

Dr. Pintér Tamás

Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Onkoradiológiai Osztály
Győr

A hasnyálmirigydaganat onkológiai kezelése**Operábilis hasnyálmirigyrák kezelése**

Radikális műtét, lehetőség szerint R0 resectio marad továbbra is a gyógyulás esélyét biztosító egyedüli kezelési mód. A műtéttel elérhető gyógyeredmények javítására a műtet követően adjuváns kezelés – kemoterápia, válogatott esetekben kemoradioterápia – javasolt. Bizonytalan resecabilitás esetén neoadjuváns kemoterápia, kemoradioterápia javíthatja a műthetőség esélyét.

2007 nem hozott áttörést az adjuváns és neoadjuváns kezelési eredményekben, elvekben. Továbbra is a Gemcitabine bázisú adjuváns kemoterápia alkalmazása tekinthető standardnak. Több japán szerző próbálkozott intraarterialis kemoterápiával kombinált sugárkezelés neoadjuváns alkalmazásával, biztató eredményekkel. Intraoperatív sugárkezelés lehetőségeiről is beszámoltak.

Adjuváns kezelés

Oettle et al. közölte az 1998 és 2004 december közötti időszakban Németország és Ausztria 88 centrumában végzett adjuváns klinikai vizsgálat eredményeit. Hasnyálmirigyrák miatt radikális műtéten (R0 és R1 resectio) átesett 368 beteget 2 csoportra osztottak. Az egyik csoportban (179 fő) 6 ciklus **adjuváns Gemcitabine** kemoterápiára (1000 mg/m² az 1. 8. és 15. napon, 4 hetente) került sor, a másik csoport (175 fő) nem kapott adjuváns kezelést. A medián 53 hónapos követési idő alatt recidíva alakult ki 133 (74%) Gemzarral kezelt beteg esetében, míg a kontroll csoportban 161 beteg (92%) esetében recidivált a hasnyálmirigyrák. A medián progressziómentes túlélés 13,4 vs 6,9 hónapnak bizonyult ($p < 0,001$). A becsült 3 és 5 éves betegségmentes túlélés a Gemzar csoportban 23,5% és 16,5%, a kontroll csoportban 7,5% és 5,5% volt. Érdekes módon nem volt szignifikáns különbség a két csoport teljes túlélési idejében. Gemzar kezelés után a medián túlélés 22,1 hónap, 3 évig túlélők aránya 34%, 5 évig túlélők aránya 22,5%. Ugyanezen eredmények a kontroll csoportban: medián 20,2 hónap, 20,5% ill. 11,5%. ($p = 0,06$).

A vizsgálat eredményei alapján R0-R1 resectiot követően Gemzar utókezelés javasolt.

Mornex et al. 54, pancreas adenocarcinoma miatt R0 resection átesett beteget **6 ciklus adjuváns GEM-OX** (1000 mg/m² Gemcitabine 1. nap, 100 mg/m² Oxaliplatin 2. nap, 2 hetente) terápiában, majd 4 hét múlva **napi 2 Gy-s fractiókban, 100 mg/m² Gemcitabinnal kombinált 50 Gy/5 hét** összdózisú kemoradioterápiában részesített. A betegek többségében (41%), T3 (39%) hasnyálmirigyrák és regionális nyirokcsomó metastasisok (43%) eltávolítására került sor. 49 beteg részesült adjuváns kezelésben (legalább 2 ciklus kemoterápia). 46 beteg megkapta a teljes tervezett 6 ciklus adjuváns kemoterápiát, míg 76% (41 beteg) a kemo-radioterápiát is befejezte. Az 1 éves recidívamentes túlélési arány 71% (49 beteg). Az adjuváns kemoterápia leggyakoribb grade 3/4 mellékhatása: neutropenia (18%), thrombocytopenia (14%), hányinger, hányás, hasmenés (16%) voltak, míg a kemo-radioterápiát 19%-ban kísérte neutropenia, 7%-ban thrombocytopenia.

Yoshitomi et al adjuváns **Gemzar** és **Gemzar+UFT** (Uracil/Tegafur) kezelés eredményeit hasonlította össze radikálisan eltávolított hasnyálmirigyrákban. 100 beteg kezelésére került sor. Nem volt szignifikáns különbség a Gemzar monoterápia és a Gemzar-UFT kezelés eredményessége között (1 évig betegségmentesen túlélők aránya 45,5% vs 50,3%, de a teljes túlélés 28 vs. 20 hónap volt). Az UFT nem javítja a Gemzar adjuváns kemoterápia eredményét.

A hasnyálmirigyrák radikális műtéti eltávolítása eredményességének javítására, intraoperatív sugárkezelést is alkalmaztak a kemoterápia mellett. Egy japán munkacsoport (Takamori et al) **neoadjuváns intraarterialis 5-Fluorouracil** kemoterápiát és szisztémás **Gemzar** kezelést alkalmaztak, majd a műtét során **30 Gy** dózissal, **12 MeV Elektron** besugárzást végeztek **intraoperatív** a műtéti területre. A műtét után folytatták a kemoterápiát (intraarterialis+szisztémás adjuváns kezelés). 32 beteg

kezelésére került sor. A 3 ill. 5 évig túlélők aránya 60,2% ill 48,1%, a medián túlélés 38,5 hónap volt. Az adjuváns vizsgálatok eredményét összefoglalva Gemzar, vagy Gemzar bázisú kemoterápia javasolt pancreas R0-R1 resectioja után.

Neo-adjuváns kezelés

Hasnyálmirigyrákban potenciálisan operábilis esetekben – tekintettel a betegség korlátozott kemoszenzitivitására – neoadjuváns kemoterápia általában nem javasolt, nem jön szóba, ezért érdekes Palmer tanulmánya.

Palmer et al. randomizált fázis II vizsgálatban értékelte operábilis hasnyálmirigyrákban a **Gemcitabine vs. Gemcitabine+Cisplatin** neoadjuváns kemoterápia hatékonyságát. A vizsgálat fő indoka az volt, hogy hasnyálmirigyrákban a betegek csaknem 30%-ban nem kerül sor valamennyi lehetséges kezelési lehetőség alkalmazására – műtét után a betegek jelentős része nem kap kemoterápiát. 50 potenciálisan operábilis hasnyálmirigyrákban szenvedő beteget választottak be a vizsgálatba. 24 beteg **Gemcitabine monoterápiát** kapott a műtét előtt (7 hétig hetente 1000 mg/m² dózisban), 26 beteg Gemcitabine mellett **Cisplatin** kezelést is kapott (25 mg/m² 1., 8., 15., 29., 36 napokon). Neutropenia miatt a betegek többségében a 36. napi Cisplatin kezelést el kellett hagyni. Műtét során összesen 27 beteg esetében történt hasnyálmirigy resectio (9 esetben – 38% – Gemzar monoterápia, 18 esetben – 70% – Gemzar-Cisplatinkezelés után). A sebészi szövődmények arányát nem fokozta a neoadjuváns kezelés. A 12 hónapig túlélők aránya Gemzar monoterápia után 42%, Gemzar-Cisplatin kezelés után 62% volt. A szerzők véleménye szerint a neoadjuváns kezelés után a resectio arány magas, a kezelés tolerálható, nem növeli a sebészi szövődmények kockázatát, javítja a túlélési eredményeket.

Helyileg előrehaladott hasnyálmirigyrák, kemoradioterápia

A sugárkezeléssel szinkronban végzett kemoterápia válogatott esetekben jó eredményre vezet helyileg előrehaladott, inoperábilis hasnyálmirigyrákban. Javítja a tumor kontrollt, a progressziómentes és teljes túlélést. 2007-ben is több tanulmány foglalkozott a kemoradioterápiával.

Huguét et al. Helyileg előrehaladott, inoperábilis hasnyálmirigyrák miatt kemoterápiában részesülő, a kezelés mellett nem progrediáló, "konszolidált" betegek esetében alkalmazott kemoradioterápia értékét elemezte 181 beteg esetében. A GERCOR francia munkacsoport által kidolgozott kemoterápiás vizsgálatokban (Leucovorin-5-FU-Gemzar, Gemzar-Oxaliplatin) résztvevő betegek esetében, amennyiben 3 hónapos kezelés során betegségük nem progrediált és általános állapotuk megfelelő volt, kombinált kemo-radioterápia alkalmazására kerülhetett sor. A kemoradioterápia során kezelt céltérfogat a következő struktúrákat foglalta magába: a tumor, a pancreas, a nyirokcsomó régiók és a környező szervek. A mezőhatárok: XI. csigolya felső szélé, L III alsó szélé, hátul a csigolyatesetek kp. harmada, elől a tumor előtt 2 cm. 4 isocentrikus mezőben napi 1,8 Gy-s fractiókban **45 Gy** dózist szolgáltatott ki a célterületre, majd a daganat területére további **10 Gy boost** besugárzás történt (1,25 Gy-s fractiókban, 8 alkalommal). Az 5 hétig tartó sugárkezelés alatt a betegek napi 250 mg/m² dózisú **5-Fluorouracil folyamatos infúziós** kemoterápiát kaptak, infúziós pumpával. 128 beteget választottak be az elemzésbe. 72 beteg (56%) kemoradioterápiát kapott, 56 beteg (44%) nem részesült sugárkezelésben, hanem folytatta a megkezdett kemoterápiát. A kemoradioterápiás csoportban jobbak voltak az eredmények, mint a csak kemoterápiában részesített betegek esetében. A progressziómentes túlélési idő 10,8 vs 7,4 hónap, a teljes túlélési idő 15,0 vs 11,7 hónap, az 1 éves túlélés aránya 65,3% vs 47,5% volt. Az eredmények alapján a szerzők azt javasolják, hogy helyileg előrehaladott hasnyálmirigyrákban a kezelést kemoterápiával kell elkezdni, és a jó állapotú, 3 hónap után nem progrediáló betegek esetében érdemes kemoradioterápiát is alkalmazni.

Egy japán munkacsoport (Tanaka et al.) **intraarteriálisan** alkalmazott **5-Fluorouracil** kemoterápiával **kombinált sugárkezelés** (i.a. kemoradioterápia) eredményességét vizsgálta inoperábilis hasnyálmirigyrákban. A hasnyálmirigyét ellátó artériákba vezetett 1 vagy 2 katéteren át hetente 5 napig napi 333 mg/m²/nap dózisú 5-Fluorouracilt adtak folyamatos infúzióban, 5 hétig, napi 2 Gy-s fractiókban alkalmazott konformális sugárkezeléssel szinkronban. 20 betegből 19 fejezte be a tervezett ke-

zelést. 14 esetben részleges válasz (PR: 70%) alakult ki. Az 1 évig ill. 3 évig túlélők aránya 40% ill. 17%, a medián túlélési idő 11 hónap volt.

Egy koreai munkacsoport (Kim et al.) fix adagolási ütemű indukciós **Gemcitabine-Cisplatin** kezelés után **Capecitabin-nal kombinált sugárterápiával** kezelt helyileg előrehaladott hasnyálmirigyrákban szenvedő betegeket. A kombinált kezelési program ígéretes, 12,5 hónapos medián progressziómentes túlélést eredményezett a vizsgált 37 beteg esetében.

Új gyógyszerek

A hasnyálmirigyrák szerény kezelési eredményei miatt nagy érdeklődés kíséri az új támadáspontú illetve újonnan kifejlesztett gyógyszerek alkalmazásának eredményeit. 2007-ben is számos új szer alkalmazásának eredményeiről számoltak be, sajnálatos módon áttörő eredményt nem értek el az új szerek alkalmazásával.

Posner et al. a **TNFrade** és sugárkezelés kombinációjának hatását vizsgálták. A TNFrade a humán TNF- α fehérje transzgént hordozó, replikációra képtelen adenovirus vector. A TNF- α szintézisét a sugárkezelés által is indukált Egr-1 promotor szabályozza. 50 helyileg előrehaladott hasnyálmirigyrákos betegen a TNFrade dózistól függő mértékben meghosszabbította a túlélési időt. Az előzetes eredmények alapján 330 beteget vontak be egy fázis III klinikai vizsgálatba, melynek keretében az egyik betegcsoport standard kemo-radioterápiában részesült (**napi 200 mg/m² 5-Fluorouracil folyamatos infúzióban az 50,4 Gy** összdózisú sugárkezeléssel szinkronban). A másik betegcsoport a standard **kemo-radioterápia mellett hetente 1x percutan, CT vezérelve, intratumoralis 4x10¹¹ pu TNFrade** kezelést is kapott. Az első 51 beteg eredményeinek interim analízise alapján a TNFrade kezelés ígéretesnek mutatkozik – 1 éves túlélés 70,5% vs 28,0%, ami abszolút értékben 42%-os javulást bizonyít. A medián túlélés a TNFrade csoportban 515 nap, a kontroll csoportban 335 nap volt.

Isacoff et al. A SWOG S9700 vizsgálat során az 5-Fluorouracil kettős modulációját alkalmazták helyileg előrehaladott inoperábilis hasnyálmirigyrák esetében. 4 hétig tartó, napi 250 mg/m² dózisban alkalmazott **folyamatos 5-Fluorouracil infúziós** kezelés mellett a betegek hetente 1 alkalommal 30 mg/m² **Leucovorint** kaptak iv, valamint napi 3x75 mg **Dipyridamole**t szedtek az 5-FU folyamatos infúzió napjain. A 4 hetes 5-FU infúziót 1 hét szünet után újra indították. A betegek 6 hetente 10 mg/m² **Mitomycint** is kaptak iv. infúzióban, összesen 4 alkalommal. 50 beteget kezeltek a fázis II. vizsgálat során. Az 1 évig túlélők aránya 54% volt (95% CI 40% – 68%), a betegek 16%-a 2 évig túlélte. A mérhető lézióval rendelkező 47 beteg közül 2 esetben igazolt teljes remisszió alakult ki. A válasz arány 26% volt. 6 beteg esetében a kezelés hatására a betegség operábilissá vált, 2 beteg 51 ill. 71 hónappal a műtét után daganatmentesen élt. Medián túlélési idő 13,8 hónap. A kezelés megfelelően tolerálható, grade 3-4 mellékhatásai közül leggyakoribb a stomatitis, hányinger, hányás, hasmenés, fogyás volt. Az alkalmazott szisztémás kemoterápia eredményei legalább olyan jók, mint a kemoterápiával és kombinált kemoradioterápiával elérhető legjobb eredmények. A fázis II vizsgálat alapján a szerzők indokoltnak tartják a Leucovorin-Dipyridamol kettős 5-Fluorouracil modulációt alkalmazó kemoterápia és a kemoradioterápia kombinációjának értékelését helyileg előrehaladott hasnyálmirigyrákban.

Axitinib (AG-013736) és Gemcitabine kombináció tolerálható, a válasz arány és túlélés érdemi javulása nem figyelhető meg. (J. Spano et al.) **Talabostat** (fibroblast aktivációs fehérje gátló kis molekulájú szer) és Gemcitabine kombinációja nem toxikus, 60 beteg közül 3 esetben eredményezett remissziót, a medián progressziómentes túlélés 3,5 hónap volt, az eredmények nem jobbak, mint Gemcitabine monoterápia esetén. (Nugent et al.) Sorafenib és Gemcitabine kombináció fázis II vizsgálatban nem érte el azt a hatékonyságot, hogy további vizsgálata indokolt legyen. (Wallace et al)

HELYILEG ELŐREHALADOTT VAGY TÁVOLI ÁTTÉTES HASNYÁLMIRIGYRÁK, ELSŐ VÁLASZTÁSÚ KEZELÉS

Kemoterápia és biológiai terápia kombinálása

Az előrehaladott hasnyálmirigyrák kezelésében jelenleg is még a Gemcitabine (Gemzar) kezelés tekinthető standardnak. A Gemzar és biológiai terápiák – Bevacizumab (Avastin), Cetuximab

(Erlotinib, Tarceva) kombinációjával fázis II. vizsgálatokban elért kedvező eredményekről 2004-2005-ben számoltak be. A biológiai terápiák és Gemzar kombinációjának értékét fázis III vizsgálatokban elemezték, az eredményeket 2007-ben közölték.

Kindler et al. a CALGB 80303 vizsgálat eredményeiről számolt be. A fázis III, placebo kontrollált, kettős vak vizsgálatban 602 előrehaladott hasnyálmirigyrákban szenvedő beteg kezelésére került sor. A betegek 3 hetente vagy **Gemcitabine** (1000 mg/m² d 1, 8, 15) + **Bevacizumab /GB/** (10 mg/kg d 1, 15), vagy **Gemcitabine + Placebo /G/** kezelésben részesültek. A vizsgálatot a tervezettnél korábban leállították, mert az interim analízis során nem mutatkozott különbség a 2 kezelési csoport között (hasonló volt a válasz arány).

A medián túlélés a vizsgálati (GB) karon 5,8 hónap, a G karon 6,1 hónap volt. A GB csoportban a medián progressziómentes túlélés 4,9 hónap, az 1 éves túlélés aránya 18%, a G kezelési csoportban 4,7 hónap ill. 20% volt. A két kezelés mellékhatásai között nem volt szignifikáns különbség, bár a Bevacizumabbal kombinált kezelés során magasabb volt a magas vérnyomás és proteinuria előfordulási aránya.

A nagy betegszámmal végzett fázis III vizsgálat alapján megállapítható, hogy Bevacizumab (Avastin) nem javítja a Gemzar kezelés eredményét, így alkalmazása előrehaladott hasnyálmirigyrák kezelésében Gemzarral kombinálva nem ajánlott.

Schrag et al elemezték, hogy a CALGB 80303 GB vs G vizsgálatban részt vett, és a kezelés mellett progrediáló 355 beteg közül a betegség progressziója után milyen arányban részesültek második választású kezelésben? A betegek 67,3% progresszió után nem kapott második választású kemo-terápiát. Csak 1,4% vett részt további klinikai vizsgálati kezelésben. A 32,7% második választású kezelést kapott beteg kb. azonos arányban részesült Gemzar, Capecitabine, intravénás 5-Fluorouracil vagy más regisztrált citotoxikus kezelésben.

Ko et al. Gemcitabine + Cisplatin + Bevacizumab kezelés eredményességét vizsgálták előrehaladott hasnyálmirigyrákban. 1000 mg/m² **Gemcitabine** (fixed dose rate: **FDR** – meghatározott adagolási sebességgel – 10 mg/m²/perc), 20 mg/m² **Cisplatin** és 10 mg/kg **Bevacizumab** alkalmazására került sor 28 napos kezelési ciklusok az 1. és 15. napján. 53 beteget kezeltek, a medián ciklusszám 4,75 volt. A kezelést 2 esetben bélperforáció, 4 jelentős gastrointestinalis vérzés, 1 stroke, 3 cardialis esemény, 4 esetben grade 3-4 hypertonia, 3 kezeléssel összefüggő haláleset kísérte. A válasz arány 22,6%, betegség stabilizáció 49,1%, betegség kontroll arány 71,7% volt. A medián progresszióig eltelt idő 6,2 hónap, túlélés 8,0 hónap, 1 évig túlélők aránya 40% volt. A szerzők véleménye szerint Bevacizumab kombinálása FDR Gemcitabine-Cisplatin kezeléshez javítja a válasz arányt és a progressziómentes túlélést. A kezelést jelentős de menedzselhető (?) toxicitás kísérte.

Kim et al. az NCCTG által kezdeményezett multicentrikus vizsgálat eredményeit közölte, melynek során 1000 mg/m² **FDR Gemcitabine** + 100 mg/m² **Oxaliplatin**, 10 mg/kg **Bevacizumab** kezelésre került sor 4 hetes ciklusok 1. és 8. napján. 82 beteg beválasztására került sor. 3 terápiával összefüggő haláleset (1 perforáció, 1 stroke, 1 több szervi elégtelenség) mellett thrombosis, neutropenia, infectio, cerebrovascularis ischaemia, perforáció fordult elő. A medián progressziómentes túlélés 5,7 hónap, túlélés 8,1 hónap, válasz arány 11,3% volt.

A Bevacizumab hatására bekövetkező súlyos gyomor-bélrendszeri szövődmények (vérzés, perforáció), hypertonia, keringési zavarok miatt meggondolandó, hogy a marginális hatékonyság növekedés indokolhatja-e a magas kockázat és költségek vállalását.

Philip a SWOG S0205 vizsgálat eredményeit közölte. Helyileg előrehaladott, irresecabilis, illetve távoli áttétes hasnyálmirigyrákban szenvedő betegek vehettek részt a vizsgálatban. Az egyik csoportban **Gemcitabine monoterápia** (1000 mg/m² hetente 7 hétig, majd 3 hetente az 1, 8, 15. napokon), a másik csoportban **Gemcitabine + Cetuximab** (400 mg/m² telítő dózis, majd 250 mg/m² fentartó dózis, hetente) alkalmazására került sor. A vizsgálat elsődleges végpontjában nem mutatkozott szignifikáns különbség – a teljes túlélés a GC karon 6,4 hónap, a G karon 5,9 hónap volt. A progressziómentes túlélés (3,5 hónap ill. 3,0 hónap) és válasz arány 12% ill. 13% is hasonló volt. A kezelés mellékhatásaiban a Cetuximab által okozott bőrkiütéstől eltekintve nem volt szignifikáns különbség.

Cascinu et al. randomizált fázis II vizsgálatban elemezte, hogy EGFR pozitív előrehaladott hasnyálmirigyrákban Cetuximab fokozza-e a Gemcitabine-Cisplatin kezelés hatékonyságát. Szokványos dózisú kemoterápia (1000 mg/m² **Gemcitabine** + 35 mg/m² **Cisplatin** az 1. és 8. napon 3 hetente) mellett a betegek egyik csoportjában **Cetuximab** (400 mg/m² telítő, majd 250 mg/m² fenntartó dózisban hetente) alkalmazására is sor került. A 37-37 beteg esetében végzett vizsgálat során nem volt különbség a progressziómentes túlélési időben (mindkét csoportban 5 hónap) és a súlyos mellékhatásokban. A vizsgálat alapján a szerzők nem javasolják a Cetuximab-Gemcitabine-Cisplatin kezelés fázis III vizsgálatát.

A vizsgálatok eredményeit értékelve megállapítható, hogy a biológiai terápiák közül az Avastin-t és Erbitux-ot nem érdemes megfelelő szempontok szerinti beteg válogatás nélkül alkalmazni. A 2 nagy vizsgálat alcsoportjainak elemzése segíthet majd a megfelelő beteg kiválasztási szempontok meghatározásában.

Moore et al. a kanadai munkacsoport által indított NCIC CTG PA.3, Erlotinib hatékonyságát elemző fázis III klinikai vizsgálat eredményeit ismertette. 569 előrehaladott hasnyálmirigyrákban szenvedő beteg 1:1 arányban részesült **Gemcitabine** (1000 mg/m² iv. 30 perces infúzióban hetente 7x majd 1 hét szünet után hetente 3x 1 hét szünettel) **plusz Erlotinib** (a kezelésbe bevont első betegek-nél 100 mg/nap, később 150 mg/nap dózisban) **vagy Placebo** kezelésben, a betegség progressziójáig. 50 beteg bevonása és 100 mg/nap dózisban történt kezelés toxicitási adatainak elemzése után emelték meg egyes kanadai centrumokban beválasztott betegek esetében az Erlotinib adagját 150 mg/nap-ra. A végleges elemzésre 486 haláleset bekövetkezése után került sor (239 Gemzar+Erlotinib, 247 Gemzar+placebo csoportban). A Gemzar+Erlotinib kezelési csoportban a teljes túlélés szignifikánsan hosszabbnak – 6,24 hónap vs 5,91 hónap – mutatkozott (HR: 0,82, 95% CI 0,69-0,99; p=0,038). Az 1 évig túlélők aránya 23% ill. 17% volt. A progressziómentes túlélés szignifikánsan hosszabb volt a Gemzar+Erlotinib csoportban – 3,75 vs. 3,55 hónap (HR 0,77). 530 beteg mérhető elváltozással rendelkezett. A válasz arány 8,6% vs. 8,0%, a betegség stabilizáció 48,9% vs. 41,2%, a betegség kontroll (CR+PR+SD) 57,5% vs 49,2% volt (p=0,07). Az alcsoportok szerinti elemzés alapján fiatalabb, távoli áttéttel rendelkező betegek esetében volt kedvezőbb a Gemzar+Erlotinib kezelés. Meglepő módon nem volt szignifikáns különbség az EGFR pozitív és negatív daganattal rendelkező betegek kezelési eredményeiben. Az EGFR pozitivitás a korábbi tanulmányoknál alacsonyabb arányban – 57%-ban volt immunhistochemiai vizsgálattal igazolható. Összefüggés mutatkozott a túlélés és az Erlotinib kezelést kísérő bőrelváltozások mértéke között. Az intenzívebb bőrelváltozások esetén hosszabb volt a túlélés.

A kombinált terápiát kissé intenzívebb mellékhatások – gyakoribb hasmenés, stomatitis, és bőrkiütés kísérték. A 6. kezeléssel összefüggő haláleset a Gemzar+Erlotinib csoportban fordult elő. Az NCIC CTG PA.3 vizsgálat az első bizonyíték arra, hogy az EGFR ellenes célzott biológiai terápia szignifikánsan javítja a Gemzar kemoterápiával elérhető eredményeket.

Van Cutsem et al. szerkesztőségi közleményben hangsúlyozta, hogy ugyan a különbség a két kezelési csoport között csak kismértékű, és más betegség esetében elhanyagolható volna, előrehaladott hasnyálmirigyrákban azonban az igen rossz eredmények miatt mégis igen nagy jelentőségű. A túlélési idő 22%-os meghosszabbodása jelzi az eredmény fontosságát, jelentőségét. EGFR overexpresszió gyakori hasnyálmirigyrákban, agresszívabb betegséget, rosszabb prognózist jelez. Preklinikai és fázis II vizsgálatok alapján is az EGFR ellenes kezelés bízhatónak tűnt, ezeket a reményeket igazolta a kanadai munkacsoport által kezdeményezett nagy nemzetközi fázis III vizsgálat. A hatékonysági adatok mellett figyelembe kell venni a kezelés költségeit. A célzott biológiai terápia alkalmazása jelentősen megnöveli a kezelés költségeit, biológiai terápia hozzáadásával elért 1 minőségi életév nyereség (QUALY) költsége különösen magasnak bizonyul. Minden lehetséges erőfeszítést meg kell tenni annak érdekében, hogy meghatározhassuk, mely betegek esetében várható a legnagyobb valószínűséggel eredmény az egyes kezelések kombinálásától. Nagyon fontos, hogy – különösen a csak kis különbség reményével indított vizsgálatok esetében – a daganatból származó blokkok gyűjtésére és elemzésére sor kerülhessen. EGFR génkópiák száma (FISH vizsgálattal) ill. EGFR mutáció az eddigi vizsgálatok szerint nem jelzi előre az EGFR ellenes kezelés hatékonyságát hasnyálmirigyrákban és vastagbélrákban.

Kemoterápiás kombinációk előrehaladott hasnyálmirigyrák első választású kezelésében

2007-ben is számos új és régebbi kemoterápiás kombinált kezelés hatékonyságát vizsgálták.

Herrmann et al. 319 előrehaladott hasnyálmirigyrákban szenvedő beteget randomizáltak a **Gemcitabine-Capecitabine** (1000 mg/m² Gemzar 1, 8. napon iv. napi 2x650 mg/m² Capecitabine po. 14 napig, a ciklusokat 3 hetente ismételve) és **Gemcitabine monoterápia** (1000 mg/m² Gemzar iv. 1. és 8. napon 3 hetente) hatását összehasonlító fázis III multicentrikus vizsgálatba. A vizsgálat egyik kulcs résztvevője volt **Prof. Dr. Bodoky György!** A Gemcitabine (Gemzar) és Capecitabine (Xeloda) különböző támadáspontú, preklinikai modellekben szinergista hatású nucleosid analógok. A szerek dózisát a fázis I-II kombinációs vizsgálatok során határozták meg. A vizsgálat elsődleges végpontja, a medián túlélési idő kedvezőbbnek bizonyult a GemCap kombinációban (8,4 vs. 7,2 hónap), a különbség nem volt szignifikáns ($p=0.234$). Az 1 éves túlélők aránya 32% vs 30% volt. Alcsoport elemzés során (post hoc, nem tervezett) a jó általános állapotú, 90 – 100% Karnofsky score-ral rendelkező betegek esetében a túlélés szignifikánsan kedvezőbbnek bizonyult a GemCap csoportban, mint Gem monoterápia esetén – 10,1 vs. 7,4 hónap 95% CI 6,6 – 8,5 hónap $p=0,014$). Gyengébb állapotú betegeknél (KPS 60-80%) a Gemzar monoterápia volt a kedvezőbb (5,3 vs 7,0 hónap, 95% CI 3,7 – 5,3 hónap $p=0,231$)

A progressziómentes túlélés és a terápiás válasz arány is a kombinációs karban volt a kedvezőbb (4,3 vs 3,9 hónap illetve 10,0% vs. 7,8%). A terápiás válasz időtartama 7,3 vs. 5,9 hónap volt. Az intenzívebb kombinációs kemoterápia esetén az első hat héten több korai halálozás fordult elő a gyengébb általános állapotú betegek esetében (14 vs. 6 korai halálozeset). Az esetek többségében a halálok a betegség progressziója, ritkábban infectio, myocardialis infarctus, tüdőembolia volt.

A kezelést kísérő mellékhatások többnyire enyhék, grade 1 és 2 fokozatúak voltak. Grade 3 – 4 haematológiai és egyéb toxicitás ritkán fordult elő, nem volt szignifikáns különbség. A Gemcitabine-Capecitabine kezelés figyelemre méltó eredménnyel kecsegtető alternatíva jó általános állapotú, előrehaladott hasnyálmirigyrákban szenvedő betegek kezelésére.

Boeck et al. randomizált fázis II vizsgálatban 3 különböző kombinált “doublet” (CapOx; CapGem; mGemOx) kezelés hatékonyságát vizsgálta. 190 beteget kezeltek a 3 csoportban.
CapOx: napi 2x1000 mg/m² Capecitabine 14 napig + 130 mg/m² Oxaliplatin 1. napon;
CapGem: napi 2x825 mg/m² Capecitabine 14 napig + 1000 mg/m² Gemcitabine az 1. és 8. napon, 3 hetente;
mGemOx: 1000 mg/m² Gemcitabine 1. és 8. napon + 130 mg/m² Oxaliplatin a 8. napon, 3 hetente.

	CapOx	CapGem	mGemOx
3 hónapos PFS	51%	64%	60%
Progressziómentes túlélés (PFS)	4,2 hónap	5,7 hónap	3,9 hónap
Teljes túlélés	8,1 hónap	9,0 hónap	6,9 hónap

A Gemcitabine-t tartalmazó doublet-ek esetében magasabb volt a grade 3-4 haematológiai mellékhatások aránya. A toxicitás mindhárom csoportban némileg különbözött, de alapvetően jól tolerálhatóak voltak a kezelések. A három különböző doublet hasonló hatékonysággal, kissé különböző mellékhatásokkal rendelkezett.

Burtneess et al 92, távoli áttétes hasnyálmirigyrák esetben vizsgálta az **I/P (35 mg/m² Irinotecan + 35 mg/m² Docetaxel hetente, 4x majd 2 hét szünet)** és az **I/P+ cetuximab** (EGFR receptor ellenes antitest – C225, 400 mg/m² telítő dózis majd hetente 250 mg/m²) kezelés hatását. A medián túlélés az I/P kezelési csoportban 6,5 hónap, az I/P+cetuximab csoportban 7,4 hónap volt, a kemo-immunoterápiát intenzívebb haematológiai és gastrointestinalis mellékhatások kísérték.

Egy francia munkacsoport (Taieb et al) **FOLFIRI3** protocol szerinti kemoterápia (Irinotecan 90 mg/m² 60 perc alatt az 1. napon majd 400 mg/m² Leucovorin 2 óra alatt majd 2000 mg/m² 5 Fluorouracil 46 óráig tartós infúzióban, a kezelés végén a 3. napon ismét 90 mg/m² Irinotecan) hatását vizsgálta 40 kemoterápiában még nem részesült helyileg előrehaladott és áttétes hasnyálmirigyrákban szenvedő beteg esetében. Az összesen 441 ciklus (1-53 ciklus/beteg) kemoterápia során grade 3-4 neu-

tropenia volt a vezető mellékhatás (35%), hányinger és hányás 27%-ban, hasmenés 25%-ban fordult elő. A bizonyított válasz arány 37,5%, betegség stabilizáció 27,5% volt. A medián progressziómentes túlélés 5,6 hónap, a teljes túlélés 12,1 hónap volt.

Ychou et al. **Folfirinox** (Oxaliplatin 85 mg/m² d 1, Irinotecan 180 mg/m² d 1, Leucovorin 400 mg/m² d1, 5-Fluorouracil 400 mg/m² d 1 iv. bolus majd 2400 mg/m² d1 48 órás infusióban) és **Gemcitabine** monoterápia (1000 mg/m² hetente 7x majd 3x 1 hét szünettel) hatékonyságát hasonlították össze. 65 beteg adatai értékelhetők a beválasztott 88 beteg közül. A Folfirinox magasabb toxicitás (grade 4 neutropenia 19,5%/0%, thrombopenia 12%/0%), grade 3 hányás (17%/2,5%), gyengeség (27%/15%) mellett magasabb válasz arányt eredményezett (PR38,7% vs 11,7%). A válasz időtartama is hosszabbnak bizonyult (6,3 vs 4,6 hónap). A szerzők szerint a Folfirinox magasabb válasz arányt és hosszabb válasz időtartamot eredményez, kezelhető toxicitás mellett.

Reni et al. egy olasz munkacsoport munkájáról számolt be. Két, 4-4 gyógyszerből álló kombináció hatékonyságát elemezték előrehaladott hasnyálmirigyrákban. Az egyik betegcsoport Cisplatin, Epirubicin, Capecitabine és Gemcitabin, (**PEXG**) a másik betegcsoport Cisplatin, Docetaxel, Capecitabine és Gemcitabine (**PDXG**) kezelésben részesült. A PEXG kezelés hasonló eredményekre vezetett, mint a korábban alkalmazott PEFG, tehát a Capecitabine (Xeloda) kiválthatja az 5-Fluorouracilt a kezelési programból. A PDGX hatékonysága biztató.

Ueno et al. 38 előrehaladott, áttétes hasnyálmirigyrákban szenvedő beteg esetében elemezte a **Gemcitabine** (1000mg/m² 1., 8., 15. napon, 4 hetente) + **Cisplatin** (80 mg/m² 1. nap, 4 hetente) kemoterápia hatékonyságát. 10 esetben részleges válasz (PR:26%), 21 esetben betegség stabilizáció (SD:55%) volt megfigyelhető. A medián progresszióig eltelt idő 4,2 hónap, túlélési idő 7,5 hónap volt. A kezelést jelentős – grade 3-4 mellékhatások kísérték (neutropenia 68%, thrombocytopenia 50%, anorexia 39%, hányinger 24%). A vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy a Gemcitabine-Cisplatin kombináció hatékony, de jelentős, kezelhető toxicitással rendelkezik. A mellékhatásokat nem ellensúlyozza a Gemzar monoterápiával szemben kimutatható mérsékelt túlélési idő növekedés.

Meta-analízisek

A hasnyálmirigyrák súlyos, életet súlyosan veszélyeztető, szenvedéseket okozó betegség. A hasnyálmirigyrák felelős az összes rák halálozás 5%-ért. Évente az Egyesült Államokban 32000 új eset, és haláleset várható. Az 5 éves túlélés valószínűsége mindössze 6%. A betegek többsége helyileg előrehaladott, inoperábilis, vagy távoli áttétes betegséggel kerül felfedezésre. A várható, medián túlélési idő helyileg előrehaladott hasnyálmirigyrákban 6-10 hónap, távoli áttétes betegség esetén mindössze 3-6 hónap. A Gemcitabine monoterápia az egyedüli, széles körben elfogadott és alkalmazott kezelés, mely valamivel jobb eredményekkel kecsegtet, mint az 5-Fluorouracil kezelés, a medián túlélés 5,4-5,6 hónap, az 1 éves túlélés esélye 16 – 19%. Az igen szerény kezelési eredmények miatt óriási erőfeszítésekkel, minden új, az eredmények javításának esélyével kecsegtető kezelést, új gyógyszert – kemoterápiát, célzott biológiai terápiát, sugárkezelési módszert alkalmaznak és vizsgálnak hasnyálmirigyrákban.

Sultana et al. Az irodalomban elérhető 897, hasnyálmirigyrák kezelésével foglalkozó publikáció közül 113 randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatot elemeztek, ezek közül előre meghatározott, szigorú szempontok szerint 51 vizsgálat bizonyult alkalmasnak a meta-analízis keretében történő értékelésre. Az 51 fázis III randomizált tanulmányban összesen 9970 beteg terápiás eredményeinek értékelésére került sor.

A vizsgálatokat a következő szempontok szerint rendszerezték:

1. Kemoterápia vs. “best supportive care”,
2. 5-Fluorouracil monoterápia vs. 5-Fluorouracil kombinációk,
3. gemcitabine vs. 5-Fluorouracil,
4. Gemcitabine vs. gemcitabine kombinációk.

1. Kemoterápia vs. “best supportive care” – 7 vizsgálat, 432 beteg adata alapján: a teljes túlélés szignifikánsan kedvezőbb volt a kemoterápiában részesült betegek esetében. A kemoterápia 36%-kal

csökkentette a halálozás rizikóját. Az eredmények jelentős szórást mutattak. (Hazard Ratio /HR/=0,64, 95% CI 0,42 – 0,98)

2. 5-FU egyedül vs. 5-FU kombinációs kemoterápia – 5 vizsgálat, 700 beteg adata alapján: A teljes túlélés valamivel kedvezőbbnek mutatkozott 5-FU kombinációs kemoterápia esetén, azonban a különbség csak minimális, nem szignifikáns (HR=0,94 95%CI: 0,82 – 1,08). A vizsgálatok mindegyike hasonló eredményre vezetett, a szórás minimális volt.

3. Gemcitabine vs. 5-Fluorouracil – 2 vizsgálat 197 beteg adata alapján: A túlélés kedvezőbb a Gemcitabine kezelés hatására, a különbség figyelemre méltó, de nem szignifikáns (HR= 0,75 95% CI: 0,42 – 1,31). A 2 vizsgálat közötti heterogenitás jelentős. A Gemzar előnyét bizonyító Burris vizsgálat alapján vált a Gemzar a hasnyálmirigyrákban elsősorban választandó, standard gyógyszeré.

4. Gemcitabine vs. Gemcitabine kombinációk – 19 vizsgálat, 4697 beteg adata alapján: A Gemzar-bázisú kombinált kemoterápia statisztikailag szignifikánsan kedvezőbbnek bizonyult, mint a Gemzar monoterápia, a különbség azonban csekély mértékű. A kombinációs kezelés 9%-kal csökkenti a halálozás rizikóját (HR=0,91 95% CI 0,85 – 0,97). Az al csoport elemzések alapján a Gemzar és platina bázisú kombináció (HR=0,85) és a Gemzar-Capcitabine kombináció (HR= 0,83) jobb, mint a Gemzar monoterápia, míg a Gemzar-Irinotecan (HR=1,01) és Gemzar-5-FU (HR=0,98) kezelés nem jobb, mint a Gemzar egyedül.

A legújabb eredmények alapján még mindig nem lehet egyértelműen megszabni az előrehaladott hasnyálmirigyrák standard kezelését. Gemcitabine monoterápia javallata általában megalapozott, védhető. Kombinációs kezelés – Gemcitabine+Erlotinib, Gemcitabine+Capcitabine, valamint – elsősorban jó általános állapotú betegek esetében Gemcitabine és platina származék (Oxaliplatin) kismértékben javítja az eredményeket. Az új vizsgálatokban a referencia kezelés meghatározása vitatott. Gemcitabine monoterápia még mindig elfogadott lehetőség, bár indokoltnak tűnik a kissé hatékonyabbnak bizonyult Erlotinibet vagy Capcitabint is tartalmazó kombináció választása.

Az Avastin és Erbitux lényegesen nem befolyásolja a kemoterápia hatékonyságát. Bevacizumab (Avastin) esetében marginális hatékonyság növekedés mellett jelentős szövődeményekkel (GI perforáció, vérzés, hypertonia) és költségnövekedéssel kell számolni, ezért alkalmazása megkérdőjelezhető. Cetuximab (Erbitux) EGFR pozitív esetekben is csak minimálisan befolyásolta a kórlefolyást, és bár nem okoz jelentős toxicitás növekedést, magas költségek miatt jelen ismereteink szerint alkalmazása nem javasolható.

Második választású gyógyszeres kezelés előrehaladott hasnyálmirigyrákban

A kemoterápiára nem reagáló hasnyálmirigyrákban csak alacsony arányban kerül sor második választású kezelésre. Második vonalban nincs standard kemoterápia, elsősorban csak próbálkozásokról beszélhetünk.

Kulke et al. Gemzar kezelés mellett progrediáló 30 előrehaladott hasnyálmirigyrákban szenvedő beteget **Capcitabine** (napi 2x1000 mg/m² 14 napig 3 hetente) + **Erlotinib** (150 mg naponta) kombinációval kezelt. A medián túlélési idő 6,5 hónap, a radiológiai módszerekkel értékelhető terápiás válasz arány 10% volt. A tumor marker (CA 19-9) érték a betegek 17%-ban jelentősen (több mint 50%-kal) csökkent. A kezelést hasmenés, bőrkütiés, gyengeség és kéz-láb szindróma kísérte. A Capcitabine+Erlotinib kezelés hatékonynak bizonyult Gemcitabine rezisztens előrehaladott hasnyálmirigyrákban.

Blaya et al. **Docetaxel+Capcitabine** kezelést találta hatékonynak. Egy német munkacsoport (Boeck et al.) előzetesen legalább 1 választású kezelésen már átesett, progrediáló hasnyálmirigyrákban **Capcitabine monoterápiát** (65 éves kor alatt, jó állapotban napi 2x1250 mg/m², 65 év felett ill. gyengébb állapotban napi 2x1000 mg/m² 14 napig, 3 hetente) alkalmazott. 37 beteg esetében a medián progresszióig eltelt idő 2,2 hónap, a betegség stabilizáció aránya 27%, a capcitabine kezdésétől számított teljes túlélés 7,5 hónap volt. A Capcitabine monoterápia jól tolerálható, hatékony alternatíva lehet előzetesen már kezelt hasnyálmirigyrákban.

Boeck et al. Gemzar kezelés mellett progrediáló betegek esetében elemezte a **Pemetrexed (Alimta)** kezelés eredményességét. A Gemzar-rezisztens betegek 3 hetente 500 mg/m² Pemetrexed kezelésben részesültek. 52 beteg 192 ciklus Pemetrexed kezelést kapott. A kezelés 2 részleges választ

(PR: 3,8%), medián 7 hétig tartó progressziómentes és medián 20 hétig tartó teljes túlélést eredményezett. A kezelést mérsékelt haematologiai mellékhatások (grade 3-4 neutropenia 16,3%, thrombocytopenia 5,8%) valamint hasmenés, hányinger és stomatitis kísérték. A pemetrexed mérsékelt hatékonyságot mutatott Gemzar rezisztens előrehaladott hasnyálmirigyrákban.

Gebbia et al. egy olasz munkacsoport eredményeiről számolt be. Retrospektív módon értékelték a Gemcitabine kezelésre rezisztens esetekben a vastagbélrák kezelésében standard FOLFOX4 kemoterápia hatékonyságát. 42 beteg esetében második választásként alkalmazott **FOLFOX4** kemoterápia 14% válasz arányt, 4 hónapig tartó medián progressziómentes, 6,7 hónapos medián teljes túlélést eredményezett. A betegséggel kapcsolatos panaszokat a kezelés 27 beteg esetében enyhítette. A retrospektív elemzés alátámasztotta a FOLFOX4 kemoterápia alkalmazásának javallatát, Gemzar-refrakter előrehaladott hasnyálmirigyrákban.

Olasz és Svájci munkacsoport (Mancuso et al) felmérte a Gemzar kezelés mellett progressziót mutató betegek esetében második választásként alkalmazott kezelések eredményességét. Megállapították, hogy az esetek többségében 5-Fluorouracil bázisú kemoterápiára kerül sor, ennek hatása azonban csak marginális, csak jó általános állapotú betegek esetében érdemes fontolóra venni az 5-FU második választású kezelést.

Számos kombináció hatástalannak bizonyult második választású kemoterápia során. Blaszkowsky et al. EGFR pozitív betegek esetében hetenkénti Docetaxel+Gefitinib (EGFR-TKI) kezelést találta hatástalannak. Astsaturov et al. Docetaxel és Bevacizumab kezelést találta marginális hatásúnak, súlyos toxicitás (perforációk, thrombosisok) mellett.

Prognosztikai, prediktív faktorok

Az RTOG 9704 vizsgálatba bevont 538 beteg esetében vizsgálták a post-resectos CA 19-9 érték prediktív értékét. A magas post-resectos CA-19-9 érték a betegek rosszabb prognózisát jelenti, a standard postoperatív kemoradioterápia mellett további postoperatív kemoterápia szükségességét jelzi.

Li et al. beszámoltak arról, hogy sikerült izolálniuk a hasnyálmirigyrák őssejteket. Xenograft modellen bizonyították, hogy a hasnyálmirigyrák sejtek 0,2-0,8%-át kitevő CD44, CD24 és ESA pozitív szubpopulációja igen magas növekedési rátával, a többi sejteknél 100x nagyobb daganatkeltő potenciállal és őssejt jellegzetességekkel rendelkezik. Az őssejt növekedését szabályozó szignálok, jelátadási utak vizsgálata új kezelési módszerek kifejlesztésének lehetőségét teremtheti meg.

Összefoglaló értékelések

A Gastrointestinális Rák Világkongresszuson szakértői munkacsoport foglalta össze a hasnyálmirigyrák kezelési szempontjait. Elsőrendű fontosságúnak tartották a hasnyálmirigyrák multidiszciplináris megközelítését (optimális staging, sebészeti, gyógyszeres – neoadjuváns, adjuváns, palliatív gyógyszeres kezelés, sugárterápia, szupportáció). A sebészeti beavatkozás, patológiai feldolgozás minőségbiztosítása, standardizálása igen fontos. A kemoterápia hatásossága mind adjuváns, mind palliatív kezelésben bizonyított. Gemcitabine monoterápiánál kissé hatékonyabbnak tűnnek a kombinációs kezelések – Erlotinib-el, Capecitabine-al vagy platina származékokkal. Helyileg előrehaladott, inoperábilis hasnyálmirigyrák válogatott eseteiben helye van a célzott kemo-radioterápiának, míg a kemo-radioterápia adjuváns alkalmazása ellentmondásos eredménnyel jár. Indokolt, hogy a betegek mind nagyobb aránya vehessen részt jól megtervezett klinikai vizsgálatokban

Irodalom:

H. Oettle, S. Post, P. Neuhaus, K. Gellert, J. Langrehr, K. Ridwelski, H. Schramm, J. Fahlke, C. Zuelke, C. Burkart, K. Guberlet, E. Kettner, H. Schmalenberg, K. Weigang-Koehler, W.-O. Bechstein, M. Niedgerthmann, I. Schmidt-Wolf, L. Roll, B. Doerken, and H. Riess: Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine vs Observation in Patients Undergoing Curative-Intent Resection of Pancreatic Cancer: A Randomized Controlled Trial. JAMA, January 17, 2007; 297: 267 – 277.

F. Mornex, T. André, C. Louvet, J. Seitz, M. Ychou, G. Lledo, E. Touboul, C. Partensky, and J. Balosso: Postoperative adjuvant gemcitabine plus oxaliplatin (GemOx) chemotherapy followed by chemoradiation in patients with pancreatic carcinoma: A multicenter phase II study, ASCO Meeting Abstracts, Jun 2007; 25: 4520.

H. Yoshitomi, A. Togawa, F. Kimura, H. Shimizu, H. Yoshidome, M. Miyazaki: Chiba study group of adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer (CSAP A randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with uracil/tegafur (UFT) and gemcitabine (GEM) vs. gemcitabine alone in patients with resected pancreatic cancer) ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007: 4542.

H. Takamori, K. Kanemitsu, A. Chikamoto, T. Ishiko, T. Beppu, M. Hirota, and H. Baba: A novel multi-modality treatment for resectable pancreatic cancer (PC) ASCO Meeting Abstracts, Jun 2007; 25: 4630.

D. H. Palmer, D.D. Stocken, H. Hewitt, C. E. Markham, A. B. Hassan, P. J. Johnson, J. A. C. Buckels, and S.R. Bramhall: A Randomized Phase 2 Trial of Neoadjuvant Chemotherapy in Resectable Pancreatic Cancer: Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine Combined with Cisplatin Ann. Surg. Oncol., Jul 2007; 14: 2088 - 2096.

F. Huguet, T. André, P. Hammel, P. Artru, J. Balosso, F. Selle, E. Deniaud-Alexandre, P. Ruszniewski, E. Touboul, R. Labianca, A.de Gramont, and C. Louvet: Impact of Chemoradiotherapy After Disease Control With Chemotherapy in Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma in GERCOR Phase II and III Studies J. Clin. Oncol., Jan 2007; 25: 326 - 331.

T. Tanaka, H. Sakaguchi, H. Anai, K. Yamamoto, K. Morimoto, T. Tamamoto, and K. Kichikawa: Arterial Infusion of 5-Fluorouracil Combined with Concurrent Radiotherapy for Unresectable Pancreatic Cancer: Results from a Pilot Study Am. J. Roentgenol., Aug 2007; 189: 421 - 428.

J. Kim, S. Im, H. Park, E. Chie, J. Hwang, J. Kim, T. Kim, Y. Bang, S. Ha, Y. Yoon: Phase II study of induction chemotherapy with fixed dose rate (FDR) gemcitabine and cisplatin followed by concurrent chemoradiation with capecitabine for locally advanced pancreatic cancer (LAPC) ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007: 15122.

M. Posner, K. J. Chang, A. Rosemurgy, J. Stephenson, M. Khan, T. Reid, W. E. Fisher, I. Waxman, D. Von Hoff, R. Hecht, Jr: Multi-center phase II/III randomized controlled clinical trial using TNFerade combined with chemoradiation in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPC) ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007: 4518.

M. Wiedmann, M. Haefner, M. Niederhagen, K. Schoppmeyer, C. Wittekind, C. Moebius, J. Mossner, and K. Caca: Treatment of pancreatic cancer with two novel histone deacetylase inhibitors NVP-LAQ824 and NVP-LBH589 ASCO Meeting Abstracts, Jun 2007; 25: 4624.

William H. Isacoff, Jacqueline K. Bendetti, John J. Barstis, Abdul-Rahman Jazieh, John S. Macdonald, Philip A. Philip: Phase II Trial of Infusional Fluorouracil, Leucovorin, Mitomycin, and Dipyridamole in Locally Advanced Unresectable Pancreatic Adenocarcinoma: SWOG S9700 JCO May 1 2007: 1665-1669.

J. Spano, C. Chodkiewicz, J. Maurel, R. P. Wong, H. S. Wasan, Y. K. Pithavala, P. W. Bycott, K. Liau, S. Kim, O. Rixe: A randomized phase II study of axitinib (AG-013736) and gemcitabine versus gemcitabine in advanced pancreatic cancer, preceded by a phase I component ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007: 4551

F. W. Nugent, C. Cunningham, M. A. Barve, W. Fisher, H. Patel, E. Meiri, Y. V. Oza, Z. Yang, E. C. Jurkowski, M. J: Uprichard Phase 2 study of talabostat/gemcitabine in Stage IV pancreatic cancer ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007: 4616.

T. Evans, R. K. Ramanathan, S. Yazji, R. Glynne-Jones, A. Anthoney, J. Berlin, and J. W. Valle: Final results from cohort 1 of a phase II study of volociximab, an anti- 5β1 integrin antibody, in combination with gemcitabine (GEM) in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (MPC) ASCO Meeting Abstracts, Jun 2007; 25: 4549.

E. G. Chiorean, T. Dragovich, J. Hamm, C. H. Barrios, C. F. Gorini, V. K. Langmuir, S. Kroll, G. T. Tidmarsh, A. B. Colowick, and P. J. Loehrer: Glufosfamide (GLU) plus gemcitabine (GEM) in pancreatic adenocarcinoma: Preliminary results of a phase 2 trial ASCO Meeting Abstracts, Jun 2007; 25: 15005.

J. A. Wallace, G. Locker, S. Nattam, K. Kasza, K. Wade-Oliver, W. M. Stadler, E. E. Vokes, H. L. Kindler: Sorafenib (S) plus gemcitabine (G) for advanced pancreatic cancer (PC): A phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007: 4608.

L. K. Heilbrun, A. Khanna, R. Venkatramanamoorthy, A. F. Shields, P. A. Philip, M. M. Zalupski, and B. F. El-Rayes: CA 19-9 as a predictor of response and survival in patients with pancreatic cancer treated with gemcitabine and cisplatin based chemotherapy ASCO Meeting Abstracts, Jun 2007; 25: 15094.

H. L. Kindler, D. Niedzwiecki, D. Hollis, E. Oraefo, D. Schrag, H. Hurwitz, H. L. McLeod, M. F. Mulcahy, R. L. Schilsky, R. M. Goldberg: Cancer and Leukemia Group B A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine (G) plus bevacizumab (B) versus gemcitabine plus placebo (P) in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC): A preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007: 4508.

D. Schrag, L. Archer, X. Wang, D. Romanus, M. Mulcahy, R. Goldberg, H. Kindler, for the Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Patterns-of-care study of post-progression treatment (Rx) among patients (pts) with advanced pancreas cancer (APC) after gemcitabine therapy on Cancer and Leukemia Group B (CALGB) study #80303 ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007: 4524.

A. H. Ko, E. Dito, B. Schillinger, A. P. Venook, E. K. Bergsland, D. Wong, J. Allen, M. A: Tempero A phase II study of gemcitabine (GEM) given at fixed-dose rate (FDR) infusion, low-dose cisplatin (CDDP), and bevacizumab (BEV) for metastatic adenocarcinoma of the pancreas (PanCa): Update with completion of study accrual ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007: 4548.

G. P. Kim, A. L. Oberg, N. R. Foster, A. Jaslowski, P. J. Flynn, D. Campbell, E. Hedrick, L. Gray, A. Grothey, S. Alberts: Phase II trial of bevacizumab, gemcitabine, oxaliplatin in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007: 4553.

P. A. Philip, J. Benedetti, C. Fenoglio-Preiser, M. Zalupski, H. Lenz, E. O'Reilly, R. Wong, J. Atkins, J. Abruzzese, C. Blanke: Phase III study of gemcitabine [G] plus cetuximab [C] versus gemcitabine in patients [pts] with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma [PC]: SWOG S0205 study ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007: 4509.

S. Cascinu, R. Berardi, S. Siena, R. Labianca, A. Falcone, E. Aitini, S. Barni, F. Di Costanzo, L. Fronzini, G. Tonini, A. Zaniboni: The impact of cetuximab on the gemcitabine/cisplatin combination in first-line treatment of EGFR-positive advanced pancreatic cancer (APC): A randomized phase II trial of GISCAD ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007: 4544.

M. J. Moore, D. Goldstein, J. Hamm: 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 JCO May 20 2007: 1960-1966.

Eric Van Cutsem, Chris Verslype, Patrick A. Grusenmeyer: Lessons Learned in the Management of Advanced Pancreatic Cancer JCO May 20 2007: 1949-1952.

T. Herrmann, D. Jaeger, W. Stremmel, and C. Herrmann: Second-line chemotherapy in advanced pancreatic cancer: A retrospective, single-center analysis ASCO Meeting Abstracts, Jun 2007; 25: 15187.

S. Boeck, T. Hoehler, G. Seipelt, R. Mahlberg, A. Wein, A. Hochhaus, H.-P. Boeck, B. Schmid, E. Kettner, M. Stauch, F. Lordick, Y. Ko, M. Geissler, K. Schoppmeyer, G. Kojouharoff, A. Golf, S. Neugebauer, and V. Heinemann: Capecitabine plus oxaliplatin (CapOx) versus capecitabine plus gemcitabine (CapGem) versus gemcitabine plus oxaliplatin (mGemOx): final results of a multicenter randomized phase II trial in advanced pancreatic cancer Ann. Onc., Oct 2007;

B. A. Burtneess, M. Powell, J. Berlin, D. Liles, A. Chapman, E. Mitchell, A. B. Benson, and Eastern Cooperative Oncology Group: Phase II trial of irinotecan/docetaxel for advanced pancreatic cancer with randomization between irinotecan/docetaxel and irinotecan/docetaxel plus C225, a monoclonal antibody to the epidermal growth factor receptor (EGF-r) : Eastern Cooperative Oncology ASCO Meeting Abstracts, Jun 2007; 25: 4519.

J Taïeb, T Lecomte, T Aparicio, A Asnacios, T Mansourbakht, P Artru, D Fallik, JP Spano, B Landi, G Lledo, and J Desrame: FOLFIRI.3, a new regimen combining 5-fluorouracil, folinic acid and irinotecan, for advanced pancreatic cancer: results of an Association des Gastro-Entérologues Oncologues (Gastroenterologist Oncologist Association) multicenter phase II study *Ann. Onc.*, March 2007; 18: 498 - 503.

M. Ychou, F. Desseigne, R. Guimbaud, M. Ducreux, O. Bouché, Y. Bécouarn, A. Adenis, C. Montoto-Grillot, E. Luporsi, and T. Conroy: Randomized phase II trial comparing folfinirinox (5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I] and oxaliplatin [O]) vs gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA). First results of the ACCORD 11 trial *ASCO Meeting Abstracts*, Jun 2007; 25: 4516.

M. Reni, S. Cereda, P. Passoni, A. Rognone, E. Mazza, R. Nicoletti, P. G. Arcidiacono, A. Zerbi, G. Balzano, V. Di Carlo: A randomized phase II trial of PEXG (cisplatin, epirubicin, capecitabine, gemcitabine) or PDXG (docetaxel) regimen in advanced pancreatic adenocarcinoma *ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007*: 4628.

Hideki Ueno, Takuji Okusaka, Masafumi Ikeda, Chigusa Morizane, Takashi Ogura, Atsushi Hagihara, and Tsutomu Tanaka: Phase II Study of Combination Chemotherapy with Gemcitabine and Cisplatin for Patients with Metastatic Pancreatic Cancer *Jpn. J. Clin. Oncol.*, July 2007; 37: 515 - 520.

Asma Sultana, Catrin Tudur Smith, David Cunningham, Naureen Starling, John P.: Neoptolemos, and Paula Ghaneh. Meta-Analyses of Chemotherapy for Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer *J. Clin. Oncol.*, Jun 2007; 25: 2607 - 2615.

M. H. Kulke, L.S. Blazzkowsky, D.P. Ryan et al: Capecitabine Plus Erlotinib in Gemcitabine-Refractory Advanced Pancreatic Cancer *JCO Oct 20 2007*: 4787-4792.

M. Blaya, G. L. Lopes, Jr, E. Roman, E. Ahn, J. Macintyre, J. Quesada, J. Levi, G. Walker, M. Green, C. M. Rocha: Lima Phase II trial of capecitabine and docetaxel as second line therapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer *ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007*: 15029.

S. H. Boeck, R. Wilkowski, C. J. Bruns, R. D. Issels, C. Schulz, N. Moosmann, D. Laessig, A. Golf, V. Heinemann: Oral capecitabine in gemcitabine-pretreated patients with advanced pancreatic cancer: A single-center study *ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007*: 15085.

S Boeck, K Weigang-Köhler, M Fuchs, E Kettner, D Quietzs, J Trojan, O Stötzer, S Zeuzem, F Lordick, C-H Köhne, H Kröning, T Steinmetz, H Depenbrock, and V Heinemann: Second-line chemotherapy with pemetrexed after gemcitabine failure in patients with advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II trial *Ann. Onc.*, April 2007; 18: 745 - 751.

V Gebbia, E Maiello, F Giuliani, N Borsellino, M Caruso, G Di Maggio, F Ferraiù, R Bordonaro, F Verderame, P Tralongo, L Di Cristina, R Agueli, P Russo, and G Colucci: Second-line chemotherapy in advanced pancreatic carcinoma: a multicenter survey of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale on the activity and safety of the FOLFOX4 regimen in clinical practice *Ann. Onc.*, June 2007; 18: vi124 - vi127.

A. Mancuso, S. Sacchetta, P. Saletti, C. Tronconi, L. Milesi, M. Garassino, O. Martelli, R. Labianca, F. Cavalli, C. N. Sternberg: Clinical and molecular determinants of survival in pancreatic cancer patients treated with second line chemotherapy: results of an Italian/Swiss multicenter survey *ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007*: 4622.

L. S. Blazzkowsky, D. P. Ryan, C. Earle, E. Kwak, C. Fuchs, J. A. Meyerhardt, K. Stuart, A. X. Zhu, P. Enzinger, M. H. Kulke: A phase II study of docetaxel in combination with ZD1839 (gefitinib) in previously treated patients with metastatic pancreatic cancer *ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007*: 15080.

A. Astsaturov, N. J. Meropol, R. K. Alpaugh, J. D. Cheng, N. L. Lewis, M. Beard, A. Rogatko, Z. Xu, L. M. Weiner, S. J. Cohen: A randomized phase II and coagulation study of bevacizumab alone or with docetaxel in patients with previously treated metastatic pancreatic adenocarcinoma *ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007*: 4556.

A. C. Berger, K. Winter, J. Hoffman, W. Regine, R. Abrams, H. Safran, A. Konski, A. Benson, III, J. MacDonald, C. Willet: Post-resection CA 19-9 predicts overall survival (OS) in patients treated with adjuvant chemoradiation: A secondary endpoint of RTOG 9704 *ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007*: 4522.

Kohei Nakachi, Junji Furuse, Hiroshi Ishii, Ei-ichiro Suzuki, and Masahiro Yoshino: Prognostic Factors in Patients with Gemcitabine-Refractory Pancreatic Cancer *Jpn. J. Clin. Oncol.*, February 2007; 37: 114 - 120.

M. Mandalà, M. Reni, S. Cascinu, S. Barni, I. Floriani, S. Cereda, R. Berardi, S. Mosconi, V. Torri, and R. Labianca: Venous thromboembolism predicts poor prognosis in irresectable pancreatic cancer patients *Ann. Onc.*, October 2007; 18: 1660 - 1665.

Stephen A. Welch and Malcolm J. Moore: Combination Chemotherapy in Advanced Pancreatic Cancer: Time to Raise the White Flag? *J. Clin. Oncol.*, Jun 2007; 25: 2159 - 2161.

C Verslype, E Van Cutsem, M Dicato, S Cascinu, D Cunningham, E Diaz-Rubio, B Glimelius, D Haller, K Haustermans, V Heinemann, P Hoff, PG Johnston, D Kerr, R Labianca, C Louvet, B Minsky, M Moore, B Nordlinger, S Pedrazzoli, A Roth, M Rothenberg, P Rougier, H-J Schmoll, J Tabernero, M Tempero, C van de Velde, J-L Van Laethem, and J Zalcberg: The management of pancreatic cancer. Current expert opinion and recommendations derived from the 8th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2006 *Ann. Onc.*, June 2007; 18: vii1 - vii10.