

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ATATÜRK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**LOKAL İLERİ VE METASTATİK PANKREAS  
KANSERİNDE NÖTROFİL / LENFOSİT ORANI VE  
AST/ALT (DE RİTİS) ORANININ PROGNOSTİK  
ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ezgi KAYA**

**TEZ DANIŞMANLARI**

**Prof. Dr. Ahmet ALACACIOĞLU**

**Doç. Dr. Umut VAROL**

**İzmir - 2018**

## TEZ ONAYI

Eğitim Prof. Dr. Ahmet ALACACIOĞLU ve Doç. Dr. Umut VAROL danışmanlıklarında, Dr. Ezgi KAYA tarafından yapılan “LOKAL İLERİ VE METASTATİK PANKREAS KANSERİNDE NÖTROFİL / LENFOSİT ORANI VE AST/ALT (DE RİTİS) ORANININ PROGNOSTİK ÖNEMİ” başlıklı çalışma jürimiz tarafından TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŐKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen eğitim sorumlularına ait olduğunu onaylım.

...../...../.....

BAŐHEKİM

## **BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

**Ezgi KAYA**



# İTHAF



Tüm sevdiklerime...

## TEŐEKKÜR

Tez çalışmam sırasında çalıőmamın iskeletini oluőtururken ve her aőamasında desteğini esirgemeyen, tez danıőmanlarım sayın Prof. Dr Ahmet ALACACIOğLU ve Doç. Dr. Umut VAROL'a

Birlikte çalıőtıęımız süre boyunca bilgi, deneyim, disiplin ve mesleki prensiplerinden yararlandığım İç Hastalıkları Kliniği hocalarım Prof. Dr. Servet AKAR'a ve hasta yaklaőımındaki sanat ile bana örnek olan Doç. Dr. Dilek ERSİL SOYSAL 'a ve tüm Yandal Klinikleri uzmanlarına

Asistanlığım süresince bilgi, tecrübe, ağabeyliği ile sürekli yol gösteren hayatım boyunca kendisini örnek alacağım Uzm. Dr. Mehmet SONBAHAR'a

Çalıőmalarım sırasında yardım ve desteklerini hiç eksik etmeyen sevgili arkadaőlarım Dr. Gülsüm ALTIN, Dr. Seval AY, Dr. Yakup İRİAğA, Dr. Yusuf ZM, Dr. Saadet Sim YILDIRIM, Dr Mirkan BULęAK, Dr. Kıymet KARAGÖZ, Dr. Gözde KURTEL'e

Tez sürecimde de arkadaőlıęı ve manevi desteği ile her zaman yanımda hissettiğim Fransızca hocam Renan NURGÜN'e

Hayatım boyunca benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan annem Gülten YILDIZ, babam Arslan KAYA ve kardeőim Petek KAYA'ya

Teőekkürü bir borç bilirim...

## İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar Dizini .....	VIII
Tablolar Dizini .....	X
Resimler Dizini .....	XI
1-GİRİŞ .....	1
2-GENEL BİLGİLER .....	5
2.1. Pankreas Kanseri .....	5
2.1.1 Pankreas Kanserinde Klinik Prezantasyon .....	6
2.1.2 Pankreas Kanserinin Patofizyolojisi .....	9
2.1.3 Pankreas Kanserinde Tanısal Yaklaşım .....	13
2.1.4.Evreleme ve Evreleme Klasifikasyonu .....	20
2.2. Pankreas Kanserinde Tedavi .....	23
2.2.1.Pankreas Kanserinde Cerrahi .....	24
2.2.1.1.Pankreas Başı Kanserinde Cerrahi Rezeksiyon .....	24
2.2.1.2.Pankreas Korpus ve Kuyruk Kanserlerinde Cerrahi Rezeksiyon .....	27
2.2.2.Pankreas Kanserinde Medikal Tedavi .....	28
2.2.2.1.Potansiyel Olarak Rezekte Edilebilir Pankreas Kanserinde Tedavi .....	28
2.2.2.2 Lokal İleri Anrezektabl Pankreas Kanserinde Tedavi .....	31
2.2.2.3.Metastatik Pankreas Kanserinde Tedavi .....	33
2.3. Yeni Bir Biyobelirteç olarak Nötrofil/Lenfosit Oranı .....	34
2.4.Yeni Bir Biyobelirteç olarak AST/ALT (De Ritis) Oranı .....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	39
3.1.İstatistiksel Yöntem.....	39
4. SONUÇLAR .....	41

5. TARTIŞMA .....	46
6. ÖZET.....	49
7.ABSTRACT.....	51
8. KAYNAKLAR .....	54



## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AJCC</b>	: American Joint Committee on Cancer
<b>APACHE 2</b>	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>ASCO</b>	: American Society of Clinical Oncology
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>EBRT</b>	: External Beam Radiation Therapy
<b>ECOG</b>	: Eastern Cooperative Oncology Group
<b>ERCP</b>	: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi
<b>ESMO</b>	: European Society for Medical Oncology
<b>EUS</b>	: Endoskopik Ultrasonografi
<b>FU</b>	: Florourasil
<b>FOLFIRINOX</b>	: Florourasil, Irinotekan ve Oksaliplatin
<b>FOLFOX</b>	: Florourasil ve Oksaliplatin
<b>GSK</b>	: Genel sağkalım
<b>PSK</b>	: Progresyonsuz sağkalım
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrogenaz
<b>LN</b>	: Lenf nodu
<b>M</b>	: Uzak metastaz
<b>MR</b>	: Manyetik Rezonans
<b>MRCP</b>	: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
<b>N</b>	: Lenf nodu tutulumu
<b>NCCN</b>	: National Comprehensive Cancer Network
<b>NCI</b>	: The National Cancer Institute



<b>NLR</b>	: Nötrofil lenfosit oranı
<b>PDAC</b>	: Pankreatik duktal adenokarsinom
<b>RT</b>	: Radyoterapi
<b>SOFA</b>	: Sepsis related Organ Failure Assessment
<b>T</b>	: Tümör
<b>SEER</b>	: Surveillance, Epidemiology ve End Results (SEER)
<b>UICC</b>	: Union Internationale Contre le Cancer



## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1</b>	İnvasiv Pankreas Duktal Adenokarsinomdaki Moleküler Değişiklikler [62].....	11
<b>Tablo 2</b>	Ekzokrin Pankreas Kanseriinde TNM Evreleme Sistemi (T: Tümör, N:Lenf nodu, M:Metastaz) AJCC UICC 2017 .....	21
<b>Tablo 3.</b>	Pankreas Kanseriinde TNM ve Operabilite (Rezektabilite) [100].....	22
<b>Tablo 4</b>	Hastaların Demografik Özellikleri.....	41
<b>Tablo 5</b>	NLR ve De Ritis değerlerine göre sağkalım oranları .....	43

## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim-1</b>	.....	40
<b>Resim-2</b>	NLR Değerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi.....	43
<b>Resim-3</b>	De Ritis Değerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi.....	44
<b>Resim-4</b>	NLR Değerinin Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi.....	44
<b>Resim-5</b>	De Ritis Değerinin Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi.....	45



## 1-GİRİŞ

Pankreatik duktal adenokarsinom (PDAC), histolojik olarak duktal hücrelerden köken alan ve en yaygın olarak izlenen pankreatik neoplazidir. Pankreatik tümör vakalarının %85'den fazlasını oluşturur; bu nedenle de sıklıkla pankreas kanseriyle eşanlamlı olarak kullanılır. Pankreatik duktal adenokarsinomlar tüm kanserler içerisinde en agresif kabul edilenler arasındadır [1]. Görülme sıklığı 45 yaşından sonra artar. Erkek kadın oranı 1.3-2/1'dir. Dünyada her yıl 44,000 üzerinde kişiye pankreas kanseri tanısı konulmakta ve kanser ölümleri içerisinde dördüncü sırada yer almaktadır [2]. Pankreas kanserli hastaların prognozu son derecede kötüdür. Pankreas kanser hücrelerinin standard kemoterapötikler ve radyasyon tedavisine karşı direnç göstermesi nedeniyle beş yıllık yaşam süresi %6 civarındadır [3]. Yaş, sigara kullanımı ve genetik bazı sendromlar (herediter pankreatit, herediter nonpolyposiz kolon kanseri, Peutz-Jeghers sendromu, meme kanseri, ataxia-telangiectasia) risk faktörleri arasındadır. Avrupa'da 10. sıklıkta görülen bu tümör, yılda yaklaşık 65.000 kişinin ölümüne sebep olmaktadır. Pankreas kanserinde 5 yıllık sağ-kalım oranı %4'ten az iken, pankreasa sınırlı erken tanı konmuş olgularda cerrahi sonrası 5 yıllık sağ-kalım %25-30 arasındadır [4].

Pankreas kanseri tanısı konan hastaların ancak %20'si cerrahi rezeksiyon için uygundur [5]. Hastaların çok önemli bir bölümünde tanı anında lokal ve uzak yayılım görülür. Son yıllarda pankreas kanseri cerrahisinde önemli gelişmeler kaydedilmiş, özellikle spesifik merkezlerde morbidite ve mortalite oranlarında ciddi düşüşler tespit edilmiştir. Diğer taraftan pankreas kanserinin erken tanısı önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu amaç için kullanılabilecek bir tarama testi yoktur. Tanıda en sık tercih edilen serum markırı CA 19-9'dur. Son yıllarda pankreas adenokanseri tanısında yeni tümör markırları ve biyobelirteçler de araştırılmaktadır.

İnflamasyonun ve inflamatuvar durumu yansıtan biyobelirteçlerin birçok hastalıktaki ilişkisi halen araştırılmaktadır. inflamatuvar yanıt sırasında, dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur. Lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt; nötrofil sayısında artış yani nötrofili ve buna eşlik eden relatif lenfosit sayısında bir düşüş yani lenfopeni şeklindedir. Bundan dolayı bu iki alt

grubun birbirine (nötrofil/lenfosit) oranının basit bir inflamasyon belirteci olarak kullanılabilceği öne sürölmektedir. [6-8]

İnflamatuvar yanıtın belirteci APACHE 2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) ve SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) gibi skorlarla değeriendirildiğinde nötrofil/lenfosit oranı (NLR) hastalığın şiddeti ve prognozuyla uyumlu bulunmuş ve buna nötrofil-lenfosit stres faktörü adı verilmiştir [8,9].

Artmış NLR'nin kardiyovasküler girişim geçiren hastalarda kötü prognozun bir göstergesi olduğu saptanmıştır. Son zamanlarda NLR'de yükselmeye birlikte, akut koroner sendromlarda mortalite oranının arttığı gösterilmiştir. Nötrofili, akut myokard infarktüsü ile başvuran hastalarda, akut dekompanze kalp yetmezliği ile ilişkili olup buna ek olarak relatif lenfopeninin kalp yetmezliği ve mortalite için bağımsız bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir [10-12]. Yine gastroözefagial reflü, iskemik inme, akut apendisit, gibi hasta gruplarında da prognostik biyobelirteç olarak kullanılmasına yönelik literatürde araştırmalar mevcuttur.

Bir tümörde T lenfositlerin bulunması bu tümöral lezyona karşı gelişmiş immün yanıtın göstergesidir. Son yıllarda onkolojik araştırmaların en önemli konularından biri immün sistem ve bunun kanserli hücreler arasındaki ilişkisidir. Bu ilişkiyi inceleyen ve immün sistemi hedefleyen birçok yeni molekül tanımlanıp kullanıma girmiştir. Yeni veriler bir kolorektal tümörde düşük lenfosit sayısının kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir. Preoperatif NLR'nin kolorektal kanserde kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde kullanılacak basit bir yöntem olabileceği öne sürölmüştür [13].

Yine metastatik mide kanseri nedeni ile takip edilen hastalarda NLR ve hematolojik parametrelerin tedavi öncesi prognoz ilişkisi incelenmiş ve NLR'nin prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı olduğu görölmüştür [14,15].

Metastatik meme kanseri olan hastalarda NLR'nin sağkalım ile olan ilişkisi araştırılmış ve prognostik faktör olarak kullanılabilceği saptanmıştır. Aynı şekilde over, tiroid, mesane, testis gibi birçok malignite ile çeşitli araştırmalar yapılmıştır[14,15].

Bizim bu çalışmadaki amaçlarımızdan biri periferik kandan kolaylıkla bakılabilen, hesaplanması oldukça pratik ve noninvaziv bir belirteç olan NLR'nin pankreas kanseri olgularında prognostik faktör olup olmadığı ve hastalığın seyri ile olan ilişkisinin araştırılmasıdır.

Bir diğer araştırma konumuz da tıpkı NLR gibi periferik kandan kolaylıkla bakılabilen AST/ALT oranının pankreas kanserinde prognostik öneme sahip olup olmadığının araştırılmasıdır.

AST ve ALT'ın serum aktivitelerinin oranı ilk olarak Fernando De Ritis tarafından 1957 yılında tanımlanmıştır ve bu tarihten beri AST ve ALT aktivitelerinin arasındaki oran (AST/ALT) De Ritis oranı olarak bilinmektedir [16].

AST ve ALT genel olarak karaciğer testlerinin sorgulanması amacıyla kullanılmaktadır. Bu enzimler normal olarak, programlanmış hücre ölümüne (apoptoz) bağlı normal hepatosit turnover'ı ile plazmadan gelen enzimlerin temizlenmesi arasındaki dengeyi temsil etmekte olup, sağlıklı bireylerde oranı sabit bulunmaktadır [17].

Her iki enzim de hasarlı hücrelerden hücre membranındaki permeabilite artışına veya hücre nekrozuna bağlı olarak salınım gösterir ve bu olaylar seruma ALT veya AST kaçışına neden olarak serumdaki yüksek değerlere yol açmaktadır. ALT ve AST'nin herhangi bir zamandaki serum aktiviteleri dolaşıma girme ve ayrılmalarının nisbi oranını yansıtmaktadır. Bu transaminaz reaksiyonları karaciğer ve kasta özellikle önemli olmakla birlikte, yüksek metabolizma aktivitesi olan tüm hücrelerde önemlidir [18].

Alaninaminotransferaz (ALT) ve Aspartataminotransferaz (AST) çeşitli klinik alanlarda çok yaygın kullanılan karaciğer enzimleridir. AST ve ALT karaciğerden kana salınmakla beraber, hem malign olan hem de malign olmayan hücrelerden de salgılanmaktadır ve bundan çıkarımla yapılan çalışmalarda evreden bağımsız olarak bazı kanser türlerinde (üst üriner sistem ürotelyalkarsinomu, gis, akciğer, pankreas, meme, endometrium ve böbrek kanserlerinde ) prognostik değer sağladığı kanıtlanmıştır [18-28].

Biz bu çalışmamızda hem NLR hem AST/ALT oranının pankreas kanseri olgularında prognostik faktör olup olmadığı ve hastalığın seyri ile olan ilişkisini araştırmayı hedefledik.



## 2-GENEL BİLGİLER

### 2.1. Pankreas Kanseri

Kanser genetik, immünolojik ve biyokimyasal temelleri olan, çok yönlü ve kompleks bir hastalıktır. Dünya genelinde tüm ölümlerin %13'ünden, gelişmiş ülkelerde ise %25'inden sorumlu olan kanser, çağımızın en önemli sağlık problemlerinden birisidir [29]. Normal hücrenin kanser hücresine dönüşüm süreci, neoplastik transformasyon, hücreye proliferatif avantaj sağlayan “sürücü” mutasyonların birikmesi aracılığıyla gerçekleşen bir süreçtir. Bu klonal evölüsyon sürecinde başta DNA tamir mekanizmaları, hücre yaşam döngüsünün kontrol mekanizmaları, hücre ölüm ve sağ kalım sinyali ile ilgili mekanizmalar olmak üzere pek çok hücre sel sinyal etkilidir [30,31]. Kanser gelişiminde gerçekleşen sayısız nokta mutasyonu, translokasyon, amplifikasyon ve delesyon, bu sinyalleri kontrol eden genleri değiştirmekte ve proteinlerin işlevini etkilemektedir [32,33]. Kanser hücrelerinin mutasyon profilleri o kadar çeşitli ve farklıdır ki, histolojik olarak birbirinden ayıramayacak kadar benzer kanser dokularında çarpıcı genotipik ve fenotipik farklılıklar gözlenmektedir [34]. Pankreas kanseri görülme sıklığı tüm kanserlerin içerisinde %2.2'lik bir orana sahipken, kanserle ilgili ölümlerde dördüncü sırada yer almaktadır [35]. Globocan 2012 istatistik verilerine göre her yıl dünyada 337.872 yeni pankreas kanseri olgusu görülürken, pankreas kanseri ile ilişkili 330.372 ölüm meydana gelmektedir. Türkiye'de ise yıllık 3174 yeni olgu, 3064 ölüm bildirilmiştir. Pankreas kanseri hem dünyada hem de Türkiye'de mortalite insidans oranı en yüksek kanser tipidir [36]. Bu veri var olan tedavi stratejilerinin yeterince etkili olmadığını göstermektedir. Pankreas kanserindeki yüksek mortalitenin temel sebebi kötü prognozudur. Hastalarda beş yıllık sağ kalım %6 civarındadır [37]. Bu malign hastalığın temel risk faktörleri sigara kullanmak ve ailesel hastalık öyküsüne sahip olmaktır. Diğer risk faktörleri ise ileri yaş, cinsiyet (erkek), diyabet, obezite, mesleki maruziyet (örn. nikel veya klorlu hidrakerbon solvent), yüksek yağlı diyet, fazla et tüketimi ve az sebze-folat alımıdır [38-40].

Pankreas yaklaşık 15 cm uzunluğunda, vücut orta hattında yer alan bir organımızdır. Mide, ince bağırsak ve karaciğer ile komşudur. En geniş kısmı baş kısmıdır ve kuyruk kısma doğru incilir. Pankreas işlevsel olarak ikiye ayrılabilir.



İlki, gastrointestinal sistem sindirim enzimlerini üreten ekzokrin bileşeni, ikincisi karbonhidrat metabolizmasını düzenleyen hormonları salgılayan langerhans islet hücrelerinden oluşan endokrin bileşenidir. Ekzokrin bileşeni başlıca asini diye bilinen asinar hücre kümelerinden oluşur. Bu hücreler asini lümeninde sindirim enzimlerini duodenum vasıtasıyla pankreatik kanallara salgılar.

Pankreas kanseri pankreasın hem ekzokrin hem de endokrin hücrelerinden köken alan farklı kanser tiplerini içerir. Pankreas kanserlerinin %90'ını ekzokrin hücrelerden kaynaklanan pankreas duktal adenokarsinom oluşturur ve bu nedenle sıklıkla pankreas kanseriyle eşanlamlı olarak kullanılır. Pankreas kanserinin cerrahi tedavisi, “Whipple” ameliyatıdır. Bu ameliyat metastazı olmayan az sayıda hastaya uygulanabilmektedir. Pankreas kanseri tedavi protokollerinde, özellikle ameliyat edilemeyen hastalarda ve ameliyat sonrası koruma tedavisi için kemoterapi ve radyoterapi de tercih edilmektedir. Her ikisinin sağ kalım açısından etkinliği düşük olması nedeniyle bu hastalık için yeni terapi stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır.

### **2.1.1 Pankreas Kanseri Klinik Prezantasyon**

Ekzokrin pankreas kanseri olan hastalarda en sık görülen semptomlar ağrı, sarılık ve kilo kaybıdır. Ekzokrin pankreatik kanseri olan ve üç yıllık bir süre içinde teşhis edilen 185 hastadan oluşan çoklu-kurumsal bir seride (pankreas başını tutan yüzde 62, yüzde 10 corpus, yüzde 6 kuyruk ve geri kalanı belirlenememiştir), tanı anında en sık semptomlar [43]:

- Asthenia - yüzde 86
- Kilo kaybı - yüzde 85
- Anoreksiya - yüzde 83
- Karın ağrısı - yüzde 79
- Epigastrik ağrı - yüzde 71
- Koyu idrar - yüzde 59
- Sarılık - yüzde 56
- Mide bulantısı - yüzde 51

- Sırt ağrısı - yüzde 49
- İshal - yüzde 44
- Kusma - yüzde 33
- Steatorrhea - yüzde 25
- Tromboflebit - yüzde 3

En sık görülen bulgular:

- Sarılık - yüzde 55
- Hepatomegali - yüzde 39
- Sağ üst kadran kütlesi - yüzde 15
- Kaşeksi - yüzde 13
- Courvoisier'ın işareti (hassas olmayan fakat sağ kosta sınırında palpe edilebilen safra kesesi) - yüzde 13
- Epigastrik kitle - yüzde 9
- Ascites - yüzde 5

Pankreatik kanserin ilk sunumu tümörün konumuna göre değişir. Ekzokrin pankreatik kanserlerin yaklaşık olarak yüzde 60 ila 70'i pankreasın başına yerleşirken, yüzde 20 ila 25'i vücut / kuyruktadır ve geri kalanı tüm organı içerir [44]. Vücuttaki tümörler ve bezin kuyruğu ile karşılaştırıldığında, pankreas başı tümörleri daha çok sarılık, steatore ve kilo kaybı ile karşımıza çıkarlar [43,45,46]. Örnek olarak, yukarıda belirtilen serilerde, sarılık, pankreas başında tümörü olan 114 hastanın yüzde 73'ünde mevcut iken; corpus lezyonu olan 19 hastanın yüzde 11'inde sarılık mevcut idi. 11 kuyruk lezyonlu hastanın hiçbirinde sarılık saptanmadı [43]. Steatore, pankreas başı lezyonları olan hastaların yüzde 28'inde, vücuttakilerin yüzde 11'inde mevcuttu ve kuyruk lezyonu olanların hiçbirinde yoktu. Steatore, pankreasın yağ sindiren enzimleri salgılama yeteneğinin blokajına veya ana pankreatik kanalın tıkanmasına bağlı olabilir.

Ağrı, küçük (<2 cm) pankreas kanserleri ile bile en sık bildirilen semptomlardan biridir [47,48]. Pankreatik kansere bağlı ağrı genellikle başlangıçta

sinsidir ve başvuru öncesinde bir ila iki ay boyunca mevcuttur. Tipik bir kemirici visseral tip ağrıdır ve genellikle yanlara ve / veya arkaya doğru yayılan epigastrik karakterdedir. Aralıklı olabilir ve yemek yiyerek ya da sırt üstü uzanarak daha da kötüleşebilir. Geceleri sıklıkla daha kötüdür. Kıvrılarak veya cenin pozisyonunda yatmak ağrıyı artırabilir. Şiddetli sırt ağrısı, vücutta ve pankreasın kuyruğunda ortaya çıkan bir tümör için şüphe uyandırmalıdır. Nadiren, ana pankreatik kanalın tümöral tıkanmasına bağlı akut pankreatit ataklarının bir sonucu olarak ağrı çok keskin bir şekilde gelişir [49].

Sarılık, çoğunlukla progresif olup, pankreasın başındaki kitle tarafından safra yolunun tıkanması nedeniyle oluşur ve hiperbilirubinemiye neden olur. Sarılık kaşıntı, idrar koyulaşması ve soluk dışkı ile birlikte olabilir. Hiperbilirubinemi, bilirubinin konjuge fraksiyonunda baskın bir artış ile karakteristik olarak kolestatik tiptir. Sarılık, pankreas başından kaynaklanan tümörlerde nispeten erken bir bulgudur ve ağrısız sarılık ile birlikte görülen pankreatik tümörler, ağrı ve tıkanma sarılığı ile birlikte olanlara göre nispeten daha iyi bir prognoza işaret etmektedir[44,50]. Vücut veya kuyruktaki bir tümöre sekonder sarılık genellikle hastalığın seyrinde ortaya çıkar ve karaciğer metastazlarına sekonder olabilir.

Hastalarda aynı zamanda atipik diyabet mellitusun başlangıcı [51-53] kaydedilebilir. Birkaç çalışma, ortaya çıkan bir pankreatik neoplazmın (özellikle yeni başlangıçlı diyabetli mellituslu erişkinlerde) spesifik olmayan belirtilerin daha erken saptanmasının, rezektabiliteyi ve genel sonuçları iyileştirip iyileştiremeyeceğini ele aldı, ancak bulgular anlamlı bulunmadı.

Gezici [54] açıklanamayan yüzeysel tromboflebit (klasik Trousseau sendromu), bazen mevcuttur ve sıklıkla pankreatik kansere eşlik eden hiperkoagulabilite durumunu yansıtır. Özellikle ilerlemiş hastalıklarda tromboembolik olayların (hem venöz hem de arteriyel) görülme sıklığı yüksektir ve klinisyenler yüksek oranda şüphelenmelidirler. Bakteriyel olmayan trombotik endokarditten kaynaklanan çoklu arteriyel emboli, bazen bir pankreatik kanserin işareti olabilir [55]. Tromboembolik komplikasyonlar, pankreasın kuyruğunda veya gövdesinde ortaya çıkan tümörlü hastalarda daha sık görülür.

Bazı hastalarda deri bulguları paraneoplastik fenomen olarak ortaya çıkar. Örnek olarak, sikatriyel ve büllöz pemfigoidin her ikisi de, hastalığın ilk belirtisi olarak tanımlanmaktadır [56]. Nadiren, tipik olarak bacaklarda (pankreatik pannikülit) bulunan nodüler yağ nekrozu olan deri altı bölgeleri, özellikle pankreatik kanserin asiner hücre varyantı olan hastalarda belirgin olabilir. Ancak bu deri bulguları, pankreatik nöroendokrin tümörler, intraduktal papiller müsinöz neoplazmlar ve kronik pankreatitte de tarif edildiği için ekzokrin pankreas kanseri için patognomonik değildir.

Metastatik hastalık belirtileri ilk başvuruda mevcut olabilir. Metastatik hastalık en çok karaciğer, periton, akciğerler ve daha seyrek olarak kemiği etkiler. İleri, tedavi edilemeyen hastalık belirtileri şunlardır:

- Karında kitle.
- Ascites.
- Sol supraklaviküler lenfadenopati (Virchow'un düğümü).
- Palpe edilebilir bir periumbilikal kitle (Sister Mary Joseph'in düğümü) veya palpe edilebilir bir rektal raf yaygın hastalığa sahip bazı hastalarda mevcuttur.

Pankreatik kanser vakalarının % 7 ila 9'unda umblikusa metastaz yapmış kutanöz bir kitle mevcuttur [57].

Rutin laboratuvar testleri genellikle anormaldir, ancak pankreas kanseri için spesifik değildir. Yaygın anormallikler, yüksek serum bilirubini ve alkalin fosfataz seviyeleri ve hafif anemidir.

### **2.1.2 Pankreas Kanserin Patofizyolojisi**

Pankreas kanseri pankreasın hem ekzokrin hem de endokrin hücrelerinden köken alan farklı malignansileri kapsar. NCI'nin (National Cancer Institute) verilerine göre tüm pankreas kanserlerinin %90'ını duktal (kanal) epitel hücrelerinden köken alan pankreas duktal adenokarsinomlar oluşturur. Bunun dışında pankreas kanserinin asinar hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom, kistadenokarsinom (seröz ve müsinöz), dev hücreli karsinom, kistik musinöz neoplazi ya da intraduktal papiller

musinöz neoplazi ile ilişkili invaziv adenokarsinom, duktal endokrin veya asinar-endokrin karışık-tipte, musinöz karsinom, pankreatoblastom, papiller-kistik neoplazi (Frantz tumor) ve papiller müsinöz karsinom gibi farklı tipleri vardır (NCI).

Pankreas duktal adenokarsinomların karsinogenezinde, pankreatik intraepitelyal neoplaziler (PanINs) olarak da adlandırılan neoplastik non-invasiv lezyonlardan, invaziv karsinomaya geçiş görülmektedir [58]. Bu lezyonlarda neoplastik transformasyona özgü çeşitli genetik ve epigenetik değişiklikler meydana gelmesine karşın henüz invaziv özelliğe sahip olmadıklarından duktal adenokarsinom evresi olarak değerlendirilmezler. Pankreatik intraepitelyal neoplazilerin erken evrelerinde (PanIN-1A, 1B), telomer kısalması ve onkogen K-RAS'da mutasyonlar izlenir. Ara evrede (PanIN-2) p16 tümör baskılayıcı genin inaktivasyonu ve geç evrede (PanIN-3) ise p53, SMAD4 (DPC4) ve BRCA2 tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu görülür[59,60,61]. Klonal seçilim ile kazanılmış tüm bu özellikler invaziv duktal adenokarsinoma dönüşümün temelini oluşturmaktadır.

Pankreas duktal adenokarsinom karsinogenezinde hem intraepitelyal neoplazi hem de invaziv karsinom süreçlerinde meydana gelen moleküler değişiklikler Tablo 1'de özetlenmiştir [58].

**Tablo 1.** İnvaziv Pankreas Duktal Adenokarsinomdaki Moleküler Değişiklikler [62].

Gen ( Kromozomal Bölge)	Genetik değişikliğe uğrayan tümör yüzdesi
<b>K-Ras (12p)</b>	> %90
<b>P16 (CDKN2A (9p))</b>	> %95
<b>p53 (17p)</b>	%50-70
<b>SMAD4 (18q)</b>	%55
<b>AKT2 (19q)</b>	% 10-20
<b>MYB (6q)</b>	% 10
<b>AIB1 (20q)</b>	% 10
<b>BRCA2 (13q)</b>	% 7-10
<b>LKB1/STK11 (19p)</b>	< %5
<b>MKK4 (17p)</b>	< %5
<b>TGFβ-R1 (9q) veya TGFβ-R2 (3p)</b>	< %5
<b>RB1 (13q)</b>	< %5

Rastgele olmayan (nonrandom) çoklu genetik değişikliklerin zaman içerisinde birikimi, pankreas kanserinin en önemli belirteçlerindedir. Gen kopya sayısı kromozomal değişiklikler, mikrosatellit instabilitesi, epigenetik sessizleşme, gen içi nokta mutasyonlar ve aşırı gen ifadeleri pankreas kanserinde gözlenen genetik anomalilerdir. Bu genetik değişikliklerden kısaca bahsedecek olursak:

**Kromozomal değişimler:** Primer pankreatik kanserde 9p,17p 18q, 3p, 8p ve 6q kromozomal kayıpları en sık rastlanan anomalilerdir. Bu bölgelerin bazıları bilinen tümör baskılayıcı genleri barındırmaktadır; 9p21“de CDKN2A/p16/MTS1, 17p13“de p53 ve 18q“da MADH4/SMAD4/DPC4. Ayrıca yine pankreatik kanser hücre hatları ile yapılan çalışmalarda, sırasıyla AKT2, KRAS2, MDM2, ERBB2 ve AIB1

onkogenlerini barındıran 19q, 12p, 12q, 17q ve 20q bölgelerinde çoğalmış DNA bölgeleri FISH (floresan in situ hibridizasyon) yöntemi ile saptanmıştır.

***Mikrosatellit kararsızlıklar:*** Opere edilen vakaların yaklaşık %5'in de gözlenen ve pankreatik adenokarsinomun bir alt tipi olan medüller karsinomada, sıklıkla bozulmuş DNA yanlış eşleşme tamir mekanizması (mismatch repair) bozuklukları gözlenmektedir. Bozulmuş bu tamir mekanizması, mikrosatellit kararsızlığın artmasına neden olmaktadır. Pankreasın birçok duktal adenokarsinomundan farklı olarak, mikrosatellit kararsızlık gösteren tümörler, daha az sayıda heterozigosite kaybı (LOH) ve aneuploidi göstermektedirler. Ayrıca daha az sayıda p53 ve KRAS mutasyonu göstermektedirler. Histolojik olarak medüller kanserler daha az diferansiyedirler. Bu tümörler genel duktal adenokarsinoma göre daha iyi bir prognoz sergilerler.

***Epigenetik sessizleşme:*** Pankreas kanserinde epigenetik olarak sessizleştiği bildirilen genler, ppENK, RARB, CDKN2A/p16, CACNA1G, TIMP53, CDH1, THBBS1 ve hMLH1'dir. Yaklaşık olarak pankreas kanserlerinin %60'ında birçok genin epigenetik olarak sessizleştiği bildirilmiştir.

***Spesifik gen değişimleri ve mutasyonlar:*** Karsinogenezde rol alan genler sınıflandırıldığında bunlar, onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve genomun korunması yönünde fonksiyon gösteren genler olarak gruplandırılabilir. Pankreas kanserinde mutasyona uğrayan genler ve bunların görülme yüzdeleri Tablo 1'de verilmiştir.

Özetle, pankreas duktal adenokarsinomu, pankreatik duktal epitelden pre-malign bir lezyon olarak başlayıp basamak basamak değişerek tamamıyla invazif ve agresif bir karakter kazanır. Pankreas kanseri çevresel faktörler ile de ilişkilendirilmiş ve sigara içimin yaklaşık 2 kata kadar kanser riskini artırdığı bildirilmiştir. Ailesel pankreas kanseri yaklaşık vakaların %10'udur. Bu vakalarda BRCA2 ve PALB2 genlerini de içeren birtakım genlerin germline mutasyonları ile

ilişkilidir. Pankreas kanseri için spesifik bir başlangıç genetik hasar varsa bile henüz tanımlanmamıştır. Ancak hücre invazyonu ve adezyonu, apoptoz ve DNA hasar kontrolü ile ilişkili olarak sınıflandırılmış sinyal yolları ile ilgili genetik değişimlerin pankreas kanseri oluşumunda önemli olduğu literatürde yer almaktadır[63]. Mikroarray tabanlı yapılan bir çalışmada pankreas kanserinde özellikle DNA tamiri ile ilişkili genlerin ifadelerinde önemli bir artış olduğu bildirilmiştir [64]. Bu artış oluşan DNA hasarına karşı hücresel bir tepki olarak değerlendirilebilir.

### 2.1.3 Pankreas Kanserinde Tanısal Yaklaşım

Pankreas kanserli bir hastayı tek başına semptom ve bulgulara dayanarak güvenilir şekilde teşhis etmek mümkün değildir. Pankreas kanseri tanısı için özgüllüğün olmaması, pankreatik kanser açısından son derece anlamlı ve duyarlı semptomlara sahip hastalarda bile % 57'sinin pankreatik olmayan başka tanılara (karın içi kanserleri (yüzde 13) , pankreatit (yüzde 12), irritabl barsak sendromu (yüzde 23) ve diğer durumlar (yüzde 10)) sahip olduğu bir çalışmada gösterilmiştir [22].

Risk faktörleri (genetik yatkınlık, yaş, sigara, diyabet) hakkında farkındalık, hastalıktan şüphelenilen semptomları olan hastalarda pankreas kanseri için daha erken ve daha agresif bir değerlendirmeye yol açabilir.

Genel olarak, pankreas kanseri şüphesi olan bir hastanın tanısal değerlendirmesi serolojik değerlendirme ve abdominal görüntülemeyi içerir. Ek testler daha sonra ilk testin bulgularına ve hastanın klinik sunumu ve risk faktörlerine dayanarak yapılır.

**Başlangıç Testler:** Sarılık veya epigastrik ağrı ile başvuran tüm hastaların, kolestaz mevcut olup olmadığını belirlemek için serum aminotransferazlar, alkalen fosfataz ve bilirubin analizleri yapılmalıdır. Ek olarak, epigastrik ağrısı olan hastalar serum lipaz ile akut pankreatit açısından değerlendirilmelidir. Hastanın değerlendirilme-



sindeki bir sonraki adım, abdominal görüntüleme olup, testin seçimi hastanın semptomlarına bağlı olarak değişir.

**Sarılık:** Sarılık olan hastalar için ilk görüntüleme çalışması tipik olarak bir transabdominal ultrasondur (US). Transabdominal US, safra yolu dilatasyonunu saptamak ve obstrüksiyon seviyesini belirlemek için yüksek duyarlılığa sahiptir. Aynı zamanda pankreastaki bir kitleyi saptamak için yüksek duyarlılığa (>% 95) sahiptir, ancak <3 cm tümörlerde hassasiyet daha düşüktür.

Bununla birlikte, bazı hastalarda elde edilen ilk test, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) veya manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) olabilir. Bu çoğunlukla, koledokolitiazis için yüksek bir şüphe bulunan bir hastada görülür. Bununla birlikte, bu prosedürlerle ilişkili artan maliyet ve riskler nedeniyle, transabdominal USG, pankreas kanseri olduğundan şüphelenilen hastalar için ilk görüntüleme çalışması olarak tercih edilmektedir.

**Epigastrik ağrı ve kilo kaybı:** Abdominal bilgisayarlı tomografi (BT), epigastrik ağrı ve kilo kaybı ile başvuran ancak sarılığı olmayan hastalarda tercih edilen ilk görüntüleme testidir. Pratikte, transabdominal US, düşük maliyet ve geniş kullanılabilirlik nedeniyle, bu hastalarda biliyer pankreatik hastalık için ilk tarama tekniği olarak sıklıkla kullanılmaktadır [65,66]. Bununla birlikte, transabdominal ultrason > 3 cm tümörleri tespit etmek için yüksek duyarlılığa sahip iken, daha küçük tümörler için çok daha düşük duyarlılığa sahiptir.

Ayrıca, akut pankreatit ayırıcı tanıda düşünülüyor ise, transabdominal US tercih edilen başlangıç testi değildir. İleus sebebiyle olabilecek bir barsak gazı sebebiyle yetersiz görüntüleme verecektir ayrıca transabdominal usg pankreas içindeki nekrozu açıkça tanımlayamaz. Bu nedenlerden dolayı ve elde edilebilecek daha fazla evreleme bilgisi nedeniyle, özellikle de pankreatik kanser için şüphe uyandıran epigastrik ağrıdan başka semptomları olan hastalar için (örneğin, kilo kaybı, örn. atipik diabetes mellitus) [67-71] kontrastlı BT taraması önerilmektedir.

**İlk görüntüleme pozitifse sonraki test:** Transabdominal US'de pankreatik kitle görülürse, kitlenin varlığını doğrulamak ve hastalık derecesini değerlendirmek için tipik olarak bir abdominal BT taraması yapılır. BT görünümü tipikse, rezektabiliteyi değerlendirmek için yeterli bilgiyi verir ve hasta büyük bir ameliyat için uygun görülür ise, cerrahi müdahale öncesinde ek testler (biyopsi dahil) gereksiz olabilir. Diğer taraftan, eğer tanı şüpheli ise ve tümörün rezekte edilebilirliği belirsiz ise ya da bir terapötik müdahale gerekiyorsa, ek prosedürler uygulanabilir.

Eğer koledokolitiazis başlangıç değerlendirmesinden sonra ayırıcı tanıda kalırsa veya biliyer dekompresyon gerekliyse ERCP yapılır. Bununla birlikte, pankreatik kanserden biliyer obstrüksiyonu olan tüm hastalarda dekompresyon yapılması gerekmez ve BT çekilmemiş hastalarda stent yerleştirilmesi önlenmelidir çünkü stent, pankreas başındaki lezyonu maskeleyebileceği gibi ve stent yerleştirilmesi travmaya ikincil inflamatuvar değişiklikleri indükleyebilir. Bu sebeple BT deki görüntü tümörden ayırt edilemeyebilir.

MRCP, ERCP'ye (örneğin gastrik çıkış obstrüksiyonu olanlara) giremeyen hastalar için bir alternatiftir, ancak terapötik kabiliyetten yoksundur.

Histolojik doğrulamaya ihtiyaç duyulduğunda endoskopik ultrasonografi (EUS) kılavuzluğunda veya pankreatik kitleye perkütan yolla biyopsiler elde edilebilir, ancak bu, potansiyel olarak rezektabl hastalığı olan ve tipik görüntüleme bulgularına sahip olan hastalarda her zaman gerekli değildir. EUS ayrıca pankreatik kanserin evrelemesi için kontrastlı üç fazlı sarmal BT'ye alternatif olarak kullanılabilir.

**İlk görüntüleme negatifse sonraki testler** - Pankreas kanseri olduğundan şüphelenilen ancak ilk görüntülemesi negatif olan hastalarda ileri testler yapılabilir. Eğer abdominal BT taraması henüz yapılmadıysa, bu bir sonraki adımdır.

Sadece transabdominal US olan kolestazlı hastalar için ERCP belirtilmiştir. MRCP, ERCP'ye (örneğin gastrik çıkış tıkanıklığı olanlara) giremeyen hastalar için bir alternatiftir.

Bu testler negatif ise, ek test genellikle gerekli değildir ve hastanın semptomları için alternatif bir neden aranmalıdır. Bununla birlikte, pankreatik kanser şüphesi yüksekse (örneğin, derin kilo kaybı olan veya kalıtsal pankreatit veya kronik pankreatit gibi pankreatik kanser için risk faktörleri olan bir hastada), bir EUS küçük bir pankreas kanserinin dışlanması için makul bir sonraki adımdır.

### **İlk değerlendirmede kullanılan özel testler**

**Transabdominal ultrason:** Obstrüktif sarılık veya epigastrik ağrı ve kilo kaybı ile başvuran hastalarda ilk çalışma genellikle transabdominal US'dir. Transabdominal US, safra yolu dilatasyonunu saptamak ve obstrüksiyon seviyesini belirlemek için yüksek duyarlılığa sahiptir.

US'de, bir pankreatik karsinom tipik olarak düzensiz kenar boşlukları olan fokal hipoeoik hipovasküler solid kitle olarak ortaya çıkar. Dilate safra kanalları da bir pankreas tümörünün varlığını düşündürebilir.

Pankreatik kanser semptomları olan hastalarda pankreatik tümör tanısı için birinci basamak abdominal US'nin kullanılmasına yönelik destek; ağrısız sarılık, anoreksiya veya açıklanamayan kilo kaybı semptomlarıyla transabdominal US yapılan 900 hastanın dahil edildiği prospektif kohort çalışmasından elde edilmiştir [73]. Pankreastaki tüm tümörlerin saptanması için duyarlılık yüzde 89'du (140 hastanın 124'ü), ekzokrin pankreatik kanserin saptanması için yüzde 90'dı (88 hastanın 79'u). Zaman içinde takip edilen ve bir pankreatik tümör geliştirmediği belirlenen 779 hastadan 9'unda yanlış pozitif US bulguları vardı (özellik% 99).

US'de pankreas kanseri tanısı için bildirilen duyarlılık > 3 cm tümörlerde% 95 iken, daha küçük tümörler için daha azdır [65,73,74]. Duyarlılık ayrıca, ultrasonografin uzmanlığına ve safra kanalı tıkanıklığının varlığına veya yokluğuna da bağlıdır.

**Abdominal BT:** Pankreas içinde görülen bir kitle en sık görülen BT bulgusu olmasına rağmen, bazen tüm bezin genişlemesi şeklinde de görülebilmektedir [69,75]. Pankreatik kanser için BT duyarlılığı tekniğe bağlıdır ve üç fazlı, sarmal çok

tabakalı sıralı BT ile en yüksek duyarlılığa sahiptir (yüzde 89 ila 97) [76]. Beklendiği gibi, daha büyük tümörler için duyarlılık daha yüksektir; Bir çalışmada, duyarlılık > 2 cm olan tümörler için yüzde 100, ancak ≤2 cm büyüklüğündeki tümörler için sadece yüzde 77 idi [77]. Bu "pankreatik protokol" tipi BT genellikle bilinen bir pankreas kanseri tanısı olmayan hastalar için ilk tercih edilen BT tekniği değildir.

Bir ekzokrin pankreatik kanserin tipik BT görünümü pankreas içinde kötü tanımlanmış bir hipo-atenüe kitledir, ancak daha küçük lezyonlar izo-atenüe olabilir, bu da özellikle kontrastsız BT'de tanımlanmasını zorlaştırır [78].

Bir pankreatik kanserin ikincil bulguları (birçok küçük izo-atenüe kanserle birlikte görülür), pankreatik kanalın kesintiye uğraması, pankreatik kanalın veya ortak safra kanalının dilatasyonu veya parankimal atrofi ve kontur anormalliklerini içerir. Yaygın olarak "çift kanal işareti" olarak adlandırılan pankreas kanalının ve ortak safra kanalının dilatasyonu, pankreatik kanser vakalarının yaklaşık % 62-77'sinde mevcuttur, fakat bu bulgu bir pankreas başı malignitesi için tanısal değildir [79,80]. Ampüller karsinomların yaklaşık yüzde 50'sinde çift kanal işareti vardır [81] ve bu işaret bazen iyi huylu adenom ve otoimmün pankreatitte de görülebilir [82].

**ERCP:** ERCP, biliyer trakt ve pankreas kanallarının görselleştirilmesi için oldukça hassas bir araçtır. Erken bir meta-analiz, ERCP tarafından pankreas kanseri tanısı koymada yüzde 92'lik bir duyarlılık ve yüzde 96 özgüllük saptanmıştır [83]. Pankreasın başındaki malign bir tümör varlığını düşündüren bulgular, üst üste bindirilebilen darlıklar veya yaygın safra ve pankreatik kanalların tıkanması ("çift kanal" işareti), 1 cm'den fazla pankreatik kanal darlığı, pankreatik kanal tıkanıklığı ve kronik pankreatit düşündüren değişikliklerin yokluğudur.

Ayrıca, ERCP histolojik tanı için doku örnekleri (forseps biyopsisi, fırça sitolojisi) toplamak için bir fırsat sağlar. Bununla birlikte, malignitenin saptanması için duyarlılık (yaklaşık yüzde 50 ila 60), EUS eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsidekinden daha düşüktür (duyarlılık yüzde 92).

ERCP'nin diğer sınırlamaları, parankimal anormalliklerin yalnızca çıkarım yoluyla saptanabilmesi; tümör uncinata proseste, aksesuar kanalında ve kuyruğunda ise kaçırılabilir olması ve intraduktal kontrast uygulama ihtiyacı olmasıdır. ERCP

sırasında pankreatoskop kullanarak pankreatik kanalın doğrudan görselleştirilmesi mümkündür.

Pankreatoskopi işlemi, pankreas kanalını görselleştirmek ve pankreatik kanal striktürlerinin hedefe yönelik biyopsilerini elde etmek için duodenoskoptan geçirilen minyatür bir endoskop ile yapılır. Ancak, prosedür yaygın olarak mevcut değildir.

ERCP, ekstrahepatik biliyer tıkanıklığın saptanması için transabdominal US ve BT'den üstündür ve koledokolitiazis şüphesi olduğunda tercih edilen prosedürdür. Bununla birlikte, ultrason veya BT'den daha pahalıdır ve invaziv bir prosedürdür. ERCP'nin mortalitesi (oranı yüzde 0,2) ve pankreatit, kanama ve kolanjit gibi komplikasyonlarla ilişkilidir. Sonuç olarak, pankreas kanserinden şüphelenilen hastalarda ERCP'nin rolü, biliyer sistemin tümör ile obstrüksiyonuna bağlı kolestaz ile başvuran ve biliyer stent yerleştirilmesini gerektiren hastalar için temel bir tedavi modalitesine dönüşmektedir.

Bununla birlikte, kolanjit varlığında bile potansiyel olarak rezektabl pankreas kanseri olan bir hastada preoperatif stentleme her zaman gerekli değildir. Dahası, eğer gerçekleştirilirse, stent uygulaması tümörün rezeke edilebilirliğini değerlendirmek için BT taramasından önce yapılmamalıdır, çünkü stent pankreatik başın lezyonunu maskeleyecek şekilde artefakt oluşturmasına neden olabilir ve stent yerleştirme travması inflamatuvar değişiklikleri indükleyerek tümör ile ayırt edilmesini güçleştirebilir.

**MRCP:** Diyagnostik ERCP'ye bir alternatif de MRCP'dir. MRCP, pankreatikobilier ağaç, karaciğer parankimi ve vasküler yapıların üç boyutlu görüntüsünü oluşturmak için manyetik rezonans teknolojisini kullanır. MRCP, biliyer ağaç ve pankreatik kanalın anatomisini tanımlamak için BT'den daha iyidir, hem bir striktürün üstünde hem altında bulunan safra kanallarını değerlendirme yeteneğine sahiptir ve ayrıca intrahepatik kitle lezyonlarını da belirleyebilir. Pankreatik kanserlerin saptanmasında en azından ERCP kadar hassastır [84,85] ve konvansiyonel ERCP'den farklı olarak duktal sisteme uygulanacak kontrast madde gerektirmez. Bu nedenle, endoskopik prosedürler ve kontrast verilmesine bağlı morbidite önlenir. MRCP, çoğu merkezde

pankreas kanseri olduğundan şüphelenilen hastalarda ERCP'yi henüz değiştirmemesine rağmen, spesifik durumlarda tercih edilebilir:

- Mide çıkışı veya duodenal stenozu olan veya cerrahi yeniden düzenlemeye (örn. Billroth II) veya duktal bozulmasına sahip olan hastalar (duktal kanalların ERCP tarafından başarılı bir şekilde değerlendirilmesinde zorluk vardır.).
- Kronik pankreatit ortamında oluşan safra kanalı tıkanıklığını saptamak.
- ERCP teşebbüsünde bulunulan başarısız veya pankreatik kanal tıkanıklığı nedeniyle eksik bilgi edinilen vakalarda [86].

***Tümör belirteçlerinin rolü:*** Pankreatik kanser için çeşitli serum tümör belirteçleri değerlendirilmiştir, bunların en yararlıları karbonhidrat antijeni olan 19-9'dur (aynı zamanda kanserle ilişkili antijen 19-9, CA 19-9 olarak da adlandırılır).

***CA 19-9:*** Pankreas kanseri için CA 19-9'un bildirilen duyarlılık ve özgüllük oranları sırasıyla 70 ila 92 ve yüzde 68 ile 92 arasında değişmektedir [87-91]. Bununla birlikte, duyarlılık tümör büyüklüğü ile yakından ilişkilidir. CA 19-9 seviyeleri küçük kanserler için sınırlı duyarlılığa sahiptir [77,78-84]. Ayrıca CA 19-9, ifade edilecek Lewis kan grubu antijeninin (bir glikozil transferaz) varlığını gerektirir. Lewis negatif fenotipi olan bireyler arasında (popülasyonun tahmini% 5 ila 10'u), CA 19-9 seviyeleri yararlı bir tümör belirleyici değildir [84,86].

Bununla birlikte, CA 19-9 seviyeleri düşük özgüllüğe de sahiptir. CA 19-9, pankreatik kanser ve çeşitli iyi huylu pankreatik biliyer bozukluklar dışındaki kanserli hastalarda sıklıkla artmaktadır [92-94,97,98].

***Biyopsi ve tanı koymak:*** Pankreas kanseri tanısı koymak için histolojik doğrulama gereklidir. İlk değerlendirmeyi takiben, bazı hastalar tipik olarak sarılık ile başvurdukları ve bir ERCP geçirdikleri için biyopsi ile kanıtlanmış bir pankreatik kanser teşhisi olabilir.

Ancak, çoğu durumda, tanı histolojik olarak doğrulanmamıştır. İlk görüntüleme çalışmalarında pankreatik kanserden şüphelenildiğinde, çalışmanın bir sonraki adımı genellikle biyopsi yerine hastalık derecesini ve rezektabilitesini belirlemek için bir evreleme değerlendirmesidir. Evreleme ameliyatı için uygun olan ve evreleme değerlendirmesi tamamlandıktan sonra potansiyel olarak rezeke edilebilen pankreatik kansere sahip olan hastalar, ameliyattan önce doğrudan pankreatik kanserin teşhisini doğrulayan preoperatif biyopsiye gerek duymazlar. Bununla birlikte, pankreatik kanseri yakından taklit eden kronik veya otoimmün pankreatit tanısının artması bazı popülasyonlarda bu paradigmayı değiştirmiştir. Kronik veya otoimmün pankreatit tanısı (örneğin, aşırı genç yaş, uzamış etanol kötüye kullanımı, diğer otoimmün hastalıkların öyküsü) temelinde bir şüphe varsa, preoperatif bir biyopsi önerilebilir. Özellikle görüntüleme çalışmalarında (EUS, ERCP veya MRCP) multifokal biliyer striktürleri (otoimmün pankreatiti düşündüren) veya yaygın pankreas duktal değişiklikleri (kronik pankreatit düşündüren) olan hastalarda pankreatik kitlenin biyopsisi perkütan olarak veya EUS yoluyla gerçekleştirilebilir.

#### **2.1.4.Evreleme ve Evreleme Klasifikasyonu**

Tüm pankreatik kanserler (ekzokrin ve nöroendokrin) için tercih edilen evreleme sistemi, Amerikan Kanser Kombinasyon Komitesi (AJCC) / Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği (UICC) tümör, lenf düğümü, metastaz (TNM) sistemidir. Mevcut evreleme sistemi (sekizinci baskı, 2017) tabloda (tablo 2) özetlenmiştir [99].

**Tablo 2.** Ekzokrin Pankreas Kanserinde TNM Evreleme Sistemi (T: Tümör, N:Lenf nodu, M:Metastaz) AJCC UICC 2017

Primer Tümör (T)	
T kategorisi	T kriteri
TX	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinom in situ. Bu; yüksek dereceli pankreatik intraepitelyal neoplazi (PanIn-3), yüksek dereceli displazili intraductal papiller müsinöz neoplazm, yüksek dereceli displazili intraductal tubulopapiller neoplazm ve yüksek dereceli displazili müsinöz kistik neoplazmı içerir.
T1	Tümör en büyük boyutta $\leq 2$ cm
T1a	Tümör en büyük boyutta $\leq 0.5$ cm
T1b	Tümör en büyük boyutta $>0,5$ cm ve $<1$ cm
T1c	Tümör en büyük boyutta 1 ila 2 cm
T2	Tümör en büyük boyutta $> 2$ ve $\leq 4$ cm
T3	Tümör $>$ en büyük boyutta 4 cm
T4	Tümör büyüklüğü ne olursa olsun çölyak aksı, süperior mezenterik arter ve / veya commun hepatic arter invazyonu olması
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
N kategorisi	N kriteri
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bir ila üç bölgesel lenf düğümünde metastaz var
N2	Dört veya daha fazla bölgesel lenf düğümünde
Uzak Metastaz (M)	
M kategorisi	M kriteri
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Prognostik Evreleme Grupları			
T...	N...	M...	EVRE
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T1	N1	M0	IIB
T1	N2	M0	III
T2	N0	M0	IB
T2	N1	M0	IIB
T2	N2	M0	III
T3	N0	M0	IIA
T3	N1	M0	IIB
T3	N2	M0	III
T4	Herhangi bir N	M0	III
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	IV



**Tablo 3.** Pankreas Kansesinde TNM ve Operabilite (Rezektabilite) [100].

Evre	TNM	Operabilite
0	TisN0M0	Pankreas sınırlı, rezektabl
1A	T1N0M0	Pankreas sınırlı, rezektabl
1B	T2N0M0	Pankreas sınırlı, rezektabl
2A	T3N0M0	Lokal invaziv, rezektabl
2B	T1, T2 veya T3, N1M0	Lokal invaziv, rezektabl
3	T4, N0 veya N1, M0	Lokal ilerlemiş, anrezektabl
4	T1, T2, T3 veya T4, N0 veya N1,M1	Uzak metastaz

Sekizinci baskıdaki prognostik evre gruplamalarına göre rezeke edilen pankreatik kanserli hastalarda sağkalım eğrileri, bir Surveillance, Epidemiology ve End Results (SEER) veritabanı analizinden elde edilmiş olup, 8960 hastanın verileri analiz edilmiştir; bu analize göre Evre IA, IB, IIA, IIB ve III hastaları için medyan sağkalım süreleri sırasıyla 38, 24, 18, 17 ve 14 ay olarak saptanmıştır [101].

**Rezektabilitenin değerlendirilmesi:** Komplet cerrahi rezeksiyon, pankreatik kanserin tedaviye yönelik potansiyel küratif tek tedavi şeklidir. Resektabilitenin ilk değerlendirmesi genellikle preoperatif üç fazlı kontrastlı BT taramasına dayanarak yapılabilir. Genel olarak pankreatik kanserler rezektabl ve komşu yapıların tutulumuna ve uzak metastazların varlığına göre unrezektabl olarak kategorize edilirler [102]. Lokal unrezektabilite durumu genellikle (fakat her zaman değil) vasküler invazyona bağlı olmaktadır.

**Rezeke edilemeyen ve sınırda rezeke edilebilen hastalığın tanımları:** Genel olarak pankreatik kanserler, bitişik yapıların tutulumuna ve uzak metastazların varlığına göre, rezektabl olan ve rezektabl olmayan şeklinde kategorize edilebilirler [102].

Karaciğer, periton, omentum veya herhangi bir ekstra abdominal bölgede uzak metastaz varsa, pankreatik bir kanser rezeke edilemez.

Lokal anrezektabilite genellikle vasküler invazyondan, özellikle de süperior mezenterik arter (SMA)'dan kaynaklanır (fakat her zaman değil). Her ne kadar uygulama, kurumlar arasında değişkenlik gösterse de, birçok cerrah, SMA ya da çölyak arterle (damar çevresinin yarısından fazlası) ilişkiliyse ya da süperior mezenterik ven (SMV) veya SMV-portal ven konfluensinde tıkanıklık varsa, pankreatik kanserin yerel olarak ilerlemesini ve geri alınamayacağını düşünmektedir.

## **2.2. Pankreas Kanseri Tedavi**

Görüntüleme testleri kullanılarak pankreas kanserinin evresini tespit etmek oldukça zor olduğundan, cerrahi müdahale öncesi tümörün tamamen alınıp alınamayacağı konusunda iyi düşünüp karar verilmesi gerekmektedir.

Ameliyatın aslında tek tedavi opsiyonu olması nedeniyle pankreas kanseri tedavisinde hastalığın prognozu için en önemli kriter, tümörün çıkartılmasının mümkün olup olmadığıdır. Ameliyat yapılabilmesi için uzak metastaz olmamalıdır. Uzak metastaz yok ise tümörün lokalizasyona ve yayılımına bağlı olarak operasyon yapılabilir. Operasyon uygulanamıyor ise radyasyon ya da kemoterapi opsiyonları tercih edilir. Sonuç olarak pankreas kanserinin tedavisi hastalığın evresine bağlıdır [103]. Yalnızca lokalize olan kanserler ameliyata uygun olarak düşünülmele beraber, tanıda vakaların sadece %20'si lokalize kanser tanısı alır [104]. Pankreas kanserinde tümörü rezektabl olarak değerlendirmek zordur, çoğu zaman diğer yaşamsal organlarda hasar oluşturmadan tümörün başarılı bir şekilde çıkarılamayacağı ameliyat sırasında ortaya çıkar [105]. Whipple operasyonu pankreas başı kanserleri için en yaygın küratif olabilen cerrahi tedavidir. Bu prosedür pankreas başı, duodenumla birlikte (pankreato-duodenektomi) ve safra yollarının bu bölgeye yakın bölümlerinin komple alınması ile gerçekleştirilmektedir. Majör bir operasyon olması nedeniyle, hastalar ameliyat sonrası hayatta kalabilecek durumda olmaları ve kanserin lokalize (metastaz görülmediği durumlarda) olması durumunda uygulanır. Bu nedenlerle az sayıda vakada yapılabilir. Öte yandan pankreasın kuyruk bölümünde görülen kanserler distal pankreatektomi olarak bilinen genelde

splenektomiye de içeren prosedür kullanılarak rezekte edilir. Ameliyat sonrası hastanın durumu uygun ise gemsitabin ± 5-Fluorourasil adjuvan kemoterapi tercih edilir [106]. Kemoterapinin yanısıra radyoterapi de hastalığın gidişatı için yararlı olabilmektedir. Radyoterapi, özellikle tümörün yerleşimi ve büyüklüğü cerrahiyi zorlaştırıyor ise veya cerrahi uygulanamayan durumlarda cerrahinin yerine tek başına veya kemoterapi ile kombine kullanılmaktadır [107].

### **2.2.1.Pankreas Kanseri Cerrahi**

Cerrahi rezeksiyon, pankreatik adenokarsinom için potansiyel olarak küratif tedavidir. Ne yazık ki, hastalığın geç sunumundan dolayı, hastaların sadece yüzde 15 ila 20'si pankreatektomi için adaydır.

#### **2.2.1.1.Pankreas Başı Kanseri Cerrahi Rezeksiyon**

Pankreas başının rezeksiyonu için en yaygın endikasyon pankreasın veya diğer periampuler yapıların (safra kanalı, ampulla veya duodenum) malign veya premalign bir neoplazminin varlığıdır [109-111]. Pankreas başındaki tümörlerin standart cerrahi tedavisi pankreatiko-duodenektomi'dir (Whipple's tekniği). Pankreatikoduodenektomi karmaşık, yüksek riskli bir cerrahi işlemdir. En düşük operasyonel mortalite oranları ve en iyi uzun dönem kanser sonuçları, ileri basamak merkezlerde gösterilmiştir [112,113]. Deneyimli ellerde, Whipple prosedürü için medyan operasyon süresi 5.5 saattir, ortalama kan kaybı 350 mL ve mortalite% 4'ten azdır [108].

Pankreas başının rezeksiyonu öncelikle neoplazmalar için endikedir ve eş zamanlı duodenal rezeksiyon gerektirir. Pankreatikoduodenektomi pankreatik veya duodenal travmayı ve kronik pankreatiti yönetmek için de gerekebilir.

Konvansiyonel pankreatikoduodenektomi (yani Whipple prosedürü) modifikasyonları, sonuçları iyileştirmek veya operasyonla ilişkili morbiditeyi en aza indirmek amacıyla geliştirilmiştir. Bunlar arasında pilor koruyan pankreatikoduodenektomi ve subtotal mide koruyucu pankreatikoduodenektomi yer alır.

***Konvansiyonel pankreatikoduodektomi (Whipple):*** Konvansiyonel pankreatikoduodenektomi pankreas başı, duodenum, ilk 15 cm jejunum, koledok ve safra kesesi ve bir kısmı gastrektominin çıkarılmasını içerir.

Pankreatikoduodenektomi, genellikle aşağıdaki sırayla, düzenli bir şekilde gerçekleştirilir.

- Karın metastatik hastalık açısından değerlendirilir.
- Duodenum ve pankreasın başı serbestleştirilir ve süperior mezenterik ven izole edilir.
- Mide ve bağırsağın kalanı mobilize edilir ve rezeksiyonun proksimal boyutu belirlenir.
- Porta hepatis yapıları hazırlanır.
- Safra kesesi çıkarılır ve ortak hepatik kanal geçirilir.
- Proksimal jejunum harekete geçirilir ve aktarılır.
- Pankreasın boynu kesilir ve numunenin kalan ekleri süperior mezenterik ven, portal ven ve superior mezenterik arterle ayrılır.
- Gastrointestinal rekonstrüksiyon, pankreatik güdük ve ortak hepatik kanalın drenajının sağlanması ve proksimal ve distal gastrointestinal devamlılığın sağlanması ile gerçekleştirilir.

**Modifikasyonlar:** Konvansiyonel pankreatikoduodenektominin modifikasyonları arasında pilor koruyuculuğu ve subtotal mide koruyucu teknikler bulunmaktadır. Bu prosedürler, kısmi gastrektomi ile ilişkili morbiditeyi sınırlamak için bir araç olarak geliştirilmiştir.

Pilor koruyucu pankreatikoduodektomi, dünya çapında giderek artan bir şekilde daha az agresif bir ameliyattır. Prosedür gastrik antrum, pilor ve duodenum proksimal 3 ila 4 cm korur. Pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi, kısmi

gastrektomi uygulanan bazı hastalarda ortaya çıkabilecek postoperatif dumping ve safra reflü gastrit insidansını azaltabilir.

Subtotal mide koruyucu pankreatikoduodektomi, vajal denervasyon karşısında pilorik halkanın korunması ile ilişkili gecikmiş mide boşalması ile ilgili problemleri en aza indirirken mümkün olduğunca fazla mide korumayı amaçlamaktadır [122,123]. Bu prosedürde duodenum, pilor ve 1 ila 2 cm mide pankreatik örnek ile rezeke edilir. Açıklanmış olmasına rağmen, bu varyasyon henüz doğrulanmamıştır ve nadiren yapılmaktadır.

***Gastrointestinal rekonstrüksiyon:*** Gastrointestinal rekonstrüksiyon, kalan pankreas, safra kanalı ve mide için bir drenaj yolu sağlar. Bunu başarmak için bir takım yöntemler kullanılabilir, fakat çoğunlukla jejunumun serbest ucu önce safra kanalının yanındaki pankreasa eklenir ve mideye veya duodenal kalıntısına kadar sürer. Diğer teknikler, mideyi boşaltmak için ayrı bir jejunal Roux hattı kullanır, ya da Roux hattı pankreası tek başına tahliye etmek için kullanılabilirken, proksimal jejunum safra kanalını ve mideyi boşaltır.

***Pankreatik-enterik anastomoz:*** Pankreatik güdük tedavisi için seçenekler arasında bir pankreatikjejunostomi veya bir pankreatikogastrostomi bulunmaktadır. Seçim, cerrah tercihi ile belirlenir.

***Pankreatikjejunostomi ve pankreatikogastrostomi:*** Pankreas-enterik anastomozun optimal yöntemi net değildir. Pankreatikjejunostominin pankreatikogastrostomi ile karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda denklik gösterilmiştir [114-119]; diğerleri pankreatikogastrostomi sonrası daha az postoperatif fistül geliştiğini göstermektedir [114,120,121]. Bununla birlikte, en büyük çalışmalardan biri, pankreatikogastrostomi sonrası artan postoperatif kanama olayları oranını bildirmiştir [119].

Elde edilen verilere dayanarak, bazı cerrahlar özellikle pankreas yumuşak ve frajil olduğundan, pankreatik fistül oluşumu riskiyle ilişkili bir durum olan pankreatikogastrostomiyi tercih ederler. Bununla birlikte, başarılı

pankreatikojejunostomi uygulayan diğer cerrahların uygulamalarını değiştirmesi de olası değildir [114-118].

***Palyatif Cerrahi:*** Hastada, laparoskopik evreleme sırasında veya rezeksiyon girişiminde rezeke edilemeyen bir hastalık saptanırsa ve neoadjuvan tedavi bir seçenek olarak düşünülemezse (örn. Karaciğer veya peritoneal metastazlar, majör vasküler tıkanıklığı olan çok geniş bir lokal hastalık, vb), cerrahi biliyer ve gastrik bypass düşünülmelidir.

Biliyer bypass (kolesisto- veya koledoko-jejunostomi) biliyer tıkanıklığı etkili bir şekilde hafifletir ve sonraki biliyer stent ihtiyacını ortadan kaldırır.

Üç aydan uzun süre survi beklentisi olan hastaların çoğunda profilaktik antekolik gastrojejunostomi yapılmalıdır. Bu; operasyonun morbiditesini arttırmamaktadır.

### **2.2.1.2.Pankreas Korpus ve Kuyruk Kanserlerinde Cerrahi Rezeksiyon**

Pankreas korpus ve kuyruğunda adenokarsinomu olan hastalar, daha ilerlemiş hastalıkla birlikte ortaya çıkmıştır, çünkü bu alandaki lezyonlar, hastaların en sık görüleni ağrı olmakla birlikte diğer semptomlar ortaya çıkmadan önce daha büyük hale gelmiş olur. Korpus ve kuyruk lezyonları daha az rezektabl olma eğilimindedir ve tümörlerin biyolojisi aynı olsa bile pankreatik başın adenokarsinomundan daha kısa sağkalım ile ilişkilidir [124,125]. Geliştirilmiş yüksek çözünürlüklü pankreatik protokollü bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme teknikleri, pankreasın gövdesini ve kuyruğunu içeren lezyonların erken tanınmasını sağlamıştır. Sonuç olarak pankreatik adenokarsinom için distal pankreatektomi daha sık yapılabilir hale gelmektedir.

***Splenektomi ve lenfadenektomi:*** Biyopsi yapılan veya kanser için şüpheli bir distal lezyon için pankreatektomi uygulandığında splenektomi genellikle cerrahi-sınır-negatif rezeksiyonu sağlamak ve en az 15 bölgesel lenf nodunun örneklenmesini

sağlamak için yapılmalıdır [126]. Rezeksiyon numunesi, ilişkili lenf nodları dahil olmak üzere splenik arter ve ven etrafındaki tüm dokuları içermelidir.

### **2.2.2.Pankreas Kanserinde Medikal Tedavi**

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 55.440 kişi ekzokrin pankreas kanseri geliştirir ve neredeyse hepsinin hastalıktan ölmesi beklenir [127]. Bu tümörlerin çoğunluğu (yüzde 85) duktal epitelyumdan kaynaklanan adenokarsinomlardır. Cerrahi rezeksiyon, ekzokrin pankreas kanseri için tek tedavi şansı sunar, ancak vakaların sadece yüzde 15 ila 20'si sunumda potansiyel olarak rezeke edilebilir.

Maalesef mikroskopik olarak tamamlanmış (R0) rezeksiyon uygulananlarda bile prognoz kötüdür. Sadece sistemik (> yüzde 80) ve lokal (> yüzde 20) rekürrens oranlarının yüksek olduğu göz önüne alındığında, sistemik kemoterapi, radyoterapi (RT) ve kombine yaklaşımlar (kemoradyoterapi) hem cerrahi girişimden önce hem de sonra kür şansını arttırmak için kullanılmaktadırlar.

#### **2.2.2.1.Potansiyel Olarak Rezekte Edilebilir Pankreas Kanserinde Tedavi**

##### **Adjuvan terapi**

Potansiyel olarak rezektabl pankreatik kanserinde rezeksiyon uygulanan hastalar için, adjuvan tedavi rutin olarak önerilir. Randomize çalışmalar, altı aylık adjuvan kemoterapinin uygulanmasının önemli bir sağkalım avantajı sağladığını göstermiştir. Aksine, adjuvan radyasyon tedavisinin yararı daha az belirgindir.

Ameliyat öncesi (neoadjuvan) tedavi alan pankreas kanseri olan hastalar için, postoperatif tedavinin uygulanmasını destekleyen randomize kontrollü çalışma yoktur. Bununla birlikte, Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) adjuvan tedavi çalışmalarından elde edilen verilerin ekstrapolasyonuna dayanarak, preoperatif toplam altı aylık sistemik kemoterapi önerilmektedir.

Rezeke edilen T1N0 hastalığı olanlar dahil neoadjuvan tedavi almayan pankreatik kanserli tüm hastalar için adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Bu öneri,

ASCO [128,129], Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) ve Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) kılavuzlarıyla da uyumludur [130].

Optimal zamanlama ve adjuvan terapinin süresi belirlenmemiştir. ASCO'nun potansiyel olarak iyileştirilebilen pankreatik kanseri üzerine odaklanmış bir kılavuz güncellemesi, ameliyattan yeterli iyileşme olduğu varsayılarak, ameliyattan sonraki sekiz hafta içinde başlayarak altı ay boyunca adjuvan sistemik kemoterapiyi önermektedir [131]. Ertelenmiş adjuvan tedavi başlangıcının sonuçlara etkisini ele alan veya daha uzun süreli bir tedavinin etkisini ele alan randomize çalışma yoktur. Bununla birlikte, bazı veriler, cerrahiden tam iyileşme sağlamak için tedavi başlangıcını geciktirmenin, sağkalım yararını riske atmadığı görüşünü desteklemektedir [132,133] ve modern adjuvan kemoterapi çalışmaları, postoperatif 12 haftaya kadar yapılmasına izin vermiştir [134].

### **Tedavi seçimi**

***Kemoterapi:*** Eğer protokol tedavisi uygun değilse veya reddedilmişse, iyi bir performans durumu olan ve tolere edebilen hastalar için tek başına gemitabin veya gemitabin artı kapesitabin yerine modifiye FOLFIRINOX (oksaliptin artı irinotekan ve lökovorin ve kısa süreli infüzyonel fluorourasil) önerilebilir. Daha az uyum gösteren hastalar için, gemitabin artı kapesitabin bir seçenektir. Tek başına gemitabinle veya mevcut olduğunda S-1 ile tedavi, özellikle sınırlı performans durumu veya multiajan tedaviyi engelleyen komorbidite profili olan hastalar için başka bir makul seçenektir.

***BRCA mutasyon taşıyıcılarında kemoterapi:*** Pankreatik adenokarsinomlu BRCA1 / BRCA2 mutasyon taşıyıcıları için kullanılacak optimum kemoterapi rejimi oluşturulmamıştır. Daha fazla bilgi elde edilinceye kadar, mutasyona uğramayan taşıyıcılar için kullanıldığı gibi aynı adjuvan kemoterapi rejimlerinin kullanılması önerilmektedir.



**Kemoradyoterapi:** Adjuvan tedavi için tek başına gemsitabin veya gemsitabin artı kapesitabin kullanan hastalar için kemoterapiye kemoradyoterapinin de eklenmesi önerilmektedir. Bununla birlikte, adjuvan radyasyon tedavisinin (RT) yararı tartışmalıdır ve yaklaşım Amerika Birleşik Devletleri dışında farklıdır. NCCN kılavuzları, floroürasil bazlı kemoradyoterapi artı sistemik gemsitabini veya tek başına kemoterapinin adjuvan tedavi için kabul edilebilir bir seçenek olduğunu belirtmektedir. ASCO kılavuzları, nod-pozitif veya cerrahi sınır pozitif olan hastalar için altı aylık adjuvan gemsitabin bazlı kemoterapiye postoperatif kemoradyoterapi eklenmesini önermektedir [135].

FOLFIRINOX kemoterapisi uygulanan hastalarda adjuvan kemoradyoterapinin tolere edilebilirliği ve yararı belirsizdir. Daha fazla bilgi elde edilinceye kadar, altı aylık adjuvan FOLFIRINOX alan her hastaya adjuvan RT önerilmemektedir; ancak agresif tedavi isteyen ve cerrahi sonrası iyi performansı olan seçilmiş hastalar için bu yaklaşım saklı tutulmaktadır.

**Neoadjuvan tedavi:** Neoadjuvan tedavinin potansiyel olarak rezeke edilebilen pankreas kanseri olan hastalarda rolü değişmektedir. Bir klinik protokolün dışında, NCCN ve ASCO [135] kılavuzları, radyografik olarak mezenterik damarlar ile ilişkili değilse, potansiyel olarak rezektabl tümörlü hastalara neoadjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi verilmemesini önermektedir. ESMO kılavuzları, potansiyel olarak rezektabl pankreatik kanseri için neoadjuvan tedavinin yararına değinmemektedir [136].

Bununla birlikte, bazı merkezler, "potansiyel olarak rezeke edilebilen" pankreatik kansere sahip olan tüm hastaların, görüntülemenin yanlışlığına ve ilk ameliyatla birlikte pozitif bir sınırın çok yüksek oranlarına sahip olduğu düşünüldüğünde "sınırdaki rezektabl" hastalığa sahip olduğunu belirtmektedirler. Neoadjuvan tedavi için en iyi rejim şu anda tanımlanmamış olmakla birlikte, tolere edebilen hastaların çoğunda, multi ajan modifiye FOLFIRINOX rejimi tercih edilir, ardından uzak metastaz yok ise tedaviyi kemoradyoterapi izler.[137].

### 2.2.2.2 Lokal İleri Anrezektabl Pankreas Kanserinde Tedavi

Lokal olarak ilerlemiş, rezeke edilemeyen pankreas kanseri olan hastalar için en iyi yaklaşım konusunda fikir birliği yoktur. Lokal ileri, kategorik olarak rezektabl olmayan hastalık veya ekstrapankreatik hastalık için şüpheli fakat nonniagnostik olan radyografik bulguları olan hastalar için, acil radyasyon tedavisi (RT) veya kemoradyoterapiden ziyade başlangıç kemoterapi periyodu önerilmektedir. Bu öneri, ASCO [138], NCCN ve ESMO konsensüs temelli kılavuzlarla uyumludur[139]. Optimal rejim belirlenmemiş olmakla birlikte gemitabin monoterapisi veya gemitabin bazlı bir kombinasyon rejimi (örn., Gemitabin artı nanopartikül albumin-bağlı paklitaksel [nabpaklitaksel]) standart yaklaşımdır. Ancak, iyi performans durumu olan hastalar için, normalin üst sınırınının 1,5 katından az bir total bilirubin seviyesi, uygun bir komorbidite profili ve agresif medikal tedaviye izin veren durumlarda FOLFIRINOX ile kombinasyon kemoterapileri tercih edilebilir. Tek ajan gemitabin de kullanılabilmesine rağmen bu tedavi ile lokal ileri durumdan rezektabl duruma dönüşüm sık değildir (<% 5) ve bu nedenle tedavi potansiyel olarak küratif kabul edilmez.

**Başlangıç kemoterapisi:** Başlangıç kemoterapisi, lokal olarak ilerlemiş, rezektabl olmayan ekzokrin pankreas kanseri olan hastalar için giderek artan bir tedavi seçeneğidir.

**Tek başına Gemitabin:** Gemitabin kullanımını destekleyen veriler temel olarak iki kaynaktan gelmektedir: hem lokal olarak ilerlemiş hem de metastatik hastalığı olan hastaların karışık popülasyonlarında yürütülen kemoterapi çalışmaları ve lokal ileri hastalıkta tek başına FU veya gemitabin kemoterapisine karşı FU-bazlı kemoradyoterapi ile doğrudan karşılaştırılan birkaç çalışma vardır. Lokal ileri evre ve metastatik pankreatik kanserli hastaların farklı popülasyonlarında farklı kemoterapi kombinasyonlarını değerlendiren güncel çalışmalar, gemitabin bazlı kemoterapinin lokal olarak ilerlemiş hastalığı olan hastalarda sağkalım üzerindeki etkisinin, kemoradyoterapi ile elde edilenle yaklaşık aynı büyüklükte olabileceğini düşündürmektedir[140-143].

**Kombinasyon rejimleri:** Metastaz durumunda, birçok klinisyen, günümüzde gemitabin monoterapisi ile karşılaştırıldıklarında, kısa süreli infüzyonlu FU artı lökovorin, irinotekan ve oksaliplatin ve gemitabin artı nabpaclitaxel gibi gemitabin kombinasyonlarının daha gelişmiş aktivite ve sağkalımını olduğunu benimsemiştir. Bununla birlikte, bu rejimler ayrıca daha yüksek toksisite ile ilişkilidir ve uygun hasta seçimi kritik öneme sahiptir. Yeterli performans durumu olan uygun hastalarda tek başına gemitabin tedavisi yerine kombinasyon tedavilerinin verilmesi mantıklı bir seçenek olarak düşünülmektedir.

**FOLFIRINOX:** Birçok kurum, lokal olarak ilerlemiş pankreas kanseri, iyi bir performans durumu ve normal total bilirubin olan hastalar için neoadjuvan FOLFIRINOX'u benimsemiştir. Primer tümörde objektif yanıt oranlarının en azından metastatik hastalıkta olduğu kadar iyi olduğu görülmüşse de, FOLFIRINOX aldıktan sonra cerrahi tedavi uygulanan lokal ileri ve anrezektabil hastalarda rezektabilité oranları, perioperatif morbidite ve mortalite hakkında çok az veri bulunmaktadır. Ayrıca daha az yoğun kemoterapi rejimlerinden üstün olduğunu gösteren uzun dönem sonuçlar ve randomize çalışma verisi yoktur[144,145].

Performansı iyi total bilirubin seviyesi normal diğer tüm lokal ileri hastalar için, standart bir rejim olarak FOLFIRINOX veya gemitabin / nabpaclitaxel ile kombinasyon kemoterapisi önerilmektedir. Eğer FOLFIRINOX seçilirse, daha düşük irinotekan dozları kullanan modifiye FOLFIRINOX rejimini tercih edilmektedir. Bilinen BRCA mutasyonu taşıyan hastalar için, platin bazlı bir kemoterapi rejimi tercih edilir.

İlk kemoterapiden sonra cerrahi eksplorasyon için aday kabul edilmeyen hastalar için kemoradyoterapiden ziyade sürekli kemoterapi önerilmektedir. Bununla birlikte, kemoradyoterapi, kemoterapiyi artık daha fazla tolere edemeyenler, fakat lokalize hastalığı olan ve iyi bir performans durumu sergileyenler gibi seçilmiş hastalarda düşünülebilir. Rezeksiyon düşünülüyorsa, komplet (R0) rezeksiyon oranını arttırmak amacıyla eksternal ışın radyasyon tedavisi (EBRT) artı eş zamanlı düşük doz infüzyonlu FU (örn., Günlük 200 mg / m<sup>2</sup>) ile kombine tedavisi önerilmektedir.

### 2.2.2.3. Metastatik Pankreas Kanserinde Tedavi

Tüm hastalar, hastalığın derecesini değerlendirmek için göğüs, karın ve pelvis çok fazlı bilgisayarlı tomografi (BT) taramasından geçirilmelidir. Diğer evreleme çalışmaları sadece semptomların belirlediği şekilde yapılmalıdır. Tümör markör CA 19-9 tedavi başlangıcında ve eğer yükselirse tedavi sırasında her üç ayda bir ölçülmelidir. Tedavi ve bakım planlarını formüle etmek için multidisipliner işbirliği tercih edilmelidir. Bakım hedefleri, hasta tercihleri, tedaviye yanıt, semptom yükü ve psikososyal sorunlar tedavi kararlarına yön vermelidir [146]. Metastatik pankreatik kanseri olan hastalara, agresif ağrı tedavisi verilmeli ve diğer kanser ilişkili semptomlar tedavi edilmelidir. Tüm hastalara klinik çalışmalarla ilgili bilgi verilmelidir. Varsa, mevcut klinik çalışmalarda kayıt tercih edilir. Eğer protokol tedavisi mümkün değilse veya reddedilirse, geleneksel kemoterapi yeterli performans durumu, kontrollü komorbiditesi ve yeterli destek sistemi olan hastalar için bir seçenektir. Sistemik kemoterapi tek başına iyi destekleyici bakım ile karşılaştırıldığında ilerlemiş pankreatik kanserli hastalara yarar sağlar, hastalığa bağlı semptomları ve sağkalımı iyileştirir.

**Birinci basamak tedavi:** İyi bir ECOG performans durumuna (0 veya 1) sahip, uygun komorbidite profili ve serum total bilirubin seviyesi normal olan yoğun bir tedavi yaklaşımını tolere edebilecek metastatik pankreatik kanseri olan hastalarda, tek başına gemsitabin veya gemsitabin bazlı ikili tedavi seçiminden çok, FOLFIRINOX veya modifiye FOLFIRINOX önerilmektedir. Gemsitabin artı nabpaclitaxel, potansiyel olarak daha az toksik olması sebebiyle yeterli komorbidite profili ve serum total bilirubin seviyesi normal üst limitin <1.5 katından az olan hastalar için FOLFIRINOX tedavisine alternatif olarak kabul edilebilir [147]. Stent yerleştirilmesine rağmen serum bilirubin  $\geq 1,5$  kat olan hastalarda, leucovorin artı kısa süreli FU ve oksaliplatin (FOLFOX) gemsitabin içeren tedavi rejimlerinden daha fazla tercih edilir, çünkü gemsitabin bu ortamda daha fazla toksisite ile ilişkilidir [149]. ECOG performans durumu 2, komorbiditesi uygun olan ve <1.5 kat total serum bilirubin düzeyi olan hastalar için tek başına gemsitabin ile monoterapi önerilmektedir [148]. Diğer bir seçenek gemsitabin artı kapesitabindir. Mümkün

olduğunda, S-1 monoterapisi ayrıca oral rejimin uygunluğunu tercih eden hastalar için gemitabin monoterapisine makul bir alternatif oluşturmaktadır. ECOG performans durumu  $\geq 3$  olan veya kötü kontrol edilen komorbid durumları olan hastalara, duruma göre bireyselleştirilmiş vaka bazlı düşünülerek planlanmış sistemik kemoterapi önerilmeli; destek tedavi verilmelidir. BRCA1 / BRCA2 mutasyon durumu biliniyorsa, metastatik pankreatik kanserli mutasyon taşıyıcılarının ilk basamak tedavisi için genellikle platin bazlı bir rejim tercih edilir.

**İkinci basamak tedavi:** Birinci basamak FOLFIRINOX tedavisine dirençli veya toleranssız hastalar için, 0 ile 1 arasında bir ECOG performans durumu, normal biliyer fonksiyonu ve devam eden uygun komorbiditesi olanlar ve BRCA mutasyonuna sahip olmayanlar için gemitabin artı nabpaklitaksel tercih edilir [150]. Diğerleri için, gemitabin monoterapisi, gemitabin artı kapesitabin veya tek başına floropirimidin tedavisi önerilir.

Yüksek total bilirubin düzeyi nedeniyle birinci basamakta FOLFOX ile tedavi edilen ve halen yüksek serum bilirubin seviyesine sahip olan hastalar için, ikinci basamak tedavi standart dozlarda artan toksisite oranlarına sahip olmaları sebebiyle sadece nanolipozomal irinotekan, irinotekan, tek başına gemitabin veya kapesitabin ile dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Göreceli olarak uygun komorbiditesi olan ECOG 2 performans durumu olan hastalar için, monoterapi uygun olabilir. Tek ajan tedavisi seçilecekse; seçenekler paklitaksel, floropirimidin veya temin edilebilirse S-1'dir. ECOG performans durumu 3 veya 4 olan veya önemli komorbiditesi olan hastalar için, sadece destekleyici bakım uygundur.

### **2.3. Yeni Bir Biyobelirteç olarak Nötrofil/Lenfosit Oranı**

İnflamasyon, organizmanın endojen veya eksojen uyaranlara karşı başlattığı, yaşamın devamı için gerekli fakat spesifik olmayan yanıttır. Bu yanıtın biyolojik amacı, uyarının neden olduğu hücresel yaralanmayı tamir etmek, hücre ve yabancı cisim atıklarını temizlemek, bakteri ve/veya uyarıyı sınırlandırarak organizma üzerine olan zararlı etkileri engellemektir. İnflamasyonun tetiklenmesi gerek enfeksiyöz, gerekse enfeksiyöz olmayan birçok farklı mekanizma ile olsa da bu

uyaranlara verilen cevap aynıdır. İnflamasyonun şekillenmesinde vücudumuzdaki beyaz kan hücreleri kilit rol oynamaktadır. Lökositlerin herhangi bir uyarana ile teması yani aktivasyonu bu hücrelerden inflamasyonda önemli rol alan mediatörlerin salgısının nedeni olur[153,154].

Dolaşımda polimorf nükleer lökositler olarak da isimlendirilen nötrofiller beyaz kan hücrelerinin çoğunluğunu oluşturmakta ve enflamatuar reaksiyonların erken fazını oluşturmaktadır. Spesifik granüller lizozim, kollagenaz ve elastaz, azurofilik granüller ise enzimler, defensin ve katelisin gibi mikrobiyal granüller içermektedir. Antimikrobiyal aktivitenin yanısıra farklı hücrelerden sitokin ve kemokin üretiminin modülasyonu ve efektör hücrelere kemoatraktan özellik sağlamaktadır[155].

Lenfositler farklı antijenik determinantlara klonal olarak çeşitlilik gösteren, antijen reseptörleri ekspresyon eden edinsel immün yanıtın hücreleridir. Her bir lenfosit klonu tek bir hücreden köken almakta ve tek bir spesifiteye sahip antijen reseptörü taşımaktadır. Lenfositlerin farklı fonksiyon, yüzey reseptörleri ve sitokin salınımlarına göre farklı alt tipleri bulunmaktadır. B lenfositleri antikor üretiminden sorumludur ve olgunlaşmalarının erken evreleri kemik iliğinde gerçekleşmektedir. Hücresel immünitenin yapı taşı olan T lenfositleri kemik iliğinden köken almakta ve timusta olgunlaşmaktadır[156,157].

Son yıllarda inflamasyonun ve enflamatuar durumu yansıtan biyobelirteçlerin birçok hastalığındaki ilişkisi araştırılmıştır. Lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan, bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır[151,152].

Doku yıkımıyla aktive olan nötrofiller; myeloperoksidaz, asit fosfataz ve elastaz gibi bazı enzimleri salgırlar. İnflamatuar yanıt sırasında, dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur. Nötrofiliye rölatif lenfopeni eşlik eder. NLR enflamatuar yanıtın basit bir belirteci olarak önerilmektedir[10,12].

NLR'nin prognostik faktör olarak en yaygın kullanıldığı alanlardan biri kardiyovasküler sistem hastalıklarıdır. Lökosit sayısı ve alt tiplerinin oranları kardiyovasküler hastalıklarda inflamasyonun bir belirteci olarak kabul edilmektedir.

Buna paralel olarak kalp yetmezliğinde, stabil angina pektoriste, akut koroner sendromlarda prognozun bağımsız bir belirteci olduğu ortaya konulmuştur. [10,12] Rölatif lenfopeninin prognostik faktör olarak kullanılmasından sonra koroner arter by-pass grefti ve kronik kalp yetmezliğinde NLR kullanılmaya başlanmıştır [14,15].

NLR'nin prognostik faktör olarak kullanıldığı bir diğer hasta grubu akut iskemik inme nedeni ile izlenen hastalardır. Nötrofil sayısında ve NLR'de artış, özellikle büyük damar hastalığı alt tipi ve inme şiddeti için iyi bir gösterge olarak kabul görmüştür [158]. Yapılan çalışmalarda parankimal lezyonu olan, serebral ven trombozlu hasta grubunda, erken dönem nötrofil değerleri ile NLR, kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek saptanmıştır. Buna göre serebral ven trombozu olan hastalarda başvuru sırasındaki inflamasyonun düzeyi ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki saptanmış ve bu ilişki tedavi ve prognoz açısından yol gösterici olarak değerlendirilmiştir.

Benzer şekilde kronik obstrüktif akciğer hastalığında da NLR'nin atak şiddeti, asidoz durumu, solunum fonksiyonları ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiş, prognostik faktör olarak kullanıma girmiştir [158,159].

Yine literatürde ankilozan spondilit, gastroözefagial reflü, sekonder açık açılı glokomun en sık nedeni olan psödoeksfolyasyon sendromu gibi hastalıklar üzerinde NLR'nin prognostik değeri açısından çalışmalar yapılmış. Ancak bu hastalık gruplarında prognostik açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Yeni araştırmalarda bağışıklık sisteminin önemli üyelerinden olan lenfosit sayısının azlığının kanser sonuçlarını olumsuz etkilediği gösterilmiştir [160]. Araştırmalarda NLR yüksek olan kanser hastalarında tedavi sonuçlarının daha kötü olduğu, yaşam sürelerinin daha kısa olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle lenfositlerin güçlendirilmesi için bazı yaşamsal değişiklikler ve desteklerden yardım alınması konusunda çalışmalar başlatılmıştır. NLR'nin birçok klinik durumda sağkalım tahmininde yararlı olduğunu gösteren kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır.

Bir tümörde T lenfositlerin bulunması lezyona karşı belirgin bir immün yanıtın göstergesidir. Yeni veriler bir kolorektal tümörde düşük lenfosit sayısının kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir. Preoperatif NLR'nin kolorektal kanserde kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde kullanılacak basit bir yöntem

olabileceği öne sürülmüştür [161]. Yine NLR akciğer, over, böbrek, mesane ve hepatoma için karaciğer nakli uygulanmış malignite olgularında araştırılmış ve kansere özgül ve toplam yaşam süresiyle orantılı olduğu saptanmıştır[162,163].

Periferik kanda NLR inflamatuvar ortam ve fizyolojik stres arasındaki ilişki hakkında bilgi veren bir parametre olarak kullanılmaktadır. Biz de bu amaçla lokal ileri ve metastatik pankreas kanseri hastalarında tanıda NLR'nin önemini araştırmayı amaçladık.

#### **2.4.Yeni Bir Biyobelirteç olarak AST/ALT (De Ritis) Oranı**

Ancak günlük pratiğimizde sık kullanılmamaktadır. Alaninaminotransferaz (ALT) ve Aspartataminotransferaz (AST) çeşitli klinik alanlarda çok yaygın kullanılan karaciğer enzimleridir. AST ve ALT karaciğerden kana salınmakla beraber, hem malign olan hem de malign olmayan hücrelerden de salgılanmaktadır ve bundan çıkarımla yapılan çalışmalarda evreden bağımsız olarak bazı kanser türlerinde (üst üriner sistem ürotelyalkarsinomu, gis, akciğer, pankreas, meme, endometrium ve böbrek kanserlerinde) prognotik değer sağladığı kanıtlanmıştır[165]. AST ve ALT kana salgılanan aminotransferazlar; plasmada olduğu gibi interstisyel sıvı içinde de dağılırlar ve buradan diğer serum proteinleri gibi azar azar temizlenirler ve AST, ALT'den daha hızlı temizlenmektedir. Muhtemelen de Retiküloendotelial Sistem (RES) deki hücreler tarafından katabolize edilmektedir. Hepatik sinüsoidal hücreler AST klirensi için major yapılardır. Aminotransferazlar idrarda bulunmaz ve safrada da çok küçük miktarlarda bulunurlar. Bu nedenle de ALT ve AST'nin klirensinde biliyer ve üriner atılımın rolü yok gibi gözükmektedir. AST nin 2 izoenzim formu bulunmaktadır. Bunlar Sitoplazmik AST (cAST) ve mitokondrial AST (mAST) dir. cAST ve mAST izoenzimler olup immünolojik olarak da farklılardır. mAST, insan karaciğerindeki toplam AST aktivitesinin yaklaşık % 80'ine sahip dahayaygınolanizoenzimdir.

Bezan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yükselmiş AST/ALT oranının, lokalize Renal Cell karsinomum (RCC) cerrahisi sonrasında ve genel sağ kalım (GSK) için önemli bir belirteç olduğunu ortaya koymuştur [164]. Plazma AST düzeyi ve AST/ALT oranı önceki çalışmalarda hepatoselüler karsinom için uygun bir



belirteç olarak tanımlanmış ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur [170, 171]. Ek olarak, daha önceki bazı çalışmalarda, bu oranın bazı malignitelerde önemli bir prognostik faktör olabileceği gösterilmiştir [169,172]. De Ritis oranının, diyabet hastalarında kardiyovasküler-ilişkili ölümün [169] ve baş ve boyundaki onkolojik hastalıkların [168], kolanjiokarsinomun [171] ve mide kanseri [172] de dahil olmak üzere birçok karaciğer dışı hastalıkta yararlı bir biyobelirteç olduğu kanıtlanmıştır. Son zamanlarda renal hücreli karsinomda ve üst trakt ürotelyal karsinomda [165,167] yapılan çalışmalar ürolojik malignitelerde AST/ALT oranının prognostik rolünü ortaya koymuştur.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda 2010-2017 yılları arasında hastanemiz İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Katip Çelebi Üniversitesi medikal onkoloji kliniğine başvuran hastalar retrospektif olarak incelendi. Lokal ileri ve metastatik pankreas kanseri tanısıyla takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastaların tanı anındaki nötrofil, lenfosit, AST, ALT değerleri tespit edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, TNM evrelemesi, kemoterapi basamak tedavileri, ölüm tarihleri durumu kaydedildi. Tüm verilerine ulaşılan 191 hasta çalışmaya dahil edildi.

#### 3.1. İstatistiksel Yöntem

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi, 'SPSS 24,0 for Windows' paket programı kullanılarak yapıldı. GSK; tanı anından ölüme kadar geçen süre, PSK; tanı tarihinden hastalık progresyon bulgularının tespit edildiği veya öldüğü tarihe, takibe gelmeyen hastalarda ise son görüldüğü tarihe kadar geçen süre olarak hesaplandı. Sağkalım analizlerinde 'Kaplan-Meier metodu' kullanıldı ve grupların sağkalımı log-rank ile karşılaştırıldı. P değerinin  $<0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların tanı anındaki hemogramları baz alınarak nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı hesaplandı. Roc eğrisine göre cut off değeri belirlendi. Cut off değeri 2,4 olarak saptandı. Tüm hastalar NLR oranı 2,4 e göre yüksek ve düşük olarak iki gruba ayrıldı.

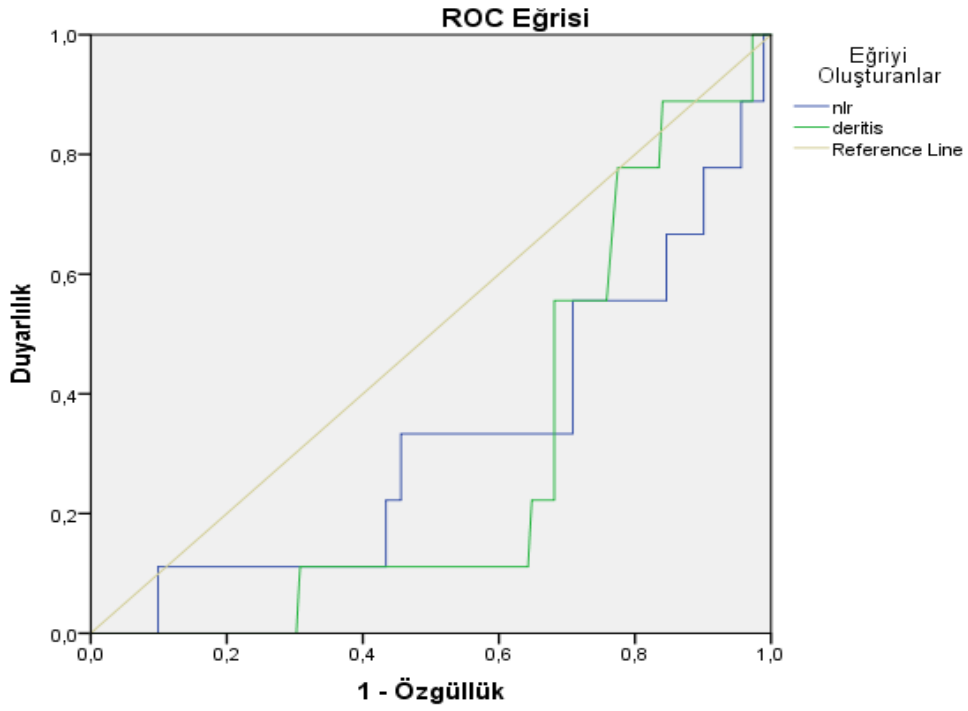
Hastaların tanı anındaki AST değerinin ALT değerine oranı (De Ritis) hesaplandı. Roc eğrisine göre cut-off değeri belirlendi. Cut off değeri 0.75 olarak hesaplandı. Tüm hastalar De Ritis oranı 0.75 e göre yüksek ve düşük olarak iki gruba ayrıldı.

### Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
nlr	,322	,095	,072	,136	,509
deritis	,296	,063	,039	,173	,419

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5



**Resim-1**

NLR BELİRLENEN CUTOFF DEĞERİ : 2.4

DE RİTİS BELİRLENEN CUTOFF DEĞERİ: 0.75

#### 4. SONUÇLAR

Çalışmamızda 2010-2017 yılları arasında hastanemiz İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Katip Çelebi Üniversitesi medikal onkoloji kliniğine başvuran lokal ileri ve metastatik pankreas kanserli toplam 191 hasta incelenmiştir. Toplam 191 hasta; 31-84 yaş arasında olup; ortalama yaş 61,55 olup ortanca yaş 63 idi. Hastaların 78'i (%40,8) kadın, 113'ü (%59,2) erkek idi. Bu hastaların 43'ü (%22,5) tanı anında lokal ileri iken 148'i (%77,5) tanı anında metastatik hasta idi. Hastaların 7'si (%3,1) eksplorasyon, 11'i (%5,8) palyatif cerrahi olmak üzere toplam 17'si (%8,9) cerrahi operasyon geçirdi. 183 hasta (%91,1) inoperabl kabul edilerek cerrahi operasyon geçirmedi. Takibinde hastaların 182 (%95,3)'si eksitus oldu.

Hastaların demografik özellikleri tablo 4'te verilmiştir.

**Tablo 4 :** Hastaların Demografik Özellikleri

<b>Yaş, yıl (Ortalama) :</b> 61,55 ortalama (31-84)		
<b>Özellikler</b>	<b>Hasta sayısı</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	78	40,8
Erkek	113	59,2
<b>Tanı Anında Evre</b>		
Evre 3	43	22,5
Evre 4	148	77,5
<b>KT Alma Durumu</b>		
KT almadı	43	22,5
KT aldı	148	77,5
<b>Cerrahi Olma Durumu</b>		
Cerrahi oldu (total)	17	8,9
-Palyatif cerrahi	11	5,8
-Eksplorasyon	6	3,1
Cerrahi olmadı	174	91,1
<b>Eksitus</b>		
Yaşıyor	9	4,7
Vefat	182	95,3

191 hastanın 43'üne (%22,5) kemoterapi rejimi uygulanmaz iken, 148 tanesi birinci basamak kemoterapi aldı. Bu 148 hastanın 46'sı (%31,1) birinci basamak tedavi rejimi olarak sisplatin + gemsitabin kombinasyonu, 76'sı (%51,4) tek ajan gemsitabin, 9'u (%6,1) 5-fu + oksaliplatin + irinotekan kombinasyonu, 8'i (%5,4) karboplatin + gemsitabin, 3'ü (%2) gemsitabin + kapesitabin kombinasyonu, 3'ü (%2) 5-fu+oksaliplatin / kapesitabin + oksaliplatin kombinasyonu, 1'i (%0,7) tek ajan 5-fu, 1'i (%0,7) 5-fu + gemsitabin, 1'i (%0,7) tek ajan irinotekan aldı. Birinci basamak kemoterapi alan 148 hastanın 57'si (%38,5) ikinci basamak kemoterapi alırken, 91'i (%61,5) kemoterapiye devam edemedi.

İkinci basamak kemoterapi alan 57 hastanın 24'üne (%42,1) kemoterapötik ajan olarak kapesitabin + oksaliplatin kombinasyonu, 6'sına (%10,5) tek ajan kapesitabin, 4'üne (%7) tek ajan gemsitabin uygulandı.

İkinci basamak kemoterapi alan 57 hastanın sadece 17'si (%29,8) üçüncü basamak kemoterapi rejimi alabilirken, 40 (%70,2) hastada kemoterapiye devam edilemedi. NLR oranı 2,4'ün altında olan hastaların genel sağkalımı median 10 ay  $\pm$  0,8 iken 2,4 ün üstünde olanlarda genel sağkalım median 4 ay  $\pm$  0,49 olarak saptanmıştır ( $p<0,0001$ ) (Resim-2)

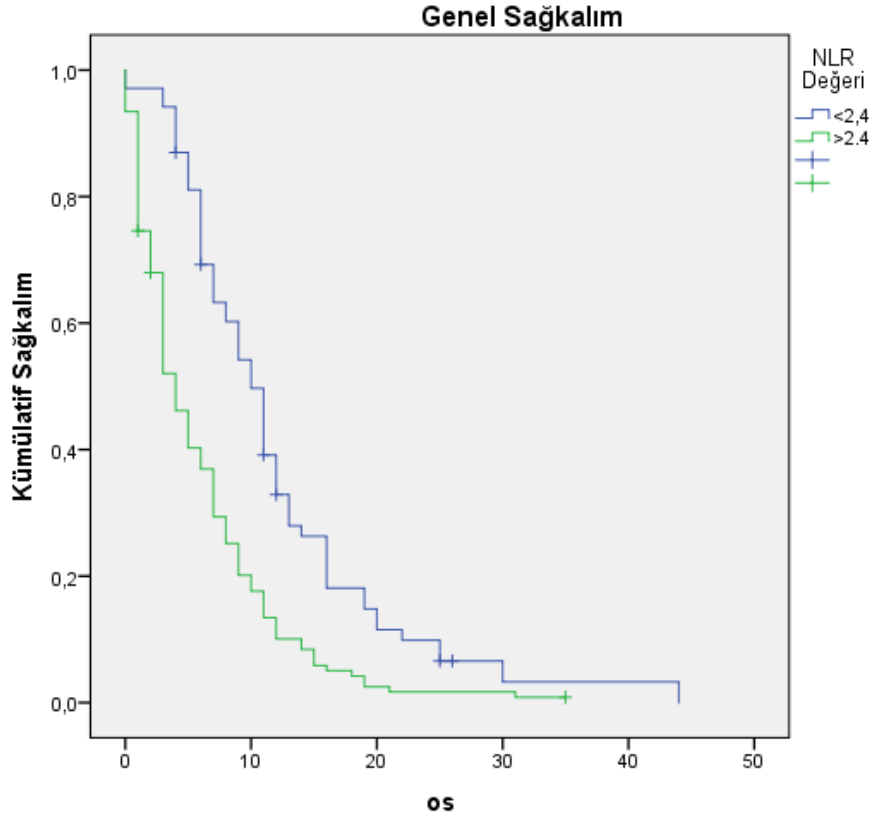
De Ritis oranı 0,75 altında olan hastaların genel sağkalımı median 8 ay ( $\pm$  1,2), de Ritis oranı 0,75 üzerindeki hastalarda genel sağkalım median 6 ay  $\pm$  0,74 olarak saptanmıştır ( $p=0,024$ ) (Resim-3).

NLR oranı 2,4 ün altında olan hastaların progresyonsuz sağkalımı median 5 ay  $\pm$  0,76 iken 2,4 ün üstünde olanlarda progresyonsuz sağkalım median 3 ay  $\pm$  0,37 olarak saptanmıştır ( $p=0,017$ ) (Resim-4).

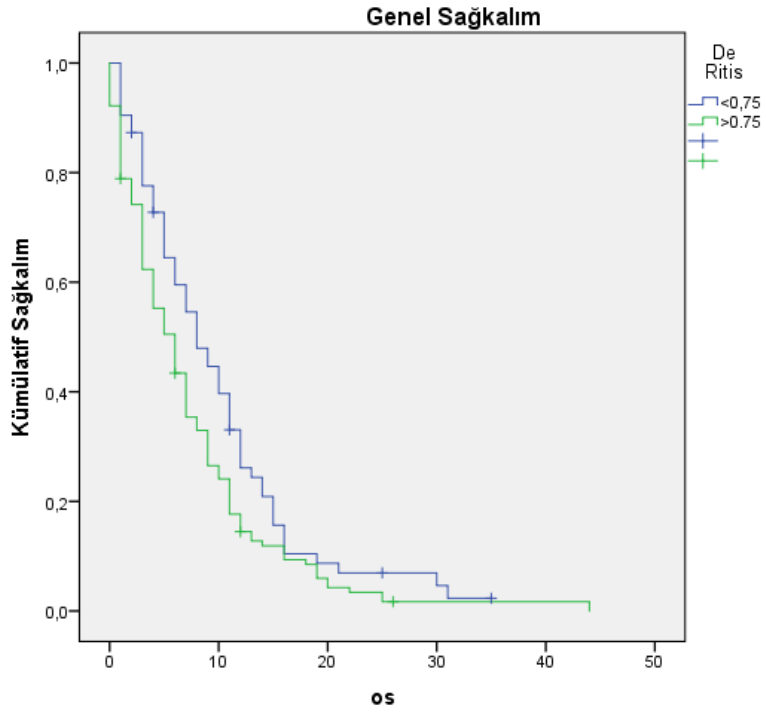
De Ritis oranı 0,75'in altında olan hastaların progresyonsuz sağkalımı median 6 ay  $\pm$  0,87 iken 0,75'in üstünde olanlarda progresyonsuz sağkalım median 4 ay  $\pm$  0,3 olarak saptanmıştır ( $p=0,14$ ) (Resim-5). De Ritis oranı düşük olan hastalarda median sağkalım daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

**Tablo 5:** NLR ve De Ritis değerlerine göre sağkalım oranları

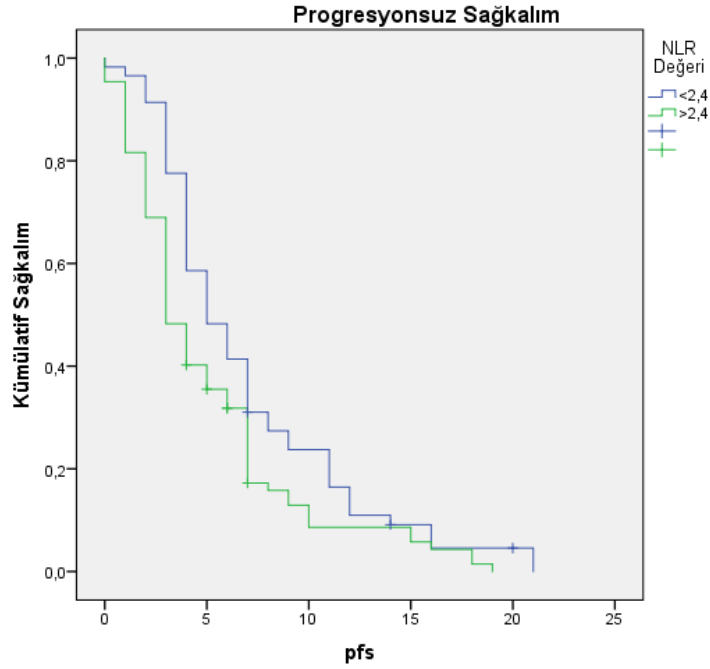
<b>Nötrofil lenfosit oranı</b>	<b>Genel Sağkalım (GSK)</b>	<b>P</b>	<b>Progresyonsuz Sağkalım (PSK)</b>	<b>P</b>
NLR<2,4	Median 10 ay ± 0,8	p<0,0001	Median 5 ay ± 0,76	P=0,017
NLR>2,4	Median 4 ay ± 0,49	p<0,0001	Median 3 ay ± 0,37	P=0,017
<b>De Ritis (AST / ALT oranı)</b>	<b>GSK</b>	<b>P</b>	<b>PSK</b>	<b>P</b>
De Ritis <0,75	Median 8 ay ± 1,2	P=0,024	Median 6 ay ± 0,87	P=0,14
De Ritis >0,75	Median 6 ay ± 0,74	P=0,024	Median 4 ay ± 0,3	P=0,14



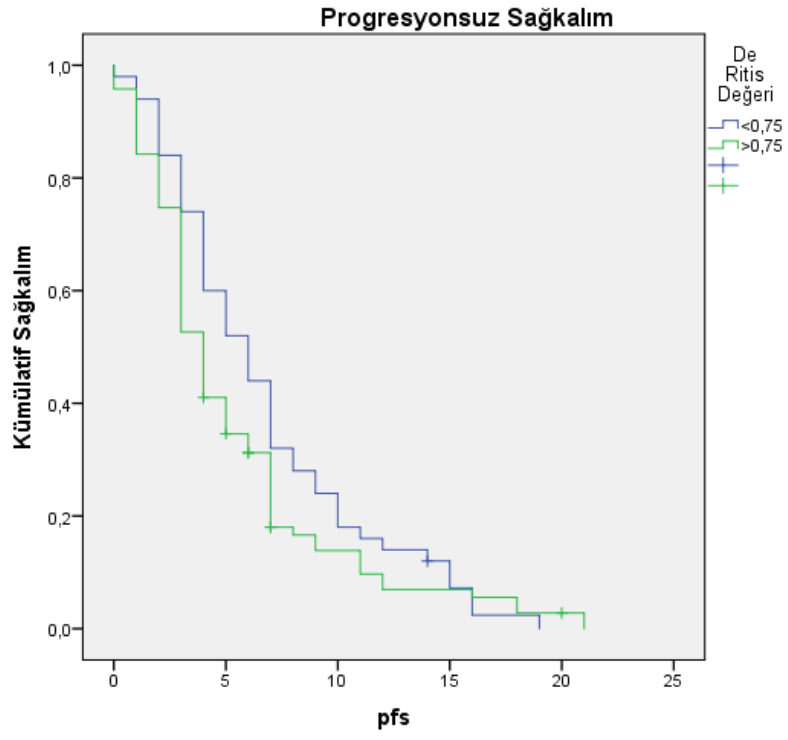
**Resim-2:** NLR Değerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi



**Resim-3:** De Ritis Değerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi



**Resim-4:** NLR Değerinin Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi



**Resim-5:** De Ritis Değerinin Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi



## 5. TARTIŞMA

Ucuz, tekrarlanabilir ve yaygın olarak kullanılabilir kan testi olan NLR; kolorektal kanser (Halazun ve ark. 2008, Kishi ve ark. 2009), küçük hücreli dışı akciğer kanseri (Sarraf ve ark. 2009), over kanseri (Cho ve ark. 2009), intrahepatik kolanjiokarsinom (Gomez ve ark. 2008b) ve hepatosellüler karsinom (Gomez ve ark. 2008a) da dahil olmak üzere bir dizi malignite için önemli bir prognostik belirteç olarak bulunmuştur. Yüksek NLR değerleri ile pankreas kanserli hastalardaki olumsuz sonuçlar arasındaki ilişki henüz tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen, birkaç küçük çalışma potansiyel olarak ilişkilerini göstermişlerdir. Engelken ve ark. (2003), lökositozu ( $WBC > 11 \times 10^9 l^{-1}$ ), palyatif tedavi edilen anrezektabl pankreas kanseri hastaları için kısa sağkalımın bağımsız bir belirteci olarak bulmuşlardır. Fogar ve diğ. (2006), pankreas kanseri hastalarında kandaki toplam lenfosit sayımlarının benign pankreatik hastalığı olanlara göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca lenfositler ileri evre (IIB – IV) hastalarda erken evre (0 – IIA) ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur. Dahası, dolaşımdaki lenfositlerin sayısı, tümör evresinden bağımsız olarak pankreas kanseri hastalarının sağkalımını negatif olarak öngörebilmektedir. Ong ve ark. (2008), potansiyel olarak rezeke edilebilen pankreatik adenokarsinomlu hastalarda yüksek NLR seviyesinin prediktif bir markır olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmaların sonuçları bizim çalışmamız ile tutarlıdır.

Elde ettiğimiz sonuçlar  $NLR > 2.4$ 'ün daha kısa bir genel sağkalımı öngördüğünü göstermektedir ve bu da NLR'nin kötü prognozlu hastaları tanımlamak için potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. NLR ve daha kötü prognoz arasındaki ilişki hala belirsizdir ve araştırılmaktadır. Enflamasyonun kanser gelişmesine ve ilerlemesine katkıda bulunduğu ve yüksek nötrofil sayısının sistemik inflamasyonun bir göstergesi olduğu iyi bilinmektedir. Özellikle, interlökin-2 (IL-2), interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10), tümör nekrozis faktör  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve proanjyogenik faktörler dahil olmak üzere inflamatuvar sitokinleri salgılayan nötrofiller ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), kanser progresyonu için uygun bir tümör mikro-ortamı sağlar. Ayrıca, artmış IL-10 ve TNF-alfa seviyeleri, doğal ve adaptif immün yanıtın önemli bir bileşeni olan lenfosit sayısında azalmaya

ve kanser hücrelerine karşı immün sürveyans sürecinde önemli bir rol oynamasına neden olur.

Şimdiye kadar, yüksek NLR ve kötü prognoz arasındaki ilişki tam olarak anlaşılmış olmamakla birlikte, çoğu çalışma (bu çalışma dahil) göstermektedir ki; hem nötrofil-bağımlı inflamatuvar reaksiyon hem de lenfosit aracılı immün yanıt, kötü prognozla ilişkilidir. Yüksek nötrofil sayıları, tümör büyümesi için yeterli bir ortam sağlayarak neoplazmın gelişimine ve ilerlemesine yardımcı olabilir.

Bu çalışmada lokal ileri ve metastatik pankreas kanseri hastalarında tedavi öncesi NLR'nin prognostik önemi değerlendirildi. Sonuçlar lokal ileri ve metastatik pankreas kanserli hastalarda yüksek NLR oranının kötü genel sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Tedavi öncesi yüksek NLR'si olan hastalar, normal bir NLR'ye sahip olanlardan anlamlı derecede daha kötü bir sağkalım süresine sahiptir.

Bu çalışmanın güçlü yanı tüm hastaların lokal ileri ve metastatik hastalık göstermiş olan homojen bir gruptan seçilmiş olmasıdır. Birinci basamak tedavi olarak aynı kemoterapi rejimini almamaları zayıf yanı olarak belirtilebilir. Çalışmamız retrospektif yapılmış olmakla birlikte tıbbi onkolojik izlem kayıtlarımız ayrıntılı tutulmaktadır.

Bu çalışmada diğer bazı klinikopatolojik faktörler de analiz edilmiştir. Sonuçlar, tedavi öncesi serum AST/ALT (de Ritis) düzeyinin, lokal ileri ve metastatik pankreas kanserli hastalar için başka bir bağımsız prognostik belirteç olduğunu göstermiştir.

Plazma AST düzeyi ve AST / ALT oranı önceki çalışmalarda hepatoselüler karsinom için uygun bir belirteç olarak tanımlanmış ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur [170, 171]. Ek olarak, daha önceki bazı çalışmalarda, bu oranın bazı malignitelerde önemli bir prognostik faktör olabileceği gösterilmiştir [169,172]. De Ritis oranının, diyabet hastalarında kardiyovasküler-ilişkili ölümün [169] ve baş ve boyundaki onkolojik hastalıkların [168], kolanjiokarsinomun [171] ve mide kanseri [172] de dahil olmak üzere birçok karaciğer dışı hastalıkta prognostik rolü olan bir biyobelirteç olduğu kanıtlanmıştır. Son zamanlarda renal hücreli karsinomda ve üst trakt ürotelyal karsinomda [165,167] yapılan çalışmalar ürolojik malignitelerde AST/ALT oranının prognostik rolünü ortaya koymuştur. Hepatik işlev her şeyin

sebebi olmayabilir ve bu ilişkilerin altında yattığı varsayılan mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır. AST, farklı doku tiplerinde yaygın olarak eksprese edilirken, ALT daha karaciğere özgü kabul edildiği için bu oranın malignitelerdeki prognostik öneminin henüz yeterince aydınlatılmamış olması olasıdır [173].

Glikoz metabolizması, önceki yayınlarda da ortaya atılan hipotezlerden biridir. Aerobik glikoliz genellikle aktif olarak proliferen olan kanser hücrelerinde ortaya çıkar ve burada AST ALT'dan daha aktiftir [174,175]. AST, malat-aspartat mekik yolu ile mitokondri içine sitoplazmada oluşturulan nikotinamid adenin dinükleotid hidrojeni (NADH) aracılığıyla aerobik glikolizde önemli bir rol oynar [173, 176]. Bu spekülasyon ayrıca mesane kanseri hücreleri ve meme kanseri hücreleri ile ilgili araştırmalarda da kanıtlanmıştır [177, 178]. ALT hücrelerinin esas olarak sitoplazmada mevcut olduğu, AST'nin hem sitoplazmada hem de mitokondride bulunabileceği dikkate değerdir [173, 179, 180]. Artmış De Ritis oranı, bir oranda artmış oksidatif stres oluşturabilen mitokondriyal seviyedeki disfonksiyonu gösterebilir [173, 181].

Bizim çalışmamızda lokal ileri ve metastatik pankreas kanserli hastalarda artmış de Ritis oranı ile kötü genel sağkalım arasında bir ilişki bulunmuştur. De Ritis oranı, günlük klinik çalışmalarda düşük sağkalım riski taşıyan hastaları tespit etmek için geniş çapta uygulanabilir ve ucuz bir belirteç olarak kabul edilebilir.

Özet olarak, ilerlemiş pankreas kanserli hastalarda, yüksek NLR ( $> 2.4$ ) ve artmış de Ritis oranı ( $>0.75$ ) daha kısa yaşam süresinin faydalı bir belirteci olarak kullanılabilir. Tanı anındaki NLR ve de Ritis ölçümü, bu nedenle kötü prognozlu hastaları tanımlamak için basit bir yöntem olabilir.

## 6. ÖZET

**Kaya, E. (2018). Lokal ileri ve metastatik pankreas kanserinde nötrofil/lenfosit oranı ve AST/ALT oranının prognostik önemi. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği. Uzmanlık Tezi. İzmir**

**Amaç:** Pankreas kanseri, hem dünyada hem Türkiye’de mortalite insidans oranı en yüksek malignitedir. Çalışmamızda lokal ileri ve metastatik pankreas kanserli hastalarda NLR ve De Ritis (AST/ALT oranı) değerlerinin prognostik önemini araştırmayı hedefledik.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda 2010-2017 yılları arasında hastanemiz İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Katip Çelebi Üniversitesi medikal onkoloji kliniğine başvuran hastalar retrospektif olarak incelendi. Lokal ileri ve metastatik pankreas kanseri tanısıyla takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastaların tanı anındaki nötrofil, lenfosit, AST, ALT değerleri tespit edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, TNM evrelemesi, kemoterapi basamak tedavileri, ölüm tarihleri durumu kaydedildi. Tüm verilerine ulaşılan 191 hasta çalışmaya dahil edildi. Sağkalım analizlerinde ‘Kaplan-Meier metodu’ kullanıldı ve grupların sağkalımı log-rank ile karşılaştırıldı. P değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hastaların tanı anındaki hemogramları baz alınarak nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı hesaplandı. Roc eğrisine göre cut off değeri belirlendi. Cut off değeri 2,4 olarak saptandı. Tüm hastalar NLR oranı 2,4 e göre yüksek ve düşük olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların tanı anındaki AST değerinin ALT değerine oranı (De Ritis) hesaplandı. Roc eğrisine göre cut-off değeri belirlendi. Cut off değeri 0.75 olarak hesaplandı. Tüm hastalar De Ritis oranı 0.75 e göre yüksek ve düşük olarak iki gruba ayrıldı.

**Bulgular:** Demografik özelliklere bakıldığında toplam 191 hasta; 31-84 yaş arasında olup; ortalama yaş 61,55 olup ortanca yaş 63 idi. Hastaların 78’i (%40,8) kadın, 113’ü (%59,2) erkek idi. Bu hastaların 43’ü (%22,5) tanı anında lokal ileri iken 148’i (%77,5) tanı anında metastatik hasta idi. Hastaların 7’si (%3,1)

eksplorasyon, 11'i (%5,8) palyatif cerrahi olmak üzere toplam 17'si (%8,9) cerrahi operasyon geçirdi . 183 hasta (%91,1) inoperabl kabul edilerek cerrahi operasyon geçirmedir. Takibinde hastaların 182 (%95,3)'si eksitus oldu. 191 hastanın 43'üne (%22,5) kemoterapi rejimi uygulanmaz iken, 148 tanesi birinci basamak kemoterapi aldı. Birinci basamak kemoterapi alan 148 hastanın 57'si (%38,5) ikinci basamak kemoterapi alırken, 91'i (%61,5) kemoterapiye devam edemedi. İkinci basamak kemoterapi alan 57 hastanın sadece 17'si (%29,8) üçüncü basamak kemoterapi rejimi alabilirken, 40 (%70,2) hastada kemoterapiye devam edilemedi.

Tanı anındaki nötrofil/lenfosit oranı (NLR) 2,4 ün altında olan hastaların genel sağkalımı median 10 ay  $\pm$  0,8 iken 2,4 ün üstünde olanlarda genel sağkalım median 4 ay  $\pm$  0,49 olarak saptanmıştır ( $p < 0,0001$ ). De Ritis oranı 0,75 altında olan hastaların genel sağkalımı median 8 ay ( $\pm$  1,2), de Ritis oranı 0,75 üzerinde hastalarda genel sağkalım median değeri 6 ay  $\pm$  0,74 olarak saptanmıştır ( $p = 0,024$ ). NLR oranı 2,4 ün altında olan hastaların progresyonsuz sağkalımı median 5 ay  $\pm$  0,76 iken 2,4 ün üstünde olanlarda progresyonsuz sağkalım median 3 ay  $\pm$  0,37 olarak saptanmıştır ( $p = 0,017$ ). De Ritis oranı 0,75'in altında olan hastaların progresyonsuz sağkalımı median 6 ay  $\pm$  0,87 iken 0,75'in üstünde olanlarda progresyonsuz sağkalım median 4 ay  $\pm$  0,3 olarak saptanmıştır ( $p = 0,14$ ).

**Sonuç:** Tümöre karşı gelişen immün yanıtın dolaylı bir göstergesi olarak değerlendirebileceğimiz NLR ve birçok kanserde kısa sağkalım ile ilişkisi bulunan De Ritis değerinin ileri evre ve metastatik pankreas kanserinde hem GSK hem de PSK ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak NLR ve De Ritis değeri lokal ileri ve metastatik pankreas kanserli hastalarda prognostik açıdan yol gösterici olarak kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Pankreas kanseri, Nötrofil/Lenfosit oranı, AST/ALT oranı (De Ritis).

## 7.ABSTRACT

**Kaya, E. (2018). Prognostic significance of neutrophil / lymphocyte ratio and AST / ALT ratio in locally advanced and metastatic pancreatic cancer. İzmir Katip Çelebi University, Atatürk Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine. Expertise thesis. İzmir**

**Purpose:** Pancreatic cancer has the highest mortality rates among other malignancies both in Turkey and in the world. In this study, we aimed to investigate the prognostic significance of NLR and De Ritis (AST / ALT ratio) values in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer.

**Material and methods:** In our study, the patients who applied to the medical oncology clinic of Katip Çelebi University between the years of 2010-2017 were examined retrospectively. The patients who were followed with the diagnosis of locally advanced and metastatic pancreatic cancer were evaluated retrospectively. Neutrophil, lymphocyte, AST, ALT values were determined at the time of diagnosis. Age, gender, TNM staging, chemotherapy step, and date of death were recorded. 191 patients were included in the study. 'Kaplan-Meier method ' was used in survival analysis used and the survival of the groups was compared with the log-rank. P value <0.05 was considered statistically significant. The ratio of neutrophil count to lymphocyte count was calculated based on the hemogram of the patients at the time of diagnosis. Cut off value was determined according to Roc curve. The cut off value was 2.4. All patients were divided into two groups as high and low according to NLR ratio 2.4. The ratio of AST to ALT was calculated (De Ritis) at the time of diagnosis. The cut-off value was determined according to the Roc curve. Cut off value was calculated as 0.75. All patients were divided into two groups according to the De Ritis ratio of 0.75.

**Findings:** In terms of demographic characteristics of totally 191 patients; they were between the ages of 31-84. The mean age was 61.55 years and the median

age was 63 years. 78 (40.8%) of the patients, were female and 113 (59.2%) were male. 43 of these patients (22.5%) were locally advanced at diagnosis and 148 (77.5%) were metastatic at the time of diagnosis. Seven patients (3.1%) had exploration, 11 (5.8%) had palliative surgery and 17 (8.9%) had surgical operation. 183 patients (91.1%) were considered inoperable and had no surgical operation. 182 (95.3%) of the patients died in the follow-up. 43 (22.5%) of the 191 patients, did not undergo chemotherapy regimen, 148 of them received first-line chemotherapy. 57 (38.5%) of 148 patients received first-line chemotherapy, were received second-line chemotherapy and 91 (61.5%) were unable to continue chemotherapy. only 17 (29.8%) of the 57 patients received second-line chemotherapy were received third-line chemotherapy regimen, and 40 (70.2%) patients were unable to continue chemotherapy.

The overall survival in patients with  $NLR < 2,4$  at the time of diagnosis was 10 months  $\pm 0.8$  as median survival, while it was 4 months  $\pm 0.49$  as median survival in patients with  $NLR > 2,4$  ( $p < 0,0001$ ). The overall survival of the patients with a De Ritis  $< 0,75$  was found to have an 8 month  $\pm 1.2$  median; whereas the survival of those with De Ritis  $> 0,75$  had a median survival of 6 months  $\pm 0.74$  ( $p = 0.024$ ). Overall survival rates were better in patients with low NLR and De Ritis ( $NLR < 2,4$  De Ritis  $< 0,75$ ) at the time of diagnosis compared to patients with high rates ( $NLR > 2,4$  De Ritis  $> 0,75$ ). The progression-free survival in patients with  $NLR < 2,4$  at the time of diagnosis was 5 months  $\pm 0.76$  as median survival, while it was 3 months  $\pm 0.37$  as median survival in patients with  $NLR > 2,4$  ( $p = 0,017$ ). The progression-free survival of the patients with a De Ritis  $< 0,75$  was found to have an 6 month  $\pm 0,87$  median; whereas the survival of those with De Ritis  $> 0,75$  had a median survival of 4 months  $\pm 0.3$  ( $p = 0.14$ ).

**Results:** The NLR, an indirect indicator of the immune response to the tumor; and De Ritis, associated with low survival rates in many cancers, have been found to be as associated with survival advantage in both overall survival and progression free survival in advanced stage and metastatic pancreatic cancer. In conclusion, NLR and

De Ritis value can be used as a prognostic guidance in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer.

**Key words:** Pancreatic cancer, Neutrophil / Lymphocyte ratio, AST / ALT ratio (De Ritis).





## 8. KAYNAKLAR

1. Hezel, A. F., Kimmelman, A. C., Stanger, B. Z., Bardeesy, N. & DePinho, R. A. Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes & development* **20**, 1218-1249 (2006).
2. Warshaw, A. L. & Castillo, C. F.-d. Pancreatic carcinoma. *New England Journal of Medicine* **326**, 455-465 (1992).
3. Ferlay, J. *et al.* GLOBOCAN 2008, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10. *Lyon, France: International Agency for Research on Cancer* **2010**, 29 (2010).
4. Ryu JK, Hong SM, Karikari CA et al. Aberrant MicroRNA-155 expression is an early event in the multistep progression of pancreatic adenocarcinoma. *Pancreatology*. 2010;10(1):66-73.
5. Benson AB 3rd. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: one small step forward. *JAMA*. 2007; 297(3):311- 3.
6. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:857-63.
7. Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, et al. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 1994;41:471-76.
8. O'Mahony JB, Palder SB, Wood JJ, et al. Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *J Trauma* 1984;24:869- 75.
9. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts . Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14.
10. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil- lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2008; 395(1-2): 27–31.
11. Ommen SR, Hodge DO, Rodeheffer RJ, et al. Predictive power of the relative lymphocyte concentration in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1998;97:19-22.

12. Acanfora D, Gheorghide M, et al. Relative lymphocyte count: a prognostic indicator of mortality in elderly patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2001;142:167-73.
13. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ: Neutrophil- lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg On- col* 2005, 91:181-4
14. Tsujimura A, Kawamura N, Ichimura T, et al. Telomerase activity in needle biopsied uterine myoma-like tumors: differential diagnosis between uterine sarcomas and leiomyomas. *Int J Oncol* 2002;20:361-5.
15. Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, et al. Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer. *Breast J* 2004;10:195-9.
16. de Ritis, F., Giusti, G. & Coltorti, M. Serum phosphoglucomutase activity in human virus hepatitis. *Experientia*13, 81–82 (1957).
17. Guicciardi, M. E., Malhi, H., Mott, J. L. & Gores, G. J. Apoptosis and Necrosis in the Liver. *Compr. Physiol.*3, 10.1002/cphy.c120020 (2013).
18. Botros, M. & Sikaris, K. A. The de Ritis ratio: the test of time. *Clin. Biochem. Rev.*34,117 30 (2013).
19. Wang, H. *et al.* The significance of De Ritis (aspartate transaminase/alanine transaminase) ratio in predicting pathological outcomes and prognosis in localized prostate cancer patients. *Int. Urol. Nephrol.*49, 1391–1398 (2017).
20. Lee, H. *et al.* De Ritis Ratio (AST/ALT) as a Significant Prognostic Factor in Patients With Upper Tract Urothelial Cancer Treated With Surgery. *Clin. Genitourin. Cancer*15, e379–e385 (2018).
21. Nishikawa, M., Miyake, H. & Fujisawa, M. De Ritis (aspartate transaminase/alanine transaminase) ratio as a significant predictor of recurrence-free survival in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma following nephroureterectomy. in *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*34, 417-e9 (Elsevier, 2016).
22. Heyer, H., Grunwald, S., Koehler, G. & Ohlinger, R. Significance of laboratory studies for ruling out metastases in primary endometrial carcinoma. *Anticancer Res.*27, 1673–1677 (2007).
23. O'Reilly, S. M., Richards, M. A. & Rubens, R. D. Liver metastases from breast

- cancer: the relationship between clinical, biochemical and pathological features and survival. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.***26**, 574–577 (1990).
24. Stocken, D. D. *et al.* Modelling prognostic factors in advanced pancreatic cancer. *Br. J. Cancer***99**, 883 (2008).
  25. Lindmark, G., Gerdin, B., Pählman, L., Bergström, R. & Glimelius, B. Prognostic predictors in colorectal cancer. *Dis. colon rectum***37**, 1219–1227 (1994).
  26. Takenaka, Y. *et al.* Transaminase activity predicts survival in patients with head and neck cancer. *PLoS One***11**, e0164057 (2016).
  27. Bezan, A. *et al.* The preoperative AST/ALT (De Ritis) ratio represents a poor prognostic factor in a cohort of patients with nonmetastatic renal cell carcinoma. *J. Urol.***194**, 30–35 (2015).
  28. Tan, X. *et al.* Prognostic factors of distal cholangiocarcinoma after curative surgery: a series of 84 cases. *Hepatogastroenterology***60**, 1892–1895 (2013).
  29. Jemal, A. *et al.* Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians* **61**, 69-90 (2011).
  30. Greaves, M. & Maley, C. C. Clonal evolution in cancer. *Nature* **481**, 306-313, doi:<http://www.nature.com/nature/journal/v481/n7381/abs/nature10762.html#supplementary-information> (2012).
  31. Harris, T. J. R. & McCormick, F. The molecular pathology of cancer. *Nature reviews Clinical oncology* **7**, 251-265 (2010).
  32. Hudson, T. J. *et al.* International network of cancer genome projects. *Nature* **464**, 993-998 (2010).
  33. Stratton, M. R., Campbell, P. J. & Futreal, P. A. The cancer genome. *Nature* **458**, 719-724 (2009).
  34. Cairns, R. A., Harris, I. S. & Mak, T. W. Regulation of cancer cell metabolism. *Nature Reviews Cancer* **11**, 85-95, doi:10.1038/nrc2981 (2011).
  35. Ghaneh, P., Kawesha, A., Howes, N., Jones, L. & Neoptolemos, J. P. Adjuvant therapy for pancreatic cancer. *World journal of surgery* **23**, 937-945 (1999).

36. Ferlay, J. *et al.* GLOBOCAN 2012 v1. 0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. *Last accessed April (2014).*
37. Siegel, R., Ma, J., Zou, Z. & Jemal, A. Cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians* **64**, 9-29 (2014).
38. Klein, A. P. *et al.* Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer research* **64**, 2634-2638 (2004).
39. Raimondi, S., Maisonneuve, P. & Lowenfels, A. B. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* **6**, 699-708 (2009).
40. Ojajärvi, I. A. *et al.* Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Occupational and environmental medicine* **57**, 316-324 (2000).
41. Omary, M. B., Lugea, A., Lowe, A. W. & Pandol, S. J. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases. *Journal of Clinical Investigation* **117**, 50-59 (2007).
42. John, T. G., Greig, J. D., Carter, D. C. & Garden, O. J. Carcinoma of the Pancreatic Head and Periapillary Region Tumor Staging with Laparoscopy and Laparoscopic Ultrasonography. *Annals of surgery* **221**, 156-164 (1995). 131
43. Porta M, Fabregat X, Malats N, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol* 2005; 7:189.
44. Modolell I, Guarner L, Malagelada JR. Vagaries of clinical presentation of pancreatic and biliary tract cancer. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 4:82.
45. Kalser MH, Barkin J, MacIntyre JM. Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical presentation. *Cancer* 1985; 56:397.
46. Bakkevold KE, Arnesjø B, Kambestad B. Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater: presenting symptoms, signs, and diagnosis related to stage and tumour site. A prospective multicentre trial in 472 patients. *Norwegian Pancreatic Cancer Trial. Scand J Gastroenterol* 1992; 27:317.

47. Furukawa H, Okada S, Saisho H, et al. Clinicopathologic features of small pancreatic adenocarcinoma. A collective study. *Cancer* 1996; 78:986.
48. Tsuchiya R, Noda T, Harada N, et al. Collective review of small carcinomas of the pancreas. *Ann Surg* 1986; 203:77.
49. Mujica VR, Barkin JS, Go VL. Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. Study Group Participants. *Pancreas* 2000; 21:329.
50. Manabe T, Miyashita T, Ohshio G, et al. Small carcinoma of the pancreas. Clinical and pathologic evaluation of 17 patients. *Cancer* 1988; 62:135.
51. Holly EA, Chaliha I, Bracci PM, Gautam M. Signs and symptoms of pancreatic cancer: a population-based case-control study in the San Francisco Bay area. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:510.
52. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129:504.
53. Aggarwal G, Kamada P, Chari ST. Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. *Pancreas* 2013; 42:198.
54. Khorana AA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease. *Lancet Oncol* 2004; 5:655.
55. Chen L, Li Y, Gebre W, Lin JH. Myocardial and cerebral infarction due to nonbacterial thrombotic endocarditis as an initial presentation of pancreatic adenocarcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128:1307.
56. Ostlere LS, Branfoot AC, Staughton RC. Cicatricial pemphigoid and carcinoma of the pancreas. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17:67.
57. Galvañ VG. Sister Mary Joseph's nodule. *Ann Intern Med* 1998; 128:410.
58. Kumar, V., Abbas, A. K. & Aster, J. C. *Robbins basic pathology*. (Elsevier Health Sciences, 2012).
59. Rozenblum, E. *et al.* Tumor-suppressive pathways in pancreatic carcinoma. *Cancer research* **57**, 1731-1734 (1997).
60. van Heek, N. T. *et al.* Telomere shortening is nearly universal in pancreatic intraepithelial neoplasia. *The American journal of pathology* **161**, 1541-1547 (2002).

61. Vincent, A., Herman, J., Schulick, R., Hruban, R. H. & Goggins, M. Pancreatic cancer. *The Lancet* **378**, 607-620 (2011).
62. Bardeesy, N. & DePinho, R. A. Pancreatic cancer biology and genetics. *Nature Reviews Cancer* **2**, 897-909 (2002).
63. Maginn, E. N., de Sousa, C. H., Wasan, H. S. & Stronach, E. A. Opportunities for translation: Targeting DNA repair pathways in pancreatic cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer* **1846**, 45-54 (2014).
64. Mathews, L. A. *et al.* Increased expression of DNA repair genes in invasive human pancreatic cancer cells. *Pancreas* **40**, 730 (2011).
65. Brambs HJ, Claussen CD. Pancreatic and ampullary carcinoma. Ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging and angiography. *Endoscopy* 1993; 25:58.
66. Tanaka S, Kitamra T, Yamamoto K, et al. Evaluation of routine sonography for early detection of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1996; 26:422.
67. Pasanen PA, Eskelinen M, Partanen K, et al. A prospective study of the value of imaging, serum markers and their combination in the diagnosis of pancreatic carcinoma in symptomatic patients. *Anticancer Res* 1992; 12:2309.
68. Pasanen PA, Partanen KP, Pikkarainen PH, et al. A comparison of ultrasound, computed tomography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the differential diagnosis of benign and malignant jaundice and cholestasis. *Eur J Surg* 1993; 159:23.
69. Hessel SJ, Siegelman SS, McNeil BJ, et al. A prospective evaluation of computed tomography and ultrasound of the pancreas. *Radiology* 1982; 143:129.
70. Bluemke DA, Cameron JL, Hruban RH, et al. Potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: spiral CT assessment with surgical and pathologic correlation. *Radiology* 1995; 197:381.
71. Brand R. The diagnosis of pancreatic cancer. *Cancer J* 2001; 7:287.
72. Wang W, Shpaner A, Krishna SG, et al. Use of EUS-FNA in diagnosing pancreatic neoplasm without a definitive mass on CT. *Gastrointest Endosc* 2013; 78:73.
73. Karlson BM, Ekblom A, Lindgren PG, et al. Abdominal US for diagnosis of pancreatic tumor: prospective cohort analysis. *Radiology* 1999; 213:107.

74. Maringhini A, Ciambra M, Raimondo M, et al. Clinical presentation and ultrasonography in the diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas* 1993; 8:146.
75. Freeny PC, Marks WM, Ryan JA, Traverso LW. Pancreatic ductal adenocarcinoma: diagnosis and staging with dynamic CT. *Radiology* 1988; 166:125.
76. Valls C, Andía E, Sanchez A, et al. Dual-phase helical CT of pancreatic adenocarcinoma: assessment of resectability before surgery. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178:821.
77. Bronstein YL, Loyer EM, Kaur H, et al. Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182:619.
78. Yoon SH, Lee JM, Cho JY, et al. Small ( $\leq 20$  mm) pancreatic adenocarcinomas: analysis of enhancement patterns and secondary signs with multiphasic multidetector CT. *Radiology* 2011; 259:442.
79. Nino-Murcia M, Jeffrey RB Jr, Beaulieu CF, et al. Multidetector CT of the pancreas and bile duct system: value of curved planar reformations. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176:689.
80. Fulcher AS, Turner MA. MR pancreatography: a useful tool for evaluating pancreatic disorders. *Radiographics* 1999; 19:5.
81. Kim JH, Kim MJ, Chung JJ, et al. Differential diagnosis of periampullary carcinomas at MR imaging. *Radiographics* 2002; 22:1335.
82. Chen CT, Chiang CL, Huang HH. IgG4-related double duct sign mimicking pancreatic head cancer. *QJM* 2016; 109:207.
83. Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of pancreatic carcinoma. Imaging techniques and tumor markers. *Pancreas* 1992; 7:66.
84. Varghese JC, Farrell MA, Courtney G, et al. Role of MR cholangiopancreatography in patients with failed or inadequate ERCP. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173:1527.
85. Adamek HE, Albert J, Breer H, et al. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet* 2000; 356:190.

86. Lopez Hänninen E, Amthauer H, Hosten N, et al. Prospective evaluation of pancreatic tumors: accuracy of MR imaging with MR cholangiopancreatography and MR angiography. *Radiology* 2002; 224:34.
87. Pleskow DK, Berger HJ, Gyves J, et al. Evaluation of a serologic marker, CA19-9, in the diagnosis of pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 1989; 110:704.
88. Cwik G, Wallner G, Skoczylas T, et al. Cancer antigens 19-9 and 125 in the differential diagnosis of pancreatic mass lesions. *Arch Surg* 2006; 141:968.
89. van den Bosch RP, van Eijck CH, Mulder PG, Jeekel J. Serum CA19-9 determination in the management of pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1996; 43:710.
90. Paganuzzi M, Onetto M, Marroni P, et al. CA 19-9 and CA 50 in benign and malignant pancreatic and biliary diseases. *Cancer* 1988; 61:2100.
91. Malesci A, Tommasini MA, Bonato C, et al. Determination of CA 19-9 antigen in serum and pancreatic juice for differential diagnosis of pancreatic adenocarcinoma from chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1987; 92:60.
92. DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 1999; 117:1464.
93. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:350.
94. Lamerz R. Role of tumour markers, cytogenetics. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 4:145.
95. Goggins M. Molecular markers of early pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:4524.
96. Tempero MA, Uchida E, Takasaki H, et al. Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer. *Cancer Res* 1987; 47:5501.
97. Kim HJ, Kim MH, Myung SJ, et al. A new strategy for the application of CA19-9 in the differentiation of pancreaticobiliary cancer: analysis using a receiver operating characteristic curve. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1941.
98. Molina V, Visa L, Conill C, et al. CA 19-9 in pancreatic cancer: retrospective evaluation of patients with suspicion of pancreatic cancer. *Tumour Biol* 2012; 33:799.



- 99.** Kakar S, Pawlik TM, Allen PJ, Vauthey J-N.. Exocrine pancreas. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.337.
- 100.** Vincent, A., Herman, J., Schulick, R., Hruban, R. H. & Goggins, M. Pancreatic cancer. *The Lancet* **378**, 607-620 (2011).
- 101.** Kamarajah SK, Burns WR, Frankel TL, et al. Validation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th Edition Staging System for Patients with Pancreatic Adenocarcinoma: A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis. *Ann Surg Oncol* 2017; 24:2023.
- 102.** Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2014; 371:1039.
- 103.** Livingston, E. H., Welton, M. L. & Reher, H. A. Surgical treatment of pancreatic cancer. *International Journal of Pancreatology* **9**, 153-157 (1991).
- 104.** Akar, U. *et al.* Tissue transglutaminase inhibits autophagy in pancreatic cancer cells. *Molecular Cancer Research* **5**, 241-249 (2007).
- 105.** Allen, V. B., Gurusamy, K. S., Takwoingi, Y., Kalia, A. & Davidson, B. R. Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *Cochrane Database Syst Rev* **11** (2013).
- 106.** Seufferlein, T., Bachet, J. B., Van Cutsem, E. & Rougier, P. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO–ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* **23**, vii33-vii40 (2012).
- 107.** Wolfgang, C. L. *et al.* Recent progress in pancreatic cancer. *CA: a cancer journal for clinicians* **63**, 318-348 (2013).
- 108.** Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg* 2006; 244:10.
- 109.** Duffy JP, Hines OJ, Liu JH, et al. Improved survival for adenocarcinoma of the ampulla of Vater: fifty-five consecutive resections. *Arch Surg* 2003; 138:941.
- 110.** Ryder NM, Ko CY, Hines OJ, et al. Primary duodenal adenocarcinoma: a 40-year experience. *Arch Surg* 2000; 135:1070.
- 111.** Ashley SW, Reber HA. The Whipple operation: The classical surgical procedure to treat chronic pancreatitis. *Digestive Surgery* 1996; 13:113.

- 112.**Birkmeyer JD, Sun Y, Wong SL, Stukel TA. Hospital volume and late survival after cancer surgery. *Ann Surg* 2007; 245:777.
- 113.**Fong Y, Gonen M, Rubin D, et al. Long-term survival is superior after resection for cancer in high-volume centers. *Ann Surg* 2005; 242:540.
- 114.**Bassi C, Falconi M, Molinari E, et al. Reconstruction by pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy following pancreatectomy: results of a comparative study. *Ann Surg* 2005; 242:767.
- 115.**Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, et al. A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1995; 222:580.
- 116.**Wellner UF, Sick O, Olschewski M, et al. Randomized controlled single-center trial comparing pancreatogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after partial pancreatoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2012; 16:1686.
- 117.**Duffas JP, Suc B, Msika S, et al. A controlled randomized multicenter trial of pancreatogastrostomy or pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg* 2005; 189:720.
- 118.**Rault A, SaCunha A, Klopfenstein D, et al. Pancreaticojejunal anastomosis is preferable to pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy for longterm outcomes of pancreatic exocrine function. *J Am Coll Surg* 2005; 201:239.
- 119.**Keck T, Wellner UF, Bahra M, et al. Pancreatogastrostomy Versus Pancreatojejunostomy for RECOstruction After PANCreatoduodenectomy (RECOPANC, DRKS 00000767): Perioperative and Long-term Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 2016; 263:440.
- 120.**Topal B, Fieuws S, Aerts R, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours: a multicentre randomised trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:655.
- 121.**Takano S, Ito Y, Watanabe Y, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy in reconstruction following pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2000; 87:423.

- 122.**Seiler CA, Wagner M, Bachmann T, et al. Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection-long term results. *Br J Surg* 2005; 92:547.
- 123.**Fujii T, Kanda M, Kodera Y, et al. Preservation of the pyloric ring has little value in surgery for pancreatic head cancer: a comparative study comparing three surgical procedures. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:176.
- 124.**Wade TP, Virgo KS, Johnson FE. Distal pancreatectomy for cancer: results in U.S. Department of Veterans Affairs hospitals, 1987-1991. *Pancreas* 1995; 11:341.
- 125.**Brennan MF, Moccia RD, Klimstra D. Management of adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *Ann Surg* 1996; 223:506.
- 126.**Tomlinson JS, Jain S, Bentrem DJ, et al. Accuracy of staging node-negative pancreas cancer: a potential quality measure. *Arch Surg* 2007; 142:767.
- 127.**Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:7.
- 128.**Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34:2541.
- 129.**Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017; 35:2324.
- 130.**Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5:v56.
- 131.**Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017; 35:2324.
- 132.**Valle JW, Palmer D, Jackson R, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol* 2014; 32:504.

- 133.** Mirkin KA, Greenleaf EK, Hollenbeak CS, Wong J. Time to the initiation of adjuvant chemotherapy does not impact survival in patients with resected pancreatic cancer. *Cancer* 2016; 122:2979.
- 134.** Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389:1011.
- 135.** Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34:2541.
- 136.** Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5:v56.
- 137.** Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, et al. Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Followed by Individualized Chemoradiotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018; 4:963.
- 138.** Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358:1576.
- 139.** Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2014; 371:1039.
- 140.** Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:3509.
- 141.** Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:1430.
- 142.** Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients

with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* 2004;22:3776.

143. Ishii H, Furuse J, Boku N, et al. Phase II study of gemcitabine chemotherapy alone for locally advanced pancreatic carcinoma: JCOG0506. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40:573.
144. Conroy T, Gavoille C, Samalin E, et al. The role of the FOLFIRINOX regimen for advanced pancreatic cancer. *Curr Oncol Rep* 2013; 15:182.
145. Suker M, Beumer BR, Sadot E, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol* 2016; 17:801.
146. Sohal DP, Mangu PB, Khorana AA, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34:2784.
147. Casper ES, Green MR, Kelsen DP, et al. Phase II trial of gemcitabine (2,2'-difluorodeoxycytidine) in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Invest New Drugs* 1994;12:29.
148. Carmichael J, Fink U, Russell RC, et al. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1996; 73:101.
149. Gill S, Ko YJ, Cripps C, et al. PANCREOX: A Randomized Phase III Study of 5-Fluorouracil/Leucovorin With or Without Oxaliplatin for Second-Line Advanced Pancreatic Cancer in Patients Who Have Received Gemcitabine-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2016.
150. Hosein PJ, de Lima Lopes G Jr, Pastorini VH, et al. A phase II trial of nab-Paclitaxel as second-line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2013; 36:151.
151. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:857-63.
152. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14.

- 153.**Jaeschke H, Smith CW. Mechanisms of neutrophil induced parenchymal injury. J Leukoc Biol 1997;61:647-53.1
- 154.**Tapper H. The secretion of preformed granules by macrophages and neutrophils. J Leukoc Biol 1996;59:613-22.
- 155.**Kuby J: Overview of the immune system. Immunology 3rd edition, W. H. Freeman and Company, New York. 1009, 3-24
- 156.**Abbas AK,Lichtman AH. Hümorale immun yanıtlar:B lenfosit aktivasyonu ve antikor üretimi Çeviri editörleri: Camcıoğlu Y, Deniz G. Temel immünoloji: İmmun sistemin işlev ve bozuklukları. İstanbul Tıp Kitabevi, 2007:123-142
- 157.**Doan T, Melvoid R, Visell S, waltenbaugh C. Lymphocyte activation. İmmunology.2.edition. Series Editor Harvey RA Walter Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins. 2013:123-140
- 158.**Sin Don D, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? Circulation 2000;107:1511-9.
- 159.**Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin Don D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a meta- analysis. Thorax 2004;59:574-80.
- 160.**Kanoko M, Oncology, 2012;82:261-8.
- 161.**Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ: Neutrophil- lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. J Surg On col 2005, 91:181-4.
- 162.**Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol 2008;34:55-60.
- 163.**Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, et al. Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer. Breast J 2004;10:195-9.
- 164.**Bezan, A. *et al.* The preoperative AST/ALT (De Ritis) ratio represents a poor prognostic factor in a cohort of patients with nonmetastatic renal cell carcinoma. *J. Urol.***194**, 30–35 (2015).

165. Wang, H. *et al.* The significance of De Ritis (aspartate transaminase/alanine transaminase) ratio in predicting pathological outcomes and prognosis in localized prostate cancer patients. *Int. Urol. Nephrol.***49**, 1391–1398 (2017).
166. Lee, H. *et al.* De Ritis Ratio (AST/ALT) as a Significant Prognostic Factor in Patients With Upper Tract Urothelial Cancer Treated With Surgery. *Clin. Genitourin. Cancer***15**, e379–e385 (2018).
167. Nishikawa M, Miyake H, Fujisawa M (2016) De Ritis (aspartate transaminase/alanine transaminase) ratio as a significant predictor of recurrence-free survival in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma following nephroureterectomy. *Urol Oncol* 34(9):417e9–417e15
168. Takenaka Y, Takemoto N, Yasui T, Yamamoto Y, Uno A, Miyabe H, Ashida N, Shimizu K, Nakahara S, Hanamoto A, Fukusumi T, Michiba T, Cho H, Yamamoto M, Inohara H (2016) Transaminase activity predicts survival in patients with head and neck cancer. *PLoS ONE* 11(10):e0164057
169. Zoppini G, Cacciatori V, Negri C, Stoico V, Lippi G, Targher G, Bonora E (2016) The aspartate aminotransferase-to-alanine aminotransferase ratio predicts all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes. *Medicine* 95(43):e4821
170. Pratt DS, Kaplan MM (2000) Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 342(17):1266–1271
171. Tan X, Xiao K, Liu W, Chang S, Zhang T, Tang H (2013) Prognostic factors of distal cholangiocarcinoma after curative surgery: a series of 84 cases. *Hepatogastroenterology* 60(128):1892–1895
172. Chen SL, Li JP, Li LF, Zeng T, He X (2016) Elevated preoperative serum alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase (ALT/AST) ratio is associated with better prognosis in patients undergoing curative treatment for gastric adenocarcinoma. *Int J Mol Sci* 17(6):911
173. Botros M, Sikaris KA (2013) The De Ritis ratio: the test of time. *Clin Biochem Rev* 34(3):117–130
174. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB (2009) Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 324(5930):1029–1033

- 175.**Hsu PP, Sabatini DM (2008) Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell* 134(5):703–707
- 176.** Sookoian S, Pirola CJ (2015) Liver enzymes, metabolomics and genome-wide association studies: from systems biology to the personalized medicine. *World J Gastroenterol* 21(3):711–725
- 177.** Conde VR, Oliveira PF, Nunes AR, Rocha CS, Ramalhosa E, Pereira JA, Alves MG, Silva BM (2015) The progression from a lower to a higher invasive stage of bladder cancer is associated with severe alterations in glucose and pyruvate metabolism. *Exp Cell Res* 335(1):91–98
- 178.** Thornburg JM, Nelson KK, Clem BF, Lane AN, Arumugam S, Simmons A, Eaton JW, Telang S, Chesney J (2008) Targeting aspartate aminotransferase in breast cancer. *Breast Cancer Res* 10(5):R84
- 179.** Glinghammar B, Rafter I, Lindstrom AK, Hedberg JJ, Andersson HB, Lindblom P, Berg AL, Cotgreave I (2009) Detection of the mitochondrial and catalytically active alanine aminotransferase in human tissues and plasma. *Int J Mol Med* 23(5):621–631
- 180.** Jiang X, Chang H, Zhou Y (2015) Expression, purification and preliminary crystallographic studies of human glutamate oxaloacetate transaminase 1 (GOT1). *Protein Expr Purif* 113:102–106
- 181.** Sripradha R, Sridhar MG, Agrawal A (2010) Can protein carbonyl/ glutathione ratio be used as a potential biomarker to assess oxidative stress in alcoholic hepatitis? *Indian J Med Sci* 182(10):476–483