

Metastatik Pankreas Kanseri Hastalarda FOLFİRİNOX Rejiminin Etkinlik ve Tolerabilitesi

Çağlayan Geredeli¹, Şener Cihan¹, Nurgül Yaşar¹, Abdullah Sakin¹, Orçun Can¹, Mehmet Artaç², Mustafa Karaağaç², Lokman Koral³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, İstanbul

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Konya

³Çanakkale On Sekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Çanakkale

ÖZ

Amaç: Metastatik pankreas kanseri tedavisinde FOLFİRİNOX rejiminin kullanımı hem progresyonsuz sağ kalımı hemde genel sağ kalım süresini uzatmıştır. Türk popülasyonunda metastatik pankreas kanserli hastalarda birinci seride FOLFİRİNOX rejimi kullanımının etkinlik ve güvenilirliğini retrospektif olarak araştırmak istedik.

Gereç ve Yöntem: Çalışma retrospektif çok merkezli olarak dizayn edilmiştir. 2012-2016 yılları arasında birinci seri FOLFİRİNOX rejimi ile tedavi edilen metastatik pankreas kanserli hastalar dahil edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 44 metastatik pankreas kanserli hasta alındı. Hastalardan 30'u erkek (%68,2), 14'ü kadını (%31,8). Hastaların yaş ortalaması 58,7 (34-73) yılıdır. Median takip süremiz 14 ay idi. Hastaların metastaz bölgelerine bakıldığında %72,7 karaciğere, %18,2 akciğere, %18,2 peritona, %4,5 lenf nodlarına ve %4,5 kemiklere metastaz yapmıştı. Tedaviye yanıt oranlarına bakıldığında %40,9 hastada parsiyel yanıt, %13,6 hastada stabil yanıt, %45,4 hastada progresyon mevcuttu. Median progresyonsuz sağ kalım süresi 8 ay (%95 CI 4-12) olarak bulundu. Median genel sağ kalım süresi 14 ay (%95 CI 10,3-17,7), 6 aylık genel sağ kalım %76,2, 12 aylık genel sağ kalım %57,5, 24 aylık genel sağ kalım %6 olarak bulundu. Toksikite oranlarına bakıldığında grade 3-4 Nöropeni %36,4 (grade 3 %27,3, grade 4 %9,1), grade 3-4 trombositopeni %13,6 hastada görüldü. Grade 3-4 anemi %14,6 hastada görüldü. Hematolojik dışı yan etkilerden grade 1-2 ishal %68 olmasına rağmen grade 3-4 ishal %4,5 oranında görüldü. Grade 1-2 periferik duysal nöropati %72,7 oranında görülen grade 3-4 duysal nöropati tespit edilmedi.

Sonuç: Metastatik pankreas kanserinde FOLFİRİNOX rejimi kullanılarak 12 ayın üzerine çıkan bir genel sağkalıma ulaşılmıştır. Fakat grade 3-4 hematolojik yan etki oranı %49'lara kadar çıkmıştır.

Anahtar kelimeler: metastatik pankreas kanseri, FOLFİRİNOX, Toksikite

ABSTRACT

Effectiveness and Tolerability of FOLFİRİNOX Regime in Metastatic Pancreas Cancer Disease

Objective: The use of the FOLFİRİNOX regimen in the treatment of metastatic pancreatic cancer prolonged both progression-free survival and overall survival. We wanted to retrospectively investigate the efficacy and safety of first-line FOLFİRİNOX regimen use in patients with metastatic pancreatic cancer in the Turkish population.

Material and Methods: The study was designed as retrospective multicenter. Patients with metastatic pancreatic cancer treated with the first series FOLFİRİNOX regimen between the years 2012-2016 were included.

Results: Forty-four patients with metastatic pancreatic cancer were included in the study. 30 patients were male (68.2%) and 14 were female (31.8%). The mean age of the patients was 58.7 (34-73) years. Our median follow-up was 14 months. When the metastatic sites of the patients were examined, 72.7% had liver, 18.2% lung, 18.2% peritoneal, 4.5% lymph nodes and 4.5% bones metastases. There was 40.9% partial response, 13.6% stable disease and 45.4% progression disease in the patients. The median progression-free survival time was 8 months (95% CI 4-12). Median overall survival time was 14 months (95% CI 10.3-17.7), 6 months overall survival was 76.2%, 12 months overall survival was 57.5% and 24 months overall survival was 6%. Grade 3-4 neuropeni was found in 36.4% (grade 3, 27.3%, grade 4 9.1%) and grade 3-4 thrombocytopenia was found in 13.6% of the patients. Grade 3-4 anemia was seen in 14.6% of the patients. Grade 3-4 diarrhea was seen in 4.5% of cases, although grade 1-2 diarrhea was 68% with nonhematologic side effects. Grade 1-2 peripheral sensory neuropathy was observed in 72.7% of the cases, whereas grade 3-4 sensory neuropathy was not detected.

Conclusion: Patients with metastatic pancreatic cancer achieved a overall survival of over 12 months using the FOLFİRİNOX regimen. However, grade 3-4 hematologic side-effects were up to 49%.

Keywords: metastatic pancreas cancer, FOLFİRİNOX, Toxicity

Alındığı Tarih: 11.12.2017

Kabul Tarihi: 08.03.2018

Yazma adresi: Uzm. Dr. Çağlayan Geredeli, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümü, Şişli - İstanbul - Türkiye
e-posta: caglayan@hotmail.com

GİRİŞ

Pankreas kanseri Amerika birleşik devletlerinde kansere bağlı ölümlerde 4. Sırada gelmektedir ⁽¹⁾. Türkiye de ise erkeklerde görülen en sık 9. kanserdir ⁽²⁾. Metastatik pankreas kanserinde 5 yıllık sağ kalım yaklaşık %6 civarındadır ⁽³⁾. Metastatik pankreas kanserinde sağ kalımı uzatmak için çeşitli kemoterapi ilaçları kullanılmıştır. Metastatik pankreas kanserinde genel sağ kalımı uzatan ilaçların başında gemcitabin gelmektedir ⁽⁴⁾. Metastatik pankreas kanserinde gemcitabin tek ajan kullanımına karşı gemcitabinin sisplatin ile kombine kullanımında sağ kalım gemcitabin sisplatin kolunda bir miktar uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ⁽⁵⁾. Gemcitabinin capecitabin ile kombine kullanımının tek ajan gemcitabine göre sağ kalımı uzattığı görülmüştür ⁽⁶⁾. Metastatik pankreas kanserinde gemcitabinin diğer sitotoksik ajanlarla kombinasyonunun sağ kalıma etkisini araştıran meta analizde gemcitabinin sisplatinle ve floprimidin grup ilaçlarla sağ kalım avantajı gösterir iken irinotekan ve pemetrekset gibi ajanlarla kombinasyonunda herhangi bir sağ kalım avantajı göstermediği görülmüştür ⁽⁷⁾. Metastatik pankreas kanserinde oksaliplatin tek ajan kullanımının oksaliplatin ile 5-fu kombine kullanımının sağ kalıma etkisine bakıldığında kombine kullanımda sağ kalım avantajı görülmüştür ⁽⁸⁾. Sitotoksik ajanlardan oksaliplatin ve irinotekanın sinerjistik etki göstereceği düşünülerek oluşturulan FOLFİRİNOX ((oxaliplatin 85 mg/m², irinotekan 180 mg/m², leucovorin 400 mg/m² ve fluorouracil 400 mg/m² İV puşe takiben 2400 mg/m² 46 saat sürekli İV infüzyon) rejimi ile önceki çalışmalarda etkili olduğu gösterilmiş olan tek ajan gemcitabini karşılaştıran faz 3 çalışmada FOLFİRİNOX rejimini alan hastalarda sağ kalımın anlamlı bir şekilde uzun olduğu görülmüştür ⁽⁹⁾. Bizde bu retrospektif çalışmada metastatik pankreas kanserli türk hastaların FOLFİRİNOX rejimine olan yanıtını ve güvenliğini araştırmak istedik.

GEREÇ ve YÖNTEM

2012 ila 2016 yılları arasında İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma hastanesi tıbbi onkoloji kliniğinde tedavi görmüş ve FOLFİRİNOX kemoterapisi uygulanmış metastatik pankreas kanserli hastaların dosya kayıtları incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, komorbidite olup olmadığı, pato-

lojik tanısı, tanı tarihi, metastaz tarihi, tümörün primer bölgesi, metastaz yeri, ilaca bağlı yan etkiler, ilaç doz reduksiyonu yapıp yapılmadığı, hastaların son görülme tarihleri ve hastaların ex durumu hasta dosyalarından kayıt yapıldı. Hastaların metastaz tarihinden itibaren FOLFİRİNOX kullanırken progresyon gelişene kadarki zaman progresyonsuz sağ kalım süresi olarak ve hastaların metastaz tarihinden itibaren ex olana kadarki veya yaşayan hastalarda son görülme tarihine kadarki süre genel sağ kalım süresi olarak hesaplandı. FOLFİRİNOX rejimi için oxaliplatin 85 mg/m², irinotekan 180 mg/m², leucovorin 400 mg/m² ve fluorouracil 400 mg/m² İV puşe takiben 2400 mg/m² 46 saat sürekli İV infüzyon kemoterapisi her 14 günde bir 6 ay kullanıldı. Hematolojik yan etkileri azaltmak için kemoterapi sonrası 5 gün Filgrastim ile primer profilaksi uygulanmıştır.

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişken normal dağılım koşulu sağladığından Student t testi ile analiz edildi. Gruplarda oranların karşılaştırılması Ki Kare Analizi ile yapıldı. Koşulların sağlanmadığı durumlarda Monte Carlo simülasyonu uygulandı. Sağ kalım Analizleri Kaplan Meier Analizi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi p<0,05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya retrospektif olarak toplam 44 hasta alındı. Hastalardan 30'i erkek (%68,2), 14'si kadındı (%31,8). Hastaların yaş ortalaması 58.7 (34-73) yılı. Ortanca takip süremiz 14 (0-61) ay idi. Hastalardan 4'si (%9,1) alkol, 26'ü (%59,1) sigara kullanıcısı idi. Hastaların primer tümör lokalizasyonuna bakıldığında 34'si (%77,3) pankreas baş kısmında, 8'ü (%18,2) pankreas gövde kısmında, 2'i (%4,5) pankreas kuyruk kısmında bulunuyordu. Hastaların metastaz bölgelerine bakıldığında 32 (%72,7) karaciğere, 8 (%18,2) akciğere, 8 (%18,2) peritona, 12 (%4,5) lenfnodlarına, 2 (%4,5) kemiklere metastaz yapmıştı (Tablo 1).

Hastaların progresyon durumlarına göre yaş, cinsiyet, alkol kullanımı, sigara kullanımı, tümörün lokalizasyonu ve tanı anındaki metastaz bölgesine göre istatis-

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri.

| | | Ort.±SD | Min-Maks |
|----------------------------|--------------|----------|----------|
| Yaş | | 58,7±8,7 | 34-73 |
| | | n | % |
| Cinsiyet | Kadın | 14 | 31,8 |
| | Erkek | 30 | 68,2 |
| Alkol | | 4 | 9,1 |
| Sigara | | 26 | 59,1 |
| Primer tümör lokalizasyonu | Baş | 34 | 77,3 |
| | Gövde | 8 | 18,2 |
| | Kuyruk | 2 | 4,5 |
| Tanıdaki evre | 2 | 2 | 4,5 |
| | 3 | 2 | 4,5 |
| | 4 | 40 | 90,9 |
| Tanıda metastaz | Karaciğer | 32 | 72,7 |
| | Periton | 8 | 18,2 |
| | Lenf nodları | 2 | 4,5 |
| | Akciğer | 8 | 18,2 |
| | Kemik | 2 | 4,5 |

tiksel olarak herhangi bir anlamlılık görülmedi (Tablo 2). Tedaviye yanıt oranlarına bakıldığında 18 (%40,9) hastada parsiyel yanıt, 6 (%13,6) hastada stabil yanıt, 20 (%45,4) hastada progresyon mevcuttu (Tablo 3). Ortanca progresyonsuz sağ kalım süresi 8 ay (%95 CI 4-12) ve 6 aylık PSK %66,2, 12 aylık PSK %45,5, 24 aylık PSK %22,3 olarak bulundu (Tablo 3), (Şekil 1). Ortanca genel sağ kalım süresi 14 ay (%95 CI 10,3-17,7) ve 6 aylık GSK %76,2, 12 aylık GSK %57,5, 36 aylık GSK %6,4 olarak bulundu (Tablo 3), (Şekil 2). Toplam 44 hastadan 12'sinde (%27,2) doz

Tablo 3. Folfirinoxa yanıt, Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranları.

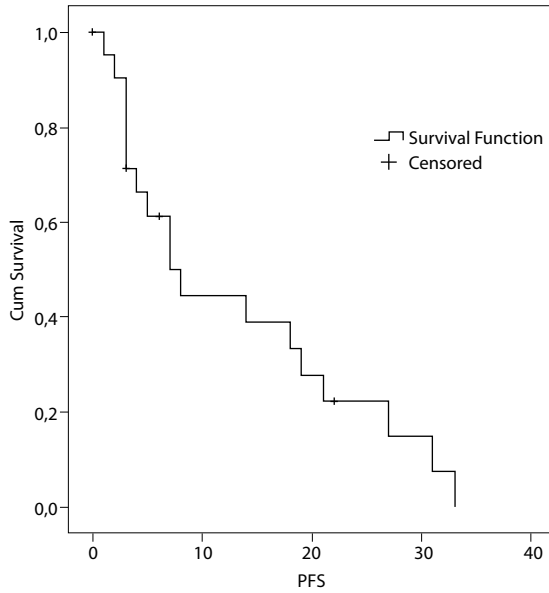
| Tedavi yanıtı | PR | SD | PD |
|-------------------------|-------|-------------------------|------|
| | 18 | 6 | 20 |
| | 40,9 | 13,6 | 45,4 |
| Median | SE | 95% Confidence Interval | |
| Progresyonsuzluk süresi | 8 | 2 | 4 |
| | | | 12 |
| Kümülatif PFS | 6 ay | %61,2 | |
| | 12 ay | %44,5 | |
| | 24 ay | %22,3 | |
| Median | SE | 95% Confidence Interval | |
| Yaşam süresi | 14 | 1,9 | 10,3 |
| | | | 17,7 |
| Kümülatif sağkalım | 6 ay | %76,2 | |
| | 12 ay | %57,5 | |
| | 36 ay | %6,4 | |

redüksiyonu yapıldı. Tam doz kemoterapi alanlar ile doz redüksiyonu yapılan hastaların genel sağ kalımı karşılaştırıldığında doz redüksiyonu yapılmayanlarda genel sağ kalım süresi 14 ay bulunur iken doz redüksiyonu yapılan hastaların genel sağ kalım süresi 13 ay olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlılık görülmemiştir (Tablo 4), (Şekil 3).

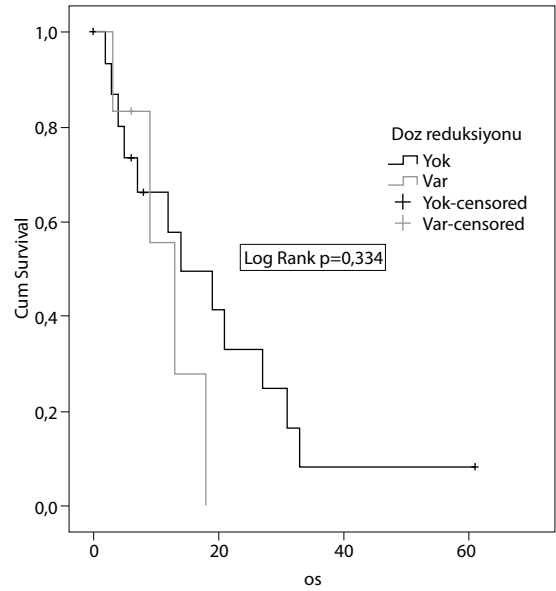
FOLFİRİNOX kullanımına bağlı yan etkilere bakıldığında toplam grade 3-4 hematolojik yan etki %45,4 olmuştur. Nötropeni sırasıyla grade 1 6 (%13,6) hastada, grade 2 22 (%50) hastada, grade 3 12 (%27,3) hastada ve grade 4 4 (%9,1) hastada görüldü. Grade

Tablo 2. Hastaların genel özelliklerine göre istatistiksel durumu.

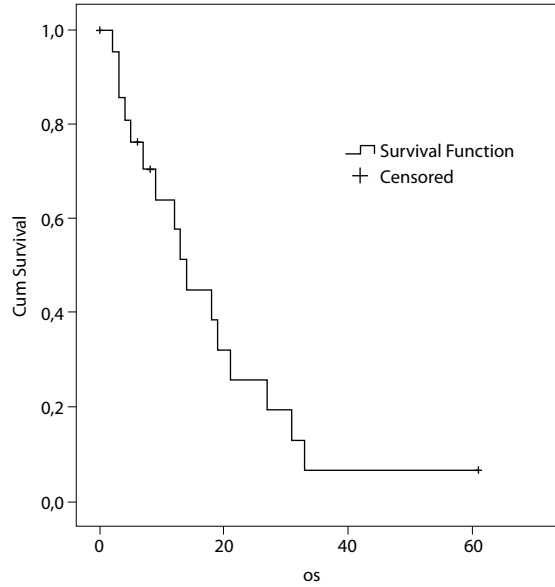
| | | Var | | Yok | | p |
|----------------------------|--------------|----------|------|-----------|------|-------|
| | | Ort.±SD | | Ort.±SD | | 0,143 |
| Yaş | | 57,0±4,9 | | 63,2±14,6 | | |
| | | n | % | n | % | |
| Cinsiyet | Kadın | 10 | 27,8 | 4 | 50,0 | 0,565 |
| | Erkek | 26 | 72,2 | 4 | 50,0 | |
| Alkol | | 2 | 5,6 | 2 | 25,0 | 0,338 |
| Sigara | | 24 | 66,7 | 2 | 25,0 | 0,264 |
| Primer tümör lokalizasyonu | Baş | 26 | 72,2 | 8 | 100 | 0,628 |
| | Gövde | 8 | 22,2 | 0 | 0,0 | |
| | Kuyruk | 2 | 5,6 | 0 | 0,0 | |
| Tanıdaki evre | 2 | 2 | 5,6 | 0 | 0,0 | 1,000 |
| | 3 | 2 | 5,6 | 0 | 0,0 | |
| | 4 | 32 | 88,9 | 8 | 100 | |
| Tanıda metastaz | Karaciğer | 28 | 77,8 | 4 | 50,0 | 0,292 |
| | Periton | 8 | 22,2 | 0 | 0,0 | |
| | Lenf nodları | 0 | 0,0 | 2 | 25,0 | |
| | Akciğer | 4 | 11,1 | 4 | 50,0 | |
| | Kemik | 2 | 5,6 | 0 | 0,0 | |



Şekil 1. Folfirinox kullanan metastatik pankreas kanserli hastaların progresyonsuz sağkalm grafiği.



Şekil 3. Folfirinox doz reduksiyonu yapılan ve yapılmayan hastaların sağkalm oranları grafiği.



Şekil 2. Folfirinox kullanan metastatik pankreas kanserli hastaların genel sağkalm grafiği.

3-4 trombositopeni %13,6 hastada görüldü. Grade 3-4 anemi %14,6 hastada görüldü. Hematolojik dışı yan etkilerden grade 1-2 ishal %68 olmasına rağmen grade 3-4 ishal %4,5 oranında görüldü. Yine hematolojik dışı yan etkilerden periferik duysal nöropati grade 1-2 %72,7 oranında görülürken grade 3-4 duysal nöropati tespit edilmedi (Tablo 5).

Tablo 4. Folfirinox doz reduksiyonu yapılan ve yapılmayanların sağkalm oranları.

| | Yok | | | Var | | |
|-------------------------|--------|-------|----------|--------|-----|----------|
| | Median | SE | 95% CI | Median | SE | 95% CI |
| Progresyonsuzluk süresi | 14 | 5,8 | 2,8 25,4 | 13 | 3,4 | 6,4 19,6 |
| Kümülatif PFS | 6 ay | %73,3 | | %83,3 | | |
| | 12 ay | %66,0 | | %55,6 | | |
| | 24 ay | %33,3 | | %0,00 | | |

Tablo 5. Folfirinoxa bağlı yan etkiler.

| | Grade | % |
|--|-------|------|
| FOLFİRİNOX bağlı hematolojik yan etki | 3-4 | 45,4 |
| FOLFİRİNOX bağlı nötropeni (grade) | 1 | 13,6 |
| | 2 | 50,0 |
| | 3 | 27,3 |
| | 4 | 9,1 |
| FOLFİRİNOX bağlı trombositopeni (grade) | 1 | 31,8 |
| | 2 | 36,4 |
| | 3 | 13,6 |
| FOLFİRİNOX bağlı anemi (grade) | 1 | 38,1 |
| | 2 | 28,6 |
| | 3 | 14,3 |
| FOLFİRİNOX bağlı diyare (grade) | 1 | 54,5 |
| | 2 | 13,6 |
| | 3 | 4,5 |
| FOLFİRİNOX bağlı sensoral nöropati (grade) | 1 | 50,0 |
| | 2 | 22,7 |

TARTIŞMA

FOLFİRİNOX rejimi metastatik pankreas adenokarsinomlu hastalarda performans skoru 0-1 olanlarda hayli etkili bulunmuştur. Bizim retrospektif tek merkez çalışmamızda ECOG performans skoru 0-1 olan FOLFİRİNOX kemoterapisi kullanılan metastatik pankreas kanserli hastaların cevap oranı %40,9, ortalama progresyonsuz sağ kalım (PSK) 8 ay ve ortalama genel sağ kalım (GSK) 14 ay bulunmuştur. Hastaların %27'sinde doz modifikasyonu yapılmak zorunda kaldı. Metastatik pankreas kanserinde FOLFİRİNOX rejiminin kullanıldığı prospektif bir çalışma da Conroy T ve ark.⁽⁹⁾ cevap oranı %32, ortalama PSK 6.8 ay ve ortalama GSK 11.1 ay bulunmuşlardır. Bizim bulmuş olduğumuz sağ kalım süreleri bu referans çalışmadan bir miktar daha uzun bulunmuştur. Bunun nedeni bizim çalışmamızın retrospektif bir çalışma olmasından kaynaklanıyor olabilir. Conroy T ve ark.'nın çalışmasında grade 3-4 hematolojik yan etki sırasıyla nötropeni %45,7, trombositopeni %9,1 ve anemi %7,8 bulunmuşken biz çalışmamızda grade 3-4 nötropeni %36,4, trombositopeni %13,6 ve anemi %14,6 olarak bulundu. Bizim çalışmamız az sayıda hasta içermesine ve retrospektif olmasına rağmen tespit ettiğimiz grade 3-4 hematolojik yan etkiler Conroy ve arkadaşlarının bulmuş olduğu yan etkilerle benzerlik göstermektedir. Conroy ve arkadaşları çalışmasında grade 3-4 non hematolojik yan etkileri sırasıyla yorgunluk %23,6, kusma %14,5, ishal %12,7 ve duysal nöropati %9 olarak bulunmuşken biz çalışmamızda hematolojik dışı yan etki olarak sadece %4,5 oranında grade 3-4 ishal tespit ettik. Bizim tespit ettiğimiz hematolojik dışı yan etkilerin düşük olmasının nedeni çalışmanın retrospektif olmasından kaynaklanıyor olabilir. Chllamma MK ve ark.'nın⁽¹⁰⁾ retrospektif tek merkez çalışmasında FOLFİRİNOX kullanılan metastatik pankreas kanserli hastaların ortalama PSK 8.7 ay ve ortalama GSK 12.9 ay bulunmuştur. Bizim bulmuş olduğumuz 14 aylık ortalama genel sağ kalım süresi Chllamma ve arkadaşlarının bulmuş olduğu 12.9 ay olan ortalama genel sağ kalım süresine oldukça benzerlik göstermektedir. Bu çalışmada hematolojik grade 3-4 yan etki %43 ve hematoloji dışı grade 3-4 yan etki %28 bulunmuştur. Çalışmamızda grade 3-4 hematolojik yan etki %45.4 bulundu, bu oran Chllamma ve arkadaşlarının bulmuş olduğu %43'lük grade 3-4 hematolojik yan etki ile oldukça benzerlik göstermektedir. Hematoloji dışı yan etkile-

re bakıldığında biz grade 1-2 yan etkiler %72,7 gibi yüksek oranlarda görülmesine rağmen grade 3-4 yan etki sadece %4,5 bulunmuştur. Halbuki Chllamma ve arkadaşları grade 3-4 hematoloji dışı yan etki oranları %28 gibi yüksek bir oranda görülmüştür. Bolus 5-FU'nun verilmediği modifiye FOLFİRİNOX kullanılan küçük bir çalışma da ortalama PSK 8.5 ay ve ortalama GSK 9 ay bulunmuştur⁽¹¹⁾. Yine diğer bir modifiye FOLFİRİNOX (irinotekan 135mg/m²) uygulanan çalışmada ortalama PSK 7.2 ay ve ortalama GSK 9.3 ay bulunmuştur⁽¹²⁾. Toksikite göreceli olarak daha az görülmüştür. Fakat genel sağ kalım referans çalışma olan Conroy ve arkadaşlarının çalışmasında bulunan 11.1 aylık genel sağ kalımın altında bulunmuştur. Çalışmamızda tam doz FOLFİRİNOX uygulanmıştır lakin tolere edemeyen hastalarda %20 doz reduksiyonu yapılmıştır. Doz reduksiyonu yapılan hastalarda genel sağ kalım 13 ay olarak bulundu. Bu oran toplam hastalarda bulunan 14 aylık genel sağ kalımdan daha kısa olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak, metastatik pankreas kanserinde FOLFİRİNOX kemoterapisinin uygulanması metastatik pankreas kanserinde genel sağ kalım avantajı gösteren literatürdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında etkin bulunmuştur. Tam dozda kullanılması sonucunda %40'lar civarında grade 3-4 yan etkiler görülmüştür. Fakat bu yan etkiler yönetilebilmiştir. Modifiye dozda FOLFİRİNOX uygulanan küçük çalışmaların sonucunda grade 3-4 yan etkiler çok fazla azalmamış fakat genel sağ kalım süreleri 10 ayın altında kalmıştır. Bu yüzden bizim görüşümüz performansı uygun hastalarda öncelikle tam doz FOLFİRİNOX kullanılması eğer tolere edilemez ise doz reduksiyonu yapılması yönündedir.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60:277-300. <https://doi.org/10.3322/caac.20073>
2. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı kanser istatistikleri. 2014.
3. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EURO-CARE-4: survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999: results and commentary. *Eur J Cancer.* 2009;45:931-91. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.11.018>
4. Burris HA III, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas

- cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997;15:2403-13.
<https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.6.2403>
5. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:3946-52.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.1490>
 6. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2007;25:2212-7
<https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.0886>
 7. Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer.* 2008;8:82.
<https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-82>
 8. Ducreux M, Mitry E, Ould-Kaci M, et al. Randomized phase II study evaluating oxaliplatin alone, oxaliplatin combined with infusional 5-FU, and infusional 5-FU alone in advanced pancreatic carcinoma patients. *Ann Oncol.* 2004;15:467-73.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdh098>
 9. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2011;364:1817-25.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011923>
 10. Chhanna MK, Cook N, Dhani NC, Gibby K, Dodd A, Wang L, Hedley DW, Moore MJ, Knox JJ, et al. FOLFIRINOX for advanced pancreatic cancer: the Princess Margaret Cancer Centre experience. *Br J Cancer.* 2016;115(6):649-54.
<https://doi.org/10.1038/bjc.2016.222>. Epub 2016 Jul 28.
 11. Mahaseth H, Brucher E, Kauh J, Hawk N, Kim S, Chen Z, Kooby DA, Maithel SK, Landry J, El-Rayes BF. Modified FOLFIRINOX regimen with improved safety and maintained efficacy in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas.* 2013;42:1311-5.
<https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31829e2006>
 12. Ghorani EI, Wong HH, Hewitt C, Calder J, Corrie P, Basu B, et al. Safety and efficacy of modified FOLFIRINOX for advanced pancreatic adenocarcinoma: A UK Single-Centre Experience *Oncology.* 2015;89(5):281-7.
<https://doi.org/10.1159/000439171>. Epub 2015 Sep 16.