



# Pankreas Kanseri Hastalarımızın Genel Özellikleri ve Sağkalım Sonuçları

## General Features of Pancreatic Cancer Patients and Survival Results

Vahide Işıl UĞUR<sup>1</sup>, Şakire Pınar KARA<sup>1</sup>, Bülent KÜÇÜKPLAKÇI<sup>1</sup>, Cem MISIRLIOĞLU<sup>1</sup>, Aytül ÖZGEN<sup>1</sup>, Taciser DEMİRKASIMOĞLU<sup>1</sup>, Yeşim ELGİN<sup>1</sup>, Ergun SANRI<sup>1</sup>, Tijen YÖRÜKOĞLU<sup>1</sup>, Nadi ÖZDAMAR<sup>1</sup>, Yıldız YÜKSELEN GÜNEY<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, ANKARA

### ÖZET

Ankara Onkoloji Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine 1 Ocak 2000-31 Temmuz 2009 tarihleri arasında başvuran 86 pankreas kanserli hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar; genel özellikleri ve sağkalım sonuçları açısından incelendi. Hastaların medyan yaşı 57, Erkek/Kadın oranı 2.1/1 olarak bulundu. En sık rastlanan tümör histopatolojisi adenokarsinom idi. Kliniğimize en çok T3 ve T4 hastalar başvurmuştu. Tümör en çok pankreas başında lokalize idi. Seksen altı hastanın 41'i opere, 45'i inopere idi. Elli sekiz hasta küratif amaçla ışınlanmıştı, palyatif olarak tedavi edilenlerin 7'sine pankreas bölgesine, 16'sına metastaz bölgesine radyoterapi uygulanmıştı. Tüm grupta 1, 2, 3 yıllık sağkalımlar sırasıyla %57, %31, %19 olarak bulundu. Pankreas kanserli hastaların sağkalım sonuçlarında eski çalışmalara göre bir miktar düzelme olmakla birlikte yine de yeni tedavi yaklaşımlarına gerek olduğu sonucuna ulaşıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Pankreas kanseri, radyoterapi, kemoradyoterapi.

### SUMMARY

Eighty six patients with pancreatic cancer treated at Radiation Oncology Department of Ankara Oncology Hospital between January 2000-July 2009 retrospectively reviewed. Median age of the patients were 57. Male/female was 2.1/1. Adenocarcinoma was the most common histology. Most of them were T3 or T4 tumors. Head of the pancreas was the most common site. Forty one patients were operated, 45 patients were inoperable. Fifty eight of them were irradiated for curative purpose, 7 of them were locally irradiated for palliation, 16 of them were metastatic lesions irradiated for palliation. Overall 1, 2, 3 years survival rates were %57, %31, %19 respectively. In conclusion, treatment results of pancreatic cancer is a little better than older series but still it has poor prognosis and there is need for new treatment modalities.

**Key Words:** Pancreatic cancer, radiotherapy, chemoradiotherapy.

## GİRİŞ

Pankreas kanseri en kötü prognozlu tümörlerden biridir. Görülme sıklığı 45 yaşından sonra artar. Kadın/erkek oranı 1/1.3-2'dir. Kronik pankreatit, sigara, diabetes mellitus, kalıtım risk faktörleridir (1). Ameliyat tek kür şansıdır. Opere edilebilen hastalarda üç yıllık sağkalım %30 civarında bildirilmiştir (2). Ancak pankreas kanserli hastaların %80'inden fazlası tanı anında hematogen veya peritoneal yolla metastaz yapmıştır veya çevre dokulara invazyon yapmış olması nedeniyle teknik olarak unrezektabldır (3,4). Ameliyat edilemeyen bu grup hastalara genellikle palyatif cerrahiler ve uygun durumlarda sistemik ve bölgesel tedaviler uygulanır. Metastatik hastalarda sağkalım 3-6 ay civarındadır (5). Rezektabl pankreas kanserli olgularda genellikle multimodal tedavi yaklaşımları tercih edilir. Operasyon, kemoterapi, radyoterapi ve kemoradyoterapi tedavi kombinasyonları uygulanır. Ancak tüm tedavi yaklaşımlarına rağmen pankreas kanserinde sağkalım sonuçları yeterli değildir (6-16).

Çalışmamızda Ankara Onkoloji Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine 1 Ocak 2000-31 Temmuz 2009 tarihleri arasında başvuran 86 pankreas kanserli olgu retrospektif olarak genel özellikleri ve sağkalım sonuçları açısından değerlendirilmiştir.

## YÖNTEM ve GEREÇLER

T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Onkoloji Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine 1 Ocak 2000-31 Temmuz 2009 tarihleri arasında başvuran 86 pankreas kanserli hasta, hastane dosyalarına ulaşılarak retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta ve/veya yakınları ile irtibata geçilerek izlemleri yapıldı. Hastalar yaş, cinsiyet, histopatolojik tip, tümör evresi, lenf nodu tutulumu, tedavi şekli açısından incelendi. Son durumları ile ilgili bilgiye ulaşılabilen 70 hastada sağkalım değerlendirildi.

Hastalarımızın 81'ine radyoterapi uygulanmıştı. Beş hasta tedavi planlanmasına rağmen çeşitli nedenlerle tedavi alamamıştı. Hastalar; postoperatif, primer veya palyatif amaçla ışınlanmıştı.

Postoperatif radyoterapi; T2-3-4 N0-1 lezyon, rezidüel tümör, mikroskobik pozitif veya yakın cerrahi sınır durumunda uygulanmıştı. Primer radyoterapi; inoperabl hastalara uygulanmıştı. Palyatif radyoterapi ise performansı küratif tedaviye uygun olmayan, palyasyon gerektiren semptomları olan hastalara planlanmıştı.

Postoperatif radyoterapi; linear acceleratör tedavi cihazı ile, 1.8-2 Gy/gün, haftada 5 gün, total 45-46

Gy olarak uygulanmıştı. Primer radyoterapi uygulanan hastalara veya rezidüel tümör, cerrahi sınır pozitifliği durumunda ise tedavi 45-46 Gy sonrası tümör bölgesine 14-15 Gy boost yapılarak total 60 Gy şeklinde uygulanmıştı. Palyatif tedavi; Co60 cihazı ile 3 Gy/gün, haftada 5 gün, total 30-36 Gy olarak uygulanmıştı. Elli iki hastaya radyoterapi öncesi çeşitli kür ve sayılarda kemoterapi uygulanmıştı.

Otuz beş hastaya radyoterapi ile eşzamanlı kemoterapi uygulanmıştı. Bunların 21'i postoperatif, 14'ü primer ışınlanan hastalardı. Eş zamanlı kemoterapi olarak 500 mg/m<sup>2</sup>/haftada bir 5 Fluorourasil uygulanmıştı. Eş zamanlı kemoterapi, genel durumu iyi, uygulamayı tolere edebileceği düşünülen hastalara verilmişti.

Hastalar supin pozisyonunda tedavi edildi. Primer radyoterapi uygulanan hastalarda; birinci fazda, ön-arka alanlarla bazen oblik alan da eklenerek tümör ve bölgesel lenfatiklere tedavi uygulandı. İkinci fazda lezyonun yeri ve boyutuna göre ön arka veya oblik alanlarla tümöre yönelik tedavi uygulandı. Postoperatif radyoterapi aynı şekilde primer tümör yeri ve bölgesel lenfatiklere uygulandı. Palyatif tedavi; tümör ve komşu lenfatiklere ön-arka alanlarla veya metastaz bölgesine uygulandı.

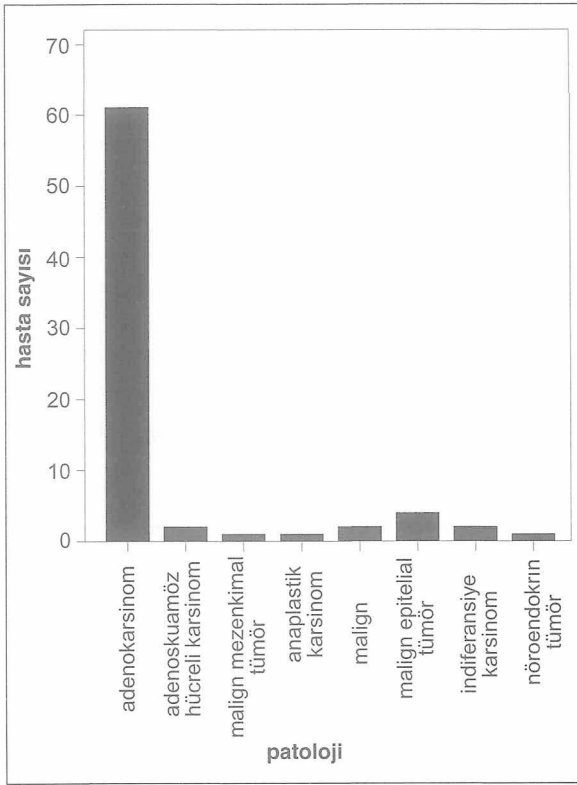
Değerlendirmeler SPSS 13 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Sağkalım değerlendirmesi Kaplan-Meier yöntemi ile prognostik faktör incelemesi ise Log-Rank testi ile yapıldı.

## BULGULAR

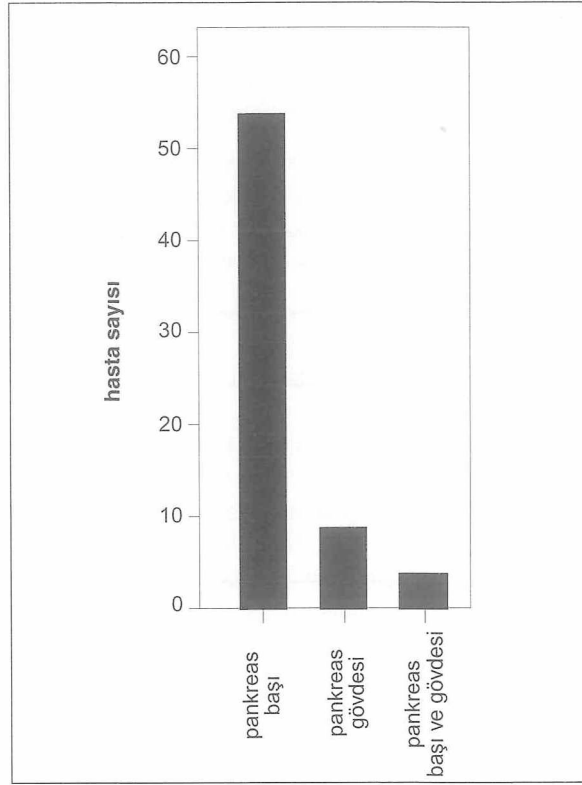
T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Onkoloji Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine başvuran 86 pankreas kanserli hastanın yaş dağılımı 29-78 arasında olup; ortalama yaş 58, medyan yaş 57 olarak bulundu. Hastalarımızın 58'i erkek, 28'i kadın idi. Erkek/kadın oranı 2.1/1 idi.

Olguların histopatolojik açıdan değerlendirilmesi sonucu; 61 (%71) olgunun adenokarsinom, 2 (%2) olgunun adenoskuamöz karsinom, 1 (%1) olgunun m.mezenkimal tümör, 1 (%1) olgunun anaplastik karsinom, 4 (%5) olgunun m.epitelial tümör, 2 (%2) olgunun indiferansiye karsinom, 1 (%1) olgunun nöroendokrin tümör, 2 (%2) olgunun malign tanısı almış olduğu tesbit edildi. Altı hastanın patolojik tanısına ulaşamadı (Şekil 1).

Hastalarımızın 5'inde T2, 16'sında T3, 46'sında T4 tümör vardı (Tablo 1). Otuz sekiz (%44) hastada bölgesel lenf nodu metastazı vardı. Sekiz (%9) hastada lenf nodu negatif idi. Kırk hastada ise lenf nodu bilgisine ulaşamadı.



Şekil 1. Pankreas kanserli hastaların histopatolojilerine göre dağılımı.



Şekil 2. Tümörlerin yerleşim yerleri.

Tablo 1. Tümörlerin T evresine göre dağılımı.

	Tümör	Hasta	%
Hasta	T2	5	5.8
	T3	16	18.6
	T4	46	53.5
	Total	67	77.9
Belirsiz		19	22.1
Total		86	100.0

Hastalarımızın 54 (%63)'ünde tümör pankreas başında, 9 (%11)'unda pankreas gövdesinde, 4 (%5)'ünde pankreas başı ve gövdesinde yerleşmiş idi. On dokuz lezyonun lokalizasyon bilgisine ulaşamadı (Şekil 2).

Seksen altı hastanın 41'ine operasyon uygulanmıştı, uygulanan cerrahi 40 olguda whipple operasyonu, bir olguda total eksizyon idi. Dört olguda palyatif cerrahiler yapılmıştı. Opere hastaların 22'sinde cerrahi sınır negatif, 7'sinde pozitif, 4'ünde yakın idi. Sekiz hastanın dosyasında cerrahi sınır bilgisi yoktu.

Elli iki hastaya radyoterapi öncesi kemoterapi uygulanmıştı.

Opere edilen 41 hastanın 33'ü postoperatif olarak ışınlanmıştı, bir hastaya ameliyat sonrası radyoterapi uygulanmamış, lokal nüks nedeniyle küratif amaçlı ışınlanmıştı, beş opere hastaya ise adjuvan radyoterapi uygulanmamış, uzak metastaz nedeniyle palyatif olarak ışınlama yapılmıştı. İki hasta tedavi planlanmasına rağmen çeşitli nedenlerle tedaviyi almamıştı. İnoperere 45 hastanın 24'ü küratif amaçlı ışınlanmış, yedi hastada primere, 11 hastada da metastaza yönelik palyatif radyoterapi uygulanmıştı. Üç hasta önce küratif sonra metastaz nedeniyle palyatif ışınlanmıştı. İnoperere üç hasta ise planlanan tedaviyi almamıştı (Tablo 2).

Otuz beş hastaya radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi uygulanmıştı. Bunların 20'si postoperatif 15'i pri-

Tablo 2. Pankreas kanserli hastaların tedavi şekline göre dağılımı.

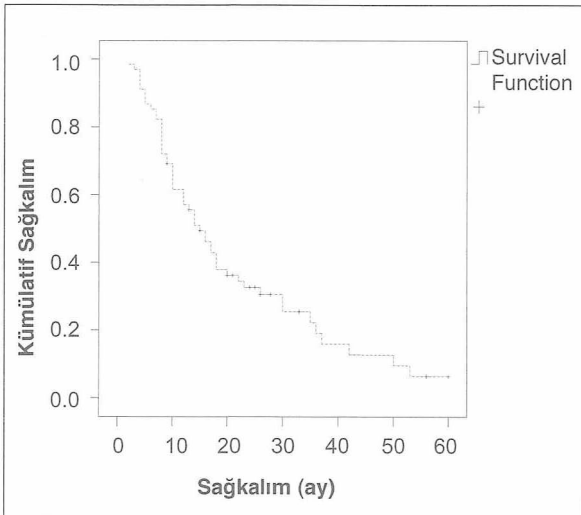
		Radyoterapi			Toplam
		Küratif	Palyatif lokal	Palyatif metastaz	
Operasyon	opere	34	0	5	39
	inoperere	24	7	11	42
Toplam		58	7	16	81

mer ışınlanan hastalardı. Eş zamanlı kemoterapi olarak 500 mg/m<sup>2</sup>/haftada bir 5 Fluorourasil uygulanmıştı. Eş zamanlı kemoterapi, genel durumu iyi, uygulamayı tolere edebileceği düşünülen hastalara verilmişti.

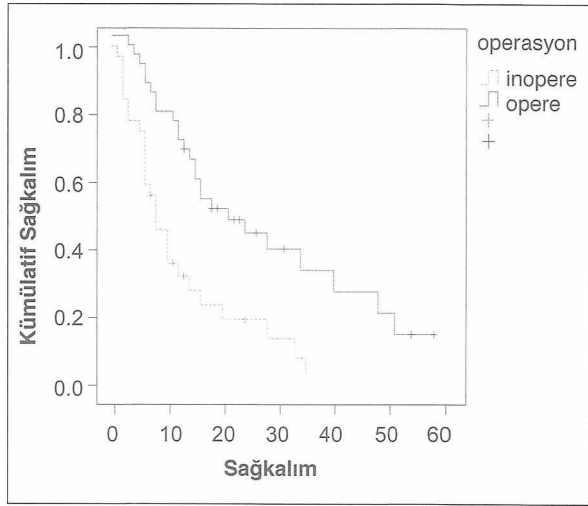
Tedaviler sırasında en sık saptanan yan etki; 10 hastada bulantı, kusma, iştahsızlık idi. İki hastada ishal gelişti. Bunların dışında ciddi yan etki olmadan radyoterapi genel olarak iyi tolere edilmişti.

Tüm grupta 1, 2, 3, yıllık sağkalım sırasıyla %57, %31, %19 olarak bulundu (Şekil 3). Kadın hastalarla erkek hastalar arasında istatistiki olarak anlamlı sağkalım farkı saptanmadı (p= 0.99). Opere olan ve postoperatif radyoterapi uygulanan olgularda 1, 2, 3 yıllık sağkalımlar sırası ile %73, %44, %27, opere olmayıp küratif radyoterapi uygulanan hastalarda 1, 2, 3 yıllık sağkalımlar sırası ile %58, %31, %10 idi (Şekil 4). İnoperable olup palyatif ışınlanan hastalardan bir yıl yaşayan yoktu. Eş zamanlı kemoterapi 35 hastaya uygulanmıştı. Eş zamanlı kemoterapi uygulanan hastaların 21'i opere 14'ü inoperable idi.

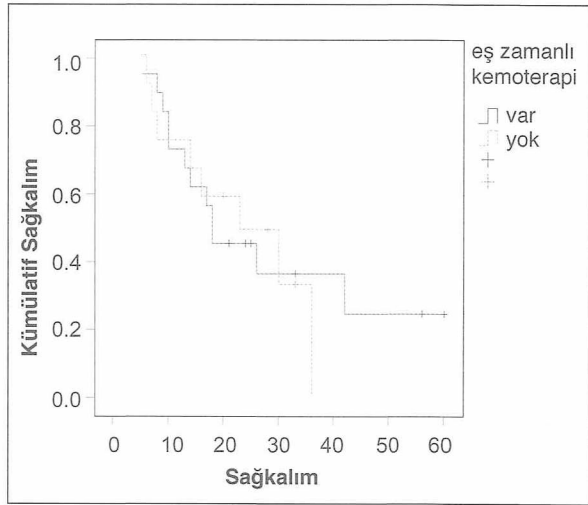
Opere olup kemoradyoterapi uygulanan hastalarda 1, 2, 3 yıllık sağkalımlar sırası ile %72, %40, %30 idi. Üç hasta üç yıldan uzun yaşamıştı. Kemoradyoterapi uygulanmayanlarda ise bu değerler sırası ile %75, %49, %0 olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi (p= 0.848) (Şekil 5). İnoperable olup küratif radyoterapi uygulanan hastalarda bu değerler sırası ile eş zamanlı kemoterapi uygulanmış ise %67, %33, %17, kemoterapi uygulanmamış ise %47, %31, %0 olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0.258) (Şekil 6). Palyatif ışınlanan hastalardan ise bir yıl yaşayan yoktu.



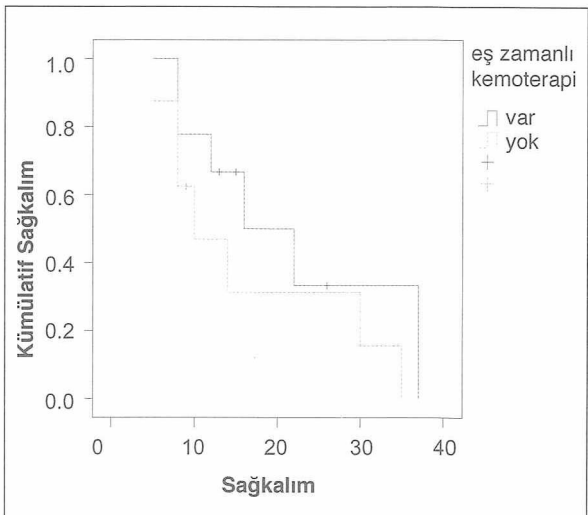
Şekil 3. Pankreas kanserli hastaların genel sağkalımı.



Şekil 4. Operasyon durumuna göre sağkalım.



Şekil 5. Opere hastaların eş zamanlı kemoterapiye göre sağkalımı.



Şekil 6. İnoperable hastaların eş zamanlı kemoterapiye göre sağkalımı.

## TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Pankreas kanseri oldukça kötü prognozlu kanserlerden biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde dördüncü sıklıkta kanser ölüm nedenidir ve görülme sıklığı giderek artmaktadır (17). Kırk beş yaşından sonra görülme sıklığı artar (18,19). Bizim hasta grubumuzda yaş ortalaması 58, median yaş 57 olarak bulundu. Yaş dağılımı, literatürde bildirilene benzerdi. Literatürde erkek/kadın oranı 2-1.5/1 olarak bildirilmiştir (20). Çalışmamızda erkek kadın oranı 2.1/1 olarak bulundu. Erkeklerde görülme sıklığı literatürün üst sınırında idi. Bunun nedeni pankreas kanserinin etyolojisinde rolü olabilecek alkol, sigara kullanımı ve kanserojen madde maruziyetinin ülkemizde erkeklerde daha yaygın olması olabilir.

Pankreas adenokarsinomlarının 2/3'ünün pankreas başında yerleştiği bildirilmiştir (21,22). Bizim serimizde, %63 pankreas başında, %11 pankreas gövdesinde yerleşim saptandı. Yüzde beş oranında ise pankreas başı ve gövdesi tutulmuştu. Bu oranlar diğer çalışmalarda bildirilenlere benzerdi (Şekil 2).

Pankreasta %90 oranında adenokarsinom görülür (21,22). Hastalarımızın 61 (%71)'i adenokarsinom tanılı idi.

Pankreas kanserinde sağkalım tümör evresine, gradine, opere edilebilmesine ve rezeksiyon sınırlarının durumuna bağlıdır (2,5,7-16). Bizim hasta grubumuzda T2 tümör 5, T3 tümör 16, T4 tümör 46 hastada mevcuttu (Tablo 2). T3 tümörü olan hastalarda sağkalım sonuçları daha iyi olmakla birlikte muhtemelen hasta sayısının farklı olması nedeniyle T4 tümörlerle arasında istatistiki anlamlı sağkalım farkı yoktu ( $p=0.332$ ). Cerrahi sınırı negatif olan hastalarda medyan sağkalım 23 ay, pozitif olan hastalarda 17 ay, yakın olan hastalarda 16 ay olarak bulundu, fark istatistiki olarak anlamlı değildi ( $p=0.730$ ). Tümör gradı ve lenf nodu metastazı bilgisine yeterli olguda ulaşılamadığı, için bu alt gruplarda prognoz değerlendirmesi yapılamadı.

Cerrahi, pankreas kanserinde standart tedavi şeklidir. Ancak hematojen metastaz, peritoneal yayılım veya komşu organlara invazyon nedeni ile cerrahi nadiren mümkün olur. Pankreas kanserli hastaların %80'den fazlası tanı sırasında irrezektablardır (3,4,23,24). Kür şansı sadece radikal cerrahi yapılabilen olgularda vardır (23,25). Tek başına cerrahi ile de sağkalım iyi değildir. Beş yıllık sağkalım %5-20 arasında saptanmıştır (2,7,11). Rezektabl lezyonu olan hastalarda %50-86 lokal rekürrens %40-90 uzak metastaz gelişir, bu nedenle adjuvan tedavilere gerek vardır (8,9,14-16). Cerrahiye kemoterapi eklenmesi ile sağkalım avantajı bildiren ça-

lışmalar vardır. Cerrahi ile cerrahi sonrası radyoterapi ve eş zamanlı kemoterapinin karşılaştırıldığı prospektif randomize çalışmalarda sağkalım avantajı saptanmıştır. Pankreas kanserinde rezeke edilebilen olgularda postoperatif radyoterapi ve kemoterapi ile iki yıllık sağkalım %18-50, median sağkalım 10.9-22.7 ay olarak bildirilmiştir (9,10,12,13,26-30). Rezeke edilemeyen lezyonlarda, radyoterapi ve kemoterapi uygulanması ile sağkalımı artar (medyan sağkalım 3-6 aydan 9-13 aya çıkar, iki yıllık sağkalım ise %0-5'ten %10-20'ye yükselir). Rezeke edilemeyen tümörlerde sadece radyoterapi veya tek başına kemoterapiye göre ikisinin bir arada kullanılması ile sonuçlar daha iyidir (30-35). Ancak tüm bu tedavi yaklaşımlarına rağmen beş yıl yaşayan hasta sayısı azdır ve lokal kontrol oranı düşüktür. Unrezektabl hastalarda radyoterapi ve kemoterapi ile bir yıllık sağkalım %22-46, medyan sağkalım 8.2-11.4 ay arasında saptanmıştır (30-37). Bizim olgularımız radyasyon onkolojisi kliniğine başvuran hastalar olduğu için operabilite şansını değerlendirme açısından uygun değildi. Tüm grupta medyan sağkalım 15 ay, opere olanlarda 20 ay, inopere olanlarda 10 ay, inopere olup kemoradyoterapi ile tedavi edilenlerde 16 ay, inopere tek radyoterapi ile tedavi edilenlerde 10 ay, palyatif radyoterapi uygulananlarda yedi ay, opere olup tek radyoterapi ile tedavi edilenlerde 23 ay, kemoradyoterapi ile tedavi edilenlerde 18 ay bulundu, ancak opere olup kemoradyoterapi ile tedavi edilenlerde üç yıllık sağkalım %30 iken opere olup tek radyoterapi ile tedavi edilenlerde %0 idi. Sonuçlar literatürde bildirilenlere benzerdi, küratif yaklaşım hastalarda sonuçlar daha iyi idi. Ancak çalışma retrospektif olduğu için gruplar arasında hasta dağılımı eşit değildi, ayrıca genel durumu daha iyi olan hastalara daha yoğun radyoterapi ve kemoterapi uygulanmıştı. Bu nedenle saptanan uzun sağkalım tedavi yaklaşımı ile birlikte hastanın genel durumundan da etkilenmiş olabilir.

Küratif rezeksiyon yapılabilen sınırlı olgularda nüks en çok pankreas yatağı, peritoneal kavite veya karaciğerde ortaya çıkar. %50-86 oranında yüksek lokal nüks riski, retroperitoneal yumuşak dokulara yayılım sıklığı ve bu bölgelerin cerrahi olarak çıkarılma zorluğuna bağlıdır (6,8,38). Hastalarımızın 37'sinde tanı veya takip sırasında uzak metastaz, 10'unda lokal nüks saptandı. Otuz yedi hastanın 17'sinde tek başına veya diğer bölgelerle birlikte karaciğer metastazı, 13'ünde kemik, 9'unda akciğer, 6'sında beyin metastazı ortaya çıktı (Tablo 3). Uzak metastazlardan 16'sı opere olan hastalarda görüldü. Çalışmamızın retrospektif olması ve tüm hastalara ulaşılamaması bu oranları etkiledi.

Tablo 3. Metastazların dağılımı.

Metastaz yeri	Hasta sayısı	%
Kemik	6	7.0
Karaciğer	11	12.8
Akciğer	3	3.5
Beyin	5	5.8
Akciğer ve kemik	2	2.3
Karaciğer ve kemik	3	3.5
Akciğer, kemik ve karaciğer	2	2.3
Kolon	1	1.2
Kemik ve cilt	1	1.2
Beyin ve sürrenal	1	1.2
Karaciğer ve akciğer	1	1.2
Kemik akciğer ve peritonitis karsinomatoza	1	1.2
Toplam	37	43.0
Belirsiz	49	57.0
Toplam	86	100.0

Çalışmamızda pankreas kanserinin genellikle ileri evrede unrezektable olarak başvurduğu, başta karaciğere olmak üzere yüksek oranda uzak metastaz riski taşıdığı, opere olablen hastalarda bile sıklıkla lokal nüks ve uzak metastaz geliştiği sonucuna ulaşıldı. Tedavisinde en iyi sonuçlara opere edilebilen sonrasında radyoterapi ve kemoterapi uygulanabilen hastalarda ulaşılabilirdi. Sağkalım sonuçları hiçbir grupta yeterli değildi.

## KAYNAKLAR

1. Silverman DT, Dunn JA, Hoover RN, et al. Cigarette smoking and pancreas cancer: a case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:1510-6.
2. Lim JE, Chien MW, Earle CC. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg* 2003; 237:74-85.
3. Moosa AR. Surgical treatment of pancreatic cancer. *Am J Surg* 1986; 152:503.
4. Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326:455-65.
5. Evans D, Abbruzzese J, Willett C. *Cancer of the pancreas*, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
6. Calvo FA, Viera JC, Gunderson LL, Willett CG. *Cancer of the Pancreas In: Perez CA, Brady LW, (eds). Principles and Practice of Radiation Oncology*, 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia J.B. Lippincott, 2004: 1574-88.
7. Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993; 165:68-73.
8. Griffin JF, Smalley SR, Jewell W, et al. Patterns of failure after curative resection of pancreatic carcinoma. *Cancer* 1990; 66:56-61.
9. Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120:899-903.
10. Klinkenbijn 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; 230: 776-82; discussion 782-4.
11. Lillemoe KD. Current management of pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 1995; 221:133-48.
12. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358(9293):1576-85.
13. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1200-10.
14. Ozaki H. Improvement of pancreatic cancer treatment from the Japanese experience in the 1980s. *Int J Pancreatol* 1992; 12:5-9.
15. Tepper J, Nardi G, Suitt H. Carcinoma of the pancreas: review of MGH experience from 1963 to 1973. Analysis of surgical failure and implications for radiation therapy. *Cancer* 1976; 37:1519-24.
16. Westerdahl J, Andren-Sandberg A, Ihse I. Recurrence of exocrine pancreatic cancer-local or hepatic?. *Hepatogastroenterology* 1993; 40:384-7.
17. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. *Cancer statistics, 2006*. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106-30.
18. Buncher CR. Epidemiology of pancreatic cancer. In: Moossa AR (ed). *Tumors of the Pancreas*, Baltimore, William & Wilkins 1980: 415-27.
19. Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. *Cancer statistics, 2002*. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:23-47.
20. Sindelar WF, Kinsella TJ, Mayer RJ. *Cancer of the Pancreas*. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia J.B. Lippincott-Raven 1997; 691-739.
21. Kanematsu M, Hoshi H, Yamada T, et al. Small hepatic nodules in cirrhosis: ultrasonographic, CT, and MR imaging findings. *Abdomin Imaging* 1999; 24:47-55.
22. Howard JM, Jordan GL. *Cancer of the pancreas*. *Curr Probl Cancer* 1977; 2:1-52.
23. Niederhuber JE, Brennan MF, Menck HR. *The National Cancer Data Base Report on pancreatic cancer*. *Cancer* 1995; 76:1671-7.
24. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas -616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000; 4:567-79.
25. Sohn TA, Lillemoe KD, Cameron JL, et al. Reexploration for periampullary carcinoma: resectability, perioperative results, pathology, and long-term outcome. *Ann Surg* 1999; 229:393-400.

26. Gastrointestinal Tumor Study Group. Comparative therapeutic trial of radiation with or without chemotherapy in pancreatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5:1643-7
27. Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80:751-5.
28. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil- an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985; 3:373-8.
29. Foo ML, Gunderson LL, Nagorney DM, et al. Patterns of failure in grossly resected pancreatic ductal adenocarcinoma treated with adjuvant irradiation +/- 5 fluorouracil. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:483-9.
30. Gastrointestinal Tumor Study Group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 1987; 59:2006-10.
31. Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience. *Ann Surg* 1997;225:621-36.
32. Bosset JF, Pavy JJ, Gillet M, et al. Conventional external irradiation alone as adjuvant treatment in resectable pancreatic cancer: results of a prospective study. *Radiother Oncol* 1992; 24:191-4.
33. Gastrointestinal Tumor Study Group. Radiation therapy combined with Adriamycin or 5-fluorouracil for the treatment of locally unresectable pancreatic carcinoma. *Cancer* 1985; 56:2563-8.
34. Moertel CG, Childs DS Jr., Reitemeier RJ, et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969;2(7626):865-7.
35. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: the Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981;48:1705-10.
36. Gastrointestinal Tumor Study Group. Phase II studies of drug combinations in advanced pancreatic carcinoma: fluorouracil plus doxorubicin plus mitomycin C and two regimens of streptozotocin plus mitomycin C plus fluorouracil. *J Clin Oncol* 1986; 4:1794-8.
37. Gastrointestinal Tumor Study Group. A multi-institutional comparative trial of radiation therapy alone and in combination with 5-fluorouracil for locally unresectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 1979;189:205-8.
38. Willet CG, Lewandrowski K, Warshaw AL, et al. Resection margins in carcinoma of the head of the pancreas . Implications for radiation therapy. *Ann Surg* 1993; 217:144-8.