



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PANKREAS ADENOKARSİNOMU HASTALARINDA PSOAS KAS
KİTLESİ, NÜTRİSYONEL DURUM, İNFLAMASYON VE PROGNOZ
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İLHAN YILDIRIM

ŞUBAT-2020

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PANKREAS ADENOKARSİNOMU HASTALARINDA PSOAS KAS
KİTLESİ, NÜTRİSYONEL DURUM, İNFLAMASYON VE PROGNOZ
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İLHAN YILDIRIM

DANIŞMAN

DOÇ. DR. TEZCAN KAYA

ŞUBAT 2020

TEZ ONAYI

'Pankreas adenokarsinomu hastalarında psoas kas kitlesi, nütrisyonel durum, inflamasyon ve prognoz ilişkisi' isimli tez konusu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin Etik Kurulu tarafından 01/02/2019 tarih ve 71522473/050.01.04/24 sayılı oturumda görüşülen tez teklifi kararı ile etik kurallara uygun grlmştr.



BEYAN

Bu çalışma Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 01/02/2019 tarih ve 71522473/050.01.04/24 sayılı oturumda görüşülen tez teklifi kararı ile onay alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: 01/02/2020

İmza

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince tüm bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. M. İhsan USLAN'a

Tezimin her safhasında bilgilerinden ve tecrübelerinden yararlandığım Prof. Dr. Ali TAMER, Prof. Dr. Savaş SİPAHİ, Doç. Dr. İlhan HACİBEKİROĞLU hocalarıma, her daim bilimsel çalışmalarda bilgi, beceri ve anlayışını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Tezcan KAYA'ya

İç Hastalıkları uzmanlığı eğitimim süresince emeği geçen tüm hocalarıma, uzmanlarıma, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma; Dr. Kubilay İŞSEVER, Dr. Didar ŞENOCAK, Dr. Deniz ÇEKİÇ, Dr. Ahmet Cihat GENÇ ve Dr. Fevziye TÜRKÖĞLU GENÇ, İç Hastalıkları ABD bünyesinde çalışan tüm hemşire ve personellere teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca varlıklarından her zaman güç aldığım sevgili aileme ve her konuda yanımda yer alan, desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Ayşe YILDIRIM ve kızım Zümra YILDIRIM'a sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. İlhan YILDIRIM

Sakarya, 2020

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	iv
TABLO DİZİNİ	vi
ŞEKİL DİZİNİ	vii
ÖZET.....	viii
SUMMARY	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ANATOMİ	3
2.2. EMBRİYOLOJİ	8
2.3. HİSTOLOJİ	8
2.4. FİZYOLOJİ	11
2.5. PANKREAS HASTALIKLARI.....	13
2.6. PANKREAS ADENOKARSİNOMU	13
2.6.1. Epidemiyoloji	13
2.6.2. Etiyoloji.....	14
2.6.3. Patoloji	17
2.6.4. Pankreas Kanseri ve Genetik.....	19
2.6.5. Klinik Belirti ve Bulgular.....	20
2.6.6. Tanı.....	21
2.6.7. Evreleme.....	25
2.6.8. Tedavi.....	25
2.6.9. Prognoz.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. ETİK KURUL ONAYI	29
3.2. ÇALIŞMA GRUBU	29
3.3. VERİLERİN TOPLANMASI	29
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ.....	45
KAYNAKLAR.....	46

KISALTMALAR VE SİMGELER

- 5-FU: 5-Fluoro urasil
ABD: Amerika Birleşik Devleti
ALT: Alanin aminotransferaz
AST: Aspartat aminotransferaz
BRCA: Breast cancer gene, type-2
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CA 19-9: Karbonhidrat antijen 19-9
CDK4/N2A: Siklin D kinaz
CEA: Karsinoembriyjenik antijen
DM: Diyabetes Mellitus
ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi
EUS: Endosonografi
GİS: Gastrointestinal Sistem
HT: Hipertansiyon
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KRT: Kemoradyoterapi
KT: Kemoterapi
Max: Maksimum
Min: Minimum
MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme
N/L: Nötrofil /Lenfosit oranı
PanIN: Pankreatik İntraepitelyal Neoplazi
PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi
PNI: Prognostik Nütrisyonel İndeks
PP: Pankreatik Polipeptid
RT: Radyoterapi
SEER: Surveillance Epidemiology and End Results
SVH: Serebrovasküler Hastalık

TGF- β : Tumor growth faktör

TNM: Tumor-nod-metastaz sınıflaması

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü



TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1. TNM Tanımları.....	25
Tablo 2.2. Dünya sağlık örgütü 2010 yılı pankreas ekzokrin tümörleri evreleme sistemi	25
Tablo 4.1. Hastaların Genel Özellikleri ve Cinsiyete Göre Karşılaştırılması	33
Tablo 4.2. Erkek Hastaların Sarkopeni Durumuna Göre Parametrelerin Karşılaştırılması	34
Tablo 4.3. Kadın Hastaların Sarkopeni Durumuna Göre Parametrelerin Karşılaştırılması	35
Tablo 4.4. Hastaların Başlangıçtaki Nutrisyonel Durumuna Göre Karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.5. Kadın Hastalarda Sarkopeni ile Yaşam Süresi İlişkisi	36
Tablo 4.6. Erkek Hastalarda Sarkopeni ile Yaşam Süresi İlişkisi.....	37
Tablo 4.7. Hastaların Nutrisyonel Durumu ile Yaşam Süresi Arasındaki İlişki	38
Tablo 4.8. Parametrelerin Yaşam Süresi Değişkeninin Yordanmasına İlişkin Çoklu Regresyon.....	40

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1. Pankreasın anatomik komşulukları (18)	3
Şekil 2.2. Pankreasın vasküler yapısı (18)	5
Şekil 2.3. Pankreasın lenfatik drenajı (18)	6
Şekil 2.4. Pankreasın innervasyonu (18)	7
Şekil 2.5. Pankreasın kanal yapısı (18)	7
Şekil 2.6. Pankreasın embriyolojik gelişiminin şematik çizimi (31)	8
Şekil 2.7. Asinusların histolojik yapısı (Motta ve ark 1997 modifiye edilmiştir) (32)	9
Şekil 2.8. Asiner hücrenin şematik resmi (Motta ve ark 1997 modifiye edilmiştir) (32)	10
Şekil 2.9. Erişkin insan pankreas asiner hücreleri, H&E, X40 (32)	10
Şekil 2.10. Pankreas karsinogenezinde izlenen morfolojik ve genetik değişiklikler (83) (84)	18
Şekil 4.1. Kadın Hastalarda Sarkopeni ile Yaşam Süresi İlişkisi Grafiği	37
Şekil 4.2. Erkek Hastalarda Sarkopeni ile Yaşam Süresi İlişkisi Grafiği	38
Şekil 4.3. Hastaların Nutrisyonel Durumu ile Yaşam Süresi Arasındaki İlişki Grafiği	39

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Pankreas kanseri tanısı alan hastalarda hastanın yaşı, tümör boyutu, hastalığın evresi, lenf nodu metastazı, tümör grade'i ve serum CA19-9 düzeyi gibi bazı parametrelerin survi süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda malignite tanısı almış hastalarda malnütriyon, sarkopeni ve inflamasyon varlığının da hastaların yaşam süresi üzerine etkisinin olabileceği yönünde araştırmalar mevcuttur. Bu çalışmada pankreas kanseri hastalarında tanı anındaki psoas kas kitlesi, nütrisyonel durum ve inflamasyon ile hastaların survi süresi arasındaki ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmada Ocak 2015 ile Ocak 2019 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğe başvurmuş ve pankreas kanseri tanısı almış 219 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların klinik, demografik ve laboratuvar verileri poliklinik dosyalarındaki kayıtlardan alındı.

Hastaların polikliniğe ilk başvurusu sırasındaki anamnez, muayene bulguları, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları değerlendirildi. Elde edilen verilerden hastaların nütrisyonel durumu, psoas kas kitlesi ve inflamasyon durumu belirlenerek kayıt edildi. Hastaların tanı anındaki nütrisyonel durumu, psoas kas kitlesi, sarkopeni varlığı ve inflamasyon durumu ile prognozları arasındaki ilişki araştırıldı.

1- Nütrisyonel durum değerlendirmesi: Hastaların Prognostik Nutrisyonel İndeks'i yapılmış olan tetkiklerindeki serum albümin ve lenfosit sayısı ile hesaplandı. Hesaplama $10 \times \text{serum albümin (g/L)} + 5 \times \text{lenfosit sayısı(109/L)}$ formülü ile yapıldı.

2- İnflamasyon değerlendirmesi: Hastaların poliklinik takibinde rutin olarak yapılan tam kan sayımındaki lökosit sayısı ve nötrofil / lenfosit oranı kullanıldı.

3- Psoas Kas Kitlesi Ölçümü: Hastaların tanı için görüntülenen batın bilgisayarlı tomografi kesitlerinden psoas kas kitlesi ölçüldü.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra verilerin dağılımı Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Niceliksel verilerin normal dağılım göstermeyen iki grubun karşılaştırmasında Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişken üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla regresyon analizi kullanıldı. Sağ kalım süreçlerinin grup olarak karşılaştırılmasında ise Kaplan Meier yöntemi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.01$ ve $p < 0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya alınan toplam hasta sayısı 219'du. Hastaların %36,5'i (n=80) kadın iken %63,5'i (n=139) ise erkekti. Tüm hastaların yaş ortalaması; $66,64 \pm 11,7$ yıl (min: 23, max: 87) olarak bulundu. Erkeklerin yaş ortalaması; $67,59 \pm 9,43$ yıl (min: 38, max: 87) kadınların yaş ortalaması; $65 \pm 14,76$ yıl (min: 23, max: 87) olarak hesaplandı.

Çalışmada 42 erkek, 21 kadın toplam 63 hastanın vücut kitle indeksi(VKİ) hesaplanabildi. Bu 63 hastanın VKİ ortalaması; $24,2 \pm 5,46$ (min: 15,02, max: 41,09) olarak bulundu. Erkeklerin VKİ ortalaması; $26,14 \pm 6,16$ (min: 18,73 max: 41,09) kadınların VKİ ortalaması; $23,23 \pm 4,87$ (min: 15,02, max: 37,5) olarak hesaplandı.

İncelenen verilerde 191 hastanın psoas alanı $647,23 \pm 252,48$ mm² (min: 209, max: 1762) olarak bulunmuştur. Bayanlarda bu oran $463,29 \pm 136,47$ mm² (min: 209, max: 960) iken erkeklerde $749,07 \pm 244,4$ mm² (min: 221, max: 1762) olarak bulunmuştur.

Elde edilen verilerde hastaların %70 (n:155)'inde malnütrisyon yokken %30 (n:64)'ünde malnütrisyon vardı. Malnütrisyon olmayan hastaların yaş ortalaması $65,54 \pm 11,47$ (min: 36, max: 84) iken malnütrisyon olanlarda ise yaş ortalaması $69,05 \pm 8,56$ (min: 48, max: 88) olarak bulundu.

SONUÇ: Çalışma sonuçlarımıza göre pankreas adeonkarsinomu hastalarında tanı sırasında malnütrisyonu olan hastaların sürvi süreleri, normal nütrisyonu olan hastalardan anlamlı olarak daha kısadır. Hastaların tanı sırasındaki psoas kas kitlesi, sarkopeni varlığı veya nötrofil/lenfosit oranı ile sağkalım süresi arasında bir ilişki mevcut değildir. Konu ile ilgili sarkopeni, malnütrisyon ve inflamasyonu gösteren

daha farklı parametreleri de içeren özellikle prospektif olarak planlanacak bir araştırmanın faydalı olabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar sözcükler: Pankreas Adenokarsinomu, Sarkopeni, Malnütriyon, Sağkalım Süresi, Psoas Alanı.



SUMMARY

INTRODUCTION AND AIM: In patients diagnosed with pancreatic cancer, some parameters such as patient's age, tumor size, stage of the disease, lymph node metastasis, tumor grade and serum CA19-9 level have been shown to be associated with survival duration. There are researches that the presence of malnutrition, sarcopenia and inflammation may also have an effect on patients' life span in patients diagnosed with malignancy recently. In this study, it was aimed to investigate the relationship between psoas muscle mass, nutritional status and inflammation at the time of diagnosis in patients with pancreatic cancer and the survival time of patients.

MATERIAL AND METHODS: In this study, 219 patients diagnosed with pancreatic cancer who applied to the Oncology Outpatient Clinic of Sakarya University Training and Research Hospital between January 2015 and January 2019 were analyzed retrospectively. Clinical, demographic and laboratory data of the patients were obtained from the records in the outpatient files.

The anamnesis, examination findings, laboratory and imaging results of the patients at the outpatient clinic were evaluated. Nutritional status of patients, psoas muscle mass and inflammation status were determined and recorded from the measurements obtained. The relationship between the nutritional status of the patients at the time of diagnosis, the presence of psoas muscle mass, the presence of sarcopenia, inflammation status and their prognosis was investigated.

1. Nutritional status assessment: Prognostic nutritional index (PNI) of the patients was calculated by the number of serum albumin and lymphocytes in their examinations. The calculation was made with the formula of $10 \times \text{serum albumin (g / L)} + 5 \times \text{lymphocyte count (} 10^9/\text{L)}$.
2. Inflammation assessment: Routine complete blood count leukocyte count and neutrophil / lymphocyte ratio were used in the outpatient follow-up of the patients.

3. Psoas Muscle Mass Measurement: Psoas muscle mass was measured from the abdominal computed tomography imaging of patients.

NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) program was used for statistical analysis. While evaluating the study data, descriptive statistical methods (Mean, Standard Deviation, Median, Frequency, Rate, Minimum, Maximum) as well as the distribution of the data were evaluated with the Shapiro-Wilk Test. Mann-Whitney U Test was used to compare two groups that did not show normal distribution of quantitative data. Regression analysis was used to determine the effect of independent variables on the dependent variable. Kaplan Meier method was used to compare survival processes as a group. Significance was evaluated at $p < 0.01$ and $p < 0.05$ levels.

RESULTS: In our study, when the retrospective information of the patients was examined, 36.5% ($n = 80$) of the patients were female while 63.5% ($n = 139$) were male. The average age of all patients; 66.64 ± 11.7 (min: 23, max: 87). The average age of men; 67.59 ± 9.43 (min: 38, max: 87) the average age of women; It was calculated as 65 ± 14.76 (min: 23, max: 87). Male / female ratio; It was 1.73.

In the study, BMI of 63 patients, 42 male and 21 female, could be calculated. The BMI average of these 63 patients; It was found to be 24.2 ± 5.46 (min: 15.02, max: 41.09). BMI average of men; 26.14 ± 6.16 (min: 18.73 max: 41.09) women BMI average; It was calculated as 23.23 ± 4.87 (min: 15.02, max: 37.5).

In the analyzed data, the psoas area of 191 patients was found to be 647.23 ± 252.48 (min: 209, max: 1762). While this ratio was $463,29 \pm 136,47$ (min: 209, max: 960) in females, it was found to be $749,07 \pm 244,4$ (min: 221, max: 1762) in males.

In the data obtained, 70% ($n: 155$) of the patients had no malnutrition, while 30% ($n: 64$) had malnutrition. While the average age of the patients without malnutrition was 65.54 ± 11.47 (min: 36, max: 84), the average age was 69.05 ± 8.56 (min: 48, max: 88) in those with malnutrition.

CONCLUSION: According to our study results, patients with pancreatic adenocarcinoma had a shorter duration of survival in patients with malnutrition during diagnosis than patients with normal nutrition. There is no relationship between psoas muscle mass, presence of sarcopenia or neutrophil / lymphocyte ratio and survival time at the time of diagnosis. We are of the opinion that a prospective

study, which includes different parameters showing sarcopenia, malnutrition and inflammation, can be useful.

KeyWords: Pancreatic Adenocarcinoma, Sarcopenia, Malnutrition, Survival Time, Psoas Area.



1. GİRİŞ

Kanserlerden meydana gelen ölüm hem dünya da hem de ülkemizde kardiyovasküler hastalıklardan sonra gelmektedir (1). Pankreas kanseri seyri çok kötü prognozlidir ve ABD’de meydana gelen kanser ölümleri arasında dördüncü sıradadır (2).

Hastalık 45 yaşından önce nadirdir, ancak daha sonra insidans artmaktadır. Global Hastalık Yüğü Çalışması'ndan elde edilen verilerde; erkekler için 65-69 yaş ve kadınlar için 75-79 yaş arasında sıklıkla gözükmemektedir (3).

Tıp dünyasında meydana gelen yeni gelişmelere rağmen pankreas kanserli hastaların yaşam süreleri çok az artmıştır (4). Pankreas kanseri, mortalitesi %100 olan nadir kanser türünden bir tanesidir. Tüm kanser türleri göz önünde bulundurulduğunda en az yaşam süresine sahip olanıdır (5,6). Tüm solid tümörler arasında prognozu en kötü seyredendir (7).

Bütün kanser çeşitleri ile karşılaştırıldığında pankreas kanseri tanısı almış hastalarda tüm evrelerdeki 5 yıllık sağkalım oranı %10-15’dir (8).

Pankreas kanseri tedavisinde cerrahi, RT ve KT den biri ya da birkaçı kullanılabilir. Tedavi yaklaşımında hastalık evresi önem arz etmektedir. Pankreas kanserinde tek küratif tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Uzak organ metastazı bulunan olgularda ise öncelikli tedavi seçeneği KT’dir. KT ye, RT eklenebilir (9). İleri pankreas kanserli tanılarda kemoterapide ilk seçenek olarak gemisitabin kullanılmaktadır. Ancak sağ kalım açısından etkinliği hala tartışmalıdır (10). Bu nedenle pankreas kanserli hastalarda prognozu etkileyen terapötik olmayan yeni belirteçler tanımlamak önem arz etmektedir.

Hastaların nütriyonel bozukluğu, inflamasyon yanıtının bozulması ve kas kitlesinde meydana gelen azalma hastalarda enfeksiyona karşı duyarlılığın artmasına, yara iyileşmesinin gecikmesine, ameliyat sonrası komplikasyonların ortaya çıkmasına direkt katkıda bulunmaktadır (11-13).

Hastalarda kas kütlesinde azalma sonucu meydana gelen sarkopeni çeşitli çalışmalarda kesitsel görüntüleme ile değerlendirilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmalarda sarkopenisi bulunan pankreas, prostat, meme kanseri olan hastaların prognozunun daha kötü olduğu görülmüştür (14-17).

Bu nedenle çalışmamızda fayda gösterebileceğini düşündüğümüz belirteçlerden nötrofil/lenfosit oranı, psoas kas kitlesi alanı, prognostik nütrisyon indeksi gibi parametreleri incelemeyi hedefledik.

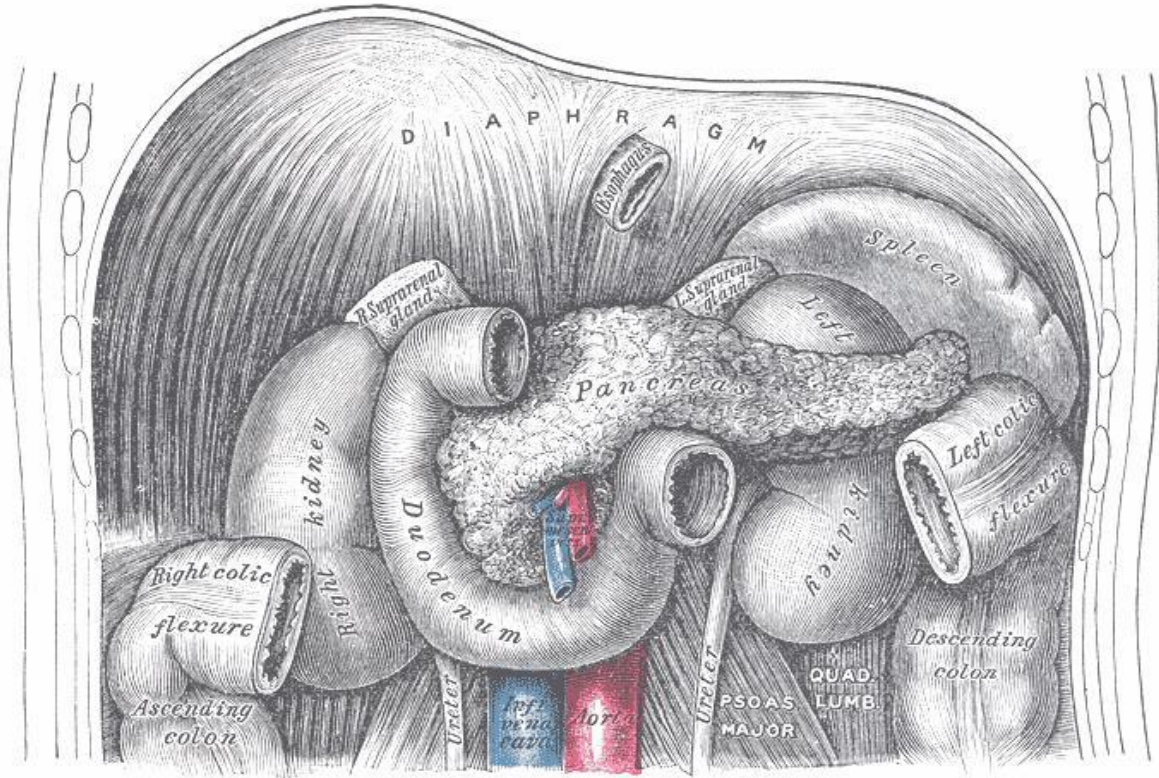
Bu çalışmada, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğe Ocak 2015 ile Ocak 2019 tarihleri arasında pankreas kanseri tanısı almış 219 hastanın dosyası incelendi. Bu hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek bilgileri kaydedildi.

Hastaların polikliniğe ilk başvurusu sırasındaki anamnez, muayene bulguları, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları değerlendirildi. Elde edilen ölçümlerinden hastaların nütrisyonel durumu, psoas kas kitlesi ve inflamasyon durumu belirlenerek kayıt edildi. Hastaların tanı anındaki nütrisyonel durumu, psoas kas kitlesi, sarkopeni varlığı ve inflamasyon durumu ile survi süresi arasındaki ilişki araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANATOMİ

Pankreas abdomen arka duvarında 1. ve 2. lomber vertebra hizasında retroperitoneal yerleşimli bir organdır. Yetişkin bir insanda pankreas bezi 80-90gramağırlığında ortalama 15-20cm uzunluğunda, 1-1.5cm kalınlığında ve 3cm enindedir. Üst tarafında, mide dalak ve duodenum ile alt tarafında duodenum, jejunum, transvers kolon ve dalak bulunmaktadır. Baş kesimin önünde, kısa bir mezokolon olup, kısmen direkt olarak kolon ile temasını sağlamaktadır. Pankreas arka kısmında sağ ve sol renal damarlar, vena cava, portal ven, aort, çölyak pleksus, torasik duktus, süperior mezenterik damarlar ve sol böbrek bulunmaktadır (Şekil 1).



Şekil 2.1. Pankreasın anatomik komşulukları (18)

Pankreas anatomik olarak baş, boyun, unsinat proçes, gövde ve kuyruk olmak üzere 5 bölümden oluşmaktadır (19).

Baş Bölgesi

Duodenum dönüş yaptığı kısım içinde, ikinci lomber vertebranın sağ tarafında bulunmaktadır. Koledok kanalı son kısmı sıklıkla pankreas baş kesiminin içinden geçer. Pankreas başının arka tarafında sağ böbreğin damarları, distal koledok, vena kava inferior bulunur. Yukarıda portal ven, aşağıda mezenterik ven baz alınarak çizilen hayali bir çizgi ile pankreasın baş kesimi boyun kesiminden ayrılır.

Processus Uncinatus

Süperior mezenterik damar ve portal venin arka kısmında, aort ve vena kava inferiorun önünde yer almaktadır. Sagittal kesitte, unsinat proçes, aort ile süperior mezenterik arter arasında, sol vena renalisin üzerinde, duodenum 3. ve 4. kesiminin altında yer almaktadır. Proccessus uncinatus her insanda bulunmayabilir (20).

Boyun Bölgesi

Baş bölgesinden sonraki 2 cm uzunluğunda olan segmentidir. Boyun ve gövde birleşkenin ön kısmında gastroduodenal arter ve pankreatikoduodenal arter bulunur. Boyun

Kesiminin ön tarafı peritonla kaplanmışır ve midenin arkasıyla komşudur. Arka kesiminde ise superior mezenterik ven ve vena portanın başlangıç yeri vardır

Gövde Bölgesi

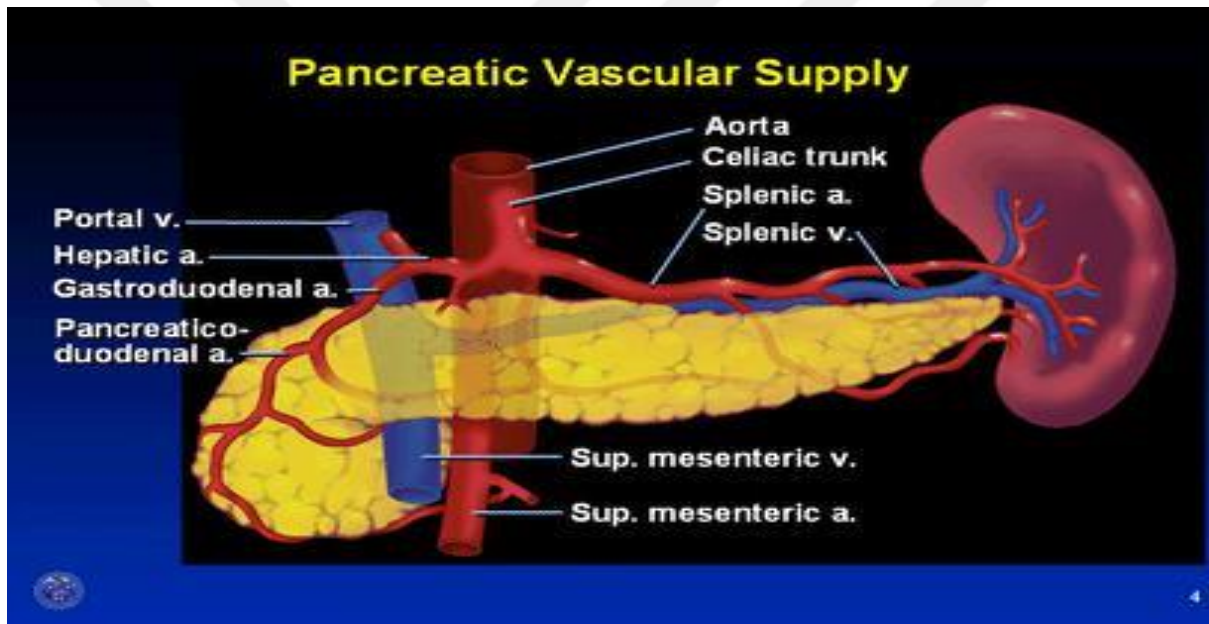
Pankreasın en geniş kısmı olup üçgen gibidir. Gövdenin ön kısmında mide vardır ve peritonla kaplıdır. Arka yüz kesimi karın arka duvarına tutunur. Buradan splenik ven ve arter geçer. Splenik arter pankreas gövdesinin üst kısmına doğru uzanırken splenik ven alt kısmına yakın geçer. Pankreas gövde kısmına arka tarafında abdominal aorta, süperior mezenterik arter, sol diyaframatik krus, sol surrenal bez ve renal arter komşu olarak bulunmaktadır. Gövde kısmının alt kısmında transvers kolonun mezokolonunu oluşturan periton ile kaplıdır. Alt kısmın komşuluğunda splenik fleksura, duodenojejunal fleksura ve jejunum bulunur (21).

Kuyruk Bölgesi

Pankreasın en solda yer alan kısmıdır. Genelde dalağın hilusunda sonlanır ve kısmen mobildir (22).

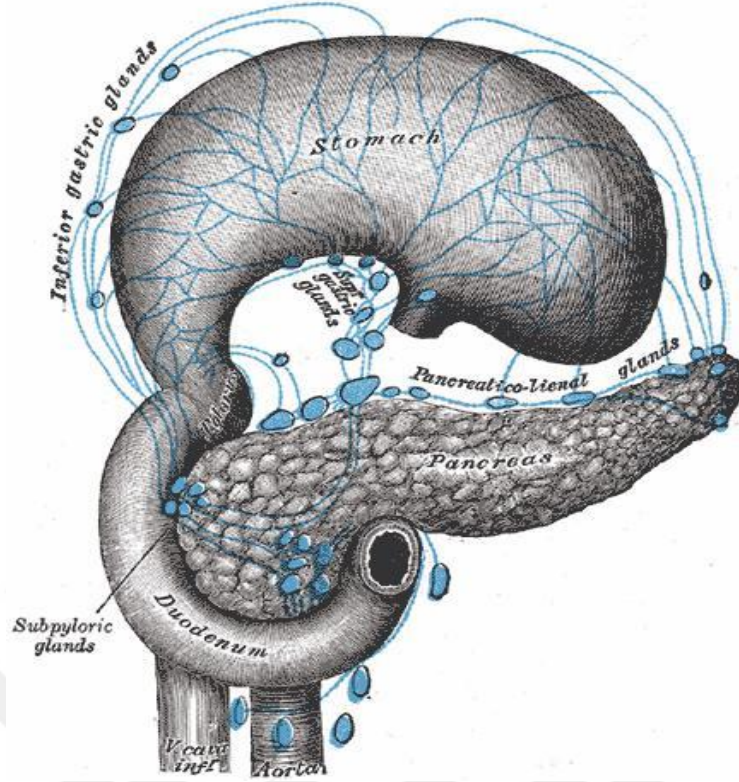
Pankreasın arteriyel kanlanması süperior mezenterik arter, ana hepatik arter ve splenik arter tarafından gerçekleştirilmektedir (23). Superior pankreatikoduodenal arter ve inferior pankreatikoduodenal arter pankreasın baş kısmını beslemektedirler (24,25). Splenik arter korpus ve kauda pankreatisin bir bölümünü beslemektedir (Şekil 2).

Pankreasın venleri arterlere paralel seyir göstermektedir. Üst pankreatikoduodenal ven, vena portaya, alt pankreatikoduodenal ven, superior mezenterik vene drene olmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2.2. Pankreasın vasküler yapısı (18)

Pankreasın lenfatik drenajı çölyak nodlar tarafından gerçekleşir. Lenf kanallarının büyük bir kısmı arterlerle komşudur ve nodi lymphatici pankreatiko-lienalse açılırlar. Kalan diğer kısımlar ise nodi lymphatici pyloriye açılırlar. Bu lenf nodlarından çıkan lenf damarlarıysa çölyak, hepatik ve süperior mezenterik lenf nodlarında son bulmaktadır (26) (Şekil 3).

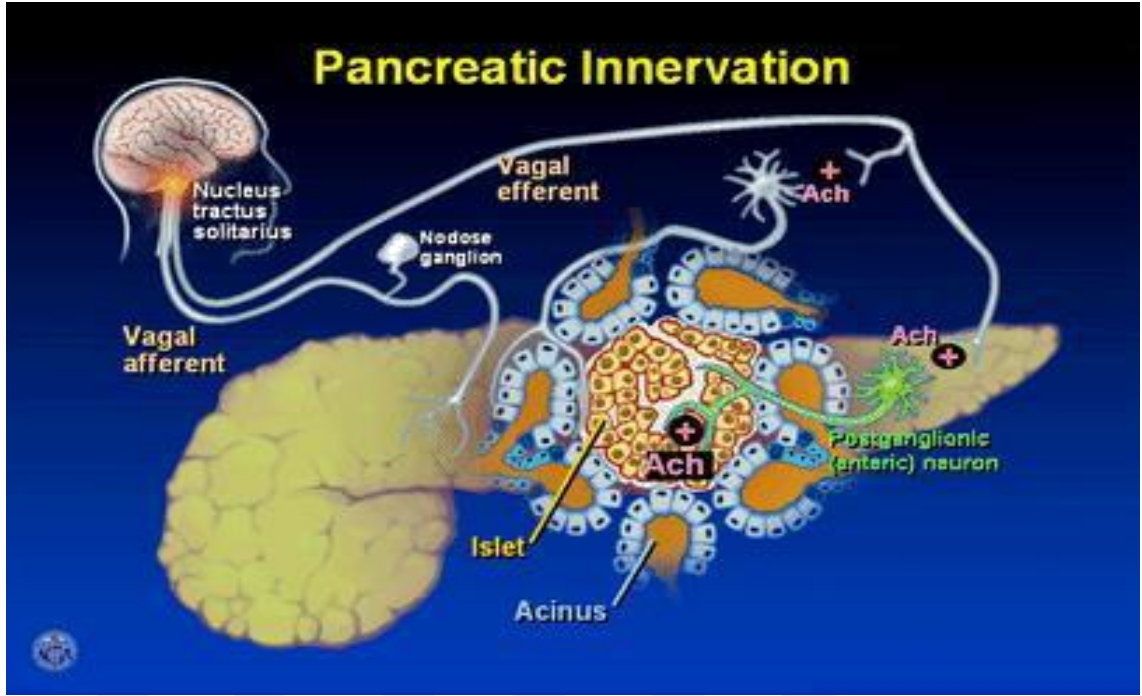


Şekil 2.3. Pankreasın lenfatik drenajı (18)

Pankreasın sinir innervasyonu vagus ve çölyak trunkustan köken alan miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerini içerir. Bu sinir lifleri splenik pleksus içinden pankreasa ulaşmaktadır. Sempatik sinir lifleri splanknik sinirden parasempatik sinir lifleri ise vagal sinirden köken alır (Şekil 4).

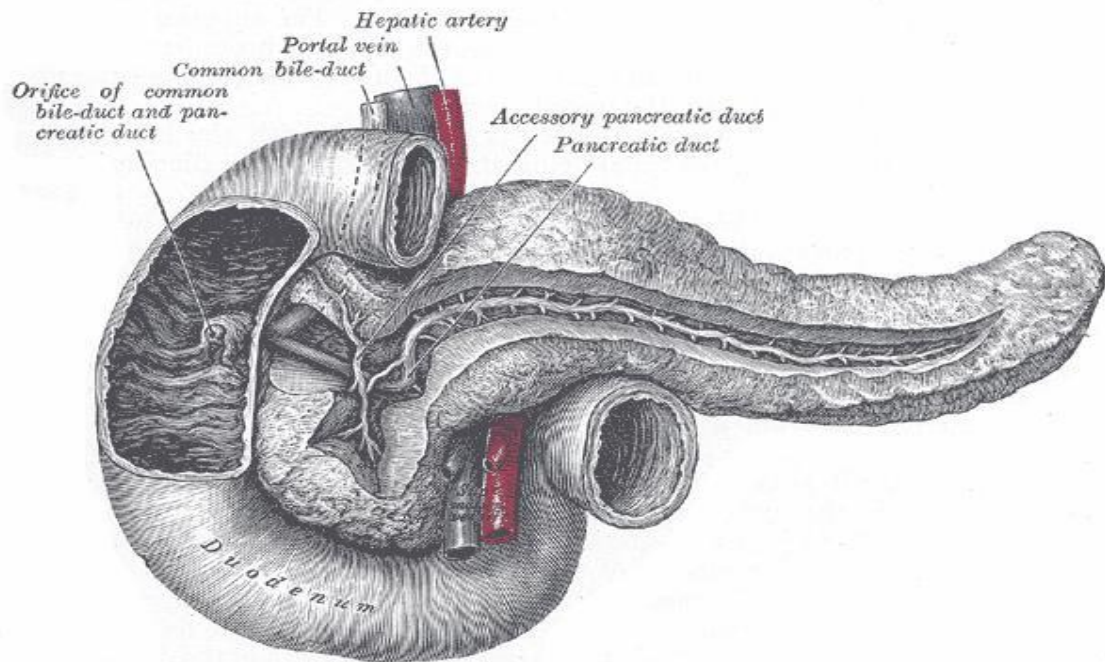
Pankreasın kan akımını sempatik sinir lifleri, fonksiyonlarını ise parasempatik sinir lifleri düzenler. Vagal sinir lifleri asinüsler, adacık hücreleri ve duktal düz kas hücrelerini uyarır. Afferent splanknik sinir ise pankreastan ağrı duyusunu taşır. Pankreası ön ve arkadan saran pariyetal periton spinal torakal 10-lomber 2 somatik sinir lifleri tarafından uyarıldığı için pankreatitte izlenen sırt ve bel ağrılarında sorumludurlar.

Pankreasın ana kanalı olarak bilinen Wirsung, pankreasın kuyruğundan itibaren gövde, boyun ve baş kısmını geçerek Papilla Vateri'ye ulaşır. Uzunluğu 15-20cm civarı ve 3-3,5mm çapındadır. Aksesuar bir kanal olan Santorini ise baş kesimi drene eder ve daha kısadır (Şekil 4).



Şekil 2.4. Pankreasın innervasyonu (18)

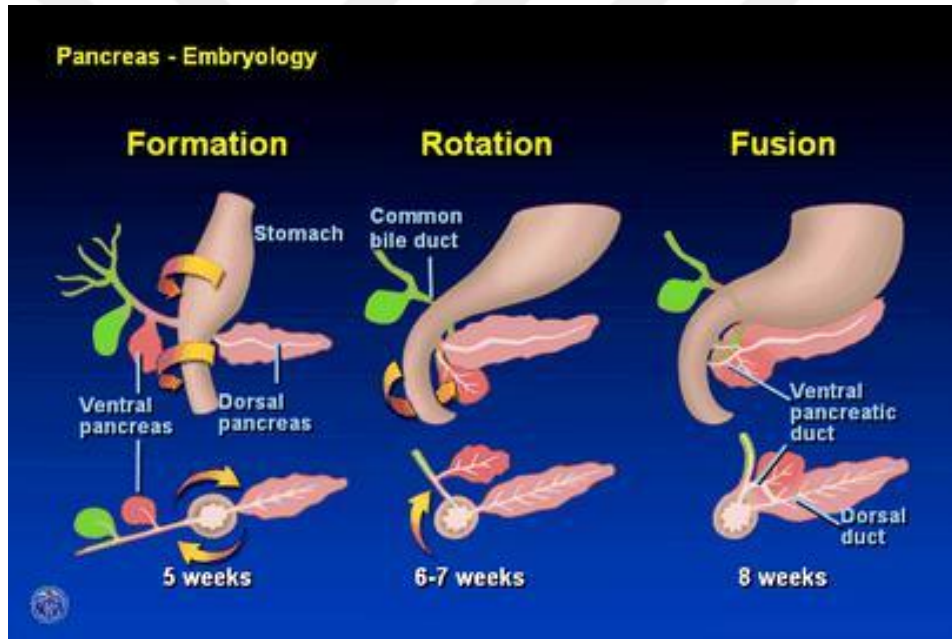
%60 vakada Wirsung ve Santorini kanalları duodenuma açılır. %30 vakada pankreasın ana kanalı olan Wirsung sekresyonları taşıırken Santorini kör uçla sonlanmaktadır. Hastaların %10'unda ise pankreasın çoğunluğu santorini kanalı aracılığı ile küçük papillaya, pankreas başının alt ve unsinat kısımları da wirsung kanalı ile major papillaya drene olur ve buna 'Pankreas Divisum' denir (Şekil 5) (18,27).



Şekil 2.5. Pankreasın kanal yapısı (18)

2.2. EMBRİYOLOJİ

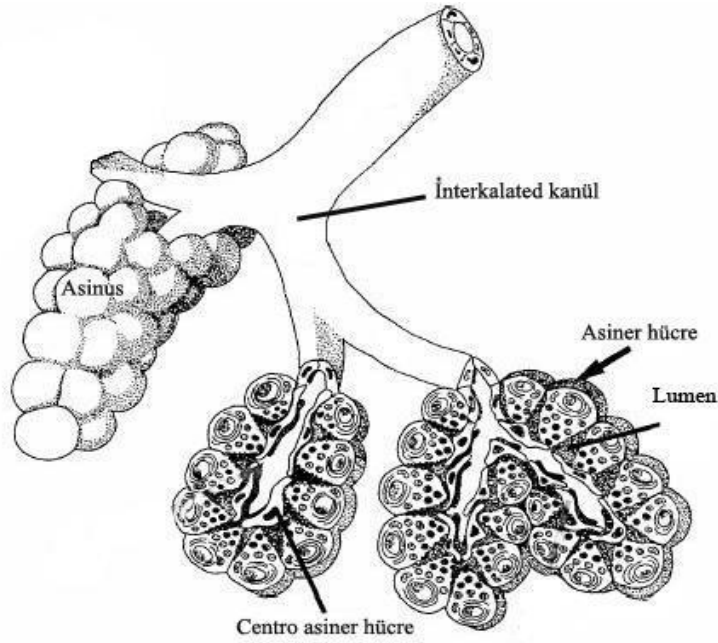
Pankreas, ön barsak kaudal kısmından ön ve arka pankreas tomurcukları olarak fetal hayatın dördüncü haftasında ortaya çıkar. Ön ve arka çıkıntı sağa dönerek ventral pankreasın çıktığı noktada birleşir. Akabinde duodenum dönüşü ile beraber pankreas da sola kaymaktadır. Yetişkinde başın kaudal kesim ve processus uncinatus ön pankreastan meydana gelir. Başın kranial kesimi, gövdenin tamamı ve kuyruk dorsal pankreastan kaynaklanır. Arka pankreas kananın büyük bir kısmı ön pankreas kanalıyla birleşerek ana pankreas kanalını (Wirsung) meydana getirir. Geri kalan kısım aksesuar kanal (Santorini) olarak kalır. İnsanların %5-10'unda ön ve arka pankreas kanalları birleşmeyip Santorini kanalı ile minor papillaya drene olur. Sadece ön pankreasın az bir kesimi safra kanalı ile birleşip papilla vateriye drene olur (28-30) (Şekil 6).



Şekil 2.6. Pankreasın embriyolojik gelişiminin şematik çizimi (31)

2.3. HİSTOLOJİ

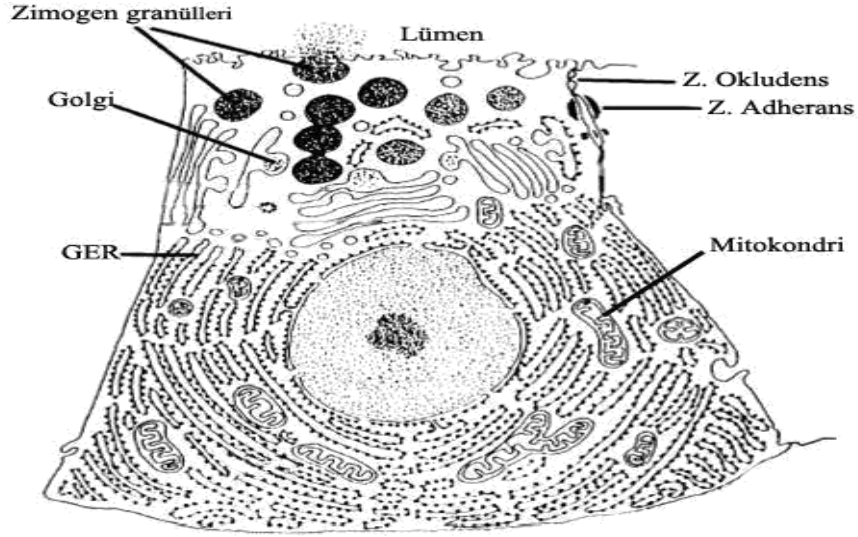
Pankreas iki ayrı bölümden meydana gelmiştir. Ekzokrin kısım sindirim enzimlerini salgılanmasından sorumlu iken endokrin kısmı çeşitli hormonların salgılanmasından sorumludur. Ekzokrin pankreas bezinin %90'ını oluşturan ana bölümdür. Yapısal şekli üzüm salkımına benzeyen bu spesifik histoloji asinuslar, kanallar ve endokrin ünite olmak üzere üç bölümden oluşur. Pankreasın lobulleri içerisinde farklı sayıda asini bulunmaktadır (32)(Şekil 7).



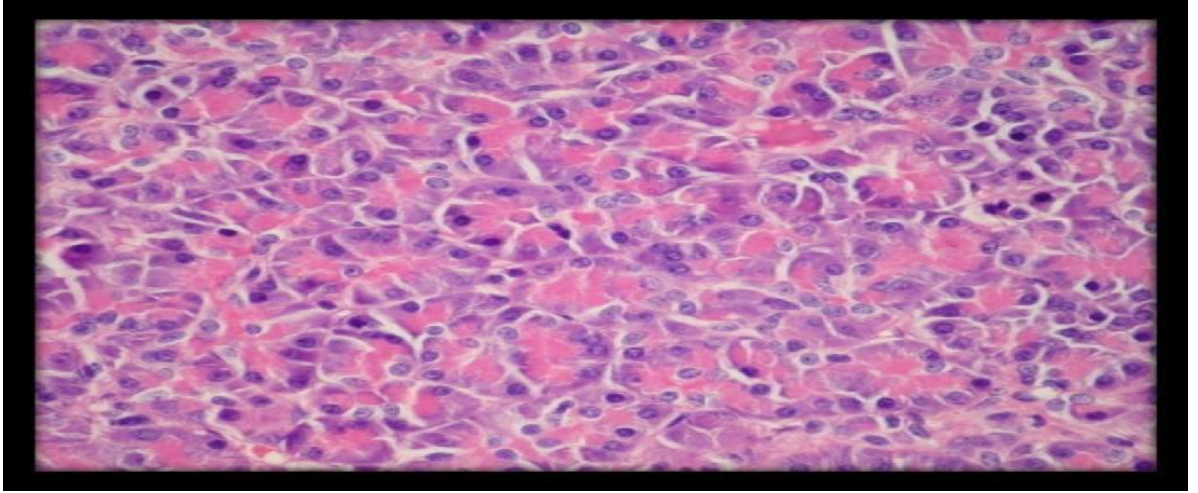
Şekil 2.7. Asinusların histolojik yapısı (Motta ve ark 1997 modifiye edilmiştir) (32)

Sindirim enzimlerini sentezleyen asiner bölüm piramide benzeyen hücrelerden oluşmaktadır. Asiner hücrelerin tipik yapısı ilk kez Langerhans tarafından 1869’da tanımlanmıştır. Asinus yuvarlak, uzun, bazen de tübuler şekilde olabilir. Ancak asinuslar birbirleri ile anastomoz yapmaz ve doğrudan kanallara drene olurlar (33).

Asiner hücreler son derece aktif olup yüksek miktarda ribozom ve granüler endoplasmik retikulum içermektedir. Pankreas hücrelerinde sindirim enzimlerinin depolandığı “Zymogen” adlı apikal granüller bulunmaktadır. Asiner hücrelerin sitoplazmasında polarizasyon olduğu için histolojik incelemede hücrelerin bazal kesimleri bazofilik boyanır. Golgi kompleksleri asiner hücrelerin apikal bölgesinde yerleşir ve bu alan daha soluk renkte boyanır (Şekil 8). Bazallerinde endoplasmik retikulumun yoğunluğundan dolayı bazofilik, apikalde granüllerin yoğunluğundan dolayı eozinofilik boyanmaktadır (Şekil 9).



Şekil 2.8. Asiner hücrenin şematik resmi (Motta ve ark 1997 modifiye edilmiştir) (32)



Şekil 2.9. Erişkin insan pankreas asiner hücreleri, H&E, X40 (32)

Asinüs hücreleri ile duktal hücrelerin kesiştiği yerde ‘sentroasiner hücre’ denen bir hücre tipi vardır. Sentroasiner hücreler asiner hücrelere nazaran daha küçük hücrelerdir. Bu hücrelerin sitoplazmasında az sayıda organel bulunmaktadır.

Asinüsler tek katlı kübik epitelle kaplı olan duktuslara açılmaktadırlar. Duktal hücreler pankreas hacminin %4’ünü, hücrelerin ise %10’unu oluşturmaktadır. İnsülin salgılayan adacık hücreleri büyük toplayıcı kanallara komşuluk yapmaktadır (34).

Asinüslerin lümeni interkalated kanüllerle devam edip bu kanallar birleşerek asinüslerden salgılanan enzimlerini ve sekresyonları intralobular kanaliküllere ulaştırırlar. İntralobular kanallar da bir araya gelerek daha geniş olan interlobular kanalları meydana getiriler. Bu

kanalları oluşturan hücrelerin de apikal kısmında tek bir sili bulunabilir. Bu sililer pankreatik sekresyonların ilerlemesini sağlamaktan ve kemoreseptör olarak görev almaktan sorumludurlar.

Ana interlobuler kanallar pankreasta özel isimlerle anılırlar. Bunlardan pankreas baş, boyun ve gövde bölümlerinin salgılarını toplayan kanala Wirsung denirken, baş bölgesinin bir kısmını drene eden kanala ise Santorini kanalı olarak adlandırılır. Bu iki kanal yüksek yalancı çok katlı epitel veya prizmatik epitelle örtülüdür. Aralarında seyrek de olsa goblet hücreleri bulunur. Bu goblet hücreleri sürekli mukus salgılayıp pankreası kendi sekresyonlarının hasarından korumaya çalışırlar.

Pankreasın endokrin hücreleri Langerhans adacıkları olarak isimlendirilirler. Adacık hücreleri temel olarak üç farklı endokrin hücre grubuna ayrılmaktadır. Bunlardan insülin salgılayan hücre grubuna beta, glukagon sentezleyen hücre grubuna alfa ve somatostatin salgılayan hücre grubuna ise delta hücreleri adı verilmektedir. Bunların yanı sıra pankreatik polipeptid salgılayan PP-hücreleri bulunmaktadır. Adacık içerisinde beta hücreleri merkezde olup alfa ve delta hücreleri ise bir halka şeklinde adacıkların dış yüzünde yerleşmiş olarak bulunurlar. Adacıklar damardan zengin olup pankreas kan dolaşımının %10 -15'i buraya ulaşmaktadır. Endokrin adacık hücreleri parasempatik ve sempatik uyarımı bulunmaktadır (35-37).

2.4. FİZYOLOJİ

Pankreas endokrin ve ekzokrin salgı fonksiyonuna sahip bir salgı bezidir. Langerhans adacık hücrelerinden insülin, glukagon ve diğer hormonlar salgılanırken, asiner hücrelerden sindirim enzimleri, pankreas kanal hücrelerinden ise bikarbonat içeren sıvı salgılanmaktadır. Etkin bir sindirimin meydana gelmesi için pankreasın uygun zaman ve miktarda enzim ile sekresyonu duodenuma göndermesi ve ortamın pH değerini maksimum değerde tutması gereklidir. Pankreas salgısını uyaran en önemli etken duodenumda kimüsün bulunmasıdır (38,39).

Pankreas ekzokrin salgısı temel üç beslenme maddesi olan karbonhidrat, protein ve yağların sindiriminde görev alan enzimleri içermektedir. Proteolitik enzimler 5 tane olup bunlar; kimotripsin, tripsin, karboksipolipeptidaz, ribonükleaz ve deoksiribonükleazdan oluşmaktadır. Bunların arasında en fazla miktarda olan ise tripsin adlı enzimdir. Kimotripsin ve tripsin proteinleri peptidlere parçalarken karboksipolipeptidaz adlı enzim ise bu peptidleri aminoasitlere ayırır. Ribonükleaz ve deoksiribonükleaz ise nükleik asitleri parçalar.

Karbonhidratları ayıran enzimin adı ise amilazdır. Bu enzimin aktivasyonu sonucu karbonhidratlar; disakkaritlere ve az miktarda trisakkaritlere dönüşürler. Pankreasta yağ parçalanmasından lipaz, kolesterol esteraz ve fosfolipaz adlı enzimler sorumludur. Pankreas hücrelerinden salgılanan proteolitik enzimler sentez edildiklerinde inaktif formda bulunmaktadır. Bu enzimler intestinal kanala salgılanınca aktifleşirler. Bu enzimlerin barsağa drene oluncaya kadar aktive olmamaları çok önemlidir. Çünkü bu enzimler pankreasın kendisinin sindirilmesine neden olabilir. Pankreas asinuslarına bu enzimleri sekrete eden hücreler bu esnada tripsin inhibitörü ismi verilen maddeyi de gönderir. Diğer proteolitik enzimlerin aktivasyonundan tripsin sorumlu olduğu için tripsin inhibitörü diğer tüm enzimlerin aktivasyonunu engelleyebilmektedir. Şayet pankreas hasara uğrar ya da kanalda herhangi bir tıkanıklık oluşursa, pankreasın zarar gören kısmı yüksek miktarda enzim ile dolar. Bu durumda inaktivasyondan sorumlu olan tripsin inhibitörü yetersiz kalması sonucu aktive bir halde kalan enzimler pankreasın sindirimine neden olarak akut pankreatit meydana gelmesine neden olur (40).

Pankreastaki kanalikul ve ana kanallardan yüksek miktarda bikarbonat ve sıvı içeren, pH değeri ortalama 8,0 ile 8,5 arasında değişen sekresyon salgılanmaktadır. Bu sayede duodenuma ulaşan asidik gastrik içerik nötralize edilerek dengelenir. Duktal hücrelerden salgılanan bikarbonat iki farklı yolla oluşmaktadır. Bu hücrelerin içerisindeki karbonik anhidraz enzimi sayesinde karbondioksit ve su katalize edilerek bikarbonat ortaya çıkartılır. İkinci yolak ise duktal hücrelerin bazal membranlarındaki transporter bikarbonatı hücre içerisine sodyum iyonu ile yer değiştirerek almasına ve daha sonra klor iyonu ile yer değiştirerek lümene salgılaması temeline dayanmaktadır.

Pankreastan enzim ve sekresyonların salgılanmasını düzenleyen üç temel mediatör vardır; Asetilkolin, kolesistokinin ve sekretin. Bunlardan asetilkolin ve sekretin pankreasın asiner hücrelerini uyararak sindirim enzimlerinin salgılanmasını sağlar. Sekretin ise daha çok bikarbonat ve sıvı sekresyonunu düzenlemek ile görevlidir. Ancak her üç uyarının birlikte meydana getirdiği sekresyon miktarı ayrı ayrı yapacakları uyarıların toplamından daha fazladır. Sonuçta bu üç uyarın birikici etki göstererek birbirlerinin etkilerini güçlendirebilmektedir.

Pankreasta vagal sinirden ve tüm gastrointestinal sistemde salgılanan vazoaktif intestinal peptid pankreas salgısını düzenlediği düşünülen bir diğer önemli faktördür. Kolesistokinin yemek sonrası salgılanan enzimlerin %80'ninin sekresyonunda görev almaktadır (41,42).

Erişkin pankreasında 1 milyona yakın adacık hücresi bulunur. Pankreasta adacık hücreleri daima kapiller damarlar ile komşuluk gösterir. Bu sayede kan glukoz seviyesi monitörize edilerek hormon salgısı düzenlenir (43).

İnsülin beta hücrelerindeki granüler endoplazmik retikulumunda preproinsülin olarak sentezlenmektedir. Proinsülin golgi hücrelerinde depolanıp daha sonra proteoliz ile aktive edilerek uyarı geldiğinde dolaşıma salgılanır.

Glukagon 29 aminoasitten oluşmakta olup proglukagon olarak sentezlenmektedir. Glukagon benzeri polipeptit ince barsak mukozasından salgılanıyor olup glukagondan çok daha aktiftir.

Somatostatin tetrapeptid yapısında olup Langerhans adacıklarının D hücrelerinden salgılanır. Pankreasta D hücreleri pankreasın %10'unu oluşturuyor olup somatostatinin normal salgılanabilmesi için kalsiyum iyonu gerekmektedir.

Pankreatik polipeptid 36 aminoasit içeren bir peptiddir vepankreas F hücreleri tarafından salgılanmaktadır.

2.5. PANKREAS HASTALIKLARI

Pankreas hastalıkları dört temel başlıkta incelenebilir:

1. Konjenital anomaliler
2. Pankreatitler
3. Neoplastik olmayan kistler
4. Maligniteler

Bu çalışma, pankreas adenokarsinomu hastalarını içerdiği için, yalnızca maligniteler başlığı hakkında genel bilgi verilecektir.

2.6. PANKREAS ADENOKARSİNOMU

2.6.1. Epidemiyoloji

Kanserlerden meydana gelen ölüm hem dünyada hem de ülkemizde kardiyovasküler hastalıklardan sonra gelmektedir (1). Pankreas kanseri seyri çok kötü prognozlidir ve ABD'de meydana gelen kanser ölümleri arasında dördüncü sıradadır (2).

Hastalık 45 yaşından önce nadirdir, ancak daha sonra insidans artmaktadır. Global Hastalık Yüklü Çalışması'ndan elde edilen verilerde; erkekler için 65-69 yaş ve kadınlar için 75-79 yaş arasında sıklıkla gözükmetedir (3).

Tıp dünyasında meydana gelen yeni gelişmelere rağmen pankreas kanserli hastaların yaşam süreleri çok az artmıştır (4). Pankreas kanseri, mortalitesi %100 olan nadir kanser türünden bir tanesidir. Tüm kanser türleri göz önünde bulundurulduğunda en az yaşam süresine sahip olanıdır (5) (6). Tüm solid tümörler arasında prognozu en kötü seyredendir (7).

Bütün kanser çeşitleri ile karşılaştırıldığında pankreas kanseri tanısı almış hastalarda tüm evrelerdeki 5 yıllık sağkalım oranı %10-15'dir (8).

Pankreas kanseri tedavisinde cerrahi, RT ve KT den biri ya da birkaçı kullanılabilir. Tedavi yaklaşımında hastalık evresi önem arz etmektedir. Pankreas kanserinde tek küratif tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Uzak organ metastazı bulunan olgularda ise öncelikli tedavi seçeneği KT'dir. KT ye, RT eklenebilir (9).

2.6.2. Etiyoloji

Pankreas kanseri etiyojisi tam anlaşılmamış olsa da genetik mutasyonlar, epigenetik değişiklikler ve çevresel risk faktörleri arasında kompleks bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Çevresel risk faktörleri denilince sigara içimi ve Tip 2 DM ile pankreas kanseri arasında net bir ilişki bulunmuştur (8). Pankreas kanseri için belirlenen risk faktörleri içerisinde; ileri yaş, sigara kullanımı, ailede pankreas kanseri varlığı, Tip 2 DM, kronik pankreatit, çeşitli diyetel faktörler, obezite ve çevresel karsinojenlere maruziyet sıralanabilir (44).

Çevresel faktörler içerisinde; sigara, yüksek miktarda hayvansal protein içeren diyet, kahve ve alkol, sebze meyveden fakir beslenme pankreas kanseri meydana gelmesinden sorumlu tutulmaktadır (45).

Sigara Kullanımı

Sigara içenlerde, DM ya da kronik pankreatit tanısı almış olan bireylere pankreas kanseri taraması yapılması tavsiye edilmez ancak bu hastalar risk açısından bilgilendirilmeli ve yaşam tarzı değişikliği önerilmelidir (46).

Pankreas kanserinin yaklaşık %25-30'nun sigara içmeye bağlı meydana geldiği düşünülmektedir. Sigara içenlerde içmeyenlere nazaran pankreas kanseri görülme oranı %75 daha fazladır. Sigara, pankreas kanseri riskini 1,5-5,5 kat arttırmaktadır (47). Tütün kullanımının hangi mekanizmayla kansere neden olduğu tam olarak bilinmemektedir (48).

Diyabetes Mellitus

DM tanısı 5 yıl ve üstü olan hastaların pankreas kanseri olma riski 2 kat artmıştır (49). Pankreas kanseri tanılı hastalarda meydana gelen glukoz metabolizma bozukluğu net anlaşılamamıştır. Pankreas kanseri ve DM arasındaki ilişki çok karmaşıktır. DM kanserin bir belirtisi olarak çıkabileceği gibi, DM'nin kendisi de pankreas kanseri gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilebilmektedir. Yeni tanı DM olan hastaların pankreas kanseri bulgusu olarak diyabeti meydana gelmiş olabilir. Böyle hastalarda görüntüleme ile pankreas kanseri erkenden teşhis edilebilir. Öyle ki yapılan bir çalışmada yeni tanı DM olan 115 hastanın 6'sında pankreas kanseri saptanmıştır. 5'inde tümörün büyük olduğu ve hiçbirinin rezeke edilebilecek durumda olmadığı izlenmiştir (50).

Diyabetik ilaç kullanımına bağlı pankreas kanseri riskinde farklılıklar olduğu görülmüştür (51). İnsülin ve sülfonilüre kullananlarda risk artmıştır (52-54). Metformin kullananlarda ise pankreas kanseri riski azaldığı görülmüştür (52-57).

Kronik Pankreatit

Kronik pankreatit pankreas kanseri için bir risk faktörü teşkil etmektedir (58-61). Yapılan bir çalışmada pankreatit tanısı alan hastalarda 7,2 kat pankreas kanseri arttığı gösterilmiştir (62). Bir başka çalışmada 5 yıllık kronik pankreatit öyküsü olan hastalar değerlendirilmiş ve pankreas kanseri gelişimi açısından riskin 14,4 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Kronik pankreatit hastasının alkol ile ilişkili olup olmaması arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (63).

İleri yaş ve Cinsiyet

Tüm GİS maligniteleri için yaş kuvvetli bir risk faktörüdür ve kanser görülme yüzdesi yaşla artmaktadır. Tümör 40'lı yaşların altında nadirdir ve yaşla birlikte progressif olarak artış göstermektedir (64). Aile öyküsü veya genetik predispozisyon olduğunda pankreas kanseri erken yaşta da görülebilir (65).

Pankreas kanserinin görülme oranı ise cinsiyete göre değişiklik göstermektedir. ABD’de erkeklerde kadınlara göre pankreas kanseri görülme oranı %40 civarındadır. Ölüm oranı ise erkeklerde yılda; 12,5/100.000, kadınlar bireylerde; 9/100.000’dir (66).

Obezite

VKİ artışı ile pankreas kanseri görülme riski artış göstermektedir (67-70). Yapılan bir çalışmada VKİ 25-35 kg/m² olan hastalarla, VKİ 18,5-25 kg/m² arasında olanlar karşılaştırdıklarında; VKİ’si 25 kg/m²’den fazla olan hastalarda pankreas kanser riskinin 1,45 kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır (71).

Alkol Kullanımı

Alkol tüketimi ve kronik pankreatit arasında bir ilişki olduğu gösterilmiş olsa da alkol tüketiminin pankreas kanserinin görülmesinde artışa neden olduğu net olarak gösterilememiştir. Ancak yine de alkol kullanımının pankreas kanseri için risk oluşturduğu ön görülmektedir (72).

Sigara kullanmayan, günde 5 kadehten fazla alkol alanlarda (70 gr/gün) 6-10 yıl süre sonrasında pankreas kanseri görülme riskinin, alkol almayan bireylere göre 6 kat arttığı saptanmıştır (73).

Genetik Sendromlar

Pankreas kanseri tanıları hastaların yaklaşık %5-10’unda birinci ya da ikinci derece akrabalarının en az birinde çeşitli kalıtsal hastalıklar mevcuttur. Sporadik pankreas kanseri tanıları hastaların %7-10’unda ve ailevi pankreas kanseri tanıları hastaların ise %15-20’sinde BRCA 2 gen mutasyonu vardır (74).

Birçok genetik sendrom ailesel pankreas kanseri gelişimi açısından risk faktörü oluşturmaktadır. Bunlar arasında;

- 1)BRCA 2 gen mutasyonu taşıyan ailesel meme-over kanseri sendromu
- 2)Ailesel atipik p16 tümör süpressör gen mutasyonu içeren ailesel çoklu malign melanom sendromu
- 3)STK 11-LKB1 gen mutasyonu olan Peutz-Jeghers Sendromu

4)DNA tamir genlerinin birinde mutasyonla birlikte olan herediter non-poliposis kolorektal kanserler

5)Katyonik tripsinojen gen mutasyonu ile herediter pankreatit sayılabilir (75,76).

Çevresel Karsinojenler

Kimyasallar ve ağır metaller ki bunlar arasında beta-naftilamin, benzidin, pestisitler, asbest, benzen ve klorlu hidrokarbonlar sayılabilir ve pankreas kanser riskinde artışa neden olduğu bilinmektedir (77,78).

Ayrıca nikel ve nikel içeren bileşikler ile kadmiyum ve kadmiyum içeren bileşikler %47 oranında pankreas kanserinin meydana gelmesine katkıda bulunurlar (50).

Diyetsel Faktörler

Yüksek miktarda hayvansal protein içeren diyet, kahve ve alkol, sebze meyveden fakir beslenme pankreas kanseri meydana gelmesinden sorumlu tutulmaktadır (45).

Yapılan farklı çalışmalarda D vitamini ile pankreas kanseri arasında farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bazı çalışmalar düşük D vitamini düzeylerinin pankreas kanseri riskini arttırdığını göstermiştir (79). Yapılan bir başka çalışmada D vitamini alımı ile pankreas kanseri arasında pozitif ilişki bulunmuştur (80).

2.6.3. Patoloji

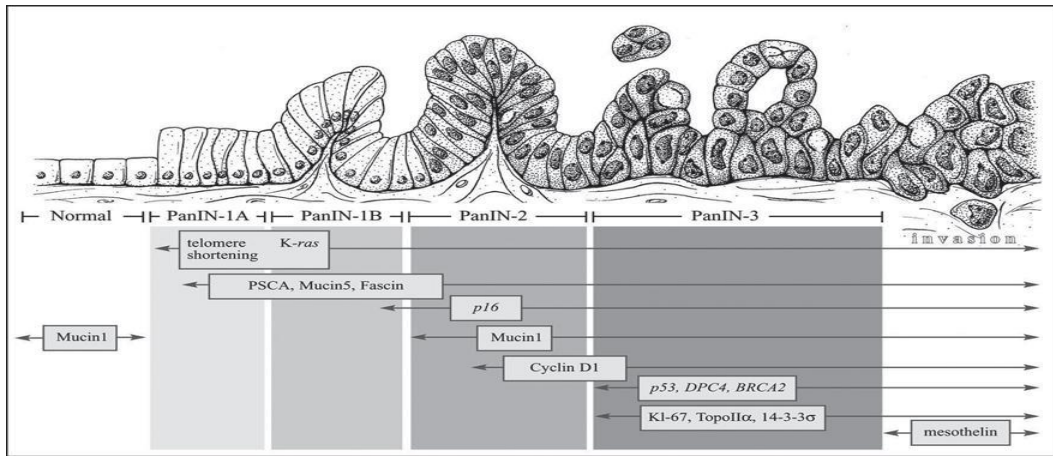
Pankreas kanseri öncülü olduğu bilinen lezyonlar: müsinoz kistler, intraduktal papiller müsinoz neoplazmlar ve pankreatik intraepitelyal neoplazidir. Bu neoplazmlar nadir görülürken radyolojik olarak saptanabiliyor olup preinvaziv evrede tanı alırsa tedavi ile kür elde edilebilir (7).

En sık pankreas kanseri prekürsörü olan lezyon; pankreatik intraepitelyal neoplazidir. Ancak bu neoplazi klinik bulgu vermiyor olup moleküler testler ile tarama yapılması durumunda erken tanı ile tümör rezekte edilebilir. Bu aşamada saptanırsa kür sağlanabilir, bu noktada ailesel pankreas kanseri hikayesi olan hastaların değerlendirilmesi faydalı olacaktır (81).

Pankreatik intraepitelyal neoplaziler (PanIN) histolojik olarak 4 kısımda incelenir: PanIN-1'de nükleer atipi ve polarite kaybı olmayıp PanIN-1A'da lezyon yassı iken PanIN-1B'de ise

papiller projeksiyon vardır. PanIN-2’de az sayıda mitoz, nükleer atipi ve mikropapillariite görülmektedir. PanIN-3’de ise geniş polarite kaybı, nükleer atipi vardır (82).

Pankreas adenokanserinin prekürsör lezyonları invazif neoplaziye dönüşme yolunda çok aşamalı histolojik değişkenlikler gösterir. GİS tümörlerinde tanımlanan, adenom-karsinom sekansına benzer durum, pankreasta, PanIN-adenokarsinom progresyonu için de görülmektedir (83,84). Erken dönem epitel değişikliklerinden adenokarsinoma kadar olan genetik değişiklikler Şekil 11’de gösterilmiştir.



Şekil 2.10. Pankreas karsinogenezinde izlenen morfolojik ve genetik değişiklikler (83,84)

Pankreasın primer epitelial tümörleri endokrin veya ekzokrin olmak üzere ikiye ayrılır. Pankreas kanserlerinin %95’i ekzokrin pankreastan kaynaklanıyor olup en sık görülen histolojik formu duktal adenokarsinomu, pankreasın tüm tümörlerinin yaklaşık %85-90’ını oluşturur (85).

Pankreas neoplazileri patolojik olarak epitelial tümörler, non epitelial tümörler ve metastatik tümörler olmak üzere 3 alt tipe ayrılmaktadır. Epitelial tümörler kendi içinde ekzokrin ve endokrin tümörler olarak ikiye ayrılır. Ekzokrin tümörler de kendi içinde duktal epitelden, asiner hücrelerden köken alanlar ve histolojik orjini belirsiz olmak üzere üçe ayrılır. Duktal epitelden köken alanlar:

- Adenokarsinom (Duktal adenokarsinom)
- Diğer Adenokarsinom türleri
 - a) Müsinöz adenokarsinom
 - b) Pleomorfik büyük hücreli karsinom
 - c) Anaplastik karsinom

- d) Yüzük hücreli karsinom
- e) Adenoskuamöz karsinom
- f) Mix duktal-endokrin karsinom
 - Mikrokistik adenom
 - İntraduktal papiller müsinöz tümör (İPMN)
 - Müsinöz kistik tümör şeklinde sınıflanmaktadır.

Asiner hücrelerden köken alanlar asiner hücreli karsinom ve kistadenokarsinom olarak ayrılır.

Endokrin tümörler kendi içinde insülinoma, gastrinoma, VIPoma, somatostatinoma, karsinoid tümörler, feokromasitoma, polipeptidoma, nonfonksiyonel olmak üzere sekiz türe ayrılır.

Epitelyal olmayan tümörler sarkom ve lenfomalar olarak iki grupta incelenir.

Duktal adenokarsinomlar sıklıkla etraf dokulara invazyon göstermektedir. Perinöral araklıkla büyüme duktal karsinom için tipiktir. Pankreas kanseri tanısı almış hastaların %80'inde uzak organ metastazı bulunmaktadır. Uzak metastazların en sık görüldüğü yerler karaciğer, periton, akciğer ve plevra, adrenal bezler olarak sıralanabilir. Pankreas bezine en sık metastaz yapan tümörler meme, akciğer ve malign melanomdur (86).

2.6.4. Pankreas Kanseri ve Genetik

Hücrelerde apoptozis mekanizmasının çeşitli nedenlerle bozulması sonucu kanserler gelişmektedir. Moleküler değişiklikler; genomik, transkriptomik ve proteinomik seviyelerde meydana gelebilmektedir (87). Tümör supressor genlerde, onkogenler ve genom koruyucu genlerde olan değişiklikler pankreas kanseri meydana gelmesinde çok önemlidir (88).

Pankreas adenokarsinomlarında karsinogenezin başlatıcı nedenlerden ilki olarak telomerazda meydana gelen kısalma düşünülmektedir. Telomerazlar; kromozomların son kısmında bulunan hücre bölünmesi esnasında DNA'da füzyonu engelleyen, tekrarlı kısa DNA dizileri olarak bilinmektedir. Çok kısa olurlarsa mitozun anafaz evresinde kromozomal köprüleşmeler yaparak, genetik hasara neden olan erken kromozomal yeniden düzenlenmelere yol açmaktadır (87).

Tümör supresör genler, inaktif halde iken tümör gelişimine neden olan resesif genlerdir. Pankreas adenokanseri gelişiminde rol alan en sık inaktive olan tümör supresör genler: p16/CDKN2A/INK4A, p53 ve SMAD 4/ DPC4'dür (89).

p16/CDKN2A/INK4A geni, 9. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. p16 proteini, siklin bağımlı kinaz inhibitör ailesinde yer almaktadır. P16 geninde inaktivasyon, pankreas adenokarsinomu vakalarının %98'inde bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada; PanIN-1A'da %30, PanIN-1B'de %27, PanIN-2'de %55, PanIN-3'de %71 oranında p16 kaybı saptanmıştır (90,91).

Onkogenler, aktif iken hücrel büyümede rol alan genlerdir. Pankreas adenokarsinomunda keşfedilen en önemli onkogen ise K-ras'dır. K-ras, 12. kromozomda yer alır ve GTPazlar'ın RAS süperailisinin bir üyesi olarak tanımlanmaktadır. Yapılan bir meta analiz çalışmasında K-ras mutasyonu, PanIN-1A olgularının üçte birinde, PanIN-1B olgularının %40'ında, PanIN-2 ve PanIN-3 olgularının %90'nından fazlasında, Pankreas adenokarsinomu olgularının %100'ünde saptanmıştır (92,93).

p53, 17. kromozomunda yer alan ve kanserlerde en sık mutasyona uğrayan genidir. Pankreas adenokarsinomu olgularının %50-70'inde, p53 mutasyonu bildirilmektedir (94).

SMAD 4/ DPC4, kromozom 18'de bulunan bir genidir. TGF- β sinyal yolağında bulunan önemli düzenleyicilerden bir tanesidir (95). SMAD4/DPC4 geninde mutasyon pankreas duktal adenokarsinomunda %50 oranında görülmektedir (96).

HER-2/neu iyi diferansiye duktal adenokarsinomlarında öncü lezyonlarda aşırı eksprese edilmekte ve öncü lezyonlarda displazi derecesi ile korelasyon göstermektedir. Pankreas kanserinde HER-2/Neu amplifikasyonu %10-60 civarı bir oranda görülmektedir (97).

2.6.5. Klinik Belirti ve Bulgular

Pankreas adenokarsinomlarında sıklıkla tümör çevre organlara invazyon ve yayılım yapmadığı sürece sessiz kalmaktadır. Sarılık, ağrı, iştahsızlık ve kilo kaybı pankreas adenokarsinomlarında en sık görülen semptomlardır.

Ağrı, genelde ilk ortaya çıkan semptom olup ağrı ortaya çıktığında, çoğunlukla tümör metastaz yapmış olmaktadır. Pankreas kanseri hastalarının %70'inde karın ağrısı vardır. Ağrı genellikle epigastrik bölgededir (98).

Sarılık, vakaların %50'sinde başvurmaya neden olan bulgu olup %90 sıklıkta gelişir. Sarılık pankreasın baş kesiminde bulunan tümörlerde sık olmakla beraber gövde ve kuyruk tümörlerinde de olabilir. Gövde ve kuyruk tümörlerinde safra yollarını tıkanması beklenen bir semptom değildir. Özellikle unsinat proçeste olan pankreas kanalına yakın tümörler safra yolundan önce pankreatik kanalı tıkayıp sarılık oluşturmadan önce steatoreye neden olmaktadır.

Pankreas kanseri olan hastaların %10 kadarında sarılık meydana gelmeden 6-12 ay önce glukoz intoleransı gelişebilmektedir. Bu oran literatürde %6-68 gibi farklı oranlarda belirtilmiştir (99).

Pankreas kanserinde fizik muayene bulguları da tümörün lokalizasyonuna, büyüklük ve metastaz derecesine göre farklılıklar göstermektedir. Küçük tümörler palpasyonla hissedilmezken, büyük tümörler epigastrik bölgede gözle görülür şişlik oluşturabilirler. Distal safra yollarının tümörle tıkanması safra kesesinin belirgin distansiyonuna ve safra kesesinin kolayca palpasyonuna neden olur ki buna Courvoisier bulgusu denir. 'Trousseau bulgusu' adlı gezici tromboflebit ise vakaların %10'unda görülebilmektedir. Sebebinin sıklıkla, tümörden veya nekrotik dokulardan salınan, trombosit agrege edici faktör ve prokoagülan maddelerin varlığı olduğu düşünülmektedir (86).

2.6.6. Tanı

Tanı yöntemleri laboratuvar incelemeleri, görüntüleme yöntemleri ve patolojik incelemeler olmak üzere üçe ayrılır.

A) Laboratuvar İncelemeleri

Rutin laboratuvar tetkikleri içinde en sık saptananlar; alkalen fosfataz, AST, ALT ve bilirubin artışıdır. Sarılığı olan hastalarda kolestatik bulguların varlığı, kan şekeri yüksekliği ve diğer malignitelerde de bulunabilen anemi ve sedimantasyon yüksekliği gibi bozukluklar saptanabilir.

Pankreas kanserinin tanısında en yararlı tümör belirleyicisi CA19-9 olsa da erken tanıda yararlı olmayıp tarama testi olarak anlamsızdır. CEA, CA-125, pankreatik onkofetal antijen, ribonükleaz gibi diğer tümör belirteçlerinin erken tanı ve takipte henüz yararı gösterilememiştir (86).

Pankreas kanseri için toplum tarama testi niteliğinde bir laboratuvar yöntemi yoktur. En çok kabul gören CA 19-9 olup duyarlılığı %80 ve özgüllüğü %90 civarındadır (100).

Ancak CA 19-9 pankreas adenokanseri haricinde bilyer kanserler başta olmak üzere hepatosellüler kanser, daha nadir de mide, over, kolorektal, meme, uterus kanserlerinde; akut kolanjit, akut ve kronik pankreatit, siroz gibi benign hastalıklarda, safra taşları dahil diğer kolestatik hastalıklarda da yükselmeye eğilimlidir (101). CA 19-9'un pankreatik kanser için sensitivite ve spesifitesi, sırası ile %80 ve %90 olsa da bu değerler tümör çapı ile yakından ilişkilidir. Cerrahi olarak çıkarılabilir, küçük kanserlerin saptanmasında etkinliği maalesef sınırlıdır (102). CA 19-9 serum düzeyleri, pankreas kanserinin rezeke edilebilmesi ve uzun dönem prognoz ile ilişki içerisindedir (103). Radyolojik olarak rezeksiyona uygun olan pankreas kanser tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada, 130 U/mL üzerindeki CA 19-9 değerlerinin, radyolojik olarak görüntülenemeyen gizli, rezeke edilemez hastalığı erken teşhiste önemli etkisi olduğu saptanmıştır (104).

CA 19-9 düzeylerinin ölçümü küratif cerrahi sonrasında ve ileri evre hastalık için kemoterapi alanların takibinde kullanışlıdır. CA 19-9 düzeyinde meydana gelen artışlar genellikle rekürren hastalığın radyografik olarak saptanmasından önce meydana gelmektedir, ancak hastalık progresyonu mutlaka görüntüleme yöntemi ve/veya biyopsi ile tespit edilmelidir (105).

B) Görüntüleme Yöntemleri

Günümüzde pankreas hastalıklarının tanımlanmasında en çok kullanılan iki yöntem bilgisayarlı tomografi (BT) ve ultrasonografidir (USG). Her iki yöntemle de 2 cm'ye kadar ve bazen daha küçük maligniteler gösterilebilir. Her iki yöntemde birbirinden farklı avantajları mevcut olup beraberce kullanılmaları da uygundur. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise bazen problemleri vakalarda yukarıdaki incelemelere ilaveten gerekebilmektedir.

Son yıllarda problemleri vakalarda endosonografi (EUS) ve pozitron emisyon tomografi (PET) ciddi anlamda önemli katkılar yapmaya başlamıştır. Kitlenin görüntülenemediği periampuller neoplazilerde ERCP faydalı bir yöntemdir.

1) Ultrasonografi

Sarılık veya karın ağrısı olan hastada ilk yapılması gereken görüntüleme yöntemidir. Düşük maliyetli ve non invazif olması en önemli avantajı olup barsak gazlarından etkilenmesi ve yapan kişinin deneyimine bağlı olması dezavantajıdır. Klasik ultrasonografinin pankreas neoplazilerini gösterme oranı %50-70 olarak belirtilmektedir. Maalesef pankreas %10 vakada görüntülenemez. %75 sensitivite, %85 spesifitesi mevcuttur. Tipik bulgu olarak düşük ekojeniteli kitle, pankreas ve/veya koledok kanalında genişleme olmasıdır (106).

2) Bilgisayarlı Tomografi

Pankreas kanseri tanı ve evrelendirilmesinde en çok kullanılan yöntemdir. Kontrastsız BT ile pankreas kanseri normal parankimden net ayrılamamaktadır. Kontrastlı BT'de tipik pankreas kanseri etraftaki normal pankreasa göre hipodens görülür (%10 vakada izodens' dir). İlaveten pankreas ve koledok kanallarında dilatasyon, metastaz gibi bulgular saptanabilir.

BT'nin pankreas kanseri teşhisinde %80 sensitivitesi, %65 oranında da spesifitesi vardır. BT'de aynı zamanda hastanın cerrahi tedavi yönünden operabilite açısından da değerlendirilir. BT'nin başlıca dezavantajı küçük tümörlerin tanısındaki zorluklardır (106).

3) MR Görüntüleme

BT ile benzer neticeler göstermektedir. Ancak halen BT ilk tercihtir. MRCP ile pankreas ve safra kanalları görüntülenebilir. MRCP görüntüleri, ERCP ile benzer ancak bazı vakalarda ERCP kadar hassas değildir.

4) Pozitron Emisyon Tomografi

Şüpheli vakalarda ve operasyon sonrası nüks veya metastazların tanımlanmasında çok faydalıdır. Bu vakalarda yardımcı olarak kullanılabilir. Tekniğin pankreas kanserli hastalarda kullanımını sınırlayan önemli bir faktör bazı hastada var olan DM tanısıdır.

5) Endosonografi

EUS; yüzeye endoskop uygulanması şeklinde kullanılan yüksek frekanslı USG dönüştürücüdür. BT veya MR ile gösterilemeyen küçük lezyonların bir kısmını teşhis edebilmektedir. Lenf nodu metastazı ve damar invazyonlarında da iyidir olmasına rağmen

kullanıcının deneyimine bağılı olması dezavantajdır. İnce iğne aspirasyonu ise önemli bir avantajdır.

Pankreas kanseri ile kronik pankreatitin ayırımında faydalıdır. Şüpheli vakalarda ve evrelendirmede yararlı olup ve daha sık yapılmaya başlandığında en önemli tanı yöntemi olmaya adaydır.

6) Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi

1970'lerde kullanıma girdiğinde tanı yönünden en değerli adaydı. Ancak BT, USG ve MRG'deki gelişimlerle birlikte pankreas kanserinde tanısız olarak kullanımı bazı özel durumlar dışında artık gerekmemektedir. Şüpheli durumlarda biliyer ve pankreatik sistemin direk görüntülemesi ile tanı konulabilir. Pankreas başı neoplazilerinde tipik görüntü pankreas kanalı ve distal koledok kanalını beraber daraltan lezyon olmasıdır. ERCP; Papilla Vateri tümörlerinin tanısında ise hala en önemli yöntemidir.

Cerrahi şansı olmayan hastalarda işlem sırasında safra yollarına endoskopik stent konulabiliyor olması önemli bir avantajdır. Yaklaşık %95 sensitif, %90 spesifiktir (107).

C) Patolojik Değerlendirme (Biyopsi ve diğer yöntemler)

Bazı vakalarda nöroendokrin tümör gibi tedavi protokolleri farklı neoplaziler, tüberküloz veya otoimmün pankreatit gibi farklı tanılarla karşılaşılabileceği için patolojik tanı önemlidir.

Pankreas kanserlerinin büyük bir kısmını duktal adenokarsinom oluşturur. Makroskopik olarak çoğunlukla tek, sınırları düzensiz, soluk, krem-sarı renkli, sert kitle şeklinde izlenmektedirler. Kanama ve nekroz nadir olup bazen büyük boyutlu tümörlerde mikrokistik alanlar bulunabilir. Çoğunluğu pankreas baş kısmında yerleşmiştir ve ortalama 2,5-3,5 cm boyutundadır. Gövde ve kuyruk yerleşimli tümörler daha büyük boyutlara ulaşabilmektedir. Pankreas baş kesiminde bulunan tümörler komşu olduğu duodenum, ampulla vateri, koledok ve çevre yumuşak dokuya invazyon yaparken; gövde ve kuyruk yerleşimli tümörlerde ise dalak ve sürrenal invazyon yapmaktadır.

2.6.7. Evreleme

Tablo 2.1. TNM Tanımları

Primer Tümör (T)
T0-Primer tümör bulgusu yok
Tis-Karsinoma in situ
T1-Pankreasa sınırlı, ≤ 2 cm altında tümör
T2-Pankreasa sınırlı >2 cm üzeri tümör
T3-Duodenum, koledok kanalı, peripankreatik yayılım
T4-Superior mezenterik arter (SMA), çöliak aks tutulumu, mide, dalak veya kolon yayılımı
Bölgesel Lenf Nodları (N)
N0-Lenf nodu metastazı yok
N1-Bölgesel lenf nodu metastazı var
Uzak Metastazlar (M)
M0-Uzak metastaz yok
M1-Uzak metastaz var

Tablo 2.2. Dünya sağlık örgütü 2010 yılı pankreas ekzokrin tümörleri evreleme sistemi (108)

Evre 0	T1s	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T2	N0	M0
Evre IIA	T3	N0	M0
Evre IIB	T1 T2 T3	N1	M0
Evre III	T4	Herhangi N	M0
Evre IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.6.8. Tedavi

Pankreas kanserinin tedavisi hastanın semptomundan performans durumuna ve kanserin histolojik sınıflamasından hastalık evresine kadar çeşitli faktörlere bağlı olarak değişmektedir.

Diğer solid GİS malignitelerinde olduğu gibi, pankreas kanserinde de küratif tedavi cerrahi rezeksiyonu mutlaka içermelidir. Cerrahi rezeksiyon pankreas kanserinde kür sağlayabilecek

tek tedavi yöntemi olup hastaların geç dönemde hastaneye başvurmaları nedeniyle hastaların yalnızca %15-20'sine cerrahi uygulanabilmektedir (6).

Çoğu pankreas adenokarsinomu tanılı hasta, tanı konduğunda metastaz yapmış olup hızla progresyon göstererek ortalama 6 ayda ölümlü sonuçlanan bir hastalıktır (6).

1) Cerrahi Tedavi

Pankreas kanserlerinin yalnızca %15-20'si opere edilebilir halde saptanabilmektedir. Standart ameliyat şekli olarak pankreatikoduodenektomi (Whipple operasyonu) yapılmaktadır. Bu maalesef sadece pankreas baş kesimi tümörleri için uygundur. Pankreas kanseri için küratif cerrahi operasyon yapılan birçok hastaya adjuvan veya neoadjuvan kemoradyoterapi de önerilmektedir.

Klasik Whipple ameliyatı; Portal venin sağ tarafında bulunan pankreas, bununla anatomik bütünlük gösteren duodenum, antrum, koledok kanalı, safra kesesi ve gerekli lenf bezleri alınmasını kapsamaktadır.

Whipple operasyonunun mortalitesi her ne kadar son yıllarda %5' in altına inmiş olsa da perioperatif mortaliteyi etkileyen önemli bir faktörün bu operasyonda deneyimli cerrahi ekip ve belli sayıda yıllık operasyon sayısının olduğu günümüzde kabul edilen bir gerçektir.

Gövde ve kuyruk tümörlerinde hastalığın geç tanımlanması nedeni ile operasyona uygun hasta maalesef çok azdır. Uygun olan nadir hastalarda splenektomi ve sol pankreatektomi yapılabilir.

Küratif cerrahiye aday olmayan büyük hasta çoğunluğunda ise duodenum tıkanması, sarılık ve tıbbi tedaviye cevap vermeyen ağrılar palyatif cerrahi endikasyonu arasındadır (86).

2) Kemoterapi

Tedavide ilk tercih edilen kemoterapötik ajan gemitabin kabul edilmektedir. Diğer tercih edilen kemoterapi yöntemleri ise; oksaliplatin ve 5-FU/ lökoverin, gemitabin ve oksaliplatin, oksaliplatin ve kapesitabin, irinotekan ve oksaliplatin kombinasyonlarının kullanılmasıdır.

Pankreas kanserinde rezeksiyon sonrası yüksek oranda rekürrens olmasından dolayı etkili bir adjuvan tedavi uygulanması şarttır.

Gemsitabin metastatik ya da tekrarlamış pankreas kanserli hastaların palyatif tedavisi için 20 yıldan daha uzun bir süredir kullanılmaktadır. Gemsitabinin 5-FU'ya üstünlüğünün kanıtlanmasıyla beraber 1997'den beri metastatik pankreas kanseri için kullanılan standart tedavi yöntemidir.

Rezeksiyon sonrası sıklıkla karşılaşılan nüks sorunu nedeni ile adjuvan kemoradyoterapi özellikle Japonya ve ABD' de yaygın olarak uygulanmaktadır. Multisentrik Avrupa çalışması ESPAC; kemoterapiye ilaveten radyoterapinin ciddi bir fark yaratmadığını söylemekte ise de genel yaklaşım rezeksiyon sonrası kemoradyoterapi uygulanmasıdır.

Gemsitabine yanıtız hastalarda gemsitabinle beraber oksaliplatin kullanımı ya da irinotekan ile oksaliplatinin kullanımı etkili diğer tedavi yöntemidir. Öncesinde gemsitabin tedavisi almış vakalarda irinotekan ve oksaliplatin ile survide artış olduğu görülmüştür (109).

Yapılan bir çalışmada gemsitabin ile oksaliplatine imatinib eklenmesiyle oluşan tedavi rejimi gemsitabine yanıtız pankreas adenokarsinomunda incelenmiştir. Bu çalışmada kemoterapiye refrakter pankreas kanserli hastalarda kemoterapi aldığı sürede aralıklı imatinib ile tam doz gemsitabin ve doz miktarı azaltılmış oksaliplatin verilmesi güvenli bir seçenek olabileceği gösterilmiştir (110).

3) Radyoterapi

Cerrahi operasyon şansı olmayan fakat lokalize olan pankreas kanserli vakalarda faydalıdır (81).

ABD'de KRT sonrası KT uygulanan en sık tedavi yöntemidir. Tedavide 5-FU ile RT ve gemsitabin kullanımının 2 yıllık sağkalımı ve hastalığısız sağkalımı %20'den %30-40'a yükselttiği görülmüştür (111).

4) Palyatif Tedaviler

Ağrı Tedavisi; hastalar için belki de palyatif tedavilerin en önemli olanıdır. Parasetamol, non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar, trisiklik antidepresanların yetmediği hastalarda narkotik analjezikler mutlaka verilmelidir. İlaç tedavisi yetersiz olduğunda perkütan olarak çöliak pleksus blokajı tedavide fayda gösterebilmektedir.

Sarılık; tercih edilen yöntem ERCP ile stent uygulanmasıdır. Stent tedavisi kısa süreli komplikasyonlar açısından ve büyük tümör kitlesi olanlarda daha faydalıdır ama küçük tümörü olup, kısmen uzun sürvi beklenen genç hastalarda cerrahi tedavi de akılda bulundurulmalıdır (107).

Kilo kaybı; çeşitli nedenlerden dolayı ortaya çıkmakta ve tedaviye dirençli bir sorundur. Pankreatik enzimler ve iştah arttırıcı ilaçlar kaşeksi için balık yağları vs. faydalı olabilir.

2.6.9. Prognoz

Pankreas kanseri; tedavisi zor ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Hastaların %90'ı tanı konduğunda inoperabl olup ve bunların da %40- 50'sinin lokal ileri evre olarak saptanmış ve ortalama sürvi 6-10 aydır. Metastatik vakalar için sürvi yaklaşık 3-6 aydır (112,113).

Yalnız cerrahi tedavi yapılan pankreas kanserli vakaların sonuçları cerrahi sınırların pozitif ve negatif olmasından bağımsız olarak kötü seyretmekte ve %50-80 lokal rekurrens oranları, %40 peritoneal yayılım ve %60-90 karaciğer metastazı olduğu bilinmektedir (114). Bu yüzden pankreas kanseri tedavisinde adjuvan ve neoadjuvan tedavi uygulanmaktadır.

Tedavi almamış pankreas kanseri vakalarında sürvi kötüdür ve tüm evreler göz önünde bulundurulduğunda ortalama 1 yıllık sağkalım oranı %19 iken, 5 yıllık sağkalım oranı %4'tür. Cerrahi sınırları tümörsüz olan ve LN tutulumu olmayan olgularda en iyi kür şansı tanıyan tedavi yaklaşımı; cerrahi rezeksiyondur ve 5 yıllık sağkalım oranı iyi deneyimli merkezlerde bile maalesef %40'lara ancak çıkabilmektedir (112,113).

Daha radikal pankreatik operasyonlar ve genişletilmiş lenfadenektomilere rağmen sürvi sonuçları düzelmemiştir. Pankreas kanserinin sürvisinin düşük olmasının bir nedeni de tüm tedavi rejimlerine dirençli ağırsif bir fenotipe sahip olmasıdır (115).

Mevcut antikanser ilaçlar ile tedavinin sürvi oranları maalesef beklenildiği kadar iyi değildir. Son yıllarda tedavi ve sürvi oranlarını arttırmak amacıyla adjuvant ve neo-adjuvant tedavilerin geliştirilmesi konusunda çaba sarf edilmektedir. Buna rağmen metastatik ve rekürren hastalığın tedavisinde sonuçlar oldukça kötüdür. Gen tedavisi, antianjiogenik ilaçlar, immünoterapi ve hücre sinyalizasyon inhibitörleri yeni tedavi rejimleri olarak gündemdedir. (116).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI

‘Pankreas adenokarsinomu hastalarında psoas kas kitlesi, nütrisyonel durum, inflamasyon ve prognoz ilişkisi’ isimli tez konusunun Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’ndan 01/02/2019 tarih ve 71522473/050.01.04/24 sayılı oturumda görüşülen tez teklifi kararı ile etik kurallara uygun olduğu görüldü.

3.2. ÇALIŞMA GRUBU

Bu alıőmada Ocak 2015 ile Ocak 2019 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbı Onkoloji polikliniğe başvurmuş ve pankreas kanseri tanısı almış 219 hasta retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Hastanın patolojik ve/veya en az bir görüntüleme ile pankreas kanseri tanısı alması,
- 18 yaşından büyük olması,

Çalıőmadan dıŐlanma kriterleri;

- Hastanın 18 yaşından küçük olması
- Başka bir hastanede tedaviye devam etmesi
- Dosya bilgilerinin tamamına ulaŐılamaması

3.3. VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmamıza Ocak 2015 ile Ocak 2019 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbı Onkoloji polikliniğe başvurmuş ve pankreas kanseri

tanısı almış 219 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların klinik, demografik, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri poliklinik dosyalarındaki kayıtlardan alındı.

Hastaların polikliniğe ilk başvurusu sırasındaki tetkik ve ölçümlerinden nütrisyonel durumu, psoas kas kitlesi ve inflamasyon durumu dosya kayıtlarından incelendi. Hastaların tanı anındaki nütrisyonel durumu, psoas kas kitlesi, sarkopeni varlığı ve inflamasyon durumu ile prognozları arasındaki ilişki araştırıldı.

1- Nütrisyonel durum değerlendirmesi:

Hastaların Prognostik nutrisyon indeksi yapılmış olan tetkiklerindeki serum albumin ve lenfosit sayısı ile hesaplandı. Hesaplama $10 \times \text{serum albumin (g/L)} + 5 \times \text{lenfosit sayısı}(10^9/\text{L})$ formülü ile yapıldı. Hastaların elde edilen değeri 45'in altında olanlar malnütriyon olarak kabul edildi. (109).

2- İnflamasyon değerlendirmesi:

Hastaların poliklinik takibinde rutin olarak yapılan tam kan sayımındaki lökosit sayısı ve nötrofil / lenfosit oranı kullanıldı.

3- Psoas Kas Kitlesi Ölçümü:

Hastaların tanı için bakılan batın bilgisayarlı tomografi görüntülemesinden lomber 3 seviyesindeki kesitlerden sağ psoas kas alanı ölçüldü. Elde edilen veriler her cinsiyet için ayrı hesaplanarak < 25 persentil olan hastalar sarkopenik olarak kabul edildi (110).

BT taramaları Somatom Definition AS 128-Slice (Siemens, Almanya) isimli cihazla yapıldı. Kullanılan parametler: kesit kalınlığı, 5 mm; atım, 2; yeniden yapılandırma aralığı, 5 mm; FOV, hastanın boyutlarına göre değişmek üzere 320–400 mm. Görüntüler kontrast madde verildikten 60–70 saniye sonra portal fazda elde edilmiştir.

Mevcut görüntüleme teknikleri ile Dünya Sağlık Örgütü 2010 yılı pankreas ekzokrin tümörleri evreleme sistemi (TNM sınıflaması) baz alınarak hastaların evresi belirlendi (Tablo 2.2).

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra verilerin dağılımı Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Niceliksel verilerin normal dağılım göstermeyen iki grubun karşılaştırmasında Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişken üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla regresyon analizi kullanıldı. Sağ kalım süreçlerinin grup olarak karşılaştırılmasında ise Kaplan Meier yöntemi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.01$ ve $p < 0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

Bizim çalışmamızda hastaların retrospektif bilgileri incelendiğinde hastaların %36,5'i (n=80) kadın iken %63,5'i (n=139) ise erkektir. Tüm hastaların yaş ortalaması; $66,64 \pm 11,7$ (min: 23, max: 87) olarak bulundu. Erkeklerin yaş ortalaması; $67,59 \pm 9,43$ (min: 38, max: 87) kadınların yaş ortalaması; $65 \pm 14,76$ (min: 23, max: 87) olarak hesaplandı. Erkek/Kadın oranı; 1,73 idi. Hastaların %79,9'u (n=175) ameliyat olmamış iken, %20,1'i (n=44) ise olmuştur. Katılımcıların %62,1'i (n=136) diyabet var iken, %37,9'u (n=83) yoktur. Katılımcıların %90'ı (n=197) KAH yok iken, %10'u (n=22) ise vardır. Katılımcıların %96,8'i (n=212) SVH yok iken %3,2'si (n=7) ise vardır. Katılımcıların %65,8'i (n=144) hipertansiyon yok iken, %34,8'i (n=75) vardır. İncelen 191 hastanın psoas alanı $647,23 \pm 252,48$ (min: 209, max: 1762) olarak bulunmuştur. Bayanlarda bu oran $463,29 \pm 136,47$ (min: 209, max: 960) iken erkeklerde $749,07 \pm 244,4$ (min: 221, max: 1762) olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 4.1. Hastaların Genel Özellikleri ve Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

Parametre	N	Tüm Hastalar	Kadın (n=80)	Erkek (n=139)	P değeri
YAŞ(Yıl)	219	66,64±11,7 23-87 (67)	65±14,76 23-87 (66)	67,59±9,43 38-87 (68)	0,454
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ (kg/m ²)	63	24,2±5,46 15,02-41,09 (22,65)	26,14±6,16 18,73-41,09 (25,1)	23,23±4,87 15,02-37,5 (22,35)	0,084
YAŞAM SÜRESİ(Ay)	171	10,33±9,97 0-53 (7)	8,44±8,13 0-53 (7)	11,32±10,72 0-46 (7,5)	0,250
PSOAS ALANI (mm ²)	191	647,33±252,48 209-1762 (599)	463,29±136,47 209-960 (441,5)	749,07±244,4 221-1762 (739)	0,001**
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI	219	7,75±54,72 0,46-811,76 (2,85)	3,49±2,39 0,66-11,67 (2,66)	10,2±68,63 0,46-811,76 (3,03)	0,121
TÜMÖR-NOD-METASTAZ	1 4	44 (%21,1) 175 (%79,9)	15 (%6,8) 65 (%29,7)	29 (%13,2) 110 (%50,2)	0,733
AMELİYAT DURUMU	Yok Var	175 (%79,9) 44 (%20,1)	65 (%29,7) 15 (%6,8)	110 (%50,2) 29 (13,3)	0,707
DİYABETES MELLİTUS	Yok Var	136 (%62,1) 83 (%37,9)	47 (%21,5) 33 (%15,1)	89 (%40,6) 50 (%22,8)	0,438
KORONER ARTER HASTALIĞI	Yok Var	197 (%90,0) 22 (%10,0)	74 (%33,8) 6 (%2,7)	123 (%56,2) 16 (%7,3)	0,342
SEREBROVASKÜLER HASTALIK	Yok Var	212 (%96,8) 2 (%3,2)	76 (%34,7) 4 (%1,8)	136 (%62,1) 3 (%1,4)	0,223
HİPERTANSİYON	Yok Var	144 (%65,8) 75 (%34,2)	55 (%25,1) 25 (%11,4)	89 (%40,6) 50 (%22,8)	0,478
KOLESİSTEKTOMİ	Yok Var	112 (%70,9) 46 (%29,1)	43 (%27,2) 17 (%10,8)	69 (%43,7) 29 (%18,4)	0,866
SİGARA	Yok Var	51 (%79,7) 13 (%20,3)	19 (%29,7) 2 (%3,1)	32 (%50,0) 11 (%17,2)	0,119

Mann-Whitney U Testi ve Chi-Square Testi *p<0,05 **p<0,01

Erkek hastaların sarkopenik durumu ile çeşitli parametreler karşılaştırıldığında bu parametrelerden sarkopenisi olan hastaların psoas alanı 475,26±87,35 (min: 221, max: 578) iken sarkopeni olmayan hastaların psoas alanı 841,34±208,37 (min: 582, max: 1762) olarak bulunmuştur. Sarkopenisi olan hastaların psoas alanının sarkopenisi olmayan hastalara oranla düşük olması anlamlı çıkmıştır (p=0,001; p<0,01). Ancak sarkopeni olan ve olmayan erkek hastalarda yaş, vücut kitle indeksi, yaşam süresi, nötrofil lenfosit oranı, ameliyat olma

durumu, hipertansiyon, kolesistektomi olma durumu ve TNM sınıflaması gibi parametreler karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 4.2. Erkek Hastaların Sarkopeni Durumuna Göre Parametrelerin Karşılaştırılması

Parametre	N	Sarkopeni Yok (n=92)	Sarkopeni Var (n=31)	P değeri
YAŞ(Yıl)	123	66,65±8,97 44-87 (66)	67,84±11,12 38-86 (70)	0,551
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ (kg/m ²)	38	23,06±4,17 15,02-32,72 (22,44)	22,38±5,72 16,38-32,47 (21,23)	0,708
YAŞAM SÜRESİ(Ay)	100	12,41±10,65 0-39 (8)	9,15±9,37 0-43 (8)	0,166
PSOAS ALANI (mm ²)	123	841,34±208,37 582-1762 (805,5)	475,26±87,35 221-578 (509)	0,001**
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI	123	4,11±4,49 0,9-37,14 (2,74)	2,43±3,67 0,66-12,61 (2,84)	0,59
AMELİYAT OLANLAR	27	18 (% 14,6)	9 (% 7,3)	0,271
HİPERTANSİYON	45	35 (% 28,5)	10 (% 8,1)	0,563
KOLESİSTEKTOMİ	27	20 (% 21,5)	7 (% 7,5)	0,400
TÜMÖR-NOD- METASTAZ	1	18 (% 14,6)	9 (% 7,3)	0,289
	4	74 (% 60,2)	22 (% 17,9)	

Mann-Whitney U Testi ve Chi-Square Testi * $p<0,05$ ** $p<0,01$

Kadın hastaların sarkopenik durumu ile çeşitli parametreler karşılaştırıldığında bu parametrelerden sarkopenisi olan hastaların psoas alanı 308±51,91 (min: 209, max: 381) iken sarkopeni olmayan hastaların psoas alanı 515,06±114,73 (min: 383, max: 960) olarak bulunmuştur. Sarkopenisi olan hastaların psoas alanının sarkopenisi olmayan hastalara oranla düşük olması anlamlı çıkmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Ancak sarkopeni olan ve olmayan erkek hastalarda yaş, vücut kitle indeksi, yaşam süresi, nötrofil lenfosit oranı, ameliyat olma durumu, hipertansiyon, kolesistektomi olma durumu ve TNM sınıflaması gibi parametreler karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4.3. Kadın Hastaların Sarkopeni Durumuna Göre Parametrelerin Karşılaştırılması

Parametre	N	Sarkopeni Yok (n=51)	Sarkopeni Var (n=17)	P değeri
YAŞ (Yıl)	68	64,12±14,96 23-87 (66)	67,18±13,35 30-82 (66)	0,492
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ (kg/m ²)	18	27,34±7,02 18,73-41,09 (25,58)	23,8±3,4 21,78-28,89 (22,27)	0,524
YAŞAM SÜRESİ(Ay)	49	9,11±9,24 0-53 (7)	8,86±5,66 1-19 (9,5)	0,610
PSOAS ALANI (mm ²)	68	515,06±114,73 383-960 (483)	308±51,91 209-381 (314)	0,001**
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI	68	3,46±2,64 0,66-11,67 (2,43)	3,38±2,07 1,34-7,77 (2,07)	0,994
AMELİYAT OLANLAR	12	10 (% 14,7)	2 (% 2,9)	0,372
HİPERTANSİYON	20	16 (% 23,5)	4 (% 5,9)	0,372
KOLESİSTEKTOMİ	16	13 (% 23,6)	3 (% 5,5)	0,433
TÜMÖR-NOD- METASTAZ	1	10 (% 14,1)	2 (% 2,9)	0,639
	4	41 (% 60,3)	15 (% 22,1)	

*Mann-Whitney U Testi ve Chi-Square Testi *p<0,05 **p<0,01*

Elde edilen verilerde hastaların %70(n:155)'inde malnütriyon yokken %30 (n: 64)'ünde malnütriyon vardı. Malnütriyon olmayan hastaların yaş ortalaması 65,54±11,47(min: 36, max: 84) iken malnütriyon olanlarda ise yaş ortalaması 69,05±8,56(min: 48, max: 88) olarak bulundu. Yaşam süreleri açısından da bakıldığı zaman çalışmamıza dahil olan hastalarda malnütriyon olan grubun yaşam süresi 13,26±10,22(min: 3, max: 50) ay iken malnütriyon olmayan grubun yaşam süresi 17,46±11,63(min: 3, max: 41) ay olarak bulunmuştur. PNI ölçümünün 45 ve üzeri olan grubun yaşam süresi değerinin 45 altında olan gruba göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,040; p<0,05) Ancak malnütriyon olan ve olmayan hastalarda vücut kitle indeksi, psoas alanı, nötrofil lenfosit oranı, TNM sınıflaması gibi parametreler karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p>0,05) (Tablo 5).

Tablo 4.4. Hastaların Başlangıçtaki Nütrisyonel Durumuna Göre Karşılaştırılması

Parametre	N	PNI değeri ≥ 45 olanlar (n=155)	PNI değeri < 45 olanlar (n=64)	P değeri
YAŞ(Yıl)	219	65,54 \pm 11,47 36-84 (66)	69,05 \pm 8,56 48-88 (70)	0,001*
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ (kg/m ²)	219	23,88 \pm 5,38 17-41,1 (22,26)	25,30 \pm 5,34 15-34 (25,39)	0,464
YAŞAM SÜRESİ(Ay)	219	17,46 \pm 11,63 2-41 (17)	13,26 \pm 10,22 1-50 (10,5)	0,040*
PSOAS ALANI (mm ²)	219	681,24 \pm 240,7 257-1265 (716)	671,15 \pm 267,28 342-1346 (704)	0,324
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI	219	4,38 \pm 5,96 1-37,1 (2,53)	3,59 \pm 3,09 1,21-12,6 (2,62)	0,468
TÜMÖR-NOD-METASTAZ	1	22 (%10)	22 (%10)	0,986
	4	85 (%38,8)	90 (%41,2)	
DİYABETES MELLİTUS	83	41 (%18,7)	42 (%19,2)	0,901
KORONER ARTER HASTALIĞI	22	14 (%6,4)	8 (%3,7)	0,144
HİPERTANSİYON	75	39 (%17,8)	36 (%16,4)	0,502
KOLESİSTEKTOMİ	46	27 (%17,1)	19 (%12)	0,088
AMELİYAT OLANLAR	44	22 (%10)	22 (10,0)	0,685

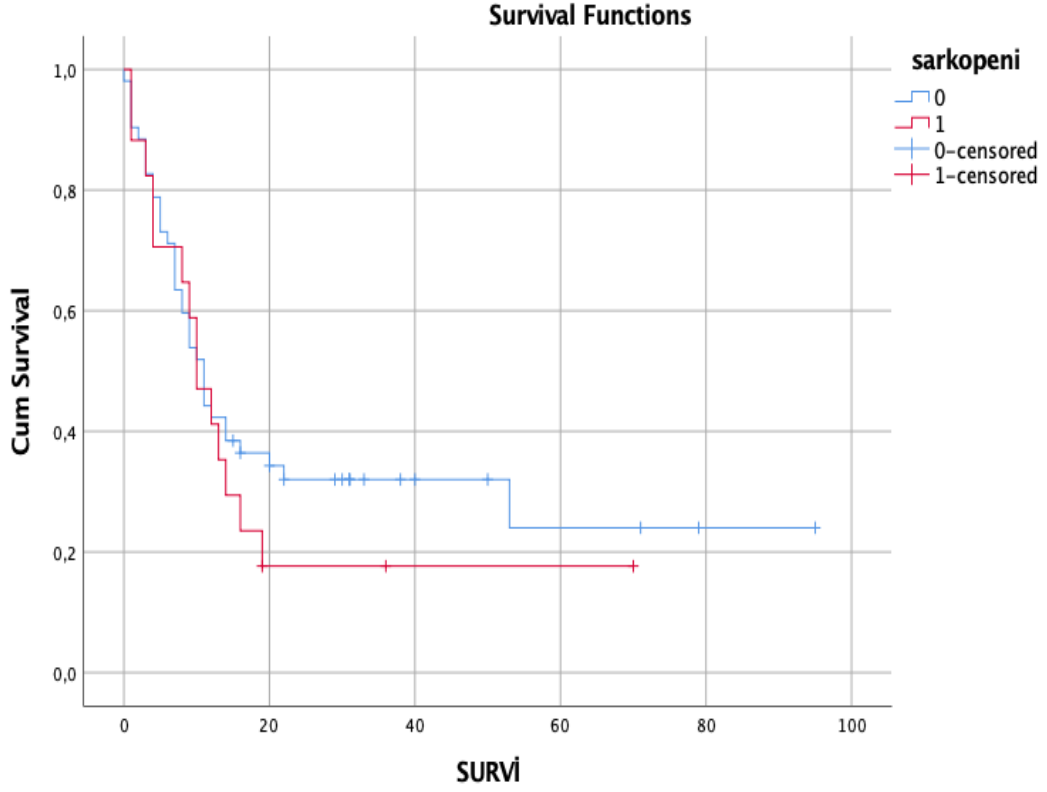
*Mann-Whitney U Testi ve Chi-Square Testi *p<0,05 **p<0,01*

Bayan hastaların yaşam süresi ile sarkopeni arasında bir ilişki olup olmadığı incelendiğinde bayan hastaların 17'sinde sarkopeni varken 51'inde sarkopeni yoktu. Sarkopenik olan bayanların yaşam süresi 10,0 \pm 2,05 ay iken sarkopenik olmayan grupta 11,0 \pm 1,34 ay olarak ölçüldü. Her iki grup arasında zaman içerisinde sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı(p>0,05) (Tablo 6, Grafik 1).

Tablo 4.5. Kadın Hastalarda Sarkopeni ile Yaşam Süresi İlişkisi

Sarkopeni	n	Etkili Olma Süresi	%95 Güven Aralığı	p
Yok	51	11,0 \pm 1,34	8,37-13,63	0,458
Var	17	10,0 \pm 2,05	5,97-14,03	

*Log Rank Testi *p<0,05*



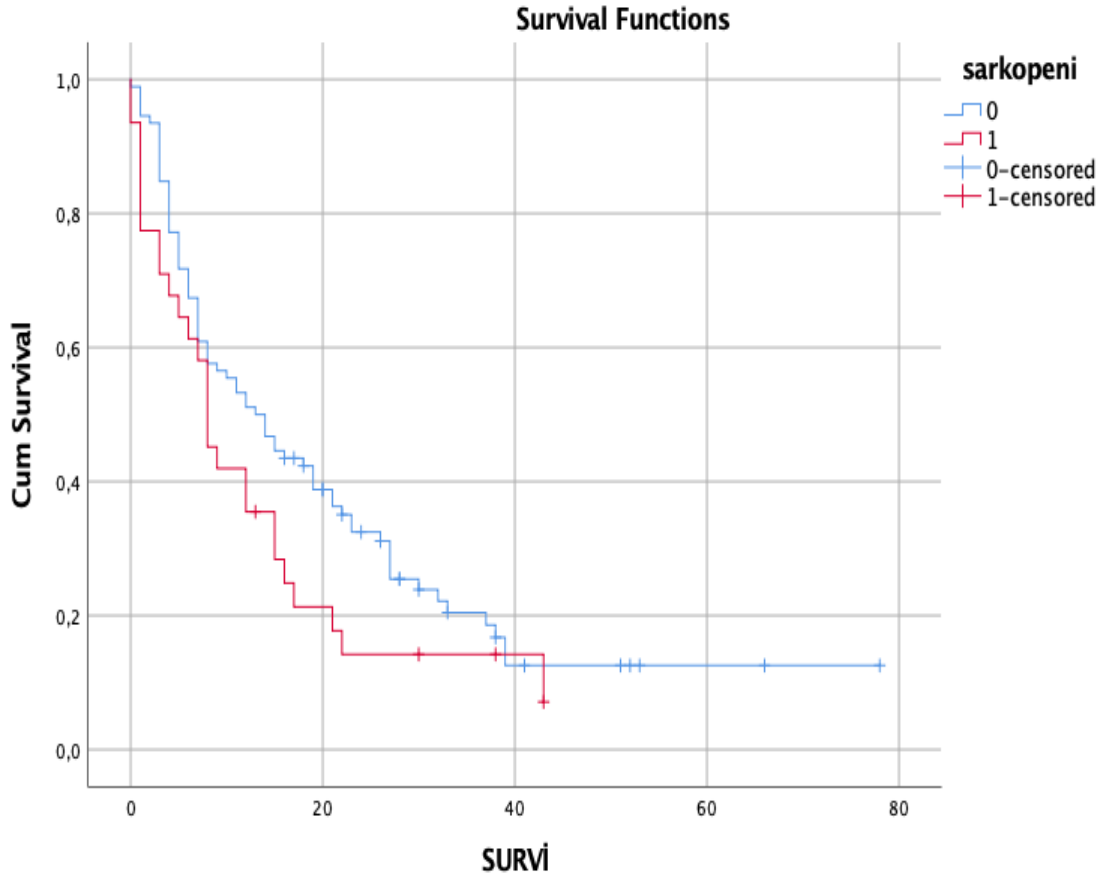
Şekil 4.1. Kadın Hastalarda Sarkopeni ile Yaşam Süresi İlişkisi Grafiği

Erkek hastaların yaşam süresi ile sarkopeni arasında bir ilişki olup olmadığı incelendiğinde erkek hastaların 31'inde sarkopeni varken 92'sinde sarkopeni yoktu. Sarkopenik olan erkeklerin yaşam süresi $8,0 \pm 1,10$ ay iken sarkopenik olmayan grupta $13,0 \pm 2,40$ ay olarak ölçüldü. Her iki grup arasında zaman içerisinde sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 7, Grafik 2).

Tablo 4.6. Erkek Hastalarda Sarkopeni ile Yaşam Süresi İlişkisi

Sarkopeni	n	Etkili Olma Süresi	%95 Güven Aralığı	p
Yok	92	$13,0 \pm 2,40$	8,30-17,70	0,118
Var	31	$8,0 \pm 1,10$	5,83-10,17	

Log Rank Testi * $p < 0,05$



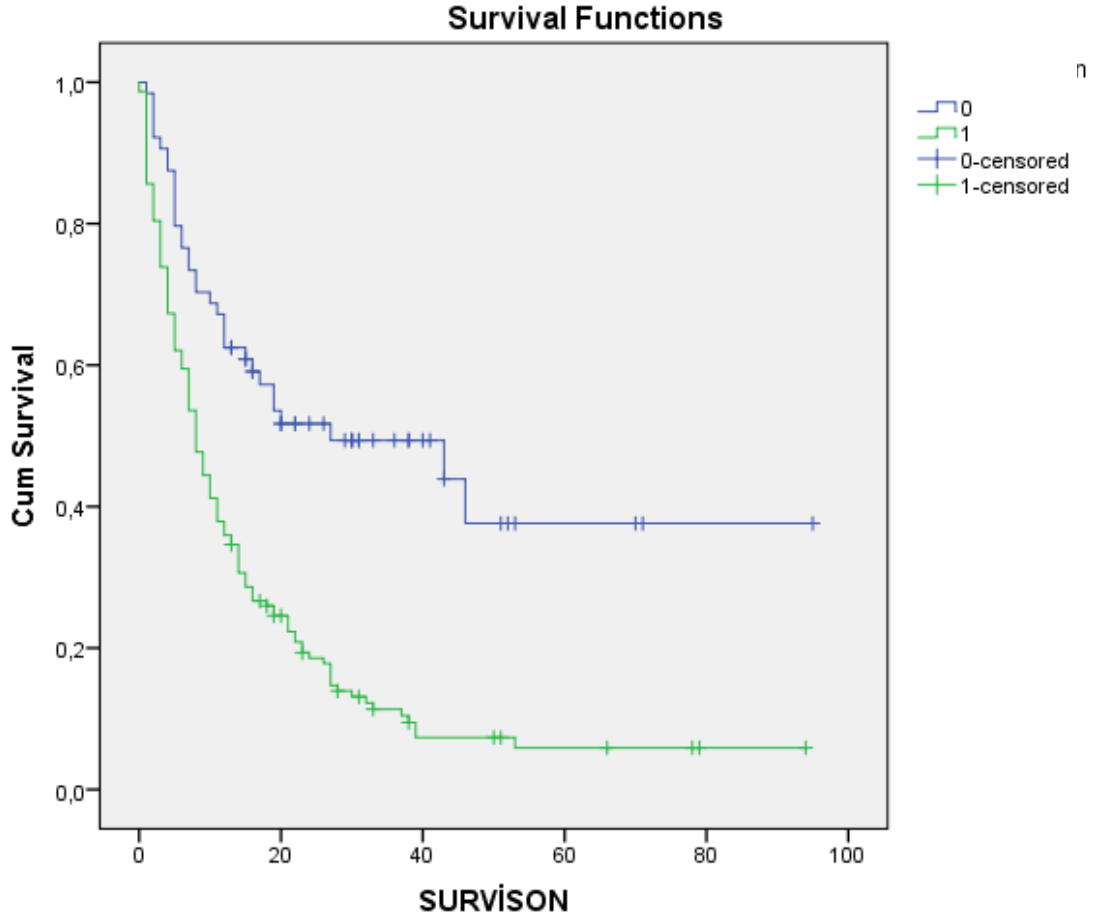
Şekil 4.2. Erkek Hastalarda Sarkopeni ile Yaşam Süresi İlişkisi Grafiği

Tüm hastaların yaşam süresi ile nütrisyonel durumu arasında bir ilişki olup olmadığı incelendiğinde tüm hastaların 64'ünde malnütriyon varken 155'inde malnütriyon yoktu. Malnütriyon olan hastaların yaşam süresi $16,19 \pm 6,03$ ay iken malnütriyon olmayan grupta $45,77 \pm 6,03$ ay olarak ölçüldü. PNI değeri 45-e eşit ve büyük olan grubun sağkalım açısından etkili olma süresinin 45-ten küçük olan gruba göre uzun olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 8, Grafik 3).

Tablo 4.7. Hastaların Nütrisyonel Durumu ile Yaşam Süresi Arasındaki İlişki

PNI	N	Etkili Olma Süresi	%95 Güven Aralığı	p
<45	64	$16,19 \pm 6,03$	12,37-20,0	0,001**
≥ 45	155	$45,77 \pm 6,03$	33,95-57,60	

Log Rank Testi * $p<0,05$



Şekil 4.3. Hastaların Nütrisyonel Durumu ile Yaşam Süresi Arasındaki İlişki Grafiği

Tablo 9 incelendiğinde, parametrelerin yaşam süresi üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla gerçekleştirilen çoklu doğrusal regresyon analizi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($F(9,41)=2,406$, $p<0,001$). Modelde yer alan bağımsız değişkenlerinin survi değerinin toplam varyansın %34,6'sını açıklamaktadır ($R^2=0,346$, $p<0,001$).

Regresyon katsayıları incelendiğinde pnı değeri 45 ve üzeri ($\beta=-0,146$, $p<0,05$), evresi 1 ($\beta=0,331$, $p<0,05$), CA19-9 değeri düşük ($\beta=-0,152$, $p<0,05$) ve yaş değeri düşük ($\beta=-0,171$, $p<0,05$) olanların yaşam süresi üzerindeki etkisi pozitif ve anlamlı olduğu görülmektedir (Tablo 9).

Tablo 4.8. Parametrelerin Yaşam Süresi Değişkeninin Yordanmasına İlişkin Çoklu Regresyon

Analiz Bulguları

Model	Değişkenler	B	S.Hata	β	t	p
1	Sabit	6,105	20,337		0,3	0,766
	Sarkopeni Olma Durumu	1,736	6,059	0,048	0,286	0,776
	N/L	-0,748	0,386	-0,271	-1,939	0,059
	PNI-45 ve üzeri	-5,358	2,575	-0,146	-2,081	0,039*
	Yaş (Yıl)	-0,252	0,229	-0,171	-2,464	0,015*
	Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	0,508	0,47	0,164	1,081	0,286
	Cinsiyet-Erkek	0,292	4,94	0,008	0,059	0,953
	CA19-9	-0,001	0,001	-0,152	-2,304	0,022*
	Ürik Asit	0,628	1,449	0,058	0,433	0,667
	Evre-1	15,078	6,208	0,331	2,429	0,020*

R= 0,588, R²= 0,346

F(9,41)=2,406, p=0,000***

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

5. TARTIŞMA

Kanserden meydana gelen ölüm hem dünya da hem de ülkemizde kardiyovasküler hastalıklardan sonra gelmektedir (1). Pankreas kanseri seyri çok kötü prognozlidir ve ABD’de meydana gelen kanser ölümleri arasında dördüncü sıradadır (2).

Hastalık 45 yaşından önce nadirdir, ancak daha sonra insidans artmaktadır. Global Hastalık Yükü Çalışması'ndan elde edilen verilerde; erkekler için 65-69 yaş ve kadınlar için 75-79 yaş arasında sıklıkla gözükmemektedir (3).

GLOBOCAN (Global Cancer Observatory) 2018 verilerine göre pankreas kanseri olarak 2018 yılında 458.918 yeni vaka tespit edilmiş olup yine 2018 yılında 432.242 kişi pankreas kanseri nedeni ölüm meydana gelmiştir. Bu sayı tüm kanserlerden ölüm arasında % 4,5 olup 11. en yaygın kanser olarak göze çarpmıştır (117)

Pankreas kanseri teşhisinde kullanılan testler pankreas kanserine özgü olmayıp sıklıkla hastalık geç evrede tanı almaktadır (118). Cerrahi, kemoterapi, radyoterapi halihazırda tedavide kullanılan yöntemler olsa da ileri evre pankreas kanserinde kesin bir tedavi yoktur (119).

Tıp dünyasında meydana gelen yeni gelişmelere rağmen pankreas kanserli hastaların yaşam süreleri çok az artmıştır (4). Pankreas kanseri, mortalitesi %100 olan nadir kanser türünden bir tanesidir. Tüm kanser türleri göz önünde bulundurulduğunda en az yaşam süresine sahip olanıdır (5) (6). Tüm solid tümörler arasında prognozu en kötü seyredendir (7).

Bütün kanser çeşitleri ile karşılaştırıldığında pankreas kanseri tanısı almış hastalarda tüm evrelerdeki 5 yıllık sağkalım oranı %10-15’dir (8).

Yaş ve cinsiyetin dağılımı bizim çalışmamızda dünyadaki verilere benzer olarak çıkmış olup ve yaş ortalaması açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Pankreas kanserli bireyler ortalama 60-65 yaşlarında tanı almaktadır (120). Erkeklerde kadınlara göre

daha sık görülür (121). Bizim çalışmamızda da en çok 6. dekatta ve erkek cinsiyette pankreas kanserine rastlanmıştır.

Yapılan son çalışmalarda pankreas kanserinin ortaya çıkmasında metabolik sendrom ve obezite varlığının risk faktörü olabileceğini ifade eden yayınlar bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda 42 erkek, 21 kadın toplam 63 hastanın VKİ hesaplanabildi. Bu 63 hastanın VKİ ortalaması; $24,2 \pm 5,46$ (min:15,02, max:41,09) olarak bulundu. Erkeklerin VKİ ortalaması; $26,14 \pm 6,16$ (min:18,73 max:41,09) kadınların VKİ ortalaması; $23,23 \pm 4,87$ (min:15,02, max:37,5) olarak hesaplandı. VKİ ortalaması açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Dosyalardaki veriler eksik olsa da hastalarda tanı anında VKİ açısından aşırı kilolu grubunda olduğu dikkat çekmiştir. Ancak bu hastalarda kansere sekonder kaşeksi de gelişebildiği düşünülecek olursa retrospektif yapılan bu çalışmamızda obezite ile pankreas kanseri ilişkisini net bir biçimde ortaya koymak mümkün olmamıştır.

Son zamanlarda araştırmacılar kanser hastalarında sarkopeni ve sonuçlar arasındaki ilişkiyi incelemeye başlamış ve sarkopeninin survi üzerine etkilerini değerlendirmişlerdir (122). Sarkopeninin değerlendirilmesinde farklı yöntemler kullanılmakta olup sarkopeninin belirlenmesinde en ideal yöntem araştırılmaktadır.

Bizim verilerimizde incelen 191 hastanın psoas alanı $647,23 \pm 252,48$ (min: 209, max: 1762) olarak bulunmuştur. Bayanlarda bu oran $463,29 \pm 136,47$ (min: 209, max: 960) iken erkeklerde $749,07 \pm 244,4$ (min: 221, max: 1762) olarak bulunmuştur. Erkeklerin psoas alanının kadınlara göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 2)

Hastaların sarkopeni ile yaşam süreleri arasında bir ilişki olup olmadığına bakıldığında ise bizim çalışmamızda hem bayan hem de erkeklerde zaman içerisinde sağkalım açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Ancak yapılan farklı çalışmalarda yaşam süresi ile sarkopeni arasında bir ilişki olduğu görülmüştür. Sarkopenisi olan hastaların yaşam süresi daha kısa olduğu saptanmıştır (123).

Malignite hastalarında beslenme bozukluğu sık görülen bir durumdur. Bu hastalarda beslenme bozukluğunun şiddeti kanserin türüne, lokalizasyonuna ve evresine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Yeni tanı konulmuş hastaların yaklaşık olarak yarısında, ileri evre kanser hastalarının ise %75'ten fazlasında kilo kaybı ve iştahsızlık saptanmıştır (124) (125). Maligniteler arasında da beslenme bozukluğu en sık pankreas ve mide kanserinde görülür (yaklaşık %85) (126). Kilo kaybının miktarı prognostik açıdan çok önemlidir. Tüm

kanserlerde tedaviden önce kilo kaybı olması sağkalımı kısaltmaktadır (127). Bizim çalışmamızda hastaların nütriyonel durumunun değerlendirilmesi için Onodera prognostik indeksinden faydalandık (128). Hastaların elde edilen değeri 45'in altında olanlar malnütriyon olarak kabul edildi. Elde edilen verilerde hastaların %70 (n:155)'inde malnütriyon yokken %30(n:64)'ünde malnütriyon vardı. Malnütriyon olmayan hastaların yaş ortalaması 65,54±11,47 (min:36, max:84) iken malnütriyon olanlarda ise yaş ortalaması 69,05±8,56(min:48, max:88) olarak bulundu. Yaşam süreleri açısından da bakıldığı zaman çalışmamıza dahil olan hastalarda malnütriyon olan grubun yaşam süresi 13,26±10,22(min:3, max:50) ay iken malnütriyon olmayan grubun yaşam süresi 17,46±11,63(min:3, max:41) ay olarak bulunmuştur. PNI ölçümünün 45 ve üzeri olan grubun survi değerinin 45 altında olan gruba göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,040;p<0,05). Bizim çalışmamızda çıkan istatistikler diğer çalışmalardakiler ile benzer olup nutrisyon durumu iyi olan hastaların yaşam süresi daha uzun bulunmuştur (129)(Tablo 5)

Beslenme bozukluğunun yaşam süresi üzerinin çalışmamızda incelendiği tablo 8 de elde edilen veriler baz alındığında PNI değeri 45-e eşit ve büyük olan grubun sağkalım açısından etkili olma süresinin 45-ten küçük olan gruba göre uzun olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01). Çalışmamızdaki diğer tablolarda da bunu destekleyen sonuçlar olup survi değişkeninin yordanmasına ilişkin çoklu regresyon analiz bulguları incelendiğinde PNI değeri 45 ve üzeri ($\beta=-0,146$, p<0,05) survi üzerindeki etkisi pozitif ve anlamlı olduğu görülmüştür (Tablo 9).

Pankreas kanseri için toplum tarama testi niteliğinde bir laboratuvar yöntemi yoktur. En çok kabul gören CA 19-9 olup duyarlılığı %80 ve özgüllüğü %90 civarındadır (100).

Ancak CA 19-9 pankreas adenokanseri haricinde bilyer kanserler başta olmak üzere hepatosellüler kanser, daha nadir de mide, over, kolorektal, meme, uterus kanserlerinde; akut kolanjit, akut ve kronik pankreatit, siroz gibi benign hastalıklarda, safra taşları dahil diğer kolestatik hastalıklarda da yükselmeye eğilimlidir (101). CA 19-9'un pankreatik kanser için sensitivite ve spesifitesi, sırası ile %80 ve %90 olsa da bu değerler tümör çapı ile yakından ilişkilidir. Cerrahi olarak çıkarılabilir, küçük kanserlerin saptanmasında etkinliği maalesef sınırlıdır (102). CA 19-9 serum düzeyleri, pankreas kanserinin rezeke edilebilmesi ve uzun dönem prognoz ile ilişki içerisindedir (103).

Bizim çalışmamızda regresyon katsayıları incelendiğinde CA19-9 değeri düşük ($\beta=-0,152$, $p<0,05$) olması survi üzerindeki etkisi pozitif ve anlamlı olduğu görülmüştür (Tablo 9).

Hastalarda nötrofil sayısının yüksek olması birçok büyüme faktörünün salgılanması ile beraber tümör oluşumu için uygun bir ortam hazırlamakta ve neoplazinin gelişmesi ve ilerlemesine neden olmaktadır (130). Bu durum ile birlikte lenfopeni oluşması sonucu kanser hücrelerine verilecek olan immün yanıt sekteye uğramakta ve nüks oranlarının artması ile sonuçlanabilmektedir. Buna neden olarak da lenfositlerin vermesi gereken immün yanıtın yetersiz olması ile düşünülebilir (131). Ortaya çıkan neoplazide yüksek oranda lenfosit infiltrasyonu bulunması iyi prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (132,133).

Yapılan farklı çalışmalarda yüksek N/L oranı kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (134,135). Ancak bizim çalışmamızda N/L oranının yaşam süresine etkisi anlamlı çıkmamıştır (Tablo 9).

Pankreas kanseri; tedavisi zor ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Hastaların %90'ı tanı konduğunda inop olup ve bunların da %40- 50'sinin lokal ileri evre olarak saptanmış ve ortalama sürvi 6-10 aydır. Metastatik vakalar için sürvi yaklaşık 3-6 aydır (136). Bu nedenle pankreas kanserinin erken evrede tanı konulması yaşam beklentisi ve operasyon açısından önem arz etmektedir. Bizim çalışmamızda tüm hastalarda evre 1 olanların oranı %21,1 iken evre 4 olanların oranı %78,9 olarak bulunmuştur. Yaşam beklentisi açısından yapılan çalışmalar ile benzer sonuçlar olup erken evrede yakalanan hastaların yaşam beklentisi daha uzun olarak bulunmuştur. Regresyon katsayıları incelendiğinde hastaların evre 1 ($\beta=0,331$, $p<0,05$) tanı almış olması survi üzerindeki etkisi pozitif ve anlamlı olduğu görülmüştür (Tablo 9).

6. SONUÇ

Çalışmamızda pankreas adeonkarsinom tanılı hastalarda yapılan değerlendirmede PNI değeri 45'in üzerinde olanların sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu görülmüştür. Bununla beraber hastaların takibinde kullanılan CA 19-9 belirtecinin değerinin yükselmesi ile birlikte yaşam sürelerinin azaldığı bulunmuştur. Nötrofil lenfosit oranında da benzer bir seyir olup oran yükseldikçe hastaların yaşam süresi kısalmaktadır. Malnütriyon olan hastalarda yaşam beklentisi daha az olsa da bizim çalışmamızda hastalarda sarkopeni varlığı sağkalım üzerine etkisi anlamlı bulunmamıştır. Farklı çalışmalarda sarkopeni ile sağkalım üzerine anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Çünkü birçok çalışmada sarkopeni değerlendirilmesi yapılırken kişilerin boy uzunluğunun karesine bölümü ile standardize edilerek veriler elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda retrospektif olması ve birçok hastanın boy değerine ulaşamaması nedeni ile elde edilen veriler her cinsiyet için ayrı hesaplanarak <25 percentil olan hastalar sarkopenik olarak kabul edilerek yapılmıştır. Sarkopeninin sağkalım üzerine etkisi olmaması bizim çalışmamızda buna bağlı olabileceği düşünülebilir. Konu ile ilgili sarkopeni, malnütrisyon ve inflamasyonu gösteren daha farklı parametreleri de içeren özellikle prospektif olarak planlanacak bir araştırmanın faydalı olabileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Murat Tuncer ve arkadaşları. Türkiye’de Kanser Kontrolü. T.C. Sağlık Bakanlığı, 2009, s: 35.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A.Kanser istatistikleri, 2019. CA Cancer J Clin 2019; 69: 7.
3. GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. L.
4. Li J, Wientjes MG, Au JL, Pancreatic Cancer: Pathobiology, Treatment Options, and Drug Delivery, AAPS J. 2010; 12(2):223-32.
5. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and prevention of pancreatic cancer. Jpn J Clin Oncol 2004; 34.
6. Borgida AE, Ashamalla S, Al-Sukhni W, et al. Management of pancreatic adenocarcinoma in Ontario, Canada: a population-based study using novel case ascertainment, Can J Surg. 2011; 54(1):54-60.
7. Buxbaum JL, Eloubeidi MA. Molecular and clinical markers of pancreas cancer. JOP. 2010; 11(6):536-44.
8. Lin Y, Yagyu K, Egawa N, et al. An Overview of Genetic Polymorphisms and Pancreatic Cancer Risk in Molecular Epidemiologic Studies, J Epidemiol. 2011; 21(1):2-12.
9. Li J, Merl MY, Chabot J, et al. Updates of Adjuvant Therapy in Pancreatic Cancer: Where Are We and Where Are We Going Highlights from the “2010 ASCO Annual Meeting”. Chicago, IL, USA. JOP. J Pancreas; 2010; 11(4): 310-12.
10. Ciliberto D, Botta C, Correale P, et al. Gelişmiş pankreas kanseri tedavisinde gemsitabin tabanlı kombinasyon tedavisinin rolü: randomize çalışmaların bir meta-analizi. Eur J Cancer 2013; 49: 593–603.
11. F. Pacelli, M. Bossola, F. Rosa, Clin Nutr, 27 (3) (2008), pp. 398-407.
12. M. Sierzega, B. Niekowal, J. Kulig, J Am Coll Surg, 205 (1) (2007), pp. 52-59.
13. I. Schwegler, A. Holzen von, J.-P. Gutzwiller, Br J Surg, 97 (1) (2010), pp. 92-97.

14. Prado CM, Birdsell LA, Baracos VE. The emerging role of computerized tomography in assessing cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2009;3(4):269–75.
15. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res*. 2009;15(8):2920–6.
16. Galvao DA, Taaffe DR, Spry N, Joseph D, Newton RU. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. *J Clin Onco*.
17. Tan BH, Birdsell LA, Martin L, Baracos VE, Fearon KC. Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15(22):6973–9.
18. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. *Cerrahi Anatomi ve Teknik*. Nobel Tıp Kitabevleri; 2000.
19. Moore KL. The Abdomen. In: Gardner J, editor. *Clinically Oriented Anatomy*. 2nd ed. Williams & Wilkins; 1985; 220-24.
20. Kimura W. Anatomy of the head of the pancreas and various limited resection procedures for intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*, 2003; 104(6): 460-70.
21. Brunicaudi FC, Andersen DK, Timothy R, et al. *Schwartz Principles of surgery the McGraw-Hill Companies* 2005; 1221-96.
22. Skandalakis LJ, Rowe JS, Gray SW, et al. Surgical embryology and anatomy of the pancreas. *Surg Clin North Am*, 1993; 73(4): 661-97.
23. Ibukuro K. Vascular anatomy of the pancreas and clinical applications. *Int J Gastrointest Cancer*, 2001; 30(1-2): 87-104.
24. Bertelli E, Di Gregorio F, Bertelli L, et al. The arterial blood supply of the pancreas: a review. IV. The anterior inferior and posterior pancreaticoduodenal aa., and minor sources of blood supply for the head of the pancreas. An anatomical review an.
25. Bertelli E, Di Gregorio F, Bertelli L, et al. The arterial blood supply of the pancreas: a review. III. The inferior pancreaticoduodenal artery. An anatomical review and a radiological study. *Surg Radiol Anat*, 1996; 18(2): 67-74.
26. O'Morchoe CC. Lymphatic system of the pancreas. *Microsc Res Tech*, 1997; 37(5-6): 456-77.
27. Brizi MG, Costamagna G, de Franco A, et al. Pancreatic duct system: radiologic anatomy, anatomical variations, and general principles of pancreatographic semiology. *Radiol Med (Torino)*, 1995; 89(6): 749-60.
28. Junqueira L.C., Carneiro J., Kelley R.O. *Basic Histology*. 9th Ed. Appleton & Lange 1998.

29. Şeftalioğlu A. Genel & Özel İnsan Embriyolojisi. Üçüncü Baskı. 1998.
30. Koçar İ.H., Mas R., Ünal M.T., Özütemiz Ö. Pankreatit'te Yeni Ufuklar. Ankara 2004, p. 1-5.
31. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology. 9th Ed. Appleton & Lange 1998.
32. Goldberg BB. The pancreas. Clin Diagn Ultrasound, 1988; 23: 165-93.
33. Hartroft WS. The islets of Langerhans in man visualized by phase contrast microscopy. J Clin Endocrinol Metab, 1950; 10(7): 828.
34. Egerbacher M, Bock P. Morphology of the pancreatic duct system in mammals. Microsc Res Tech, 1997; 37(5-6): 407-17.
35. Motta PM, Macchiarelli G, Nottola SA, et al. Histology of the exocrine pancreas. Microsc Res Tech, 1997; 37(5-6): 384-98.
36. Hill DJ. Development of the endocrine pancreas. Rev Endocr Metab Disord, 2005; 6(3): 229-38.
37. Rindi G, Torsello A, Locatelli V, et al. Ghrelin expression and actions: a novel peptide for an old cell type of the diffuse endocrine system. Exp Biol Med (Maywood), 2004; 229(10): 1007-16.
38. Ganong WF. Review of medical physiology. 19th ed. 1999, Stamford, Conn.: Appleton-Lange. xii, p:851.
39. Gray H. Anatomy, descriptive and surgical. 1991, St. Louis: Mosby Year Book. xxxii, p:750.
40. Guyton AC. Pancreas. Textbook of medical physiology.6th ed. London: W.B. Saunders company; 1981.
41. Bertelli E, Bendayan M. Association between endocrine pancreas and ductal system. More than an epiphenomenon of endocrine differentiation and development J Histochem Cytochem, 2005; 53(9): 1071-86.
42. Haist RE. Functions of the islets of Langerhans. Can Med Assoc J, 1971; 105(9): 956-58.
43. Efendic S, Kindmark H, Berggren PO. Mechanisms involved in the regulation of the insulin secretory process. J Intern Med Suppl, 1991; 735: 9-22.
44. Krejs GJ. Pancreatic cancer: epidemiology and risk factors. Digestive Dis. 2010;.
45. Hoppin JA, Tolbert PE, Holly EA, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2000; 9: 199-205.
46. Durie P, Lerch MM, Lowenfels AB, et al. Genetic Disorders of the Exocrine Pancreas. An Overview and Update. Basel: Karger, 2002.

47. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, et al. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis, *Langenbecks Arch Surg*, 2008; 393: 535–45.
48. Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, et al. Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18: 765-76.
49. Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med*, 1994; 331: 81-84.
50. Ojajärvi IA, Partanen TJ, Ahlbom A, et al. Occupational exposures and pancreatic cancer: A meta-analysis, *Scand J Work Health.; Environ*, 2000;33(5): 325-35.
51. Bosetti C, Rosato V, Li D, et al. Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol* 2014;25:2065-2072.
52. Bodmer M, Becker C, Meier C, et al. Use of antidiabetic agents and the risk of pancreatic cancer: a case-control analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:620-626.
53. Li D, Yeung S-CJ, Hassan MM, et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;137:482-488.
54. Singh S, Singh PP, Singh AG, et al. Anti-diabetic medications and risk of pancreatic cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:510-519; quiz 520.
55. Franciosi M, Lucisano G, Lapice E, et al. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review. *PLoS One* 2013;8:e71583.
56. Soranna D, Scotti L, Zambon A, et al. Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Oncologist* 2012;17:813-822.
57. Wang Z, Lai ST, Xie L, et al. Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;106:19-26.
58. Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2012;23:2964-2970.
59. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:1433-1437.
60. Malka D, Hammel P, Maire F, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002;51:849-852.
61. Munigala S, Kanwal F, Xian H, et al. Increased risk of pancreatic adenocarcinoma after acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1143-1150 e1141.
62. Bracci PM, Wang F, Hassan MM, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer in two large pooled case-control studies. *Cancer Causes Control* 2009;20:1723-1731.

63. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med*; 1993; 328: 1433-37.
64. Koorstra JB, Hustinx SR, Offerhaus GJ, et al. Pancreatic carcinogenesis. *Pancreatology*, 2008; 8(2): 110-25.
65. Gloeckler Ries LA, Reichman ME, Lewis DR, et al. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Oncologist*, 2003; 8(6): 541-52.
66. Lowenfels A.B, Maisonneuve P. Epidemiology and prevention of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 2004; 34(5): 238-44.
67. Alsamarrai A, Das SL, Windsor JA, Petrov MS. Factors that affect risk for pancreatic.
68. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Body mass index and pancreatic cancer risk: A meta-.
69. Li D, Morris JS, Liu J, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in.
70. Patel AV, Rodriguez C, Bernstein L, et al. Obesity, recreational physical activity, and.
71. Stolzenberg-Solomon RZ, Adams K, Leitzmann M, et al. Adiposity, physical activity, and pancreatic cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Cohort. *Am J Epidemiol*; 2008;167: 586-97.
72. Ye W, Lagergren J, Weiderpass E, et al. Alcohol abuse and the risk of pancreatic cancer. *Gut*, 2002; 51(2): 236-39.
73. Gupta S, Wang F, Elizabeth A. Holly, Paige M. Bracci, Risk of pancreatic cancer by alcohol dose, duration, and pattern of consumption, including binge drinking a population-based study, *Cancer Causes Control*. 2010; 21(7): 1047–1059.
74. Ghataorhe P, Kurian AW, Pickart A, et al. A carrier of both MEN1 and BRCA2 mutations: case report and review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet*, 2007; 179(2): 89-92.
75. Axilbund JE, Argani P, Kamiyama M, et al. Absence of germline BRCA1 mutations in familial pancreatic cancerpatients. *Cancer Biol Ther*. 2009; 8: 131-35.
76. Tersmette AC, Petersen GM, Offerhaus GJA, et al. Increased Risk of Incident Pancreatic Cancer Among First-degree Relatives of Patients with Familial Pancreatic Cancer, 2001; 738(7): 738–44.
77. Mancuso TF, el-Attar AA. Cohort study of workers exposed to betanaphthylamine and benzidine. *J Occup Med* 1967;9:277-285.
78. Antwi SO, Eckert EC, Sabaque CV, et al. Exposure to environmental chemicals and heavy metals, and risk of pancreatic cancer. *Cancer Causes Control* 2015;26:1583-1591.
79. Wolpin BM, Ng K, Bao Y, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:82-91.

80. Waterhouse M, Risch HA, Bosetti C, et al. Vitamin D and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol* 2015;26:1776-1783.
81. Pezzilli R, Corinaldesi R, Morselli-Labate AM. Pancreatic Cancer and Cancer Screening Programs From Nihilism to Hope, *JOP. J Pancreas*, 2010;11(6): 654-55.
82. Mihaljevic AL, Michalski CW, Friess H, et al. Molecular mechanism of pancreatic cancer-understanding proliferation, invasion and metastasis. *Langenbecks Arch Surg.* 2010; 395: 295–308.
83. Hruban RH, Wilentz RE, Kern SE. Genetic progression in the pancreatic ducts. *Am J Pathol.* 2000;156: 1821–25.
84. Maitra A, Adsay NV, Argani P, et al. Multicomponent analysis of the pancreatic adenocarcinoma progression model using a pancreatic intraepithelial neoplasia tissue microarray. *Mod Pathol.* 2003; 16: 902–12.
85. Mills SE. *Sternberg's Diagnostic surgical pathology.* Lippincott Williams & Wilkins, Cilt 2, Philadelphia 2010 s: 1442-43.
86. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, et al. *Temel İç Hastalıkları, Pankreas Kanseri*, 2008; s:1996.
87. Ottenhof NA, Milne AN, Morsink FH, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia and pancreatic tumorigenesis: of mice and men. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2009; 133; 375–81.
88. Feldmann G, Beaty R, Hruban RH, Maitra A. Molecular genetics of pancreatic intraepithelial neoplasia. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2007; 14; 224–32.
89. Hruban RH, Goggins M, Parsons J, Kern SE. Progression model for pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res.* 2000; 6; 2969–72.
90. Schutte M, Hruban RH, Geradts J, et al. Abrogation of the Rb / p16 tumor-suppressive pathway in virtually all pancreatic carcinomas. *Cancer Res.* 1997; 57; 3126–30.
91. Wilentz RE, Geradts J, Maynard R, et al. Inactivation of the p16 (INK4A) tumor-suppressor gene in pancreatic duct lesions: loss of intranuclear expression. *Cancer Res.* 1998; 58; 4740–44.
92. Löhr M, Klöppel G, Maisonneuve P, et al. Frequency of K-ras mutations in pancreatic intraductal neoplasias associated with pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Neoplasia* 2005; 7; 17–23.
93. Morris JP, Cano DA, Sekine S, et al. β -catenin blocks Kras-dependent reprogramming of acini into pancreatic cancer precursor lesions in mice. *The Journal of Clinical Investigation* 2010;2: 120.
94. Koorstra JBM, Hustinx SR, Offerhaus GJA, et al. Pancreatic Carcinogenesis. *Pancreatology* 2008; 8: 110–25.

95. Massague J, Blain SW, Lo RS. TGF-beta signaling in growth control, cancer, and heritable disorders. *Cell* 2000; 103: 295–309.
96. Schutte M, Hruban RH, Hedrick L, et al. DPC4 gene in various tumor types. *Cancer Res.* 1996; 56: 2527–30.
97. Velde EA, Franke AC, Hillegersberg R, et al. HER-family gene amplification and expression in resected pancreatic cancer. *EJSO.*2009; 1098-1104.
98. Graham AL, Andren- Sandberg A. Prospective evaluation of pain in exocrine pancreatic cancer. *Digestion* 1997; 58: 542-49.
99. Cascinu S, Falconi M, Valentini V, Jelic S. ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010; 21(5): 55-58.
100. Li A, Cheng XJ, Moro A, et al. CXCR2-Dependent Endothelial Progenitor Cell Mobilization in Pancreatic Cancer Growth, *Transl Oncol.*, 2011; 1;4(1):20.
101. Steer ML. Clinical manifestations, diagnosis, and surgical staging of exocrine pancreatic cancer. 2009;17: 2.
102. Goggins M. Molecular markers of early pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005;23: 4524.
103. Goggins M, Koopmann J, Yang D et al. National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) guidelines for the use of tumor markers in pancreatic ductal adenocarcinoma 2007, USA.
104. Maithel SK, Maloney S, Winston C, et al. Preoperative CA 19-9 and the yield of staging laparoscopy in patients with radiographically resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15: 3512.
105. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24: 5313.
106. Dewitt J, Devereaux BM, Lehman GA, et al. Comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography for the preoperative evaluation of pancreatic cancer: a systematic review. *Clin Gastroenterology and Hepatology*, 2006; 4: 717-25.
107. Harewood GC, Wiersema MJ. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. *Am J Gastroenterol*; 2002; 97: 1386-91.
108. World Health Organization Classification of Tumours the Digestive system. 4th Edition. Ed: T. Bosman, F. Carneiro, R.H. Hruban, N.D. Theise IARC Press Lyon, 2010.
109. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, 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.
110. Starling N, Hawkes EA, Chau I, et al. A dose-escalation study of gemcitabine plus oxaliplatin combination with imatinib in patients with gemcitabinerefractory advanced pancreatic adenocarcinoma (PC). *J Clin Oncol*; 2010; 28(15): 4155.

111. Papanikolaou IS, Karatzas PS, Triantafyllou K, et al. Role of pancreatic endoscopic ultrasonography in, *World J Gastrointest Endosc.*; 2010; 2(10): 335–43.
112. Pour PM, Pandey KK, Batra SK. What is the origin of pancreatic adenocarcinoma *Molecular Cancer*, 2003; 2: 13.
113. Kleeff J, Michalski C, Friess H, et al. Pancreatic cancer: from bench to 5-year survival. *Pancreas*, 2006; 33(2): 111-18.
114. Fazal S and Saif MW. Supportive and palliative care of pancreatic cancer. *JOP*, 2007; 8(2): 240-53.
115. Stratton MR, Campell PJ, Futreal PA. The Cancer Genome. *Nature*, 2009; 458(9): 719-24.
116. Elaileh, Ahmed et al. “Promising new treatments for pancreatic cancer in the era of targeted and immune therapies.” *American journal of cancer research* vol. 9,9 1871-1888. 1 Sep. 2019.
117. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Freddie Bray BSc, MSc, PhD Jacques Ferlay ME Isabelle Soerjomataram MD, MSc, PhD Rebecca L. Siegel MPH Lindsey A. Torre MSPH Ahmedin Jemal PhD, DVM.
118. De La Cruz MS, Young AP, Ruffin MT. Diagnosis and management of pancreatic cancer. *Am Fam Physician*. 2014;89(8):626–632.
119. Mohammed S, Van Buren G 2nd, Fisher WE. Pancreatic cancer: advances in treatment. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9354–9360.
120. Hidalgo MP. Epidemiology and diagnosis of pancreas cancer .2004;96(10):714-22.
121. Schneider G, Ischmid RM, Genetic alterations in pancreatic carcinoma, *Molecular Cancer*, 2003; (2):15, 1-7.
122. Kamarajah SK, Bundred J, Tan BHL. (2018) Body composition assessment and sarcopenia in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*.
123. Peter Peng, Omar Hyder, Amin Firoozmand, Peter Kneuert, Richard D. Schulick, Donghang Huang, Martin Makary, Kenzo Hirose, Barish Edil, Michael A. Choti, Joseph Herman, John L. Cameron, Christopher L. Wolfgang, and Timothy M. Pawlikcorresponding auth.
124. Grosvenor M, Balcavage L, Chlebowski RT. Symptoms potentially influencing weight loss in a cancer population. *Cancer* 1989; 63: 330-4.
125. Hopkinson JB, MacDonald J, Wright DNM, Corner JL. The prevalence of concern about weight loss and change in eating habits in people with advanced cancer. *J Pain Symptom Manag* 2006; 32: 322-31.

126. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980; 69: 491-7.
127. Inagaki J, Rodriguez V, Bodey GP. Causes of death in cancer patients. *Cancer* 1974; 33: 568-71.
128. Onodera T, Goseki N, Kosaki G (1984) Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 85:1001–1005.
129. Geng Y, Qi Q, Sun M. Prognostic nutritional index predicts survival and correlates with systemic inflammatory response in advanced pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:1508–14.
130. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010;140:883-99.
131. Jass JR. Lymphocytic infiltration and survival in rectal cancer. *Journal of clinical pathology* 1986; 39:585-9.
132. Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GA, Meijer C, Mulder NH. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis* 2003; 6:283-7.
133. Waldner M, Schimanski CC, Neurath MF. Colon cancer and the immune system: the role of tumor invading T cells. *World journal of gastroenterology* 2006; 12:7233-8.
134. Teo M, Mohd Sharial MS, McDonnell F, Conlon KC, Ridgway PF, McDermott RS. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: impact of baseline fluctuation and changes during chemotherapy. *Tumori* 2013; 99:516-2.
135. Martin HL, Ohara K, Kiberu A, Van Hagen T, Davidson A, Khattak MA. Prognostic value of systemic inflammation-based markers in advanced pancreatic cancer. *Internal medicine journal* 2014; 44:676-82.
136. Kleeff J, Michalski C, Friess H, et al. Pancreatic cancer: from bench to 5-year survival.