

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PANKREAS KANSERİNDE OKSALİPLATİN TEMELLİ
TEDAVİ REJİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. KEREM DERYAL**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AYTUĞ ÜNER**

**ANKARA
MAYIS 2012**

**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı**

Adı ve Soyadı	Kerem Deryal
Baba Adı	Hüseyin
Doğum Yeri/Tarihi	Erciş/15.09.1983
Diploma Tarihi / Diploma No	29.06.2007/0713010011
Mezun Olduğu Fakülte	Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları ABD
İhtisas Süresi	<i>Yıl: 4</i> <i>Ay:8</i>
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	İç Hastalıkları ABD

UZMANLIK TEZİNİN ADI : Pankreas kanserinde oksaliptatin temelli tedavi rejimlerinin değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI :Bölümümüzde araştırma görevlisi olarak çalışmakta olan Dr. Kerem Deryal'ın yürütmekte olduğu tez çalışması yeterli görülmüştür.

JÜRİ ÜYELERİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr Aytuğ Üner**

**ÜYE
Prof.Dr Süleyman Büyükberber**

Prof.Dr.Süleyman BÜYÜKBERBER
T.C./G.Ü.T.F. Gazi Hastanesi
İÇ HASTALIKLARI A.D./MEDİKAL ONKOLOJİ B.D.
Diploma No: 287
Dip. Tescil No: 54356

**ÜYE
Prof.Dr Ahmet Özet**
T.C./G.Ü.T.F. Gazi Hastanesi
İÇ HASTALIKLARI A.D./MEDİKAL ONKOLOJİ B.D.
Diploma No: 287
Dip. Tescil No: 33979

Çalışmamın her aşamasında desteğini esirgemeyen, tecrübeleri ile bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Aytuğ Üner'e;

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan başta İç Hastalıkları ABD başkanı Prof. Dr. Münici Yağcı olmak üzere değerli hocalarıma;

Desteğini ve yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr.Bülent Çetin'e;

Uzmanlık eğitiminin zorlu sürecinde beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma;

Hayatımın her anında yanımda olan çok sevdiğim eşime;

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pankreas Kanseri.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Risk Faktörleri	3
2.1.3. Histopatoloji.....	5
2.1.4. Klinik Özellikler	6
2.1.5.Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları	7
2.1.6. Tanı ve Tarama	8
2.1.7. Evrelendirme.....	10
2.1.8. Tedavi	13
2.1.8.1 Erken Evre Hastalıkta Tedavi.....	13
2.1.8.2. Lokal İleri ve Sistemik Hastalıkta Tedavi	15
2.1.9. Prognoz	17
3. HASTALAR VE YÖNTEMLER.....	18
3.1. Hastalar ve Yöntem	18
3.2. İstatistiksel Analiz.....	18
4. BULGULAR	19
4.1. Etkinlik Sonuçları	21
4.2. Toksisite Sonuçları	24
5.TARTIŞMA	25

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	31
7.ÖZET	32
8. SUMMARY	34
9. ETİK KURULU ONAYI	36
10. ÖZGEÇMİŞ	38
KAYNAKLAR.....	39

KISALTMALAR

PanİN	Pankreatik intraepitelyal neoplazi
IPMN	İntraduktal pankreatik musinöz neoplazm
EUS	Endoskopik ultrasonografi
BT	Bilgisayarlı tomografi
İİAB	İnce iğne aspirasyon biyopsisi
USG	Ultrasonografik görüntüleme
ERCP	Endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografi
CA19-9	Karbonhidrat antijen 19-9
TNM	Tümör-Nod-Metastaz sınıflaması
PFS	Progresyonsuz sağkalım
OS	Genel sağkalım
CR	KompleYanıt
PR	Parsiyel Yanıt
SD	Stabil Hastalık
PD	Progresif Hastalık
5-FU	5-Fluorourasil
BC	Bakım seçimi

TABLÖLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablo 1. Pankreas Kansesinde Risk Faktörleri	4
Tablo 2. Pankreas Kansesinde Evreleme	12
Tablo 3. Hastaların Dermografik ve Klinik Özellikleri.....	20
Tablo 4: Oxaliplatin Temelli Rejimlerde Etkinlik Verileri	21
Tablo 5: Toksisite	24
Şekil 1: Genel Sağkalım.....	22
Şekil 2: Progresyonsuz Sağkalım.....	23

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Pankreas adenokarsinomu dünyada en sık görülen 13. Kanserdir. (1) Görülme sıklığı gelişmiş ülkelerde; kadınlar için 100.000' de 6, erkekler için 100.000' de 7'dir. (1) Cerrahi olarak çıkarılabilir lezyonu olanlar dahil kötü prognoza sahiptir. Teşhis konduktan sonra sağkalım 1 yıl sonunda yaklaşık % 23 ve 5 yıl sonunda sadece %5'tir. (2) Gelişmiş ülkelerde akciğer, mide, kolorektal ve meme kanserinden sonra kanserden ölüm nedenleri arasında 5. sıradadır. (2) Tanı sırasında hastaların yaklaşık yarısında metastaz vardır ve medyan sağ kalım nadiren 6 ayı geçer; ancak hastaların üçte birinde lokal olarak ilerlemiş hastalık tanısı konur ve bu hastalarda medyan sağ kalım süresi 6 ila 9 ay arasında değişir.Bu yüzden tanı anında hastaların çok az bir kısmı tek küratif seçenek olan cerrahi için uygundur. (3) Cerrahi ile dahi prognoz kötü olup pankreatektomi uygulanan hastalarda 5 yıllık genel sağ kalım oranı %23,4'tür. (4)

Gemsitabin kemoterapisi metastatik hastalık bulunan hastalarda hastalıkla ilişkili semptomları kontrol etmek ve sağ kalımı uzatmak için kullanılan standart tedavidir. (5,6,7)

Bugüne dek, ilk sıra kemoterapinin başarısız olduğu ilerlemiş pankreas kanserindeki kötü prognoz (8) ve yaşam beklentisinin kısa olması nedeni ile sadece birkaç çalışmada ikinci sıra kemoterapi incelenmiştir. Dolayısı ile gemsitabine yanıtız pankreas kanserli hastaların tedavisinde ikinci sıra kemoterapi açısından giderek artan ve karşılanmayan bir gereksinim mevcuttur. (9,10)

Oksaliplatin ve kapesitabin kombinasyonu metastatik kolorektal kanserlerde etkin ve iyi tolerans gösterilen bir rejimdir ve bu ajanların pankreas kanserinde de etkin olduğunu düşündüren sınırlı preklinik ve klinik deneyim söz konusudur.

Eski çalışmalarda, hem kapesitabin hem de oksaliplatin ilerlemiş pankreas kanserinin ilk sıra tedavisinin bileşenleri olarak kullanılmıştır. Kapesitabine, timidin fosforilazon tümör içindeki yüksek konsantrasyonunun kullanılması ile tümör dokusunda 5FU üretmek üzere tasarlanmış bir oral flortimidin karbamattır. (11) Gemesitabinle kombine erlotinib veya kapesitabin içeren rejimler sağ kalım süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış sergilemiş olsa da çok düşük oranlı sağ kalım faydası ve eşlik eden toksisiteler klinik açıdan anlamlı gelişme anlamında sorunlar oluşturmaktadır . (12,13)

Oksaliplatin, solid tümör tiplerinde etkin olan bir diaminosikloheksan (DACH)-platinyumdur ve gemesitabin, 5FU ve kapesitabin ile kombine edildiğinde sinerjik etkisi gözlenmiştir. (14,15,16) 2 büyük randomize çalışmada oksaliplatinin gemesitabinle kombinasyonu incelenmiştir ve çalışmaların hiçbirisi tek başına gemesitabin kıyasla anlamlı bir sağ kalım avantajı sergilemese de, her ikisi de GemOX kombinasyonunun ilerleme olmaksızın sağ kalımı artırdığını göstermiştir. (17,18)

Biz bu çalışmada gembisitabin içeren şemalar ile tedavi görmüş olan lokal olarak ilerlemiş veya metastatik pankreas adenokarsinomunda ikinci sıra tedavi olarak oksaliplatin içeren tedavi rejimi alan hastalarda tedavinin etkinliğini ve güvenliğini inceleyen tek merkezli bir çalışma gerçekleştirdik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Pankreas kanseri nedeniyle Amerikada 2008 yılında 37,700 olgu tanı almış, bunların 34,300 ü hastalığa bağlı hayatını kaybetmiştir. (19) Kötü prognoz nedeni ile, mortalite ve insidans oranları birbirine yakındır. Türkiye’de gastrointestinal sistem kanserlerinin %10’ unu oluşturmakta ve GİS kanserlerinde mide ve kolon kanserinden sonra yer almaktadır. (20) Amerika Birleşik Devletleri'nde 1996-2004 mevcut verilerinde pankreas kanseri tanısı olan hastaların % 10 ’undan azında lokal hastalık, % 26’ sında bölgesel hastalık ve yarıdan fazlasında uzak metastaz vardır. (21)

Pankreas kanserinin pik insidansı daha ileri yaşlarda olmakla birlikte, Amerika Birleşik Devletlerinde 40 ila 59 yaşları arasında kansere bağlı ölümlerin üçüncü önde gelen nedenidir. Hastaların ortalama tanı yaşı 60’ tır. (22,23)

2.1.2. Risk Faktörleri

Bir dizi demografik risk faktörleri bu hastalığın dünya çapında gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Bunlar arasında ileri yaş, Afro-Amerikan ırk, düşük sosyoekonomik durum ve Aşkenaz Yahudisi olmak sayılabilir. (24)

Tütün dumanına maruz kalma, pankreatik adenokarsinoma gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Sigaranın pankreas kanserlerinin % 20 -% 30'nun gelişimine neden olduğu tahmin ediliyor. (24)

Helicobacter pylori ve pankreas kanseri arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür. (25,26) Pankreas kanseri riski ile ABO kan grupları arasında ilişki bulunmaktadır. (27) 0 kan grubuna sahip kişilerde daha az görülmektedir.

Hayvansal gıdalar ile beslenenlerde risk artarken; taze meyve, sebze ile pankreas kanseri riski azalır. (20,28)

Pankreas kanseri risk artışıyla ilgili diğer etyolojik faktörler; kronik pankreatit, iyonize radyasyon, aşırı alkol tüketimi, benzidin, betanaftilamin gibi kimyasal ajanlara maruz kalma, geçirilmiş kolesistektomi ve gastrektomi, aşırı kahve tüketimidir. (20,28)

Diabetes mellitusta, pankreas kanseri riskinin iki katına çıktığı tahmin edilmektedir. Uzun süredir devam eden diabetes mellitus, pankreas kanseri için bir risk faktörü olarak gözükmese de rağmen, yeni tanı diabet pankreas kanserinin ilk belirtisi olarakta kendini gösterebilir. (29,30) Duktal adenokarsinom, periferik insülin direncine neden olabilir. (31)

Pankreas kanserlerinin % 10 -% 20'sinde kalıtsal veya ailevi bir bağlantı olduğu tahmin edilmektedir. (32) Etkilenen aile üyelerinin sayısının bu riski artırdığı gösterilmiştir. Üç veya daha fazla aile üyesi etkilenmişse, 57 kat artmış risk vardır.

Tablo 1. Pankreas Kanseri Risk Faktörleri

- Sigara
- Diyet
- Alkol kullanımı
- Kahve içimi
- Endüstriyel ve kimyasal maruziyet
- Aile anamnezi ve genetik nedenler
- Predispozan hastalıklar
 - Diyabet
 - Kronik pankreatit

2.1.3. Histopatoloji

Pankreasın ekzokrin parankimi, duktal ve asiner hücrelerden ve endokrin parankimi, langerhans adacık hücrelerinden oluşmaktadır. Bu hücrelerden pankreasın primer malign tümörleri ve benign tümörleri oluşabilir. Pankreasın ekzokrin parankiminden kaynaklanan pankreas duktal adenokarsinomu en sık görülen formdur. Malign pankreatik neoplasmların %90'dan fazlasını oluşturmaktadır. (33,34) Pankreas kanserlerinin %20'sinin ise anatomik yeri gösterilememekle birlikte; kanserlerin %57'si pankreas başında, %9'u gövdesinde, %8'i kuyruk kısmında, %6'sı birden fazla yerde meydana gelmektedir. (35)

Pankreasın her primer tümörüne karşılık dört tane metastatik tümörü otopsi çalışmalarında tespit edilmiştir. (35) Pankreasın metastatik tümörleri sıklıkla akciğer, meme, kutanöz melanom, renal hücreli kanser ve non-hodgkin lenfomadan oluşmaktadır.

Pankreas kanserinde intraduktal proliferatif lezyonlar ilerleyerek invaziv karsinomlardan neoplazi oluşmasına neden olur. (36) Neoplastik progresyon modeline Pancreatik intraepitelyal neoplazi (PanIN) genetik mutasyonlarda eşlik eder. Panin-1 lezyonları K-ras mutasyonları ve HER2/neu aşırı ekspresyonu göstermektedir. Panin-2 lezyonlarında p16 mutasyonları ve Panin-3 lezyonlarında, p53, DPC4 ve BRCA2 mutasyonları ağır basmaktadır. (37)

2.1.4. Klinik Özellikler

Pankreas kanserinin nonspesifik semptom ve belirtileri genellikle tümörün yerleşim yerine göre değişmektedir. Pankreas kanserlerinin çoğu baş kısmından geliştiği için safra yolu obstrüksiyonuna bağlı sarılık görülebilir. Pankreasın gövde veya kuyruğundaki tümör genellikle ağrı ve kilo kaybı ile bulgu verebilir. Fakat pankreas kanseri sinsi bir hastalıktır, semptomlar çok geç ortaya çıktığından semptomatik hastaların %85' inde tümör tespit edildiğinde lokal veya sistemik olarak invaziv haldedir. (38) Bundan dolayı, hastalıkla ilişkili semptomlar geliştiğinde ve tanı koyulduğunda, hastaların çoğunun opere olamayacak düzeyde hastalığı bulunmaktadır.

Pankreas kanserli birçok hasta; ağrı, kilo kaybı ve/veya sarılık şikayeti ile başvurmaktadır. Ağrı, tümörün duodenum ve safra yolları da dahil çölyak ve mezenterik plexus infiltrasyonuna bağlı gelişebilir. Genellikle üst abdominal bölgede, sırta yayılan, künt bir ağrı şeklindedir. Ağrı lokal ileri ve ileri evre hastalığı olanların %80-85' inde bulunmaktadır. (39,40) Bundan dolayı hastaların kötü prognozla ilişkisi olduğu saptanmıştır.

Kilo kaybı, bazı çalışmalarda en sık görülen belirti olarak saptanmıştır.

Sarılık, akolik gaita ve koyu renkli idrar ve genellikle kaşıntı ile birlikte bulunur. Muhtemel opere olabilen ve küratif hastalığı olanların yaklaşık yarısında ağrısız sarılık bulunurken; ağrılı sarılık, lokal ileri evre hastaların yaklaşık %50'sinde saptanabilir. (39)

Geç başlangıçlı diabetes mellitus, son zamanlarda gelişen ve nedeni açıklanamayan tromboflebit veya herhangi bir etyoloji saptanmayan akut pankreatit atağı varlığında pankreas kanseri araştırılmalıdır. (34,41)

Pankreas kanserli birçok hastada koagülasyon eğilimi artmıştır. (Trousseau sendromu) (34,42)

2.1.5.Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları

Pankreas kanseri olan hastalarda genellikle normal sınırlarda bir fizik muayene görülür. Ancak, anormal fizik muayene sıklıkla sarılık, kaşıntı ile ilgili kutanöz ekskoriyasyonlar eşlik edebilir. (43)

Fizik muayenede abdominal kitle veya asit pankreas kanserli hastaların %20'sinde tespit edilebilir. (42) Sağ kostal kenarda, ağrısız ele gelen safra kesesi sarılığı olanlarda hissedilebilir. İlerlemiş hastalığı olan bazı hastalarda hepatomegali ya da nodüler karaciğer, sol supraklavikuler lenfadenopati (Virchow nodülü), periumbilikal adenopati (Sister Mary Joseph nodülü), ya da rektal tuşede Blumer's shelf görülebilir. (43)

Laboratuvar çalışmalarında genellikle hiperglisemi,(44) anormal karaciğer enzimleri ve hiperbilirubinemi görülebilir. Hiperamilazemi ve hiperlipazemi, duktal adenokarsinomu olan hastalarda nadirdir ama IPMN olan hastalarda görülebilir. Normositer anemi veya hafif hipoalbuminemi, neoplastik sürecin kronik doğası ve beslenme yetersizliği nedeniyle olabilir.

Sarılıklı hastalarda, yağda çözünen vitaminlerin malabsorbsiyonu nedeniyle uzun protrombin zamanı görülebilir. (43,45)

2.1.6. Tanı ve Tarama

Pankreas kanserinde erken teşhis yöntemleri geliştirmek için yoğun bir çalışma gösterilmektedir. Çünkü rezeksiyon için uygun Panin ve küçük invaziv duktal adenokarsinomlar küratif bir potansiyele sahiptir. (46) Ne yazık ki erken tanı oldukça nadir görülmektedir.

Tarama çalışmalarında akrabalarında ailesel pankreas kanseri olan ya da bilinen bir genetik sendromu olup pankreas kanseri için yüksek risk altında olduğu düşünülen bireylere odaklanılmıştır. (47) 60 yaş üstü diyabet tanısı konan ve obez olan hastalarında pankreas kanseri taraması için uygun bir aday olabileceği ileri sürülmüştür. (47) Genel olarak, pankreas kanseri taramasında endoskopik ultrasonografi (EUS) bezi ve pankreas mimarisindeki ince değişiklikleri tespit için mükemmel bir görünüm sağlar. Dinamik faz bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemeye çözünürlük iyileştirilmesi olmasına rağmen, EUS, pankreas içinde (1 cm'den az) küçük anormallikleri tespit avantajını korur. Buna ek olarak, EUS eşliğinde ince iğne aspirasyon (İİAB), 2-5 mm uzunluğunda lezyonlar için bir sitolojik tanı sağlayabilir.

Pankreas kanserinin tanı ve evrelemesi için birçok görüntüleme yöntemi bulunmaktadır. Abdominal USG ve BT pankreas kanserinden şüphelenildiğinde en çok kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Çoğu durumda lokal tümör invazyonu, metastaz ve damar tutulumu gibi evreleme bulguları abdominal ultrasondan daha üstün olduğu için spiral BT ilk başvurulacak yöntem olmaktadır. Eğer BT bulguları rezektabil bir pankreas tümörü bulgusu gösteriyorsa bundan sonra EUS yapılmalıdır. Endoskopik ultrasonografi tümörün komşu organ ve

damarlara invazyonu konusunda daha iyi bilgi verir. Pankreas neoplazmından kuşkulanan olguda eğer BT ile kitle gösterilemiyorsa yine EUS yapmak gerekir. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografi(ERCP) de hem doku tanısı hem de safra kanalı tıkanıklarında stent takmak amacıyla kullanılabilecek bir yöntemdir.

Cerrahi rezeksiyon düşünülen hastalarda operasyon öncesi, EUS, anjiyografi veya kontrastlı helikal BT ile lenf nodları, periton, karaciğere metastaz, portal ven, splenik ven, tutulumu olup olmadığı araştırılmaktadır. Bazı hastalarda spesifik olmayan semptomlar, görüntüleme veya biyopsi işleminin gecikmesi, tümörün küçük veya kitle oluşturmada pankreası yaygın infiltrate etmesi, ince iğne aspirasyon biyopsisinin sensitivitesinin idealin altında olması gibi nedenlerden dolayı pankreas kanseri tanısı geç konabilir. (48,49)

Pankreas karsinomu ile pankreas benign lezyonlarının ayırıcı tanısında kullanılabilecek, istenen düzeyde sensitivite ve spesifiteye sahip serum belirteci yoktur.

CA 19-9'un çeşitli pankreatikobiller ve pankreas dışı rahatsızlığı olan hastalarda da sıklıkla yükselebilmesi spesifitesini kısıtlar. (50,51)

CA 19-9'un pankreatik kanser için yayınlanmış sensitivite ve spesifitesi (duyarlılık ve özgünlüğü) %80 ve %90'dır (52,53); ancak tümör çapı ile bu değerler alakalıdır. Bu değerlerin küçük ve cerrahi olarak çıkarılabilir tümörlerin saptanmasında etkinliği çok daha düşüktür. (52,54)

CA 19-9, pankreas kanseri tanı ve tarama testi olarak önerilmemektedir. (54,55)

Küratif cerrahi sonrasında veya ileri evre hastalık için kemoterapi alan ve pankreas gövde/kuyruk kısmında tümör olan hastaların takibinde CA 19-9 düzeylerinin seri ölçümleri (her 1-3 ayda bir) yapılabilir. (55)

Pankreas kanserinin cerrahi olarak çıkarılabilmesi ve uzun dönem prognoz ile CA 19-9 serum düzeyleri arasında ilişki olduğu belirtilmektedir. (56)

Pankreastaki kitleye doku tanısı koymak için BT, USG veya EUS eşliğinde ince iğne aspirasyonu yapılabilir. Pankreas kanseri tanısındaki sensitivite ve spesifitesi, biyopsi yapan kişinin deneyimine ve tümörün büyüklüğüne bağlı olarak değişmektedir. (57)

Pankreas kanseri tanısı şüpheli olan, metastatik hastalık ve lokal yayılım nedeni ile cerrahi rezeksiyon yapılamayan veya eşlik eden komorbid durum nedeniyle cerrahiyi kaldıramayacak olan hastalarda tanı amaçlı biyopsi önerilmektedir. Pozitif biyopsi şüpheli tanıyı doğrularken; benign örnek, malignensi varlığını ekarte etmez. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmaların değerlendirildiği bir çalışmada , perkutanöz ve EUS eşliğinde yapılan biyopsilerin negatif prediktif değeri %60-70 olarak tespit edilmiştir. (58)

Eğer görüntüleme yöntemleriyle cerrahi olarak rezeke edilebilecek bir pankreas tümörü tanısı konmuşsa biyopsi önerilmez.

2.1.7. Evrelendirme

Pratik bir bakış açısıyla, pankreas kanseri genellikle rezektabl, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik hastalık olarak tanımlanır. Tedavi ve hayatta kalma bu üç grup için tanımlanmıştır. Klinik evrelemenin en önemli yönü

rezektabilitenin belirlenmesidir; çünkü cerrahi rezeksiyon tek küratif tedavi şeklidir.

En sık olarak TNM sınıflaması kullanılmaktadır. (35) TNM sınıflamasına göre pankreas kanserinin evrelendirmesi: (Tablo 2)

Primer tümör (T)

TX: Primer tümör değerlendirilemedi.

T0: Primer tümör yok.

T1: Tümör pankreasa sınırlı, en büyük çapı 2 cm veya altında

T2: Tümör pankreasa sınırlı, en büyük çapı 2 cm'nin üstünde

T3: Tümör pankreas dışına yayılmış fakat; çölyak ve/veya süperior mezenterik arter tutulumu yok.

T4: Tümör çölyak ve/veya süperior mezenterik arteri infiltre etmiş (rezeke edilemez primer tümör)

Bölgesel lenf nodları (N)

NX: Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi.

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok.

N1: Bölgesel lenf nodu metastazı var.

Uzak metastaz (M)

MX: Uzak metastaz değerlendirilemedi.

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Evreleme

Evre I A: T1, N0, M0

Evre I B: T2, N0, M0

Evre II A: T3, N0, M0

Evre II B: T1, N1, M0

T2, N1, M0

T3, N1, M0

Evre III: T4, N0-1, M0

Evre IV: T1-T4, N0-1, M1

Klinik/Radyolojik olarak ise pankreas kanseri 3 evreye ayrılmaktadır: (33)

Evre I: T1-T2, seçilmiş T3, NX, MO

Evre II: Lokal ileri evre; T3-T4, NX-1, MO

Evre III: Metastatik evre; T1-4, NX-1, M1

Tablo 2. Pankreas Kanserinde Evreleme

Evre	Tümör Grade	Lenf nodu	Metastaz	Survey/ay	Özellikler
IA	T1	N0	M0	24.1	Tümör pankreasa sınırlı, en büyük çapı 2 cm veya altında
IB	T2	N0	M0	20.6	Tümör pankreasa sınırlı, en büyük çapı 2 cm'nin üstünde
IIA	T3	N0	M0	15.4	Tümör pankreas dışına yayılmış fakat, çölyak ve/veya süperior mezenterik arter tutulumu yok
IIB	T1 T2 veya T3	N1	M0	12.7	Bölgesel lenf nodu metastazı var.
III	T4	N0-N1	M0	10.6	Tümör çölyak ve/veya süperior mezenterik arteri infiltre etmiş (rezeke edilemez)
IV	T1-T2 – T3 veya T4	N0-N1	M1	4.5	Metastaz

2.1.8. Tedavi

Pankreas kanseri olan hastalar daha iyi bakım için medikal ve radyasyon onkoloğu, radyolog, gastroenterolog, beslenme ve ağrı uzmanları, cerrahların da dahil olduğu ekipler tarafından değerlendirilmelidir.

Pankreas kanserinin tedavisi, hastalık evresi, kanserin histolojik sınıflaması, hastanın semptomları, performans durumu ve komplikasyon varlığı gibi çeşitli faktörlere göre planlanmaktadır. (34,56)

2.1.8.1 Erken Evre Hastalıkta Tedavi

Erken evre tümörlerde rezeksiyon ve sistemik tedavi düşünülebilir; gerçekten rezektabl olan tümörleri belirlemek için yüksek kaliteli kesitsel görüntüleme zorunludur.

Pankreas kanserinin tek etkili küratif tedavisi cerrahidir. Pankreas kanserli hastaların sadece %10-15' inde bu tür küratif operasyonlar mümkün olmaktadır. Genellikle bu hastalar pankreas başında lezyonu olup başlangıç semptomu olarak sarılıkla gelen hastalardır. (33,34,56)

Tümörün konumu bağlı olarak operatif prosedürler pankreatoduodenektomi (Whipple prosedürü), distal veya total pankreatektomi'yi içerebilir. Rezeksiyon sırasında en az 12 ila 15 lenf bezi olmalıdır.

Whipple veya modifiye whipple (pilor koruyucu prosedür) tercih edilen cerrahi prosedürdür. Mide (distal üçte biri), safra kesesi, kistik ve ana safra kanalı, duodenum ve proksimal jejunum geriye kalan pankreatiko-,koledoko-ve gastrojejunostomiyle rezeke edilmektedir. Peripankreatik, süperior mezenterik ve

hepatoduodenal lenf nodları da operasyonla evrenir. Daha önce yüksek olan mortalite oranları son zamanlarda deneyimli merkezlerde %1-3 gibi düşük oranlara inmiştir. (34,56) Lokolejyoner yenileme riski tam rezeksiyon sonrası bile %70'den büyüktür. Bu nedenle rezektabl tümörü olan hastalar ameliyat sonrası adjuvan kemoterapi açısından düşünülmelidir.

European Study Group for Pancreatic Cancer Trial 1 and Charite Onkologie Trial 1 postoperatif yada ilerlemiş pankreas kanseri tedavisinde fluorourasil ve lökovorin veya gemsitabin içeren kemoterapi rejimi uygulanmasıyla progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımın arttırdığı gözlemlenmiştir.

Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu 97-04 çalışması sürekli infüzyon fluorourasil ve radyasyon kombinasyonu ile fluorourasil-gemsitabin uygulananlarda genel sağkalımda artış yönünde bir eğilim gözlemiştir. Buna rağmen pankreas başı tümörü olan hastalarda bu artış kayda değer değildir. (57) Bu çalışmalarda tedavi ile medyan sağ kalım 20 ila 22 ay arasında bulunmuştur.

Büyük tümör boyutu, yüksek diferansiyasyon derecesi, lenf düğümleri tutulumu, tekrarlayan hastalık için risk faktörleridir. Bununla birlikte pozitif rezeksiyon marjlarının etkisi henüz tartışmalıdır. (58) Bu nedenle gemsitabin tek başına veya fluorourasil bazallı kemoradyoterapinin gemsitabin ile kombinasyonu standart tedavi olarak kabul edilebilir. Gemsitabin monoterapisi hem daha iyi tolere edildiği hem de daha iyi bir etkinliğe sahip olduğu için bu rejim rezeke pankreas kanserli hastalar için standart tedavi olarak düşünülmelidir.

Randomize klinik çalışmalarda geniş rezeksiyon sağ kalımı arttırmamakla birlikte postoperatif morbiditeyi arttırmaktadır. (59,60)

2.1.8.2. Lokal İleri ve Sistemik Hastalıkta Tedavi

Pankreas kanseri olan hastaların yaklaşık % 30'u gelişmiş lokal ileri hastalık tanısı almakta ve buna ek olarak erken evre hastaların % 30'unda tedavi sonrası tümör lokal olarak nüksetmektedir. İleri lokorejyonel hastalığı olan hastaların mevcut palyatif tedaviler ile medyan genel sağkalım sadece 9 ila 10 ay arasında değişmektedir. Tedavi stratejisi tek başına sistemik kemoterapiden kemoterapi ile kemoradyoterapi tedavisinin kombine formlarına değişmektedir. Son yirmi yılda yapılan randomize çalışmalar kemoradyoterapinin tek başına radyasyon tedavisine üstün olduğunu göstermiştir. (61,62)

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kemoradyoterapinin tek başına kemoterapiye göre daha etkili olduğu ancak daha fazla yan etkisi olduğu gösterilmiştir. (61,63,64)

Şu anda, ilerlemiş hastalığı olan hastalar için kabul edilen tedavi yaklaşımı ya tek başına gemitabin veya platin ajan, erlotinib, ya da bir fluoropirimidin ile birlikte gemitabin kombinasyonudur.

Gemitabin kemoterapisi, metastatik hastalık bulunan hastalarda hastalıkla ilişkili semptomları kontrol etmek ve sağ kalımı uzatmak için kullanılan standart tedavidir. 1997 yılında, klinik fayda yanıtı, nesnel tümör yanıtı ve sağ kalım açısından gemitabini 5-fluorourasil ile karşılaştıran randomize faz 3 çalışmasına dayanarak, gemitabin ilerlemiş pankreas kanserlerinde ilk sıra tedavi olarak

bakım standardı haline gelmiştir. (65) O çalışmada, gembisitabin daha iyi klinik fayda oranı (%23,9'e karşılık %4,8; $p=0,0022$) ve daha iyi medyan sağ kalım (5,7 aya karşılık 4,4 ay; $p=0,0025$) ortaya koymuştur. Bu sonuçlar FDA'nın ilerlemiş pankreas kanserlerinde ilk sıra tedavi olarak önermesine yol açmıştır.

O zamandan bu yana, diğer sitotoksik ajanlar veya moleküler hedeflere yönelik ajanlar ile kombine ederek ilk sıra tedavide gembisitabinin etkinliğini iyileştirmek amacı ile çeşitli büyük, randomize çalışmalar yapılmıştır. (65) Erken faz klinik çalışmalardaki umut verici sonuçlara karşın, yeni yaklaşımların büyük kısmı tek başına standart gembisitabin infüzyonu karşısında klinik açıdan anlamlı bir teröpatik avantaj ortaya koyamamıştır.

Gembisitabin bazlı ikili rejimlerin ilk sıra tedavi olarak düşük yanıt oranları (%20 veya daha az), kısa ilerlemesiz sağ kalım ($PFS<4$ ay) ve adjuvan tedavi olarak gembisitabinin artan kullanımı (66) düşünüldüğünde, bu sık görülen malign hastalığın tedavisindeki bir diğer sorun da gembisitabin bazlı tedavinin başarısız olduğu hastalarda etkin tedavi alternatiflerine gereksinim duyulmasıdır. Bugüne dek, ilk sıra kemoterapinin başarısız olduğu ilerlemiş pankreas kanserindeki prognozun kötü olması ve kısa yaşam beklentisi (67,68,69,70,71) nedeni ile sadece birkaç çalışmada ikinci sıra kemoterapi incelenmiştir.

Gembisitabin+oksaliplatin (GEMOX), oksaliplatin+kapesitabin (XELOX), kapesitabin+ erlotinib, doketaksiel+gefitinib ve FOLFOX gembisitabine dirençli pankreas kanserli hastalarda test edilmiş ve %19-53 hastalık kontrol oranları ve 2,9-6,7 aylık medyan OS sergilemiştir. (67,68,69,70,72,73)

2.1.9. Prognoz

Cerrahi olarak çıkarılabilir lezyonu olanlar dahil pankreas adenokarsinomu 5 yıllık sağ kalım oranı %5 ile çok kötü prognoza sahiptir. (2) Kötü prognostik faktörler; artmış lenf nodu metastazı, yüksek tümör grade, büyük bir tümör, yüksek düzeyde CA 19-9 veya yükselmiş postoperatif CA 19-9 seviyeleri ve pozitif cerrahi sınırdır. (74,75,76,77)

Tanı sırasında hastaların yaklaşık yarısında metastaz vardır ve medyan sağ kalım nadiren 6 ayı geçer; ancak hastaların üçte birinde lokal olarak ilerlemiş hastalık tanısı konur ve bu hastalarda medyan sağ kalım süresi 6 ila 9 ay arasında değişir. Bu yüzden tanı anında hastaların çok az bir kısmı tek küratif seçenek olan cerrahi için uygundur. (3)

3. HASTALAR VE YÖNTEMLER

3.1. Hastalar ve Yöntem

Çalışmaya Kasım 2005-Temmuz 2011 arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji bölümüne başvuran 23 hasta dahil edilmiştir. ECOG performans durumu 0-2 olan, histolojik olarak lokal ilerlemiş ve metastatik pankreas adenokarsinomlu ve daha önce gemsitabin fazlı ilk sıra tedavi görmüş, yeterli kemik iliği, karaciğer ve böbrek fonksiyonu olan hastalar (serum kreatinin<1,5 mg/100 ml, bilirubin<1,4 mg/100ml serum transaminazlarında normalin üst sınırının 3 katından daha az artış (karaciğer metastazlı hastalarda 5 kattan daha az) ile tanımlanan yeterli karaciğer ve böbrek fonksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Eğer adenokarsinomdan başka bir duruma işaret eden histoloji sonuçları, beyin metastazı, önemli GI kanama veya obstrüksiyon, eşlik eden herhangi bir önemli hastalık, varlığında hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS 16.0 kullanılmıştır. PFS, ilk tedavi başlangıcından BT ölçümlerinde hastalığın ilerlemesine ilişkin ilk kanıta veya erken ölüme veya klinik kötüleşme ve hastanın yanıtının değerlendirilemez hale geldiği tarihe kadar geçen süre olarak hesaplanmıştır. OS, ilk tedaviden ölüme kadar geçen süre olarak hesaplanmıştır. Tedavinin başlamasından itibaren PFS ve OS tüm hastaları kapsayacak şekilde hesaplanmış ve Kaplan-Meier yöntemi ile analiz edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 23 hastanın demografik ve klinik özellikleri Tablo 3’de gösterilmiştir. Tedaviyi alan toksisite ve sağ kalımın incelenemediği 23 hastadan 5’i kadındı, 23 hastanın ECOG performans durumu 0 ila 1 idi ve medyan yaş 60 (aralık 36-79 yaş) idi. Hastaların 7’sinde karaciğer 7’sinde multiorgan metastazı vardı. Histolojik olarak lokal ilerlemiş ve metastatik pankreas adenokarsinomu gösterimli, daha önce gemsitabin fazlı ilk sıra tedavi görmüş hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların %30,4’ünde daha önce cerrahi uygulanmıştı.

Tablo 3. Hastaların Dermografik ve Klinik Özellikleri

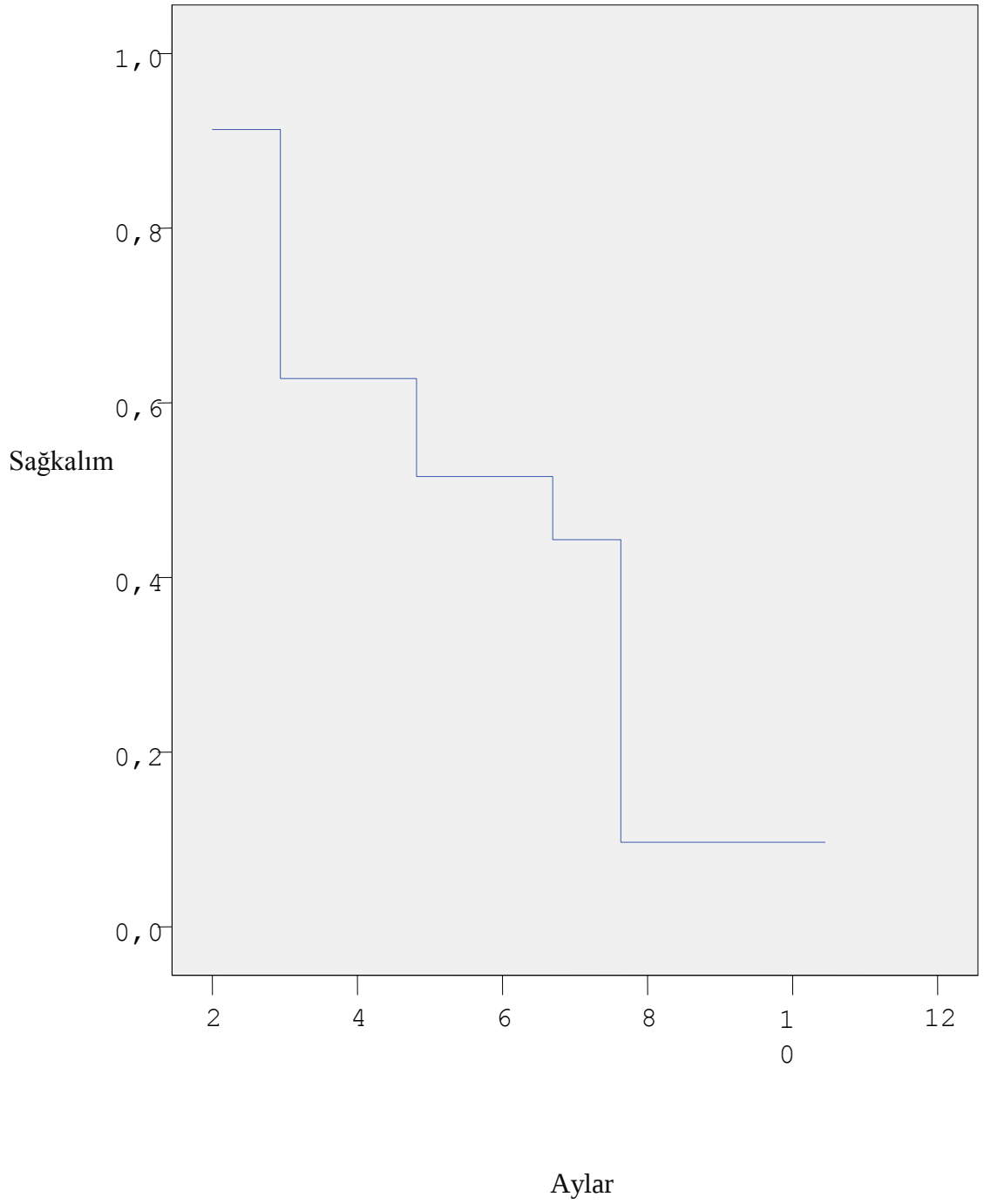
		n (%)
Yaş, medyan (min-max)	60 (36-79)	
Cinsiyet		
Erkek	18	78,3
Kadın	5	21,7
ECOG		
0	7	30,4
1	16	69,6
2	0	-
Metastaz Yerleri		
KC	7	30,4
İntraabominal kitle	1	4,3
Lenf nodu	3	13
Multiorgan	7	30,4
KC+Kemik	2	8,7
KC+abdominal LAP	1	4,3
Lenf nodu+periton	2	8,7
Primer Tedavi		
Cerrahi	7	30,4
Kemoradyoterapi	5	21,7
Palyatif Kemoterapi	11	47,8
Oxaliplatin-bazlı kemoterapi rejimleri		
FOLFOX	1	4,3
XELOX	21	91,3
Oxaliplatin	1	4,3

4.1. Etkinlik Sonuçları

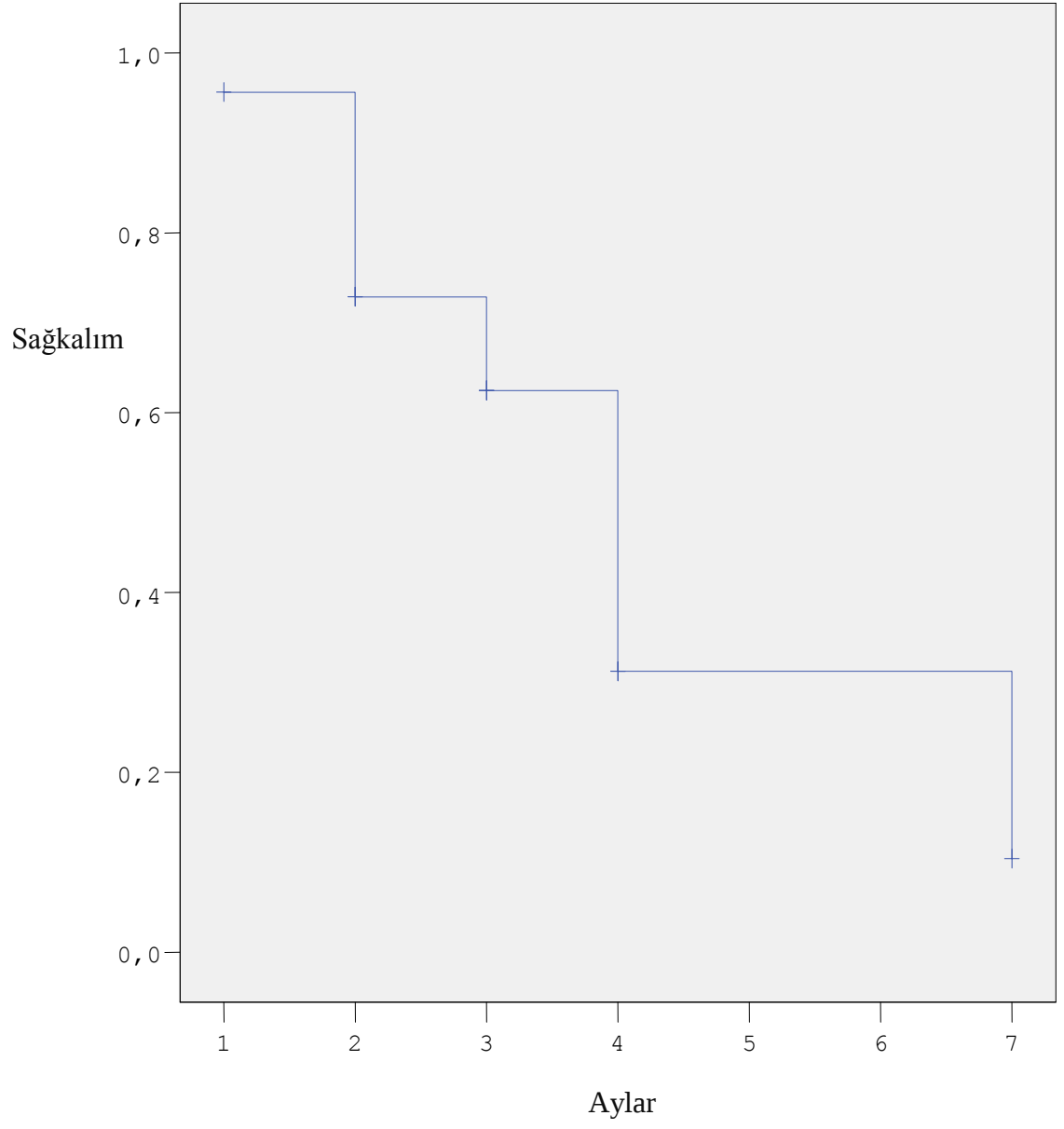
Yapılan tümör değerlendirmesinde 23 hastadan 2'sinde (%8,7) kısmi yanıt ve 8'inde (%34,8) stabil hastalık vardı. İlerlemesiz sağ kalım 4 ay (%95 CI: 3,2-4,7 ay) idi. Medyan genel sağ kalım 7 ay (%95 CI: 2-11,9 ay) idi.(tablo 4- şekil:1 ve şekil:2)

Tablo 4: Oxaliplatin Temelli Rejimlerde Etkinlik Verileri

Sonlanım Noktaları	(n=23)
Median overall survival (months)	7
Median progression-free survival (months)	4
	n (%)
Komple Yanıt (CR)	-
Parsiyel Yanıt(PR)	2(8,7)
Stabil Hastalık(SD)	8(34,8)
Progresyon (PD)	13(56,5)



Şekil 1: Genel Sağkalım



Şekil 2: Progresyonsuz Sağkalım

4.2. Toksisite Sonuçları

Toplamda yan etkiler orta düzeyde ve tedavi edilebilir yan etkilerdi. (Tablo 5) 2.dereceyi aşan nötropeni veya anemi gözlenmedi. Bir hastada 3.derece trombositopeni gözlemlendi. Hematolojik olmayan yan etkilerin hepsi 3.dereceden daha düşüktü.

Tablo 5:Toksisite

	Herhangibir/ Grade n (%)	Grade 3-4 n (%)
Nötropeni	8(34,8)	-
Anemi	10(43,5)	-
Trombositopeni	11(47,8)	1(4,3)
Bulantı	13(56,5)	-
Kusma	12(52,2)	-
Diyare	6(26,1)	-
Halsizlik	1(4,3)	-
Nöropati	1(4,3)	-
Transaminaz artışı	4(17,3)	-

5.TARTIŞMA

Pankreas kanserinin kemoterapiye dirençli olduğu, hızlı ilerleme gösterdiği ve kötü prognoza sahip olduğu iyi bilinmektedir. Gemsitabin tedavisinin başarısız olduğu hastalarda en iyi destekleyici bakımla medyan sağ kalım yaklaşık 2 aydır. (8,88) Daha öncesinde gemsitabinle tedavi edilen hastaların yaklaşık yarısı daha başka tedavilere adaydır. Bu durum onkologların daha önce gemsitabin tedavisi almış hastalarda acilen başka kemoteröpatik seçeneklere gereksinim duydukları anlamına gelmektedir.

Gemsitabin+oksaliplatin (GEMOX), oksaliplatin+kapesitabin (XELOX), kapesitabin+ erlotinib, dosetaksel+gefitinib ve FOLFOX gemsitabine dirençli pankreas kanserli hastalarda test edilmiş ve %19-53 hastalık kontrol oranları ve 2,9-6,7 aylık medyan OS sergilemiştir . (67,68,69,70,72,73)

Bizim çalışmamızda ilk sıra gemsitabin bazlı tedavi alan ve hastalığın ilerlediği pankreas kanserli hastaların 21'i oksaliplatin+kapesitabin kombinasyonunu 1'i oksaliplatin ve 1'ide folfox almıştı.

4 aylık medyan PFS ve 7 aylık OS gibi kaydedilen sonuçlar ve orta düzeyde ve kolaylıkla tedavi edilebilen toksisite değerlendirildiğinde çalışmamızın sonuçları bu tedavilerin daha önce gemsitabin kullanmış pankreas adenokarsinomlu hastalarda fayda sağlayacağını göstermektedir. Çalışma popülasyonunda elde edilen genel sağkalım oranı ikinci sıra tedavi için makul faydalar bildiren diğer çalışmalardaki oranlara uygundur. Yaşam beklentisi bu kadar kısa olan hastalarda eğer yaşam kalitesinde yıkıcı etkisi olmuyorsa tüm iyileştirme çabaları geçerli kabul edilmektedir.

İlerlemiş pankreas kanseri bulunan ve ikinci sıra tedaviden fayda görme olasılığı yüksek hastaların seçilmesine yardımcı olabilecek klinik faktörler; iyi performans durumu, ilk sıra tedaviye verilen yanıt ve özellikle pankreatektomi sonrası uzun süreli hastalıksız dönemden sonra nüks gelişmesinden (daha iyi bir tümör biyolojisi düşündürür) oluşur.

Bir dizi çalışma, daha önce gembisitabinle tedavi edilmiş pankreas kanserli hastalarda oksaliplatin bazlı kurtarma tedavisinin rolünü araştırmıştır.

Büyük kısmında (%75) lokal olarak ilerlemiş pankreas kanseri bulunan 30 hastada yapılan bir faz 2 çalışmada haftalık oksaliplatin, lökovorin ve bolus 5FU'den oluşan ikinci sıra tedavi ile %23,3 kısmi yanıt, %30 stabil hastalık ve 25 haftalık medyan genel sağ kalımın yanı sıra %27 oranında nötropenik ateş gözlenmiştir. (67)

Her 3 haftada bir ikinci sıra tedavi olarak oksaliplatin ve 5 FU infüzyonu kombinasyonu ile tedavi edilen 18 hastadan oluşan bir faz 2 çalışmasında hastalık stabilizasyon oranı %17 ve medyan sağ kalım 1,9 ay olmuştur. (78) Kurtarma tedavisi olarak FOLFOX IV ile tedavi edilen 42 hasta ile yapılan çok merkezli bir araştırmada %14 kısmi yanıt, 4 ay medyan PFS ve 6,7 ay medyan OS (79) elde edilmiştir. Gembisitabine, dirençli pankreas kanserlerinde iki ve üç haftalık oksaliplatininin sırası ile raltitrexed (80) ve gembisitabin (81) ile kombine edildiği iki başka çalışmada sırası ile %24 ve %22,6 yanıt oranı ile birlikte 5,2 ve 6 aylık medyan sağ kalım elde edilmiştir. Gembisitabinin başarısız olmasından sonra pemetrexed ile yapılan bir faz 2 çalışmasında 3 aylık sağ kalım oranının, klinik açıdan yanıt oranından daha önemli olduğu değerlendirilerek birincil sonlanım

noktası olarak seçilmiştir ve %3,8'lik yanıt oranına karşın %75'lik 3 aylık sağ kalım oranı ve 20 haftalık medyan sağ kalımdan oluşan sonuçlar ikinci sıra tedavi olarak oksiplatin bazlı kombinasyon rejimleri ile karşılaştırılabilir düzeydedir.

Önceki tedaviye yanıtız veya dirençli hastalar ile yapılan randomize bir çalışmada, klinisyenin en iyi bakım seçimi (BC) ile tedavi edilenlere karşılık rubitecan ile bildirilen medyan sağ kalım süresi BC ile tedavi edilen 211 hastadan BC ile tedavi edilenlerden raltitrexede geçen hastalar lehine anlamlı bir sağ kalım avantajı ortaya koymuştur. (82)

Bir başka randomize çalışmada tek başına raltitrexede karşılık irinotekan+raltitrexed kombinasyonu daha önce gemitabin ile tedavi edilmiş pankreas kanserlerinde etkin bir kurtarma rejimi olarak görünmektedir.

İleri pankreas kanserlerinde ilk sıra tedavi olarak oksaliplatin ile yüksek doz 5FU'in gemitabin ile kombinasyonunu araştıran çok merkezli bir faz 2 çalışmasında kardiyovasküler olaylar açısından yüksek oranlar pahasına tek ajan olarak gemitabin kullanılmasından daha iyi ama iki ajan kullanılan rejimlerden daha iyi olmayan 7,5 aylık OS ve 5,7 aylı PFS elde edilmiştir. (83)

Yakın zamanda bir faz 3 çalışmasında (CONKO 003) bir başka oksaliplatin bazlı rejim olan 5FU/FA+oksaliplatinin (OFF) bir faz 3 çalışmasında 5FU/FA (FF) rejimine kıyasla anlamlı oranda daha iyi sağ kalım gösterdiği gözlenmiştir. (84) Daha öncesinde gemitabinle tedavi edilmiş ileri pankreas kanserli 160 hasta içeren bu randomize çalışmada, FF ile tedavi edilen hastalardaki 9 haftalık PFS ve 13 haftalık medyan OS'ye kıyasla OFF alan hastalarda 13 haftalık PFS ($p=0,012$) ve 26 haftalık medyan OS ($p=0,014$) elde

edilmiştir. Bununla birlikte, gemesitabine dirençli ilerlemiş pankreas kanserinde optimal ikinci sıra tedavi konusunda bir fikir birliği yoktur. (9,10) Hem FOLFIRI hem de FOLFOX rejimlerinin ilk ve ikinci sıra tedaviler olarak ılımlı bir etkinliğe sahip oldukları gösterilmiştir. (69,72,85) Her iki rejimin de gemesitabin bazlı protokoller ile anlamlı çapraz direnç sergilemediği düşünülmektedir. (85) Daha önce gemesitabin ile tedavi görmüş ileri evre pankreas kanserli hastalarda oksaliplatin+kapesitabin (XELOX) kombinasyonunun etkinliğini incelemek için yapılan bir faz 2 çalışmasında da ilerlemesiz sağ kalım 9,9 hafta (%95 I: 9,6-14,5 hafta) ve medyan genel sağ kalım 23 hafta (%95 CI: 17,0-31,0 hafta) idi. (69)

Bizim çalışmamızda da ilerlemesiz sağ kalım 4 ay (%95 CI: 3,2-4,7 ay) ve medyan genel sağ kalım 7 ay (%95 CI: 2-11,9 ay) idi. Çalışmamızın sonuçları daha önceki çalışmalara benzer gözükmektedir. Çalışmamızda daha iyi görülen PFS ve OS sonuçları hastaların tedavi öncesi ECOG, yaş durumlarının daha iyi olması ve bunlara bağlı olarak verilebilen kümülatif ilaç dozlarıyla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda oksaliplatin rejiminin de daha önce gemesitabin bazlı tedavi görmüş ileri pankreas kanserli hastalarda olumlu etkinlik ve toksisite profillerine sahip olduğu gösterilmiştir. Oksaliplatinli rejimle ilişkili toksisiteler beklenen ve genellikle tedavi edilebilir düzeylerdeydi. Oksaliplatin+kapesitabin (XELOX) kombinasyonu ile yapılan 41 hastanın 39'unun değerlendirildiği faz 2 çalışmasında hastaların 1(%2,6) inde el ayak sendromu, 1(%2,6) inde kusma ve 2(%5) sinde diare 3.derece olarak görülmüştü. (69) mFOLFOX ve mFOLFIRI.3'ün karşılaştırılarak yapıldığı bir çalışmada da her iki rejimle ilişkili toksisiteler genellikle tedavi edilebilir düzeylerde saptanmıştı. 3 veya daha yüksek dereceden

toksisitesi olan hastalar her bir tedavi klonunun %38'ini oluştuyordu. Her iki rejimde sık görülen toksisiteler anemi, nötropeni, bulantı, kusma ve mukozitten oluşuyordu. Her iki rejimin bilinen toksisitelerine uygun şekilde, diyare mFOLFIRI.3 kolunda daha sık gelişirken nöropati mFOLFOX kolundaki hastalarda daha sık görülmüştür . mFOLFOX ile tedavi edilen hastaların yaklaşık yarısında periferik nöropati yaşanmıştır ve bunların büyük kısmı 1.derecedendir. (85)

Çalışmamızda 3. dereceden toksisite trombositopeniydi. Sık görülen toksisiteler; anemi, nötropeni, bulantı, kusma ve diyareden oluşuyordu. Hastaların sadece birisinde 1.dereceden periferik nöropati yaşandı. Bizim çalışmamızda görülen 1.ve 2.derece toksisite etkileri diğer çalışmalarda görülenlerle benzerdir.Ancak bazı yan etkilerin görülme sıklığı,tam olarak görülme derecesi ve duyuşal nöropati gibi görülebilecek bazı yan etkiler kaydedilmemiş olabileceğinden görülme sıklığının daha düşük olabileceğı düşünölmektedir.

23 hastadan 8'inde (%34,8) stabil hastalık vardı. Ama ilerlemiş pankreas kanseri, ilk sıra gemitabin tedavisine %5,4'lük kısmi yanıtına karşın kemoterapiye yanıtı kötü olan bir hastalıktır. (86) Pankreas kanserinin tedavisi ile ilişkili bir çok soru yanıt beklemektedir. Her bir hastada en uygun tedavinin seçilmesi için prognostik ve prediktif faktörlerin ve çok kötü prognoza sahip alt grubun potansiyel özelliklerinin belirlenmesi gereklidir. Biyolojik terapilerin ortaya çıkışı bu faktörlerin temel alınarak ileriye dönük hasta seçimi yapılmasını gerektirecektir. (87) Bu çalışmada tedavi edilebilir toksisite ile birlikte hastalar

oksaliptatin bazlı kemoterapi rejimine iyi bir tolerans sergilemiştir. Bu durum daha önce gemitabin ile tedavi edilmiş olan ilerlemiş veya metastatik pankreas adenokarsinomu olan hastalarda yeni tedavi yaklaşımları bulununcaya kadar ikinci sıra bir tedavi olarak önerilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

4 aylık medyan PFS ve 7 aylık OS gibi kaydedilen sonuçlar ve orta düzeyde ve kolaylıkla tedavi edilebilen toksisite değerlendirildiğinde bizim çalışmamızın sonuçlarının bu tedavinin daha önce gemitabin bazlı tedavi almış pankreas adenokarsinomlu hastalarda fayda sağlayacağı görüşünü desteklemektedir. Çalışmamızın sonuçlarında belirtilen genel sağ kalım oranı ikinci sıra tedavi için kabul edilebilir faydalar bildiren diğer çalışmalardaki oranlara benzerdir.

Daha önce gemitabinle tedavi görmüş ileri pankreas kanserli hastalarda oksaliptin temelli tedavi rejiminin olumlu etkinlik ve toksisite profillerine sahip olduğu gösterilmiştir.

7.ÖZET

Pankreas kanserinde oksaliplatin temelli tedavi rejimlerinin değerlendirilmesi

**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi,
Ankara, Mayıs 2012**

Pankreas kanserinde cerrahi rezeksiyon ile kür sağlanabilmesine rağmen hızlı ilerleyen ve geç bulgu veren bir hastalık olması nedeniyle rezektabilite oranları düşüktür.

Hastalar sıklıkla lokal ileri veya metastatik hastalık evresinde başvurduklarından prognoz kötüdür.

Günümüzde standart adjuvan tedavide gemsitabin bazlı rejimler tek başına veya radyoterapi ile birlikte uygulanmaktadır.

Pankreas kanserinin kemoterapiye dirençli olması ve hızlı ilerlemesi nedeniyle başlangıçta gembisitabine direnç gösteren veya gembisitabin bazlı tedaviye ilk yanıtta sonra dirençli hale gelen hastalarda yapılan bazı çalışmalar vardır. Gembisitabin bazlı tedaviye dirençli hastalarda oksaliplatin içeren rejimler alternatif tedavi olarak uygulanmaktadır.

Çalışmamızda lokal ileri veya metastatik pankreas adenokarsinomu tanısı olan gembisitabin bazlı tedavi sonrası progres gösteren 23 hastanın ikinci sıra tedavisinde kullanılan oksaliplatinin etkinliği ve güvenirliliği incelendi.

Çalışmamızın etkinlik ve toksisiteleri daha önceki çalışmalarla benzerdi. Sıklıkla grade 1 ve 2 nötropeni, bulantı, kusma ve diyare görülürken 1 hastada grade 1 periferik nöropati yine 1 hastada grade 3 trombositopeni tespit edildi.

Ancak bazı yan etkilerin görülme sıklığı ve tam olarak derecesiyle beraber; duyuşal nöropati gibi görülebilecek bazı yan etkiler kaydedilmemiş olabildiğinden daha düşük gözükmeğtedir. Oksaliplatinli rejimle ilişkili toksisiteler beklenebilecek ve genellikle tedavi edilebilir düzeylerdeydi.

Gemsitabin bazlı tedavi sonrası progrese olan pankreas adenokarsinomlu hastalarda 4 aylık medyan PFS ve 7 aylık OS ile oksaliplatin bazlı tedavilerin fayda sağlayacağı görülmekte.

Tedavi edilebilir toksisite ile birlikte hastalar oksaliplatin bazlı kemoterapi rejimine iyi bir tolerans sergilemiştir; bu durum daha önce gemsitabin ile tedavi edilmiş olan ilerlemiş veya metastatik pankreas adenokarsinomu olan hastalarda yeni tedavi yaklaşımları bulununcaya kadar ikinci sıra bir tedavi olarak kabul edilebilir.

Anahtar kelimeler: Pankreas kanseri, oksaliplatin etkinlik-toksisite

8. SUMMARY

Evaluation of oxaliplatin-based regimens in the treatment of pancreatic cancer Internal Medicine, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, May 2012

Although cure can be achieved by surgical resection, the resectability rate is low in pancreatic cancer since it progresses rapidly and is diagnosed in advanced stages. The prognosis is poor because the patients are referred in locally advanced or metastatic stages.

Today in standart adjuvant treatment, gemcitabine-based regimens are applied alone or concurrent with radiotherapy.

Since pancreatic cancer is resistant to chemotherapy and progresses rapidly, there are some studies in patients who became resistant to initial gemcitabine-based chemotherapy. The regimens including oxaliplatin are used as an alternative therapy in patients resistant to gemcitabine-based treatment.

In our study, the efficiacy and safety of oxaliplatin were evaluated in 23 patients wtih locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma who had progressed after gemcitabine-based therapy. The safety and toxicity profile of our study was similar o the previous ones. Grade 1 and 2 neutropenia, nausea, vomiting and diarrhea were generally observed and there were grade 1 neuropathy and grade 3 thrombocytopenia in one patient. However the incidence of some side effects seemed to be lower than it was like sensorial neuropathy due to inadequate records in patients' files. The toxicity associated with oxaliplatin was as expected and at a level which could be treated.

In patients with pancreatic adenocarcinoma, the median PFS was 4 months and OS was 7 months with oxaliplatin-based regimens.

The patients showed good tolerance to oxaliplatin-based chemotherapy with treatable toxicity; so that it can be accepted as a second-line treatment in

patients with pancreatic adenocarcinoma and progressed after first-line gemcitabine-based therapy until new treatment approaches are found.

Key words: Pancreatic cancer, oxaliplatin efficacy-toxicity

ETİK KURULU ONAYI



GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU DEĞERLENDİRME FORMU

DEĞERLENDİRME KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
TELEFON	0312 202 69 58
FAKS	0312 202 46 73
E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Pankreas Kanseriinde oksaliptatin temelli tedavi rejimlerinin değerlendirilmesi”		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Aytuğ ÜNER		
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ ☒	AKADEMİK AMAÇLI ☐	
		DİĞER ☐	(Uzmanlık Tezi)	
	İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA	☒	☐ İLAÇ DIŞI GİRİŞİMSSEL ☒ İLAÇ DIŞI GİRİŞİMSSEL OLMAYAN 3.Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar ve arşiv taramaları	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon No	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİL. GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒			
	SİGORTA	☐			

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 332	Toplantı tarihi:16.11.2011
	Üniversitemiz Tıp Fakültesinde Prof.Dr.Aytuğ Üner'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıdaki künyede kayıtlı başvuru bilgileri verilen, Uzmanlık Tezi olan retrospektif klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına G.Ü.T.F. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesinin son versiyonu, İyi Klinik Uygulamaları (Uluslararası ICH-GCP) kılavuzu ve bununla ilgili 2001/20/EC ve 2005/28/EC sayılı Avrupa Birliği direktifleri, Biyoloji ve Tıbbın uygulanması bakımından İnsan Hakları ve İnsan haysiyetinin korunması sözleşmesi ve İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin onaylanmasının uygun bulunduğuna dair kanun (9.12.2003 tarihli 25311 sayılı Resmi Gazete), 2547 sayılı Yükseköğretim Kanunu (06.11.1981 tarihli 17506 sayılı Resmi Gazete), Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
	ETİK KURUL BAŞKANI ÜNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr.Canan ULUOĞLU					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof.Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Arzu BAKIRTAŞ BAŞKAN YRD.	Çocuk Sağ. ve Hast. Çocuk Allerji	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

Prof.Dr.Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji	G.Ü.T.F Fizyoloji A.D.	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>Gu</i>
Prof.Dr.Fusun BOZKIRLI ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	G.Ü.T.F Anest.ve Rea. A.D	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>Fusun</i>
Prof.Dr.Emin TÜRKÖZ ÜYE	Restoratif Diş Tedavisi ve Endodonti	G.Ü.D.F Restoratif Diş Ted. ve Endodonti A.D	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>Emin</i>
Prof.Dr.Seyhan ERSAN ÜYE	Farmasötik Kimya	G.Ü.E.F (Ecz.Mes.Bil.) Farmasötik Kimya A.D.	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>Seyhan</i>
Prof.Dr.Sefer AYCAN ÜYE	Halk Sağlığı	G.Ü.T.F Halk Sağlığı A.D	E	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya	G.Ü.T.F Tıbbi Biyokimya A.D	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>Mustafa</i>
Prof.Dr.Öznur L.BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji	G.Ü.T.F Radyoloji A.D	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>Öznur</i>
Prof.Dr.Galip GÜZ ÜYE	İç Hastalıkları Erişkin Nefroloji	G.Ü.T.F İç Hastalıkları A.D.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>Galip</i>
Prof.Dr.Aylar POYRAZ ÜYE	Tıbbi Patoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Patoloji A.D	K	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Metin YILMAZ ÜYE	Kulak-Burun-Boğaz Hast.	Kulak-Burun-Boğaz Hast. A.D	E	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Etiği ve Tıp Tarihi	G.Ü.T.F Tıp Etiği ve Tıp Tarihi A.D	K	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Birol DEMİREL ÜYE	Adli Tıp	G.Ü.T.F Adli Tıp A.D.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>Birol</i>
Huk.Müş.Adem GELİR ÜYE	Hukuk Müşavirliği	Rektörlük Hukuk Müşavirliği	E	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Emine ŞEKER ÜYE	Sivil Temsilci	Sivil Temsilci	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>Emine</i>

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ

Adı : Kerem

Soyadı : Deryal

Doğum Tarihi ve Yeri : 15.09.1983/ VAN

Eğitimi : İlk öğretim ve lise Van ,Üniversite Selçuk Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi

Yabancı Dili : İngilizce

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74.
2. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review 1975–2004; based on November 2006 SEER data submission. World Wide Web URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2007.
3. Bilimoria K, Bentrem D, Ko C, Ritchey J, Stewart A, Winchester D, Talamonti M (2007) Validation of the 6th edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System: report from the National Cancer Database. *Cancer* 110: 738–744
4. Sener SF, Fremgen A, Menck HR, Winchester DP (1999) Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985–1995, using the National Cancer Database. *J Am Coll Surg* 189: 1–7
5. Cullinan S, Moertel CG, Wieand HS, et al. A phase III trial on the therapy of advanced pancreatic carcinoma. Evaluations of the Mallinson regimen and combined 5-fluorouracil, doxorubicin and cisplatin. *Cancer* 1990;65:2207.
6. Casper ES, Green MR, Kelsen DP, et al. Phase II trial of gemcitabine (2,2'-difluorodeoxycytidine) in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Invest New Drugs* 1994;12(1):29.
7. Carmichael J, Fink U, Russell RC, et al. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1996;73(1):101.

8. Nakachi K, Furuse J, Ishii H, Suzuki E, Yoshino M (2007) Prognostic factors in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 37: 114–120
9. Boeck S, Heinemann V (2008) Second-line therapy in gemcitabinepretreated patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 26: 1178– 1179
10. Kang S, Saif M (2008) Optimal second line treatment options for gemcitabine refractory advanced pancreatic cancer patients. Can we establish standard of care with available data? *JOP* 9: 83–90
11. Miwa M, Ura M, Nishida M, et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer*. 1998;34:1274-1281
12. Cunningham D, Chau I, Stocken DD (2005) Phase III randomized comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 3:3 (abstr)
13. Moore M, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht J, Gallinger S, Au H, Murawa P, Walde D, Wolff R, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W (2007) Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 25: 1960–1966

14. Faivre S, Raymond E, Woynarowski JM, et al. Supraadditive effect of 20,20-difluorodeoxycytidine (gemcitabine) in combination with oxaliplatin in human cancer cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1999;44:117-123.
15. Diaz-Rubio E, Evans TR, Tabernero J, et al. Capecitabine (Xeloda) in combination with oxaliplatin: a phase I, doseescalation study in patients with advanced or metastatic solid tumors. *Ann Oncol.* 2002;13:558-565.
16. Kornmann M, Kakler H, Butzer U, et al. Oxaliplatin exerts potent in vitro cytotoxicity in colorectal and pancreatic cancer cell lines and liver metastases. *Anticancer Res.* 2000; 20:3259-3264.
17. Poplin E, Levy DE, Berlin J, et al. Phase III trial of gemcitabine (30-minute infusion) versus gemcitabine (fixed-doserate infusion [FDR]) versus gemcitabine 1 oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced pancreatic cancer (E6201). ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol.* 2006;24(18S pt 1):LBA4004.
18. Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol.* 2005;23:3509-3516
19. Jemal A, Siegel 1. R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
20. Ozkan H, Ozturk H. Pankreas kanserinde epidemiyoloji ve risk faktorleri. *MNKKlinik Bilimler&Doktor* 2000;6(1):39-43.

21. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225.
22. Association AG. American Gastroenterological Association medical position statement: Epidemiology, diagnosis and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1999;117(6):1463-1484
23. DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 1999;117(6):1464-84).
24. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* 2006;20(2):197.
25. Raderer M, Wrba F, Kornek G, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and pancreatic cancer. *Oncology* 1998;55(1):16.
26. Stolzenberg-Solomon RZ, Blaser MJ, Limburg PJ, et al. *Helicobacter pylori* seropositivity as a risk factor for pancreatic cancer. *J Nat Cancer Inst* 2001;93:927.
27. Risch HA, Yu H, Lu L, Kidd MS. ABO blood group, *Helicobacter pylori* seropositivity, and risk of pancreatic cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(7):502.
28. Karayalcın K. Pankreas kanseri. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi* 2001;6(2):41-45.
29. Gupta S, Vittinghoff E, Bertenthal D, et al. New-onset diabetes and pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(11):1366.

30. Wang F, Gupta S, Holly EA. Diabetes mellitus and pancreatic cancer in a population-based case-control study in the San Francisco Bay Area, California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(8):1458.
31. Valerio A, Basso D, Brigato L, et al. Glucose metabolic alterations in isolated and perfused rat hepatocytes induced by pancreatic cancer conditioned medium: a low molecular weight factor possibly involved. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257(2):622.
32. Tersmette AC, Petersen GM, Offerhaus GJA, et al. Increased risk of incident pancreatic cancer among first-degree relatives of patients with familial pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:738
33. Braunwald K, Hauser F, Jameson L. Harison's principles of internal medicine. USA, Mc Graw Hill, 2004, p:537-539.
34. Ozkan H. Pankreas Kanserinde son goruřler. *Klinik Bilimler & Doktor* 1999; 5(5):598 606
35. Casciato DA. Manual of clinical oncology. USA, Lippincott Williams&Wilkins, 2004, p:213-219.
36. Hruban RH, Petersen GM, Ha PK, Kern SE. Genetics of pancreatic cancer. From genes to families. *Surg Oncol Clin North Am* 1998;7(1):1.
37. Hruban RH, Goggins M, Parsons J, Kern SE. Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6:2969.
38. Steer ML. Clinical manifestations, diagnosis, and surgical staging of exocrine pancreatic cancer. Up To Date 2009; version 17.2

39. Kalser MH, Barkin J, MacIntyre JM. Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical presentation. *Cancer* 1985; 56:397-39
40. Ozkan H, Yamaguchi T, Saisho H, Ohto M. Kucuk pankreas kanseri erken pankreas kanseri mi?. *MN Doktor* 1995;3(3):209-212
41. Khorana AA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease. *Lancet Oncol* 2004;5:655
42. Steer ML. Clinical manifestations, diagnosis, and surgical staging of exocrine pancreatic cancer. Up To Date 2009; version 17.2
43. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for perampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 2002;236:355.
44. Saruc M, Pour PM. Diabetes and its relationship to pancreatic carcinoma. *Pancreas* 2003;26(4):381
45. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, et al. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA* 2000;283:2552
46. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, et al. Minute carcinoma of the pancreas measuring 1 cm or less in diameter-collective review of Japanese case reports. *Hepatogastroenterology* 1999;46(25):8.
47. Wang W, Chen S, Brune KA, et al. PancPRO: risk assessment for individuals with a family history of pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1417.

48. Shaib YH, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of pancreatic cancer in the United States: changes below the surface. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:87.
49. Lim JE, Chien MW, Erle CC. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg* 2003;237:74
50. Lamerz R. Role of tumour markers, cytogenetics. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 4:145
51. Kim HJ, Kim MH, Myung SJ, et al. A new strategy for the application of CA 19-9 in the differentiation of pancreatobiliary cancer: Analysis using a receiver operating characteristic curve. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1941.
52. Tumour markers in gastrointestinal cancers-EGTM recommendations. European Group on Tumour Markers. *Anticancer Res* 1999;19:2811
53. Cwik G, Wallner G, Skoczylas T, et al. Cancer antigens 19-9 and 125 in the differential diagnosis of pancreatic mass lesions. *Arch Surg* 2006; 141:968
54. Goggins M. Molecular markers of early pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4524
55. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5313
56. Goggins M, Koopmann J, Yang D et al. National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) guidelines for the use of tumor markers in pancreatic ductal adenocarcinoma 2007, USA

57. Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J Clin Oncol* 2008;26:3503-10.
58. Raut CP, Tseng JF, Sun CC, et al. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 2007;246:52-60.
59. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periaampullary adenocarcinoma: comparison of morbidity and mortality and short-term outcome. *Ann Surg* 1999;229(5):613.
60. Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery* 2005;138(4):618.
61. Huguet F, Andre T, Hammel P, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2007;25:326-31.

62. Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, et al. Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. *Br J Cancer* 2007;96:1183-90.
63. Loehrer PJ, Powell ME, Cardenes HR, et al. A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer: E4201. *J Clin Oncol* 2008; 26:Suppl:4506. abstract.
64. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, 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 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 2008;19:1592-9.
65. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, 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*. 2001;15:2403-2413.
66. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Fahlke J, Zuelke C, Burkart C, Gutberlet K, Kettner E, Schmalenberg H, Weigang-Koehler K, Bechstein W-O, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Roll L, Doerken B, Riess H (2007) Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 297: 267– 277

67. Tsavaris N, Kosmas C, Skopelitis H, Gouveris P, Kopterides P, Loukeris D, Sigala F, Zorbala-Sypsa A, Felekouras E, Papalambros E (2005) Secondline treatment with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil in gemcitabine-pretreated advanced pancreatic cancer: a phase II study. *Invest New Drugs* 23: 369–375
68. Kulke M, Blaszkowsky L, Ryan D, Clark J, Meyerhardt J, Zhu A, Enzinger P, Kwak E, Muzikansky A, Lawrence C, Fuchs C (2007) Capecitabine plus erlotinib in gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 25: 4787–4792
69. Xiong H, Varadhachary G, Blais J, Hess K, Abbruzzese J, Wolff R (2008) Phase 2 trial of oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) as secondline therapy for patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer* 113: 2046– 2052
70. Novarino A, Satolli M, Chiappino I, Giacobino A, Bellone G, Rahimi F, Milanesi E, Bertetto O, Ciuffreda L (2009) Oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin as second-line treatment for advanced pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 32: 44–48
71. Kozuch P, Grossbard ML, Barzdins A, Araneo M, Robin A, Frager D, Homel P, Marino J, DeGregorio P, Bruckner HW (2001) Irinotecan Combined with Gemcitabine, 5-Fluorouracil, Leucovorin, and Cisplatin (G-FLIP) is an effective and noncrossresistant treatment for chemotherapy refractory metastatic pancreatic cancer. *Oncologist* 6: 488–495

72. Demols A, Peeters M, Polus M, Marechal R, Gay F, Monsaert E, Hendlisz A, Van LJ (2006) Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic adenocarcinoma: a phase II study. *Br J Cancer* 94: 481– 485
73. Brell J, Matin K, Evans T, Volkin R, Kiefer G, Schlesselman J, Dranko S, Rath L, Schmotzer A, Lenzner D, Ramanathan R (2009) Phase II study of docetaxel and gefitinib as second-line therapy in gemcitabine pretreated patients with advanced pancreatic cancer. *Oncology* 76: 270–27474. Berger AC, Garcia M Jr, Hoffman JP, et al. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol* 2008;26:5918-22.
75. Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, Muzikansky A, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:2897-902.
76. Hernandez JM, Cowgill SM, Al-Saadi S, et al. CA 19-9 velocity predicts diseasefree survival and overall survival after pancreatectomy of curative intent. *J Gastrointest Surg* 2009;13:349-53.
77. Slidell MB, Chang DC, Cameron JL, et al. Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population-based analysis. *Ann Surg Oncol* 2008;15:165-74.

78. Mitry E, Ducreux M, Ould-Kaci M, et al. Oxaliplatin combined with 5-FU in second line treatment of advanced pancreatic adenocarcinoma. Results of a phase II trial. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006;30:357–363.
79. Gebbia V, Maiello E, Giuliani F, et al. Second-line chemotherapy in advanced pancreatic carcinoma: a multicenter survey of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale on the activity and safety of the FOLFOX IV regimen in clinical practice. *Ann Oncol*. 2007;18:vi124 –vi127
80. Reni M, Pasetto L, Aprile G, et al. Raltitrexed-eloxatin salvage chemotherapy in gemcitabine-resistant metastatic pancreatic cancer. *Br J Oncol*. 2006;94:785–791.
81. Demois A, Peters M, Polus M, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic carcinoma: a phase II study. *Br J Cancer*. 2006;94:481– 488.
82. Jacobs AD, Burris HA, Rivkin S, et al. A randomized phase III study of rubitecan (ORA) vs. best choice (BC) in 409 patients with refractory pancreatic cancer report from a North-American multi-center study. *J Clin Oncol*. 2004;22; abstract 4013.
83. Wagner AD, Buechner-Steudel P, Wein A, et al. Gemcitabine, oxaliplatin and weekly high-dose 5-FU as 24-h infusion in chemo-naïve patients with advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: a multicenter phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Ann Oncol*. 2007;18:82– 87.

84. Pelzer U, Kubica K, Stieler J, Schwaner I, Heil G, Gößner M, Mölle M, Hilbig A, Dörken B, Riess H, Oettle H (2008) A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study. *J Clin Oncol* 26: 215s (abstr 4508)
85. Yoo C, Hwang JY, Kim JE, Kim TW, Lee JS, Park DH, Lee SS, Seo DW, Lee SK, Kim MH, Han DJ, Kim SC, Lee JL. A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2009 Nov 17;101(10):1658-63. Epub 2009 Oct 13
86. Burris HA III, Moore MJ, Andersen J, 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;15:2403–2413.
87. Hochster HS, Haller DG, de Gramont A, et al. Consensus report of the International Society of Gastrointestinal Oncology on therapeutic progress in advanced pancreatic cancer. *Cancer*. 2006;107:676–685.
88. Oettle H, Pelzer U, Stieler J, et al. Oxaliplatin/folinic acid/ 5-fluorouracil [24h] (OFF) plus best supportive care versus best supportive care alone (BSC) in second-line therapy of gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer (CONKO 003). *J Clin Oncol*. 2005;23(16S). Abstract 4031.