

Dr. Pintér Tamás, Dr. Sipőcz István
 Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Onkoradiológiai Osztály
 Győr

Pancreas tumorok onkológiai kezelése

A hasnyálmirigyrák kezelésében továbbra is a sebészet a vezető szerep, az irresecabilis betegek inkurábilisak, az operált betegek jelentős részében a daganat recidivál, így az 5 éves túlélés aránya még resecabilis esetekben is alacsony. Mivel a gemcitabinon kívül jelenleg sincs egyértelműen eredményesen használható gyógyszer a betegség kezelésében, számos klinikai vizsgálat zajlik különböző citotoxikus szerekkel, kombinációkkal, valamint új, célzott daganatellenes készítményekkel, biológiai szerekkel.

A radioterápia eszközparkjának bővülésével, új sugárterápiás módszerek (3 dimenziós, konformális sugárkezelés, IMRT – intenzitás-modulált sugárterápia) bevezetésével, a kombinált eljárások, a multidiscplináris megközelítés segítségével javultak lehetőségeink a lokálisan előrehaladott betegség kezelésében.

A 2006-ban publikálásra került klinikai vizsgálatok jelentős része palliatív kemoterápiával, tehát a metasztatikus és a lokálisan előrehaladott betegség ellátásának lehetőségeivel foglalkozott. Számos közlemény látott napvilágot az utóbbi betegcsoport radiokemoterápiás kezeléséről is.

Egy adjuváns vizsgálat zárult le 2006-ban, amely kombinálta a radiokemoterápiát az adjuváns kemoterápiával. Érdekes áttekintések láttak napvilágot az utóbbi idők kemoterápiás és új, célzott terápiás vizsgálatairól, bár elég kiábrándító következtetésekkel.

I. Adjuváns kezelés

Az adjuváns kemoterápiás kezelés tekintetében a 2006-os esztendő nem hozott újdonságot, a következő jelentős lezáruló vizsgálat az ESPAC-3 lehet, ami igazolhatja a gemcitabin adjuváns alkalmazásának létjogosultságát, amit a 2005-ös Neuhaus vizsgálat alapján minden okunk megvan feltételezni. (1.) Az ESPAC-3 azonban az ESPAC-1 eredményei alapján nyerte el végső formáját, és emiatt valószínűleg sok vitát váltanak ki majd a következtetései. (2.) Ennek oka, hogy a vizsgálat annak idején sok beteg esetében megengedte a nem protokoll szerinti kezelést, és a radiokemoterápiát nem standardizálta. Így alakulhatott ki az a végkövetkeztetés, hogy a radiokemoterápia negatív, az 5-FU protocol szerinti kemoterápia pedig pozitív eredménnyel alkalmazható.

A radiokemoterápia adjuváns alkalmazása már két korábbi vizsgálat alapján is pozitívnak értékelhető, a GITSG és az EORTC vizsgálata is előnyt mutatott a kontrollesoporthoz képest, igaz az EORTC study esetében csak akkor, ha a pancreasfej tumorokra vonatkoztatták az eredményeket. (3, 4, 5.)

A radiokemoterápia és az adjuváns kemoterápia kombinációját alkalmazza az RTOG 9704 számú fázis III vizsgálat, ami az adjuváns pre- és postkemoirradiációs 5-FU ill.gemcitabin adását hasonlítja össze. A vizsgálat célja a gemcitabin radiokemoterápiához történő hozzáadásának hasznát igazolni a pancreas resection átesett betegek esetében. A vizsgálat során 50, 4 Gy dózisú irradiációt szolgáltattak ki, naponta 250 mg/m² folyamatos infúziós 5-FU kemoterápiával szinkronban alkalmazva. Az A karban a betegek 3 hétig a sugárkezelés előtt, majd azt követően 12 hétig napi 250 mg /m² 5-FU-t kaptak folyamatos infúzióban, a B karban ugyanebben az időszakban heti 1x1000 mg/m² gemcitabint 30 perc alatt.

A betegeket felosztották nyirokcsomó érintettség (igen vs. nem), tu. méret (kisebb vs. nagyobb, mint 3 cm) és a sebési szél érintettsége szerint. 442 beteget sikerült beválasztani a vizsgálatba, a végpont a túlélés volt. Amennyiben a 380 pancreasfej tumoros beteget értékelték, a gemcitabin szignifikánsan javította a túlélést és a 3 év után élő betegek százalékos arányát is. (18, 8 hónap és 31% szemben az 5-FU 16, 7 hónapos és 21%-os eredményével.) Ha a pancreastest és faroktumorokat is bevonták az analízisbe, a szignifikancia megszűnt. A gemcitabin kar haematológiai toxicitása magasabb volt.

A vizsgálat alapján kimondható, hogy az adjuváns gemcitabin hozzáadása a standard 5-FU bázisú adjuváns radiokemoterápiához javítja a pancreasfejtumoros betegek túlélését, ami hasonlít az említett EORTC vizsgálat eredményeihez.(6.)

II. Radio-kemoterápia

A radiokemoterápia az adjuváns ellátásban is helyet követel magának, azonban a helyileg előrehaladott betegségben egyértelműen fontos szerepet játszik mind neoadjuváns (műtét előtti), mind palliatív indikációban. Az újonnan alkalmazásra kerülő célzott terápiás szerek is egyre nagyobb számban kerülnek kipróbálásra sugárérzékenyítőként, igaz többnyire csak fázis I-II. vizsgálatokban.

Chauffert és mtsai fázis III trial-ben (FFCD/SFRO) lokálisan előrehaladott pancreastumoros betegeknél vizsgálták, hogy vajon az iniciálisan adott radiokemoterápia javítja-e a gemcitabinnal elért eredményeket. Az A karban a betegek 60 Gy dózisú irradiációt kaptak napi 2 Gy-s frakciókban, valamint sugaras napokon napi 300 mg/m² tartós 5-FU infúziót, valamint az 1. és 5. héten 5 napig naponta 20 mg/m² DDP-t iv. A B karban a betegek 7 hétig heti 1x 1000 mg/m² gemcitabint kaptak 30 perces infúzióban, sugárkezelés nélkül. A fenntartó kezelés mindkét karon 3 hétig heti egyszeri 1000 mg/m² dózisú gemcitabin volt a 4. héten szünettel, progresszióig.

Az A karba 59, a B karba 60 beteget vontak be. (Összesen 176 beteg bevonását tervezték) Az A karon a median túlélés interim analízist követően 8,4 hónap volt, a B karon 14,3, így a vizsgálatot leállították. A negatív eredmény hátterében valószínűleg a túl toxikus kemoterápia állhat, amit a sugárterápia mellé adtak. (7.)

Wilkowski és mtsai fázis II. study során a gemcitabin-cisplatin bázisú kemoradioterápiát (CRT) hasonlították össze a standardnak tekinthető 5-FU bázisú CRT-val lokálisan előrehaladott hasnyálmirigyrákban.

A vizsgálat háttere az volt, hogy a CRT megfelelő választás az irresecabilis hasnyálmirigyrákban, eleddig az 5-FU volt a bázisszer, de mivel a gemcitabin is ismertén javítja a besugárzás hatékonyságát, fázis II. vizsgálatot indítottak ennek igazolására.

Lokálisan előrehaladott, nem metasztatikus hasnyálmirigyrákos betegeket vontak be a háromkarú vizsgálatba, ahol az A karon a betegek 50 Gy dózisú konvencionális frakcionálású irradiációt kaptak, irradiációs napokon 350 mg/m² 5-FU-val. A B karon a betegek szintén 50 Gy dózisú irradiációt és hetente egyszer 300 mg/m² gemcitabint és 30 mg/m² DDP-t kaptak, a C kar ezzel identikus volt, azzal a különbséggel, hogy a radiokemoterápia befejezése után még 4 alkalommal 2 hetente alkalmaztak 50 mg/m² DDP-t és 1000 mg/m² gemcitabint.

96 beteget vontak be, 32-33-31 karonkénti megosztásban.

Az eredmények azt mutatták, hogy 9 hónap után a betegek 60, 58 és 46 %-ban éltek még, a medián túlélés 9,6, 9,6 és 6,1 hónap volt karonkénti megoszlásban. Mindez tehát azt mutatta, hogy a CRT+Gemcitabin+Cisplatin nem volt jobb, mint a standard kezelési séma, ami talán arra utal, hasonlóan a fenti vizsgálathoz, hogy túl toxikus kezelést nem célszerű választani, az egyébként sem jó állapotú betegeknél.(8.)

Japán kutatók kísérelték meg a hagyományos frakcionálású sugárterápiát HART séma szerint felváltva alkalmazni lokálisan előrehaladott pancreastumorban.

Masanori Tsujie és kollégái fázis I vizsgálatban a hyperfractionált accelerált radioterápia maximális tolerálható dózisát titrálták 375 mg/m² kontinuus 5-FU és 2 mg/m² DDP sugaras kezelési napokon történő együttes adásával. 45 Gy-nek találták a maximális tolerálható dózist, majd a további betegeket ennek megfelelően vonták be a fázis II vizsgálatba.

20 értékelhető beteget vizsgálva az 1 éves túlélést 40 %-osnak, a medián túlélést 11,2 hónapnak találták, tehát a fenti séma alkalmas e betegek kezelésére. A toxicitási vizsgálatok alapján a fenti dózist alkalmazva, a kezelés kielégítően tolerálható volt.(9.)

A célzott terápiás szerek alkalmazása a radiokemoterápia során sugárérzékenyítőként használva ígéretesnek tűnik, ezért nagyon érdekes az az összefoglaló, amit Crane és munkatársai közöltek. Az MD Anderson Cancer Center-ben 1993 és 2005 között lokálisan előrehaladott és radiokemoterápiával

kezelt 371 beteg eredményeit ismertetik, különös tekintettel arra a 47 betegre, aki a besugárzás során bevacizumabot kapott. Ebből a 47 betegből 32 beteg kapott inductios gemcitabin kemoterápiát, átlagosan 2, 7 hónapig. A többi 323 (1 beteg nem volt értékelhető) betegből 247 kapott kemoradioterápiát, 76 beteg pedig kemoradioterápiát + inductios kemoterápiát. A betegek 36 %-a 5-FU-t, 34 %-a gemcitabint és a 30 %-a capecitabint kapott, az átlagos kiszolgáltatott sugárdózis 30 Gy volt (15-től 52, 2 Gy-ig).

A betegek átlagos túlélése az egész csoportot nézve 9, 6 hónap volt, a bevacizumabbal kezelt betegeké pedig 15 hónap.(10.)

A biztató eredményeket látva Crane és munkatársai elindítottak egy fázis I biztonságossági vizsgálatot bevacizumab és capecitabin tartalmú kemoterápiát alkalmazva az 50, 4 Gy dózisú irradiatio mellé. Az első adatok alapján a fenti protokoll viszonylag jól tolerálható, de 4 betegnél duodenális vérzés és ulceráció történt a besugárzási mezőben, ha a tumor befogta a duodenális nyálkahártyát. A median túlélés 11, 6 hónap volt, aminek alapján további vizsgálatok indítása várható.(11.)

Érdekes és nagyon biztató fázis II vizsgálatot közöltek R. C. Krempien és kollégái, akik cetuximab és gemcitabin tartalmú kemoterápiát adtak IMRT (intenzitásmodulált radioterápia) technika szerint besugarazott, lokálisan előrehaladott pancreastumorban szenvedő betegeknek. A klasszikus, telítő dózissal induló (400 mg/m²), majd hetente 250 mg/m² cetuximab adagolási sémát alkalmazták, hetente 300 mg/m² gemcitabin adásával, 54 Gy dózisú irradiatioval. 20 betegből 17-nél hatékony volt a kezelés (8 PR, 9 stabil betegség), 20 betegből 12 beteg resecabilissé vált. A study alapján a fenti protokoll alkalmas lehet neoadjuváns alkalmazásra, bár kétségtelen, hogy a kezelés rendkívül költségigényes.(12.)

A fentihez hasonló vizsgálatot kezdtek J. M. Pipas és munkatársai, azzal a különbséggel, hogy a gemcitabint heti kétszer alkalmazták, az eredmények is hasonlóak, a vizsgálat még folyik.(13.)

A következő, célzott terápiás szerrel történő kezelésről szóló közleményben Maurel és kollégái egy fázis I vizsgálatról számolnak be, melynek során radiokemoterápiás kezelést végeztek erlotinib és fixed-dose rate (FDR) technika szerint adott gemcitabin adagolásával. Úgy tűnik, az FDR gemcitabin hatékonyabb, ezt próbálták ötvözni a célzott terápiás szer által nyújtott új lehetőségekkel. Az EGFR tirozinkináz inhibitor erlotinib, csakúgy, mint az EGFR ellenes antitest, a cetuximab, az általában (közel 90 %-ban) EGFR overexpressiot mutató pancreasadenocarcinómában rendkívül ígéretesnek tűnik, amit a fenti vizsgálat azonban nem támasztott alá. Jelentősebb toxicitás nélkül ugyan, de szerénynek tűnő 7, 5 hónapos medián túlélést értek el.(14.)

Nagy remények fűződnek a radiokemoterápia neoadjuváns alkalmazásához, ami a korábban irresecabilisnak talált tumorok operabilissá tételét célozza meg, úgy tűnik, egyre javuló eredményekkel.

Ennek megfelelően indították Mornex és kollégái az SFRO-FFCD 97-04 fázis II vizsgálatot, amelyben 5-FU és DDP alkalmazását vizsgálták irresecabilis pancreastumorokban a radioterápiával párhuzamosan. 50 Gy dózisú irradiatio mellé naponta a beteg 300 mg/m² 5-FU-t kapott tartós infúzióban, az 1. és 5. héten pedig napi 20 mg/m² DDP-t 5-napig. A kombinációt tolerálhatónak találták, a bevont 41 betegből 27-et sikeresen kezeltek és 26-nál történt resectio. A protokollt további vizsgálatra alkalmasnak találták, de gemcitabin bevonását is célszerűnek tartották.(15)

A korábban említett Wilkowski és munkatársai szintén a neoadjuváns kezelési szinten hatékonynak találták a gemcitabin / 5-FU kombinációt irradiációval együtt adva, amit DDP-gemcitabin protokoll szerinti kemoterápia, és ha lehetséges volt, resectio követett. A betegek hetente 300 mg/m² gemcitabint kaptak és naponta 350mg/m² 5-FU-t folyamatos infúzióban minden besugárzási napon. 45-50 Gy dózisú irradiatiót szolgáltattak ki, majd az irradiatiót követően 2 hetente 1000 mg/m² gemcitabint és 50 mg/m² DDP-t alkalmaztak. A vizsgálatba bevont 32, korábban irresecabilisnak tartott betegből 7-nél történt sikeres resectio, a teljes túlélés 13, 6 hónap volt, aki resection esett át, ez az érték 16, 4 hónapra növekedett. Kijelenthető, hogy a fenti módszer nagyon hatékony volt a neoadjuváns kezelési csoportban és további vizsgálatokra mindenképp érdemes.(16)

Massucco és társai azt vizsgálták, vajon neoadjuváns radiokemoterápiát (gemcitabin bázisú) adva javulnak-e a resectio esélyei, ill. nő-e a műtéti szövődmények száma. 28 neoadjuváns radiokemoterápián átesett beteg eredményeit hasonlították össze 42 neoadjuváns kezelést nem kapott betegével.

Azt találták, hogy a neoadjuváns kezelésen átesett betegek medián túlélése 15, 4 hónap volt, szemben a kontroll csoport 14 hónapjával. Az előkezelt betegek szövődmenyrátája kissé magasabb volt, mind a kontroll csoporté, de nem jelentősen. 24 hónapon túl csak az R0 resection átesett betegek éltek, mindkét csoportban. (17.)

A francia munkacsoport (GERCOR) vizsgálatában 3 hónapos Gemcitabine kezelést követően a vizsgálók döntése alapján a betegek vagy a kemoterápiát folytatták, vagy kemo-radioterápiában részesültek (napi 1,8 Gy, 55 Gy összdózis a pancreas tumor és nyirokregiók területére, napi 250 mg/m² 5-Fluorouracil folyamatos infúzió mellett) 181 beteg adatait elemezték, 53 beteg a 3 hónapos kemoterápia után áttétekkel rendelkezett, így kemo-radioterápiában nem részesülhetett. 128 beteg közül 72 kemo-radioterápiát kapott (A), míg 56 beteg esetében a kemoterápia folytatására került sor (B). A 2 betegcsoport jellemzői (PS, kor, nem, kemoterápia típusa) hasonlóak voltak. A medián progressziómentes túlélési idő (10,8 vs 7,4 hónap) és teljes túlélési idő (15,0 vs. 11,7 hónap) a kemo-radioterápiában részesített betegcsoportban hosszabbnak bizonyult. A vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy kemoterápiával kontrollálható betegség esetén kemo-radioterápia alkalmazásával a túlélési eredmények javíthatók (18).

Ismert tény, hogy a gemcitabine és oxaliplatin sugárérzékenyítő hatással rendelkezik. Peeters és mtsai 2 ciklus Gem/Ox kezelés után sugárkezeléssel szinkronban hetente 1x alkalmazott Gemcitabine és Oxaliplatin tolerálható dózisát határozták meg a fázis I vizsgálatban. 25 x 1,8 Gy = 45 Gy összdózisú sugárkezeléssel szinkronban heti 1 alkalommal 300 mg/m² Gemcitabine 30' alatt és 60 mg/m² Oxaliplatin tolerálhatónak és hatékonynak bizonyult. (19)

A Gemcitabine az egyik leghatékonyabb sugárérzékenyítő anyag. Egy brit munkacsoport vizsgálatában indukciós kemoterápia után (1000 mg/m² Gemcitabine hetente 7 hétig) napi 1,75 Gy-s fraktiókban 52,5 Gy összdózisú sugárkezelést végeztek 2 hetente 40 mg/m² Gemcitabinnal kiegészítve helyileg előrehaladott hasnyálmirigyrákban. 63 beteg közül 31 esetben resectiora nem kerülhetett sor, 32 esetben pancreas resectiot követte a kemoradioterápia. A helyileg előrehaladott esetekben a medián túlélési idő 15,1 hónap, a műtött betegcsoportban 17,9 hónap volt. Az inoperabilis esetek közül 1 CR, 2 PR, 10 SD fordult elő. (20)

Jelentős sugárérzékenyítő hatással rendelkezik a Capecitabine is.

Preklinikai vizsgálatok bizonyították, hogy sugárkezelés hatására a daganatsejtekben a thymidine phosphorylase (TP) enzim mennyisége megnövekszik. A Capecitabine intracelluláris aktivációjáért a TP enzim felelős. Capecitabine és sugárkezelés együttes alkalmazása, capecitabine kemo-radioterápia (CAP-XRT) más daganatok kezelésében is sikerrel alkalmazható. Helyileg előrehaladott hasnyálmirigyrákban vizsgálták a CAP-XRT (1600 mg/m² CAP hetente 5 napig, 6 héten át 50,5 Gy összdózisú sugárkezeléssel kombinálva) hatását. A kemoradioterápia után végzett CT alapján a PR+SD betegek további CAP (2000 mg/m² 14 napig 3 hetente) kezelésben részesültek. 19 beteg CAP-XRT kezelésére került sor. 4 esetben (21%) PR, 13 esetben (68%) SD volt kimutatható. 6 hónapos túlélés aránya 89%. Grade 3-4 toxicitás a betegek kevesebb, mint 5 %-ban jelentkezett. A CAP-XRT kezelés hatékony, jól tolerálható, helyileg előrehaladott hasnyálmirigyrák kemo-radioterápiájában kiváltja a folyamatos 5-Fluorouracil infúziót. (21)

Nehéz kérdés annak eldöntése, hogy mi történjen a palliatív kemoterápia mellett nem progrediáló betegekkal. Kemo-radioterápia alkalmazása befolyásolja-e a műthetőséget és a betegek túlélési esélyeit?

Egy olasz munkacsoport vizsgálatában 4 ciklus indukciós GEMOX kezelést követően a nem progrediáló betegek 50,4 Gy összdózisú sugárkezelés mellett heti 2x 50 mg/m² gemcitabine kemoterápiát kaptak, sugárérzékenyítés céljából. 15-ből 10 esetben volt eredményes a kezelés. 8 (53%) esetben a tumor resectiora alkalmasnak ítélték, 5 esetben a műtét sikeres volt, 2 eset irresecabilis volt, 1 beteg műtetre vár. Kombinált kemo- majd kemo-irradiációs kezelés hatékonynak bizonyult helyileg kiterjedt hasnyálmirigyrákban, az esetek jelentős részében resectiot tett lehetővé. (22).

A GERCOR munkacsoport szerint kemoterápia mellett progressziót nem mutató betegek esetében érdemes konkomitáns chemoradiotherápiát alkalmazni (CCRT). 4 ciklus GEMOX után a beválasztható (60) betegek 45 Gy összdózisú (25x1,8 Gy) + 10 Gy boost sugárkezeléssel szinkronban

250 mg/m²/d 5FU folyamatos infusiot és hetenként 60 mg/m² Oxaliplatint kaptak. A kezelést elsősorban haematologiai mellékhatások, hányinger, hányás, hasmenés voltak. A CCRT-ben részesített betegek esetében PFS és OS 9,4 és 13,9 hónap volt. (23)

Gefitinib, Gemcitabine és sugárkezelés együttes adása elfogadható toxicitással, de csak mérsékelt hatással rendelkezik előrehaladott hasnyálmirigyrákban. (24)

Mindez jelzi, hogy a radiokemoterápia valóban javíthatja a betegek túlélését és neoadjuvanter alkalmazva a resectios rátát is emelheti.

A radio-kemoterápia nem veszélyek nélküli beavatkozás. Japán szerzők a vékonybél károsodását vizsgálták gemcitabin bázisú radiokemoterápiát követően. Ito és munkatársai azt találták DVH (dose-volume histogram) analíziseik során, hogy az akut intestinális károsodás (Grade 3) nem függ össze a besugárzott vékonybél volumennel, hanem a PTV (az a térfogat, ami megkapja a terápiás dózist) méretétől függ. (25.)

III. Első választású kemoterápia előrehaladott hasnyálmirigyrákban

Az előrehaladott hasnyálmirigyrák kemoterápiája egyáltalán nem tekinthető megoldottnak. A Gemzar kezelés tekinthető jelenleg is az első választandó kezelésnek annak ellenére, hogy lényegében valamennyi új citotoxikus illetve célzott terápiát és biológiai szert kipróbáltak hasnyálmirigyrák kezelésében.

Az előrehaladott betegség kezelésével 2006-ban is igen sok vizsgálat foglalkozott.

Exatecan kezelést a preklinikai vizsgálatok alapján hatékonynak találták hasnyálmirigyrákban, bár monoterápiában alkalmazva Gemzarral szemben nem bizonyult eredményesnek. Gemzarral kombinálva vizsgálták az Exatecan hatását. Helyileg előrehaladott és/vagy áttétes exocrin hasnyálmirigyrákban szenvedő, korábban kemoterápiában nem részesült 349 beteget választottak be a vizsgálatba.

Kezelés: A: 2,0 mg/m² Exatecan + 1000 mg/m² Gemzar d 1,8 q 3 hét vs. B: 1000 mg/m² Gemzar hetente, 7 hétig (az első kúra során) majd d 1,8,15 q 4 hét.

A medián túlélési idő (A vs B kar) 6,7 vs 6,2 hónap, válasz arány: CR <1,0 % PR 6,3% vs CR <1,0 % PR 4,6 %. A kombinációs kezelési csoportban gyakrabban fordult elő grade 3-4 toxicitás. Az Exatecan+ Gemzar kombináció minimálisan nagyobb mértékű hatékonysággal és túlélési előnnyel (0,4hónap!!) jár, magasabb toxicitás árán, így ez a kombinált kemoterápia sem jelent előnyt a betegek számára. (26)

Elsősorban német munkacsoportok vizsgálják a gemcitabine és platina származékok hatását pancreas tumorban. Heinemann és mtsai előrehaladott és/vagy áttétes hasnyálmirigyrákban szenvedő betegek első választású kezelésében a Gem-CIS és Gem terápiát hasonlították össze 195 beteg esetében. (Gem-Cis: 1000 mg/m² Gemcitabine + 50 mg/m² Cisplatin d 1, 15 q 4 hét vs. 1000 mg/m² Gemcitabine d 1, 8, 15 q 4 hét). A válasz arány (Gem-Cis vs. Gem) CR 0 % vs 0% PR 10.2 % vs. 8,2 % SD 60.2 % vs. 40.2 % (p< .001) Klinikai haszon (PR + SD) 70.4 % vs.48.5 % (p< .001) PFS: 5,3 vs. 3,1 hónap OS: 7,5 vs. 6,0 hónap. A mérsékelt túlélési előny elsősorban a helyileg előrehaladott betegség, illetve jó általános állapot (KPS > 70%) esetén jelentkezett. Toxicitás: Haematológiai toxicitásban nem volt szignifikáns különbség (grade 3-4 leukopenia: 10 vs 8,3 %, thrombocytopenia: 4,4 vs 10,6 %, anaemia 13,3 vs 10,6 %), egyedüli szignifikáns különbség: hányinger, hányás: 22,2 vs. 5,9%. Egyéb grade 3-4 toxicitás ritkán lépett fel (5% alatt). A Gem-Cis kezelés hatékonyabbnak és jól tolerálhatónak mutatkozott előrehaladott hasnyálmirigyrákban. (27)

Tempero munkacsoportja által szervezett vizsgálatban előrehaladott, áttétes hasnyálmirigyrákban szenvedő kemoterápia-naív betegek Gemzar-Cisplatin kezelést kaptak. Protokoll: 1000 mg/m² Gemzar fixed dose-rate (10 mg/m²/perc), valamint 20 mg/m² Cisplatin infúzióban, 21 napos kezelési ciklus 1. és 8. napján. 51 beteg vett részt a vizsgálatban. A leggyakoribb grade 3-4 toxicitások: vérképre gyakorolt hatás (neutropenia 52,9%, anaemia 9,8 %, thrombocytopenia 15,7%), valamint hányinger, hányás (5,9%) és májfunctios értékek emelkedése (5,9%) voltak. A medián progresszióig eltelt idő 3,9 hónap (0,5-30,3), a medián túlélési idő 7,1 hónap (1,2-34,3) volt. Bár a vizsgálatban nem tervezték a válasz arány elemzését, a radiológiai vizsgálatok elemzése alapján a betegek 19,1 %-ban PR, 59,6%-ban betegség stabilizáció lépett fel. A kóros CA 19-9 érték az esetek 55%-ban a kiindulási kevesebb, mint

50%-ra csökkent. A fázis II. vizsgálat alapján a fixed dose-rate Gemzar + alacsony dózisú Cisplatin kombináció tolerálható, elfogadható hatékonyságú kezelési lehetőség áttétes hasnyálmirigyrákban. Gemzar monoterápiával való összehasonlító fázis III. vizsgálat folyamatban van. (28)

A másik platina származék, az Oxaliplatin és Gemcitabine kombinálása biztató eredményeket mutatott. A GEM/OX kezelés továbbfejlesztésére vizsgálták a kemoterápia és biológiai szerek kombinációját.

Abruzzese munkacsoportja vizsgálata alapján a GEM/OX+Bevacizumab (1000 mg/m² Gemzar 10 mg/kg Bevacizumab 100 mg/m² Oxaliplatin d 1, q 14) hatékonynak bizonyult 58 előrehaladott (helyileg kiterjedt és áttétes) pancreas tumoros beteg esetében. 23 értékelhető beteg közül 9 PR, 11 SD, 3 PD fordult elő. A 6 hónapos túlélés aránya 72% volt. (29)

Egy német munkacsoport a Cetuximab-bal való kombináció hatását elemezte. A GEMOXCET (1000 mg/m² Gemzar 250 mg/m² Cetuximab 100 mg/m² Oxaliplatin d 1, q 14) protocolba 64 beteget vontak be, 34 beteg értékelhető. Válasz arány 65% (CR 1, PR 12 SD 9 esetben fordult elő), a medián progresszióig eltelt idő 155 nap, a 6 hónapos túlélés aránya 54% volt. A GEMOXCET kezelés hatékony, tolerálható, további vizsgálata javasolt. (30)

Japán betegeken nem vizsgálták még a Gemcitabine és 5-Fluorouracil kombináció hatását előrehaladott hasnyálmirigyrákban. 400 mg/m²/nap 5-Fluorouracil folyamatos infúzióban 5 napig, és 1000 mg/m² Gemcitabine az 1, 8, 15 napon, 4 hetente alkalmazva 34 kemoterápia-naív előrehaladott hasnyálmirigyrákban szenvedő beteg esetében jól tolerálhatónak bizonyult. Az 1 éves túlélők aránya 14,3 %, a medián túlélés 7,1 hónap, progressziómentes túlélés 3,2 hónap volt. Az 5-Fluorouracil 5 napos folyamatos infúzióval való kombináció alacsony toxicitású, mérsékelten hatékony. Az 5-FU kombináció nem hozott jelentős javulást a Gemcitabine kezeléssel szemben. (31)

Az orálisan alkalmazható fluoropyrimidinek is egyre nagyobb szerepet kapnak az előrehaladott hasnyálmirigyrák kutatásában, kezelésében.

14 beteg esetében értékelték a vastagbélrák terápiájából ismert CAPOX kezelés (2000 mg/m² Capecitabine 14 napig majd 1 hét szünet, 130 mg/m² Oxaliplatin 21 naponta) hatékonyságát, toxicitását. 10 értékelhető beteg közül 1 PR, 6 SD, 3 PD. Medián progresszióig eltelt idő: 7 hét, ritka grade 3-4 toxicitás. A CAPOX kezelés tolerálható, mérsékelt hatással rendelkezik hasnyálmirigyrákban. (32)

26 beteg esetében vizsgálták. Bevacizumab-Capecitabine-Gemcitabine kombináció hatékonyságát. Protokoll: Avastin 15 mg/kg, q 21 d; capecitabine 650 mg/m² napi 2x 14 napig; gemcitabine 1000 mg/m² d 1, 8; q 21 nap. 7 esetben PR (32%), 12 SD, 3 PD; median túlélés 9,1 hónap volt a kezelés eredménye, elfogadható toxicitás mellett. (33)

Az S-1 az USA-ban és az Európai Unióban még nem regisztrált, japánban igen széles körben alkalmazott, hatékony, orálisan alkalmazható fluoropyrimidin. A kombinált készítményben az 5-FU prodrug mellett az 5-FU metabolizmusát moduláló szerek találhatók.

54 áttétes pancreas tumoros beteg GS (Gemzar 1000 mg/m² d 1, 8; 40 mg/m² S-1 napi 2x 14 napig q 21 nap) kezelésben részesült. A betegek átlagosan 7 ciklus kemoterápiát kaptak. A kezelés jelentős válasz arányt (PR 44% SD 48%) és kedvező túlélési eredményeket (PFS: 5,9 hónap OS 10,1 hónap, 1 éves túlélés 33%) mutat, hatékony, jól tolerálható. (34)

A pancreas adenocarcinoma az esetek 90 %-ban EGFR pozitív. Fázis I. vizsgálatban 1. és 8. napon irinotecan 120 mg/m², oxaliplatin 85 mg/m² kezelést alkalmaztak, 14 naponta ismételt ciklusokban. Hetente cetuximab kezelésre is sor került, első dózis 400 mg/m² majd továbbiakban 250 mg/m². A kezelés meglehetősen toxikusnak, de tolerálhatónak és hatékonynak (PR 75%) bizonyult. További fázis II vizsgálatot terveznek, melyben az irinotecan 90 mg/m², oxaliplatin 60 mg/m² dózisban alkalmazzák majd. (35)

Az előrehaladott hasnyálmirigyrák kezelésében végzett számos klinikai vizsgálat eredményeit meta-analízisekben összegezték.

Miella és munkatársai 12 fázis III klinikai vizsgálat (3682 beteg) eredményeit összesítették. A vizsgálatokban Gemzar monoterápia és Gemzar-alapú polikemoterápia hatását vizsgálták előrehaladott hasnyálmirigyrákban. A statisztikai elemzésben a vizsgálatok heterogenitását is figyelembe vették. 3

alcsoportban elemezték az eredményeket: 1./ teljes beteglétszám (3682 beteg), 2./ Platina-Gemzar polikemoterápia vs Gemzar (PG vs G, 768 beteg 5 vizsgálatban), 3./ Fluoropyrimidine-Gemzar polikemoterápia vs Gemzar (FG vs G 1640 beteg 4 vizsgálatban). Teljes túlélésben nem mutatható ki szignifikáns különbség egyik csoportban sem. A progressziómentes túlélés és válasz arány azonban szignifikánsan jobb volt az 1. és 2. (PG vs G) csoportban is, míg a 3. (FGvsG) csoportban nem szignifikáns javulási trend mutatható ki a progressziómentes túlélésben. A vizsgálatok együttes értékelése alapján a Gemzar monoterápia tekinthető továbbra is az előrehaladott hasnyálmirigyrák standard első vonalbeli kezelésének. Platina-Gemzar polikemoterápia elsősorban fiatal, jó általános állapotú betegeknél ajánlható, mivel szignifikánsan javítja a progresszióig eltelt időt. (36)

Csoport	Relatív rizikó	95% CI	P	Heterogenitás
Összes beteg (3682)				
OS	0,92	0,79-0,95	0,23	P=0,99
PFS	0,87	0,97-1,24	0,003	P=0,09
ORR	1,70	1,40-2,06	0,0001	P=0,04
PG vs G				
OS	0,82	0,53-0,81	0,22	P=0,98
PFS	0,66	0,83-1,1	0,0001	P=0,74
ORR	1,77	1,27-2,45	0,001	P=0,17
FG vs G				
OS	0,90	0,72-1,01	0,30	P=0,78
PFS	0,85	1,38-2,32	0,06	P=0,23
ORR	1,37	0,97-1,64	0,07	P=0,06

Heinemann 15 fázis III vizsgálat – Gemcitabine monoth. (2118 beteg) vs. Gemcitabine + más citotoxikus szer kombináció (2124 beteg) - eredményeit összesítette. Leghatékonyabbnak a Gemcitabine + platina származék (cisplatin, oxaliplatin) kombináció bizonyult: HR 0,85, Gemcitabine és fluoropyrimidine (5-FU, Capecitabine) kezelés mérsékelt előnnyel jár: HR 0,90, míg Gemcitabine és egyéb szerek (Pemetrexed, Exatecan, Irinotecan) esetében kedvező hatás nem regisztrálható: HR 0,99 (37)

Gyakori klinikai probléma, hogy idős pancreas tumoros betegeknél szabad-e, indokolt-e kemo-terápiát végezni? Egy japán munkacsoport tapasztalatai szerint idős, 75 év feletti, megfelelően megválasztott betegek a Gemzar kezelést legalább olyan jól tolerálják, mint a fiatalok, a Gemzar kezelés idős korban is jó. (38)

2004-ben közzétették, hogy LMWH kezelés jelentősen megnöveli a betegek túlélési idejét előrehaladott hasnyálmirigyrákban. Egyes preklinikai és klinikai vizsgálati adatok szerint az LMWH kezelés gátolhatja a daganatok progresszióját. A szerzők jelen vizsgálatban igazolni akarták a Nadroparin túlélésre gyakorolt kedvező hatását. Áttétes hasnyálmirigyrákban szenvedő betegek a standard Gemzar (1000 mg/m² d 1, 8, 15 q 4 hét) kezelést kapták (A csoport), vagy a Gemzar mellett napi 2x5700 IU Nadroparine-t is kaptak sc (B csoport). 27 beteget választottak be a vizsgálatba. Vérzéses komplikáció nem volt. A kis betegszámmal végzett vizsgálatban nem tudták igazolni, hogy a nadroparine jelentősen javítaná a Gemzar kezelés eredményeit (legalább 25%-os növekedés a 6 hónapig túlélő betegek arányában). (39, 40)

Hasnyálmirigyrákban az 1990-es évekig a gyógyszer fejlesztés középpontjában a fluoropyrimidinek, az 5-Fluorouracil állt. A sok klinikai vizsgálat ellenére nem egyértelmű, hogy az 5-FU kezelés milyen mértékben javítja a betegek túlélését és életminőségét. Előrehaladott hasnyálmirigyrák kezelésére legkésőbb, az 1990-es évek közepén a Gemzart regisztrálták. A gemcitabine phosphoriláció után, gemcitabine triphosphate formában, a deoxycytidin-triphosphate-tal versengve beépül a DNS-be. A DNS-be való beépülés mértékét a sejten belüli deoxycytidin triphosphate és gemcitabine triphosphate arány határozza meg. Ez az arány legkedvezőbb az egyenletes sebességgel (fixed dose rate, 10

mg/m²) alkalmazott gemcitabine infúzió esetén. Az alacsonyabb (1500 mg/m²) dózisú, fixed dose rate Gemcitabine kezelés hatékonysága és hematológiai toxicitása is nagyobb, mint a magasabb (2200 mg/m²) adagban 30 perces infúzióban alkalmazott Gemcitabine kezelésé.

1990-es évek közepe óta a klinikai vizsgálatok középpontjában a Gemzar és más gyógyszerek – kemoterápiás kombinációk – értékének meghatározása áll.

A Gemzar jól, biztonságosan kombinálható más kemoterápiás szerekkel. Fázis II vizsgálatokban a Gemzar és más szerek – cisplatin, irinotecan, 5-FU, oxaliplatin – kombinációja hatékonynak bizonyult, de fázis III vizsgálatokban nem volt egyértelműen igazolható a kombinációs kezelés előnye.

GEMOX (Fixed dose-rate Gemcitabine + Oxaliplatin) és Gemcitabine standard, rövid infúzió fázis III összehasonlító vizsgálatban a GEMOX hatékonyabbnak bizonyult. Nem egyértelmű azonban, hogy a GEMOX kezelés esetében megfigyelt magasabb klinikai haszon arány az Oxaliplatin hozzáadásának, vagy a standard vs. fixed dose-rate Gemcitabine adagolásnak tulajdonítható-e. (41)

IV. Második választású kemoterápia előrehaladott hasnyálmirigyrákban

Első választású kemoterápiára nem reagáló esetekben a kezelés lehetőségei, esélyei korlátozottak. A jelenleg alkalmazható kezelésekkel jó esetben is csak átmeneti javulás, betegség stabilizáció érhető el, a várható túlélési idő igen rövid, csak 2-4 hónap. A rossz eredmények miatt az új, hatékony szerek keresése, kipróbálása folyamatosan történik.

Egy német munkacsoport Pemetrexed hatását vizsgálta. Gemcitabin bázisú (Gem monoterápia vagy GEM kombináció) kezelésre nem reagáló helyileg előrehaladott és/vagy áttétes hasnyálmirigyrákban szenvedő 52 beteg vett részt a fázis II vizsgálatban. A betegek 500 mg/m² Pemetrexed (Alimta) kezelést kaptak 3 hetente a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig. 2 esetben (3,8%) parciális remissziót, 10 beteg esetében (19,2%) a betegség stabilizációját figyelték meg (SD > 12 hétig). Medián TTP 7 hét, medián túlélési idő 20 hét volt. A Pemetrexed jól tolerálható, előrehaladott hasnyálmirigyrákban mérsékelt hatékonysággal rendelkezik. (42)

Gemcitabine kezelés mellett progrediáló hasnyálmirigyrákban nincs standard, hatékony második választású kemoterápia. 41 első választású kezelésre rezisztens hasnyálmirigyrákban szenvedő beteget XELOX (1000 mg/m² Capecitabine naponta 2x 14 napig, 130 mg/m² Oxaliplatin 3 hetente) kezelésben részesítettek. 1 betegnél parciális remisszió (PR), 8 esetben betegség stabilizáció (SD) lépett fel. A medián túlélés 5,8 hónap, a 6 hónapig túlélők aránya 48%, 1 évig túlélők aránya 48% volt. (43, 62)

4 extrém magas CA 19-9 értéket mutató (3 korábbi terápiára rezisztens) beteget kezeltek hetenkénti Taxol, Oxaliplatin, Leucovorin, 5-Fluorouracil (T: 50 mg/m², O: 60 mg/m², L: 20 mg/m² és F: 425 mg/m²) kombinációval. Minden esetben drámai mértékű CA 19-9 és panasz csökkenést, 3 esetben PR-t észleltek, alacsony toxicitás mellett. (44)

Számos solid tumor progresszió esetén COX-2 overexpressziót mutat. A COX-2 gátlók (pl.: Celecoxib) fluoropyrimidine kemoterápiával jól kombinálhatók.

Első választású kezelésre rezisztens előrehaladott hasnyálmirigy és epeúti rákban szenvedő betegek esetében vizsgálták a Capecitabine (1000 mg/m² napi 2x 14 napig) és napi 2x200 mg celecoxib kombináció hatását. 25 beteget választottak be a vizsgálatba. A toxicitás mérsékelt volt, vérkép eltérés ritkán mutatkozott. Grade 3 hasmenés 2 esetben, bőrelváltozás (hand-foot syndr.) 1, asthenia 1 esetben lépett fel. A 23 értékelhető beteg közül 1 esetben PR, 1 esetben minimális válasz, 5 betegnél betegség stabilizáció (10-42 hét), 16 esetben PD volt kimutatható. A Capecitabine-Celecoxib kezelés a betegek számára kényelmes (csak per os!), jól tolerálható, második vonalban is mutat kisfokú hatékonyságot. (45)

Az intervenciós radiológia kisebb szerepet játszik a hasnyálmirigy daganat kezelésében, mint más gastrointestinalis tumorokéban. Ezért is érdekes Vogl és munkatársainak közleménye, ahol is cholangiocarcinomás és májáttétet adó pancreastumoros betegeknek a májartérián keresztül gemcitabint adagoltak, speciális technikával, egyre emelkedő dózisban.

24 beteget vizsgálva, jó eredményeket láttak, és a módszert alkalmasnak látták szisztémás kemoterápiára nem reagáló betegek kezelésére. (65.)

V. Új, célzott kezelési lehetőségek hasnyálmirigyrákban

Az utóbbi években kifejlesztett csaknem valamennyi célzottan kifejlesztett és biológiai szert kipróbálták hasnyálmirigyrák kezelésében (Sorafenib, CI-994, Viruzulin, S-1, Bevacizumab, Cetuximab, Erlotinib, Axitinib, Curcumin, Triapine. Sajnálatos módon az új szerek döntő többsége nem hozott érdemi változást a hasnyálmirigyrák kezelésében.

A Raf-1 kináz és VEGF receptor 2 gátló Sorafenib az érújdonképződés szabályozásában szerepet játszó szignál transzdukciós útvonalak gátlása útján fejti ki hatását. A fázis I, dóziskereső vizsgálatban per os Sorafenib emelkedő dózisban való adása mellett 1000 mg/m² gemcitabine hetenkénti alkalmazására került sor (első ciklusban 7 hétig, további ciklusokban 3 hétig, 1 hét ciklusok közötti szünettel). 23 előrehaladott hasnyálmirigyrákban szenvedő beteg esetében 13 betegnél (56,5%) figyeltek meg állapot stabilizációt. A leggyakoribb grade 3-4 mellékhatások a következők voltak: thrombocytopenia (28,6%), lymphopenia (21,4%) lipase emelkedés (19%), neutropenia (16,7%) gyengeség (14,3 %). A Sorafenib és Gemzar kombináció megfelelően tolerálható, a kezelés értékének további elemzése javasolt fázis II-III vizsgálatokban. (46)

Vokes munkacsoportja fázis II trial keretében, 17 beteg esetében vizsgálta a GS kezelés (1000 mg/m² Gemzar d 1, 8, 15 + 400 mg/m² Sorafenib naponta per os) hatékonyságát. Objektív tumor válasz nem volt, 3 esetben betegség stabilizációt észleltek. A GS kezelés érdemi hatással nem rendelkezett. (47.)

Preklinikai vizsgálatok alapján a gemcitabine és a CI-994 (szájon át alkalmazható histon deacetylase enzim gátló) szinergista hatású. A 174 előrehaladott hasnyálmirigyrákban szenvedő beteg esetében végzett randomizált fázis II klinikai vizsgálat során a GC (Gemcitabine 1000 mg/m² d 1, 8, 15 és CI-994 6 mg/m²/nap d 1-21) kombináció hatását hasonlították össze PG (placebo + Gemcitabine) kezeléssel. A medián túlélés rövidebb volt a GC kezelési csoportban (194 nap a GC vs 214 nap a PG csoportban). Az objektív válasz arány alacsonyabb volt a GC csoportban (12 vs 14%), az életminőségi mutatók rosszabbnak bizonyultak GC kezelés után. A vizsgálat eredményei alapján előrehaladott hasnyálmirigyrákban a CI-994 nem javítja a Gemcitabine kezelés eredményeit, alkalmazása nem javasolt. (48)

A Virulizin (V) egy új, daganatellenes hatású immun-modulátor, mely az előzetes vizsgálatok alapján növeli a hasnyálmirigyrákban a túlélést. Fázis III vizsgálatban elemezték a Viruzulin hatását Gemzar (V+G) kezeléssel kombinálva. A placebo-kontrollált vizsgálatban 1000mg/m² Gemzar mellett heti 3x Virulizin vagy placebo (P+G) im. inj. Alkalmazására került sor. Kemoterápiában még nem részesült, jó általános állapotú (ECOG 0-1-2) betegek, beválasztására kerülhetett sor. 434 beteg közül 377 beteg esetében lehetett a kezelés hatását elemezni. A teljes túlélés a V+G kezelési csoportban 6,3 hónap, a P+G csoportban 6,0 hónap volt. Bár a különbség statisztikailag nem szignifikáns, néhány esetben, beteg alcsoportban biztató volt. Távoli áttétes betegség, valamint jó általános állapot esetében a V+G kezelés kedvezőbb eredményre vezet. (49)

Az S1 új fluoropyrimidine analóg, mely áttétes hasnyálmirigyrákban fázis II vizsgálatban 37,5%-os válasz arányt és 8,8 hónapos medián túlélési időt eredményez. A japán munkacsoport sugárkezeléssel szinkronban adott S1 alkalmazhatóságát vizsgálta helyileg előrehaladott hasnyálmirigyrákban. A betegek a sugárkezeléssel szinkronban naponta, heti 5x S1 kezelésben részesültek. 4 betegcsoport különböző, emelkedő dózissal – 50-80 mg/m² – S1 kezelést kapott. 70 mg/m² esetében sem észleltek dózislimitáló toxicitást, így a további vizsgálatokra ajánlott adag 80 mg/m². (50)

Dóziskereső vizsgálatukban a japán szerzők a Gemcitabin és S1 kombináció megfelelő, tolerálható dózisát határozták meg. A további vizsgálatok számára javasolt dózis: 1. napon 1000 mg/m² Gemcitabine + 7 napig napi 100 mg S-1, 2 hetente. A dóziskereső vizsgálat során Gemzar-S1 kombináció biztató hatékonyságot mutatott. (51)

Gemzar kezelésre rezisztens hasnyálmirigyrákban vizsgálták az S 1 hatását. 40 beteg 28 napig napi 40 mg/m² S1 kezelést kapott ciklusonként, a kúrák között 2 hetes szünetekkel, a betegség progressziójáig. 5 esetben PR (12,5%), 14 esetben SD (35%) volt a kezelés eredménye. A progresszióig eltelt idő medián 2,1 hónap. (52)

Glufosfamide-glucose-hoz kötött isophosphoramide mustard (az ifosfamide aktív metabolitja) hasnyálmirigyrákban aktivitást mutatott. Gemzar és Glufosfamide kombináció tolerálhatóságát vizsgálták solid tumorokban. Szignifikáns toxicitás mellett betegség stabilizációt mutattak ki. (53)

Gemzar és többféle biológiai szer együtt alkalmazva egymás hatását fokozhatja. Fázis II vizsgálatban a VEGF antagonistá Bevacizumab és Gemzar kombináció 21% válasz arányt és 8,8 hónapos PFS-t eredményez. Az EGFR gátlók is mérsékelt hatékonyságot mutatnak. A VEGF és EGFR jelátadási utak függetlenek, szinergizmus lehetséges. Randomizált fázis II vizsgálatban Gemzar-Bevacizumab (G 1000 mg/m² 30 perc alatt d 1, 8, 15 q 28 d; B 10 mg/kg d 1, 15 q 28 d) kezelés mellett a betegek vagy Cetuximab (C 400 mg/m² d 1, majd 250 mg/m² q 7 d), vagy Erlotinib (E 150 mg D1-5, 8-12, 15-26 q 28 d) kezelést kaptak. 49 beteg toxicitási (GBC/GBE 24/25), 51 beteg (27/24) hatékonysági adatai értékelhetők. Grade-toxicitások (betegek % GBC/GBE): neutropenia 29%/28%; anemia 4%/16%, thrombocytopenia 8%/24%, mélyvénás thrombosis, pulm. embólia 17%/8%, GI vérzés 4%/12%, hypertensio 4%/4%, kiütés 13%/4%, pneumonitis 0%/8%, hasmenés 4%/4%; grade 5: bél perforáció 0%/4%. Válasz arány: GBC 19% (1 CR, 4 PR), GBE 21% (5 PR). SD 59%/67%. Median PFS 3.6/3.6 hónap, 6 hónapos túlélés 41%/38%. A GBC és GBE kezelés hasonló mértékben eredményes előrehaladott hasnyálmirigyrákban. (54)

Nemrégiben számoltak be az Erlotinib és Gemzar kombináció kedvező eredményeiről. Az 569 beteg részvételével végzett vizsgálatban az Erlotinib-Gemzar kombináció szignifikánsan hosszabb túlélést eredményezett, de a különbség bár statisztikailag szignifikáns volt, mégis csak csekély (6,4 hónap 6 hónappal szemben). A szerzők elemezték a két kezelés költségét, az Erlotinib kombináció költség-hatékonyságát. A Gemzar kemoterápiához Erlotinib hozzáadásával elérhető 1 életév előny költsége 364 680 USD-nak bizonyult, ami lényegesen meghaladja az elfogadott maximális 100 000 USD/1 életév előny költséget, így túlzottan magas ahhoz, hogy az Erlotinib-Gemzar kezelés finanszírozási szempontból elfogadható legyen. (55)

Az Axitinib (AG-013736) egy új, kismolekulájú VEGFR és PDGFR receptor tyrosine kinase inhibitor. Fázis I vizsgálatban Gemzarral kombinálva tolerálhatónak és hatékornak bizonyult előrehaladott hasnyálmirigyrákban. (56)

Vizsgálták a Curcumin (diferuloyl methane - nuclear factor-kappa B inhibitor) hatását hasnyálmirigyrákban, csak minimális eredményt mutatott. (57)

Triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone) kis molekulású vas kelátképző anyag, a ribonucleotid reductase gátlása útján fejti ki hatását. Az előrehaladott hasnyálmirigyrákos betegek esetében monoterápiával végzett vizsgálatot magas toxicitás és hatástalanság miatt befejezték. (58)

Preklinikai vizsgálatok alapján a Triapine és Gemcitabine szinergisták, fokozott citotoxicitást eredményeznek. 60 beteg esetében végzett vizsgálatban 15% PR 60 % SD volt elérhető, kifejezett myelotoxicitás mellett. (59)

Az RP101-(E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine elősegíti a daganatos sejtekben az apoptosist, gátolja a chemorezisztencia kialakulását, elősegíti a daganatellenes immunválaszt. Fázis II vizsgálatban, 13 beteg esetében elemezték a GEM/CIS/RP101 hatását, GEM/CIS historikus kontrollt alkalmazva. Az RP 101 hatására a progressziómentes és teljes túlélés is szignifikánsan megnövekedett, a 13 beteg közül 12 1 évnél hosszabb túlélő, 4 beteg csaknem 2 éves túlélést mutatott. Nagyobb, fázis II majd fázis III vizsgálat elvégzése ajánlott. (60)

Célzott biológiai terápiák alkalmazása vonzó lehetőség a rossz prognózisú előrehaladott hasnyálmirigyrák kezelésére. A szerzők összesítették a Gemzar (G) és új célzott biológiai (CB) szerek kombinációját alkalmazó eddig publikált 6, szigorú kritériumoknak megfelelő fázis III vizsgálat eredményeit. A 6 vizsgálatban 2361 beteget kezeltek. 1 trial farnesyl transferase inhibitor (FTI), 3 trial matrix metalloproteináz gátló (MMPI), 1 trial epidermális növekedési faktor receptor gátló (EGFR), 1 trial anti-gastrin vaccina kezelés hatását vizsgálta. 3 csoport eredményeit elemezték: 1./ Teljes beteganyag (2361 beteg); 2./ CB+G vs. G (1879 beteg, 4 trial); 3./ CB vs G (482 beteg 2 trial) Az 1. és 2. csoportban (összes beteg és CB+G vs G) nem mutatható ki szignifikáns különbség a teljes (OS) és progressziómentes túlélési

időben (PFS). A harmadik csoportban a CB szignifikánsan rosszabb eredményre vezetett, mint a G kezelés. A terápiás válasz arány kombinált kezelésben alacsonyabb, CB monoterápiában szignifikánsan rosszabb volt, mint Gemzar kezelés esetén. Továbbra is a Gemzar monoterápia az elsősorban választandó kezelés. Az új célzott biológiai szerek eddig nem hoztak javulást, érdemi eredményt az előrehaladott hasnyálmirigyrák kezelésében. További, intenzív kutatás indokolt. (61, 67)

Betegcsoport	Relatív rizikó	95% CI	P	Heterogenitás
Összes beteg				
OS	1,13	0,94-1,35	0,18	p = 0,47
PFS	1,10	0,97-1,24	0,12	p = 0,002
ORR	0,52	0,31-0,86	0,01	p = 0,1
Célzott Biológiai+Gemzar vs Gemzar				
OS	1,04	0,85-1,3	0,7	p = 0,71
PFS	0,96	0,83-1,1	0,53	p = 0,95
ORR	0,77	0,44-1,38	0,37	p = 0,96
Célzott biológiai vs Gemzar				
OS	1,45	1,01-2,1	0,043	p = 0,38
PFS	1,79	1,38-2,32	< 0,001	p = 0,75
ORR	0,14	0,05-0,4	< 0,0001	p = 0,56

VI. Prognosztikai faktorok, kezelés eredményének követése

Hasnyálmirigyrák kezelés megkezdése előtt csak kevés támpontunk van a beteg prognózisáról. Egy japán munkacsoport részletesen elemezte az egyes faktorok prognosztikai értékét. Az uni- és multivariációs analízis során 3 faktor bizonyult fontos prognosztikai tényezőnek: a betegek általános állapota (performance status), peritonealis daganatos szórás jelenléte és CRP szint. A kedvező prognosztikai csoportban (PS 0-1, nincs peritonealis metastasis, alacsony CRP) a túlélési idő kedvezőbb. (63)

A kezelés eredményességének ellenőrzése nagy kihívást jelent hasnyálmirigyrákban. A CT/MRI kép gyakran alig változik, a beteg általános állapota, panaszai, a klinikai kép azonban jelentős változásra, progresszióra utal (fájdalom, fogyás, paraneoplasia). A CA 19-9 szint csökkenés jól követi a radiológiai változásokat, következtetni lehet a várható túlélésre is. Amennyiben a CA 19-9 érték több mint 50 %-kal, kevesebb, mint 50 %-kal, vagy egyáltalán nem csökken, a túlélési idő 8,8, 6,4 ill. 3,7 hónap. A CA 19-9 érték a kezelés eredményének monitorozására alkalmas, olcsó módszer, legalább annyira megbízható, mint a radiológiai módszerek. (64)

A kezelés eredményességének nem csak a radiológiai vizsgálatokkal bizonyított válasz arány vagy a túlélés a fokmérője. Rendkívül fontos kérdés, vajon betegeink milyen áron kapják meg az onkoterápiát. Reni és kollégái egy fázis III vizsgálat életminőség adatait elemzik. A vizsgálat során a PEGF regiment (cisplatin, epirubicin, 5-FU és gemcitabint) hasonlították össze a mono gemcitabin hatékonyságával.

A vizsgálat során kitöltött életminőség-kérdőívek elemzése során azt találták, hogy a kombinációs kart a betegek jobban tolerálták, mint a gemcitabint, ez valószínűleg összefügghetett a jobb remissziós rátával. Egyébként a sokkal toxikusabb protokoll jobb eredményei még ennek fényében is furcsának tűnnek. (66.)

Irodalom:

1. P. Neuhaus, H. Oettle, S. Post et al: A randomised, prospective, multicenter, phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs. observation in patients with resected pancreatic cancer Journal of Clinical Oncology, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 4013
2. J.P. Neoptolemos, D.D. Stocken, H. Friess et al: ESPAC-1: Final Results of a European, Randomised Controlled Trial to Assess the Roles of Adjuvant Chemotherapy and Adjuvant Chemoradiation in

Resectable Pancreatic Cancer *Pancreatology* 2003;3:209-269

3. Kalser MH, Ellenberg SS: Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection *Arch Surg.* 1985 Aug;120(8):899-903
4. Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T et al: Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group *Ann Surg.* 1999 Dec;230(6):776-82; discussion 782-4
5. Michael C. Garofalo, MD, William F. Regine, MD, and Ming T. Tan: PhD On Statistical Reanalysis, the EORTC Trial Is a Positive Trial for Adjuvant Chemoradiation in Pancreatic Cancer *Ann Surg* 2006 August; 244(2): 332-333
6. W. F. Regine, K. W. Winter, R. Abrams et al: RTOG 9704 a phase III study of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5-FU vs. gemcitabine (G) for resected pancreatic adenocarcinoma *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 4007
7. B. Chauffert, F. Mornex, F. Bonnetain et al: Phase III trial comparing initial chemoradiotherapy (intermittent cisplatin and infusional 5-FU) followed by gemcitabine vs. gemcitabine alone in patients with locally advanced non metastatic pancreatic cancer: A FFCD-SFRO study. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement),
8. R. Wilkowski, H. Rau, C. Bruns et al: Randomized phase II trial comparing gemcitabine/cisplatin-based chemoradiotherapy (CRT) to 5-FU-based CRT in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006: 4038
9. Masanori Tsujie, Shoji Nakamori, Eiichi Tanaka et al: Phase I/II Trial of Hyperfractionated Accelerated Chemoradiotherapy for Unresectable Advanced Pancreatic Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2006 36(8):504-510;
10. C. H. Crane, S. Krishnan, V. Rana et al: Does the Addition of Bevacizumab to Chemoradiation Prolong Median Survival In Locally Advanced Pancreatic Cancer Patients—*Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings
11. Crane CH, Ellis LM, Abbruzzese J et al: Phase I trial evaluating the safety of bevacizumab with concurrent radiotherapy and capecitabine in locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Mar 1;24(7):1145-51
12. R. C. Krempien, M. W. Mütter, C. Timke et al: Phase II study evaluating trimodal therapy with cetuximab intensity modulated radiotherapy (IMRT) and gemcitabine for patients with locally advanced pancreatic cancer [ISRCTN56652283] *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006: 4100
13. J. M. Pipas, B. Zaki, A. A. Suriawinata et al: Cetuximab, intensity-modulated radiotherapy (IMRT), and twice-weekly gemcitabine for pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006: 14056
14. Maurel J, Martin-Richard M, Conill C, et al: Phase I trial of gefitinib with concurrent radiotherapy and fixed 2-h gemcitabine infusion, in locally advanced pancreatic cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2006;66(5):1391-1398
15. Mornex F, Girard N, Scoazec JY et al: Feasibility of preoperative combined radiation therapy and chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: The French SFRO-FFCD 97-04 Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Aug 1;65(5):1471-8. Epub 2006 Jun 21
16. Wilkowski R, Thoma M, Bruns C, Wagner A, Heinemann V: Chemoradiotherapy with gemcitabine and continuous 5-FU in patients with primary inoperable pancreatic cancer. *JOP.* 2006 Jul 10;7(4):349-360
17. Massucco P, Capussotti L, Magnino A et al: Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcome and survival. *Ann Surg Oncol.* 2006 Sep;13(9):1201-8

18. Florence Huguet, Thierry André, Pascal Hammel, Pascal Artru, Jacques Balosso, Frédéric Selle, Elisabeth Deniaud-Alexandre, Philippe Ruzsniowski, Emmanuel Touboul, Roberto Labianca, Aimery de Gramont, Christophe Louvet: Impact of Chemoradiotherapy After Disease Control With Chemotherapy in Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma in GERCOR Phase II and III Studies *Journal of Clinical Oncology*, Vol 25, No 3 (January 20), 2007: pp. 326-331
19. M. Peeters, T. Boterberg, E. Monsaert, I. Borbath, A. Demols, M. Polus, P. Scalliet, F. Berrevoet, T. Derre, J. Van Laethem: Dose-finding study using Oxaliplatin (Ox) in combination with fixed dose gemcitabine (Gem) and radiotherapy (RT) in patients with locally advanced pancreatic or biliary tract cancer (PBCa). *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), Abstract 14028
20. C. Townsley, A. M. Brade, C. Brezden-Masley, D. Hedley, S. Gallinger, G. R. Pond, A. M. Oza, J. Brierley, M. J. Moore: Long-term results of concurrent gemcitabine (G) and radiotherapy (GRT) for locally advanced (LA) or high-risk resected (R) pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), Abstract 4101
21. S. Roy, S. Russo, G. Black, M. A. Eloubeidi, A. Steg, D. Zelterman, M. R. Johnson, R. B. Diasio, M. W. Saif: Upregulation of thymidine phosphorylase (TP) by radiation (XRT): Phase II study of capecitabine (CAP) with XRT in pts with locally advanced (LA) pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), Abstract 14001
22. F. Leone, E. Sperti, S. Aliberti, M. Gatti, P. Massucco, A. Magnino, R. Faggiuolo, P. Gabriele, L. Capussotti, M. Aglietta: Phase II trial of induction GEMOX followed by a twice-weekly infusion of gemcitabine and concurrent external beam radiation for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), Abstract 14019
23. L. Moureau-Zabotto, J. Phélip, P. Afchain, L. Mineur, T. André, V. Vendrely, G. Lledo, O. Dupuis, E. Touboul, J. Balosso: Concomitant administration of weekly oxaliplatin, 5FU continuous infusion and radiotherapy in locally advanced pancreatic cancer (LAPC): A GERCOR phase II study. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), Abstract 4039
24. J. Maurel, M. Martin-Richard, C. Conill, M. Sanchez, L. Petriz, A. Ginés, R. Gallego, R. Cajal, S. Navarro, L. Fernandez-Cruz: Phase I trial of gefitinib with concurrent radiotherapy and fixed dose-rate gemcitabine infusion, in locally advanced pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), Abstract 4105
25. Ito Y, Okusaka T, Kagami Y et al: Evaluation of acute intestinal toxicity in relation to the volume of irradiated small bowel in patients treated with concurrent weekly gemcitabine and radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Anticancer Res.* 2006 Sep-Oct;26(5B):3755-9
26. Ghassan K. Abou-Alfa, Richard Letourneau, et al: Randomized Phase III Study of Exatecan and Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Untreated Advanced Pancreatic Cancer *J. Clin. Oncol.*, Sep 2006; 24: 4441 - 4447.
27. V Heinemann, D Quietzsch, F Gieseler et al: Randomized Phase III Trial of Gemcitabine Plus Cisplatin Compared With Gemcitabine Alone in Advanced Pancreatic Cancer *J. Clin. Oncol.*, Aug 2006; 24: 3946-3952.
28. Andrew H. Ko, Elizabeth Dito, Brian Schillinger, Alan P. Venook, Emily K. Bergsland, Margaret A: Tempero Phase II Study of Fixed Dose Rate Gemcitabine With Cisplatin for Metastatic Adenocarcinoma of the Pancreas. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 24, No 3 (January 20), 2006: pp. 379-385
29. M Jafari, GR Varadhachary, H Xiong, D Chang, H Ozer, JL Abruzzese RA Wolff: Bi-institutional phase II trial of gemcitabine, oxaliplatin and bevacizumab in patients with advanced pancreatic cancer. *Gastrointestinal Cancers Symposium Proceedings* 19-21 Orlando 2007 Abstract No 141
30. F Kullmann, S Hollerbach, M Dollinger, J Hinke, E Endlicher: Cetuximab plus gemcitabine/oxaliplatin (GEMOXCET) in 1st line metastatic pancreatic cancer. First results from a multicenter phase II study *Gastrointestinal Cancers Symposium Proceedings* 19-21 Orlando 2007 Abstract No 128

31. Takuji Okusaka, Hiroshi Ishii, Akihiro Funakoshi, Hideki Ueno, Junji Furuse and Toshihiko Sumii A: Phase I/II Study of Combination Chemotherapy with Gemcitabine and 5-Fluorouracil for Advanced Pancreatic Cancer Japanese Journal of Clinical Oncology 2006 36(9):557-563
32. L. C. Garrot, A. Berkenblit, M. Goldstein, E. Florendo, J. Underhill, P. Forino, K. Stuart. Phase II trial of capecitabine and oxaliplatin in patients with advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), Abstract 14103
33. M. M. Javle, R. V. Iyer, J. Yu, D. Q. Wilkinson, H. R. Nava, J. T. Phelan, A. M. Litwin, J. M. Haney, J. F. Gibbs, B. W. Kuvshinov: Phase II study of gemcitabine, capecitabine and bevacizumab for advanced pancreatic cancer (APC) with ECOG PS 0-1. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), Abstract 4117
34. H Ueno, J Furuse, K Yamao, A Funakoshi, N Boku, S Ohkawa, A Makimoto, T Sato, T Okusaka: A multicenter phase II study of Gemcitabine and S-1 combination therapy (GS) in patients with metastatic pancreatic cancer Gastrointestinal Cancers Symposium Proceedings 19-21 Orlando 2007 Abstract No 148
35. M. Roach, F. Lee, I. Rabinowitz, G. Parasher, G. Heywood: Combination of irinotecan, oxaliplatin and cetuximab for patients with metastatic pancreatic cancer. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), Abstract 14135
36. M. Milella, P. Carlini, A. Gelibter, E. Ruggeri, A. Ceribelli, M. Pino, E. Terzoli, F. Cognetti, D. Giannarelli and E: Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006: 4118
Gemcitabine-based polychemotherapy for advanced pancreatic cancer (APC): Is it ready for prime time? A pooled analysis of 3,682 patients (pts) enrolled in 12 phase III trials.
37. V Heinemann, A Hinke, S. Boeck, C Louvet: Benefit from gemcitabine-based combination treatment in advanced pancreatic cancer: A meta-analysis of randomized trials Gastrointestinal Cancers Symposium Proceedings 19-21 Orlando 2007 Abstract No 129
38. K Nakachi, J Furuse, M Najima, T Okusaka, H Ishii, E Suzuki, S Shimizu, M Yoshino: Tolerability and efficacy of standard chemotherapy with gemcitabine for elderly patients with advanced pancreatic cancer Gastrointestinal Cancers Symposium Proceedings 19-21 Orlando 2007 Abstract No 147
39. T. V. Voorthuizen, W. L. Vervenne, E. H. Van Daalen, S. S. Phoa, D. J. Gouma, M. J. Bruno, D. J. Richel: A randomized phase II study comparing gemcitabine plus nadroparine versus gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic pancreatic carcinoma: The GEMFRAX trial. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), Abstract 4112
40. U. Pelzer, A. Hilbig, J. Stieler, L. Roll, M. Stauch, B. Opitz, T. Scholten, S. Hahnfeld, B. Dörken, H. Riess, H. Oettle: A prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy (PROSPECT - CONKO 004). Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), Abstract 4110
41. Ciao Max, Sao Pedro Rocha, Aurea Maria Flores: Gemcitabine doublets in advanced pancreatic cancer: Should we move on? Journal of Clinical Oncology Vol 24 No 3 2006: pp. 327-29
42. S Boeck, K Weigang-Köhler, M Fuchs et al: Second-line chemotherapy with pemetrexed after gemcitabine failure in patients with advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II trial Ann. Onc. Jan 2007
43. H. Q. Xiong, R. A. Wolff, K. R. Hess, G. R. Varadhachary, J. C. Blais, J. L. Abbruzzese: A phase II trial of oxaliplatin plus capecitabine (xelox) as second line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), Abstract 4119
44. B. Chue, N. Chen. Weekly paclitaxel, oxaliplatin, 5-FU and leucovorin in the treatment of metastatic pancreatic cancer. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), Abstract 14146
45. A. Gelibter, M. Milella, P. Malaguti, S. De Marco, E. Ruggeri, P. Carlini, M. Pino, C. Nuzzo, C. N.

- Sternberg, F. Cognetti: Pilot study of capecitabine combined with celecoxib (CapCel) as second-line treatment for advanced pancreatic (P) and biliary tree (BT) cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), Abstract 14055
46. LL. Siu, A. Awada, CH. Takimoto, M Piccart et al: Phase I Trial of Sorafenib and Gemcitabine in Advanced Solid Tumors with an Expanded Cohort in Advanced Pancreatic Cancer Clin. Cancer Res., Jan 2006; 12: 144 - 151.
 47. JA Wallace, G Locker, S Nattam, K Kasza, K Wade-Oliver, EE Vokes: Sorafenib (S) plus Gemcitabine (G) for advanced pancreatic cancer (PC): A phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium Gastrointestinal Cancers Symposium Proceedings 19-21 Orlando 2007 Abstract No 137
 48. D. A. Richards, K. A. Boehm, D. M. Waterhouse, D. J. Wagener, S. S. Krishnamurthi, A. Rosemurgy, W. Grove, K. Macdonald, S. Gulyas, M. Clark and K. D. Dasse: Gemcitabine plus CI-994 offers no advantage over gemcitabine alone in the treatment of patients with advanced pancreatic cancer: results of a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study *Annals of Oncology* 2006 17(7):1096-1102
 49. J. A. Wright, J. Osterlee, S. Fekete, Y. Lee, A. H. Young: A phase III trial of virulizin plus gemcitabine vs. gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: Results of subgroup analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), Abstract 4116
 50. M. Ikeda, T. Okusaka, Y. Ito, H. Ueno, C. Morizane, J. Furuse, H. Ishii, M. Kawashima, Y. Kagami, H. Ikeda: A phase I trial of S-1 with concurrent radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), Abstract 14003
 51. S. Ohkawa, A. Amano, M. Ueno, K. Miyakawa, K. Sugimori, K. Tanaka, M. Kida: A phase I multicentric trial of combined chemotherapy with gemcitabine plus S-1 in patients with advanced pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), Abstract 14047
 52. C. Morizane, T. Okusaka, J. Furuse, H. Ishii, H. Ueno, M. Ikeda, M. Najima, S. Hirokawa, K. Nakachi, T. Ogura: A phase II study of S-1 in gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), Abstract 1415
 53. G. Chiorean, T. Dragovich, J. T. Hamm, V. K. Langmuir, S. Kroll, D. T. +ung, A. B. Colowick, P. J. Loehrer: Glufosfamide (GLU) plus gemcitabine (GEM) in advanced solid tumors: Phase 1 results. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), Abstract 14022
 54. H. L. Kindler, K. A. Bylow, H. S. Hochster, G. Friberg, K. Micetich, G. Locker, M. Kozloff, M. Moore, W. Sun, E. E. Vokes: A randomized phase II study of bevacizumab (B) and gemcitabine (G) plus cetuximab (C) or erlotinib (E) in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC): A preliminary analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), Abstract
 55. S. S. Grubbs, P. A. Grusenmeyer, N. J. Petrelli, R. J. Gralla. Helen F. Graham: Is it cost-effective to add erlotinib to gemcitabine in advanced pancreatic cancer? *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), Abstract 6048
 56. J. P. Spano, M. Moore, S. Kim, K. F. Liau, B. Hee, P. Bycott, P. Boissaye, S. Francis, D. Peters, O. Rixe: A phase I study of Axitinib (AG-013736), a potent inhibitor of VEGFRs, in combination with gemcitabine (GEM) in patients (pts) with advanced pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), Abstract 13092
 57. N. Dhillon, R. A. Wolff, J. L. Abbruzzese, D. S. Hong, L. H. Camacho, L. Li, F. Braiteh, R. Kurzrock: Phase II clinical trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), Abstract 14151
 58. D. L. Groteluschen, M. R. Mahoney, H. C. Pitot, D. Laheru, J. Kolesar, J. P. Thomas, C. Erlichman, K.

- D. Holen: A multicenter phase 2 consortium (P2C) study of triapine in patients (pts) with advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), Abstract 14118
59. E. Greeno, H. L. Kindler, M. Peeters, R. C. Trowbridge, G. Chong, J. W. Valle, B. Johnson, E. L. Allain, H. A. Burris: A phase II study of triapine in combination with gemcitabine (G) in patients (pts) with unresectable or metastatic pancreatic cancer (PC). *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), Abstract 4123
 60. R. Fahrig, D. Quietzsch, V. Heinemann, A. Liebert, M. Haenel RE: A phase II pilot trial with RP101 in advanced pancreatic carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), Abstract 14000
 61. E. Bria, P. Carlini, A. Gelibter, E. Ruggeri, A. Ceribelli, M. Pino, E. Terzoli, F. Cognetti, D. Giannarelli, M. Milella: Current status of targeted agents in advanced pancreatic cancer (APC): A pooled analysis of 2,361 patients (pts) enrolled in six phase III trials. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), Abstract 4126
 62. G. Lopes, B. Bastos, E. Ahn, J. Quesada, M. Allison, A. Flores, A. Ribeiro, J. Levi, J. Macintyre, C. M. Rocha-Lima: A phase II trial of capecitabine and docetaxel in patients with previously treated pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), Abstract 14111
 63. Kohei Nakachi, Junji Furuse, Hiroshi Ishii, Ei-ichiro Suzuki and Masahiro Yoshino: Prognostic Factors in Patients with Gemcitabine-Refractory Pancreatic Cancer *Japanese Journal of Clinical Oncology* published online on February 1, 2007
 64. D Wong AH, Ko J, Hwang AP, Venook EK, Bergsland MA: Tempero Serum CA 19-9 decline compared to radiographic response as a surrogate for clinical outcomes in patients with metastatic pancreatic cancer receiving fixed-dose rate gemcitabine. *Gastrointestinal Cancers Symposium Proceedings* 19-21 Orlando 2007 Abstract No 116
 65. Vogl TJ, Schwarz W, Eichler K, et al: Hepatic intraarterial chemotherapy with gemcitabine in patients with unresectable cholangiocarcinomas and liver metastases of pancreatic cancer: A clinical study on maximum tolerable dose and treatment efficacy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132(11):745-755.
 66. Reni M, Bonetto E, Cordio S, et al: Quality of life assessment in advanced pancreatic adenocarcinoma: Results from a phase III randomized trial. *Pancreatology* 2006;6(5):454-463.
 67. S. Cascinu, L. Verdecchia, N. Valeri, R. Berardi and M. Scartozzi: New target therapies in advanced pancreatic cancer *Annals of Oncology* 2006 17 (Supplement) :148-152