000mg/m² haftada bir 7 hafta ilaç, bir hafta ara sonrasında 1.8.15. günlerde ilaç, bir hafta ara verilerek kullanılmış, objektif cevap oranı %11 olmasına karşın klinik fayda %27 olarak bulunmuştu (ağrıda düzelleme, PS stabil kalması ve kilo kaybının durması gibi). Sonraki çalışmalarda, klinik fayda ve sağ kalım primer sonlanım noktası olarak kullanıldı. Lokal ileri ve metastatik hastalıkta bu şema 5-FU 600mg/m² haftalık uygulaması ile karşılaştırıldı her iki grupta da objektif yanıt olmasa da gempitabin kolunda klinik fayda (%24 vs %5) ve 1 yıllık sağ kalım (%18 vs %2) daha fazlaydı (34).

Bizim çalışmamızda metastatik hastaların neredeyse yarısına KT verilememişti Tek başına gempitabin ise sadece 12 metastatik hastaya verilmişti. Sonuçta KT almanın, ne almış olursa olsun, sağ kalımı anlamlı olarak etkilediğini gördük. Gempitabin tek ajan ile karşılaştırıldığında kombine tedavi almış olmanın sağ kalım üzerine anlamlı bir katkısı vardı.

Bu sonuç kombinasyonun standart tek başına gempitabin ile karşılaştırıldığında sağ kalım farkının gösterilemediği faz 3 çalışma verileri ile çelişmektedir, Heinemann ve arkadaşlarının çalışmasında 195 metastatik hasta gempitabin ile gempitabin-sisplatin olarak karşılaştırılmış her ne kadar gempitabin-sisplatin ile progresyonsuz sağ kalım artmışsa da (5,3 ay vs 3,1 ay HR=0,75; P=0,053) kombinasyon tedavisi kolunda sağ kalım farkı anlamlı değildi (7,5 ay vs 6 ay P=0,15). Yine de



araştırmacılar 2 haftada bir uygulanan sisplatin ve gemsitabin tedavisinin etkin ve güvenli olduğunu öne sürmüşlerdi (35).

Colucci ve ark. çalışmasında lokal ileri ve metastatik 400 hastada gemsitabin ile gemsitabin ile kombine sisplatinin etkinliği karşılaştırıldı (%84'ü metastatik hasta). Ortanca sağ kalım 8,3 vs 7,2 ay idi (HR:1,10; %95CI, 0,89-1,35; P=0,38). Ortanca PSK her iki kol için de aynıydı. Klinik fayda açısından karşılaştırıldığında tek başına gemsitabin %23 ile sisplatin + gemsitabin koluna (%15,1) göre istatistiksel olarak sınırda anlamlı bir fark gösteriyordu: Yazarların yorumlarına göre haftalık gemsitabine sisplatin eklemek prognoz açısından herhangi bir düzelme sağlamamıştı (36).

Tek ajan tedavi daha çok hastaların kötü performansı göz önünde tutularak verilmişti. Performans durumu 0-2 olan hastalar genelde platin + gemsitabin beraber almıştı bu nedenle bu çalışmada metastatik hastalık için gemsitabin + platin tedavisinin gemsitabine karşı gösterdiği sağ kalım üstünlüğünün yukarıda bahsedilen prospektif çalışmalarla çelişmesinin nedeni her iki kol arasında hasta sayısı ve PS açısından bir dengenin olmaması ile açıklanabilir. Ancak kliniğimizdeki gemsitabin/sisplatin uygulaması ve gemsitabin uygulaması, gemsitabin için 1. ve 8. gün verilmek üzere 1000-1200mg/m² doz ile 21 günde bir, sisplatin 75mg/m² 1. gün, 21 günde bir uygulama şeklindeydi. Literatürde bu şemanın pankreas kanserinde yapılmış diğer randomize çalışmalarla birebir karşılaştırmasına rastlayamadık. Bundan dolayı sağ kalım sonuçlarını diğer çalışmalardakine benzer oranlarda olmasına karşın her iki grup arasında oluşan sağ kalım farkına bir açıklama getirmesi açısından dikkatle yaklaşmak gerektiğini düşünüyoruz. Ayrıca, bu çalışmada gemsitabin tek başına verilen hastalara göre gemsitabin kombinasyonu ile elde edilen hem klinik fayda hem radyolojik cevap oranları istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da sayısal olarak daha üstündü.

Gemsitabin ilk sıra tedavide kullanıldığında 2. sıra için bilinen bir standart tedavi seçeneği olmaması nedeni ile yayınlanmış çalışmalar ışığında 2. sıra tedavide sıklıkla oksaliplatin içeren ve içermeyen floropirimidin kullanılmıştı. Bu çalışmaya alınan hastaların önemli bir kısmını oluşturan metastatik pankreas kanserinde hem 1. hem de 2. sıra

sitotoksik tedavi destek tedavisine göre sağ kalım sonuçlarını iyileştirse de sonuçlar yüz güldürücü olmaktan uzaktır.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışması belirtilmedi.

Referanslar:

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* Jan;59(4):225-49
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* Jan;60(5):277-300
3. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th Edition. 2011. 537-539 p
4. Gultekin Murat, Boztas Guledal, Utku Simsek Ezgi ve ark. 2013 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri. Ankara; 2016
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. *Cancer Statistics Review, 1975-2012 - SEER Statistics*. National Cancer Institute. Bethesda, MD
6. Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Hunter DJ, Rimm EB, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of pancreatic cancer. *Arch Intern Med.* 1996 Oct 28;156(19):2255-60
7. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol.* 2015 Feb;44(1):186-98
8. Brune K, Abe T, Canto M, O'Malley L, Klein AP, Maitra A, et al. Multifocal neoplastic precursor lesions associated with lobular atrophy of the pancreas in patients having a strong family history of pancreatic cancer. *Am J Surg Pathol.* 2006 Sep;30(9):1067-76
9. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and prevention of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2004 May;34(5):238-44
10. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Cote GJ, Lee JE, Yao JC, Waguespack SG, et al. Management of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg.* 2006 May;30(5):643-53
11. Blansfield JA, Choyke L, Morita SY, Choyke PL, Pingpank JF, Alexander HR, et al. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs). *Surgery.* 2007 Dec;142(6):814-8; discussion 818.e1-2
12. Artinyan A, Soriano PA, Prendergast C, Low T, Ellenhorn JDI, Kim J. The anatomic location of pancreatic cancer is a prognostic factor for survival. *HPB (Oxford).* 2008 Jan;10(5):371-6
13. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Nov 20;24(33):5313-27
14. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. Serum CA 19-9 as a Biomarker for Pancreatic Cancer-A Comprehensive Review. *Indian J Surg Oncol.* 2011



- Jun;2(2):88–100
15. Rashleigh-Belcher HJ, Russell RC, Lees WR. Cutaneous seeding of pancreatic carcinoma by fine-needle aspiration biopsy. *Br J Radiol.* 1986 Feb;59(698):182–3
 16. Margeret A, Tempero, Mokenge P, Malafa, Horacio Asbun, Stephen W. Behrman, Al B. Benson CC. *Pancreatic Adenocarcinoma.* 2. 2015
 17. Al-Haddad M, Martin JK, Nguyen J, Pungpapong S, Raimondo M, Woodward T, et al. Vascular resection and reconstruction for pancreatic malignancy: a single center survival study. *J Gastrointest Surg.* 2007 Sep;11(9):1168–74
 18. Pisters PW, Lee JE, Vauthey JN, Charnsangavej C, Evans DB. Laparoscopy in the staging of pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2001 Mar;88(3):325–37
 19. Malik NK, May KS, Chandrasekhar R, Wee W, Flaherty L, Iyer R, et al. Treatment of locally advanced unresectable pancreatic cancer: a 10-year experience. *J Gastrointest Oncol.* 2012 Dec;3(4):326–34
 20. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg.* 1985 Aug;120(8):899–903
 21. 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 Mar 18;350(12):1200–10
 22. Yang R, Cheung MC, Byrne MM, Jin X, Montero AJ, Jones C, et al. Survival effects of adjuvant chemoradiotherapy after resection for pancreatic carcinoma. *Arch Surg.* 2010 Jan;145(1):49–56
 23. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007 Jan 17;297(3):267–77
 24. Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer W, Gerber D, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Clinical benefit and quality of life in patients with advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine plus capecitabine versus gemcitabine alone: a randomized multicenter phase III clinical trial--SAKK 44/00-CECOG/PAN.1.3.001. *J Clin Oncol.* 2008 Aug 1;26(22):3695–701
 25. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Stewart W, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 20;27(33):5513–8
 26. Hariharan D, Saied A, Kocher HM. Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world. *HPB (Oxford).* 2008 Jan;10(1):58–62
 27. Banerjee J, Al-Wadei HAN, Schuller HM. Chronic nicotine inhibits the therapeutic effects of gemcitabine on pancreatic cancer in vitro and in mouse xenografts. *Eur J Cancer.* 2013 Mar;49(5):1152–8
 28. Chang X, Ravi R, Pham V, Bedi A, Chatterjee A, Sidransky D. Adenylate kinase 3 sensitizes cells to cigarette smoke condensate vapor induced cisplatin resistance. *PLoS One.* 2011 Jan;6(6):e20806
 29. Jamal MH, Doi SA, Simoneau E, Abou Khalil J, Hassanain M, Chaudhury P, et al. Unresectable pancreatic adenocarcinoma: do we know who survives? *HPB (Oxford).* 2010 Oct;12(8):561–6
 30. Neuhaus P, Riess H, Post S, Gellert K, Ridwelski K, Schramm H, et al. CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). *ASCO Meet Abstr.* 2008 May 20 ;26(15_suppl):LBA4504
 31. Shinchi H, Takao S, Noma H, Matsuo Y, Mataka Y, Mori S, et al. Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 May 1;53(1):146–50
 32. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouché O, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2. *Ann Oncol.* 2008 Oct;19(9):1592–9
 33. Ying J-E, Zhu L-M, Liu B-X. Developments in metastatic pancreatic cancer: is gemcitabine still the standard? *World J Gastroenterol.* 2012 Mar 28;18(8):736–45
 34. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997 Jun;15(6):2403–13
 35. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schönekeas H, Rost A, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 20;24(24):3946–52
 36. Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F, Gebbia V, Carteni G, Massidda B, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 1;28(10):1645–51

