

**T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**PANKREAS DUKTAL ADENOKARSİNOMU İÇİN
AMELİYAT EDİLEN HASTALARDA PREOPERATİF
CA19-9, NÖTROFİL/LENFOSİT VE
PLATELET/LENFOSİT ORANLARININ
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ
Arş. Gör. Dr. NİYAZİ GANBARLI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. FERİT TANERİ**

**ANKARA
MART 2017**

**T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**PANKREAS DUKTAL ADENOKARSİNOMU İÇİN
AMELİYAT EDİLEN HASTALARDA PREOPERATİF
CA19-9, NÖTROFİL/LENFOSİT VE
PLATELET/LENFOSİT ORANLARININ
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ
Arş. Gör. Dr. NİYAZİ GANBARLI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. FERİT TANERİ**

**ANKARA
MART 2017**

TEŞEKKÜR

Bu çalıőmanın planlanması ve sürdürülmesinde her aşamada bana rehberlik eden ve desteğini esirgemeyen danıőman hocam Prof. Dr. Ferit TANERİ'ye ;

Çalıőmanın baőlangıcından bitimine kadar desteğini esirgemeyen , hasta bilgilerini bilim adına kayıtsız Şekilde benimle paylaőan Prof. Dr. Mustafa KEREM'e

Çalıőmanın baőlangıcından bitimine kadar her türlü konuda eleőtiri ve önerileriyle katkıda bulunan Öğr. Gör. Dr. Kürőat DİK MEN'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile eğitime katkıda bulunan Anabilim Dalında görev yapan saygıdeğer hocalarıma;

Uzmanlık eğitimim boyunca neredeyse her günümü beraber geçirdiğim asistan arkadaşlarıma, yardımlarını esirgemeyen kliniğimizin tüm hemőire ve personellerine ve beni her zaman destekleyen sevgili aileme;

Ve hayatımı paylaőtığım, sevgili eőim Gülnar GANBARLI ve Oğullarıma ;

Sonsuz saygı ve teőekkürler.

KISALTMALAR

PDAK	: Pankreatik Duktal Adenokarsinom
NLO	: Nötrofil/Lenfosit oranı
PLO	: Platelet/Lenfosit oranı
PV	: Portal Ven
SMV	: Süperior Mezenterik Ven
SMA	: Süperior Mezenterik Arter
İPMT	: İnytamukozal Papiller Musinöz Tümör
USG	: Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MR	: Manyetik Rezonans
MRCP	: Manyetik Rezonans Kolonjiopankreatografi
ERCP	: Endoskopik retrograd kolonjiopankreatikografi
PET	: Positron Emisyon Tomografisi
PTK	: Perkütan transhepatik kolonjiografi
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
PPPD	: Pilor koruyucu Pankreatikoduodenektomi
PD	: Pankreatikoduodenektomi
CA 19-9	: Kanser antijen 19-9
CEA	:Karsinoembriyojenik antijen
PNI	: Peri Nöral İnvazyon
LVI	: Lenfo Vasküler İnvazyon
IL	: İnterlökin
OS	: Overall Survival

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Pankreas	3
2.1.1. Pankreasın Embriyolojisi	3
2.1.2. Pankreasın Histolojisi	4
2.1.3. Pankreasın Anatomisi.....	5
2.1.3.1. Komşulukları	5
2.1.3.2. Pankreasın Bölümleri	5
2.1.3.3. Pankreatik Kanal	8
2.1.3.4. Pankreasın arteryel kan akımı.....	8
2.1.3.5. Pankreasın venöz drenajı	10
2.1.3.6. Pankreasın lenfatik drenajı	12
2.1.3.7. Pankreasın innervasyonu	13
2.2. Pankreas Adenokarsinomu	14
2.2.1 Epidemiyoloji	14
2.2.2. Patoloji	15
2.2.3. Etyoloji	19
2.2.4. Klinik.....	20
2.2.5. Laboratuvar değerlendirme	21
2.2.6. Biyomoleküler belirleyiciler	21
2.2.7. Pankreas Adenokarsinomalarında Görüntüleme Yöntemleri.....	23
2.2.8. Pankreas Adenokarsinomu için Evrelendirme	31
2.2.9. Tedavi.....	33
2.2.9.1. Cerrahi rezeksiyonun yapılabilirliğinin değerlendirilmesi	33
2.2.9.2. Tanısal Laparoskopinin Rolü	34
2.2.9.3. Obstrüktif ikter için preoperatif bilier drenajın rolü.....	35
2.2.9.5. Pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi	39
2.2.9.6. Total pankreatektomi	39
2.2.9.7. Genişletilmiş lenfadenektomi	40

2.1.9.8. Adjuvan Tedavi.....	41
2.2.10. Pankreas Karsinomunda Prognoz ve Prediktif Faktörler:	42
3. MATERYAL VE METODLAR.....	44
3.1. Cerrahi Prosedür	45
3.2. Postoperatif takip.....	45
3.3. İstatistiksel analiz	46
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ.....	64
7. KAYNAKLAR	65
8. ÖZET	73
9. SUMMARY	75
10. EKLER.....	77
10.1. Şekiller listesi.....	77
10.2. Grafikler listesi	77
10.3. Tablolar listesi	78
10.4. Etik Kurul İzin Belgesi.....	78

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Pankreas kanserleri malignite potansiyeli oldukça yüksek olması ve erken evrede teşhis edilememesi nedeniyle kansere bağlı ölümler sıralamasında dördüncü sırada yer alan kötü prognoza sahip tümörlerdir (1). Günümüzde tek küratif seçeneğin cerrahi olmasına rağmen bu tümörlerin ancak %20 si tanı anında rezeke edilebilmektedir (2). Buna ilave olarak nüks riskinin yüksek olması sebebiyle opere edilen hastaların bile standart tedavilere rağmen 5 yıllık sağ kalım oranları yaklaşık %20-25'dir (3-5). Böylesine malignite potansiyeli yüksek bir tümörün prognozunun belirlenmesi oldukça önemlidir. Bu anlamda tümör çapı ve diferansiyasyonu, lenf nodu metastazı, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı ve cerrahi sınır durumu gibi bir takım klinikopatolojik faktörler prognozun belirlenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır (6-8). Ancak prognozun belirlenmesinde kullanılan bu parametrelerin neredeyse tamamı rezeksiyon sonrasında bilinebilmekte ve tümörün tedavi öncesi prognozunu tahmin etmekte genellikle kullanılamamaktadır. Moleküler patolojideki ilerlemeler sayesinde pankreas kanserinin prognozunu tahmin etmek için araştırılan belirteçlerin başarılı olduklarını gösteren birçok çalışma olmasına rağmen yüksek maliyet nedeniyle rutinde kullanılamamaktadır (9-11). Bu nedenlerden dolayı pankreas kanserinde özellikle cerrahi öncesi dönemde prognozu belirlemede rutinde de kullanımı kolay ve güvenilir olan belirteçlerin arayışı devam etmektedir.

Kanser hücreleri tarafından kullanılan sistemik inflamatuvar aktivasyon, kanser proliferasyonu ve metastazı ya da anjiogenezisin düzenlenmesi aracılığıyla

tümörün progresyonunun önceden belirlenebileceğini bildiren çalışmalar vardır (12-14). Bu sistemik inflamatuvar belirteçler arasında NLO, PLO, C-reaktif protein veya CA19-9 önemli çalışmalara konu olmuştur (15-17). Tümörün etrafında nötrofil infiltrasyonun fazla olması kötü prognozla ilişkili iken tümörün çevresinde lenfosit infiltrasyonunun olması iyi prognozla ilişkilendirilmiştir ve böylece NLO'nun sistemik inflamasyonun bir yansıması olduğu görüşü kabul edilmiştir (18, 19). NLO, PLO ve CA19-9 pankreas kanserlerinin yanı sıra birçok kanser için prognoz tahmininde kullanılan basit ve yaygın kullanımı olan parametrelerdir (20, 21). Fakat bu çalışmalarda değerlendirilen belirteçlerin cut-off değerleri değişkenlik göstermektedir. Bu nedenden dolayı uluslararası ortak bir değer belirlenememiş olması kullanımını kısıtlamaktadır. Gastrointestinal kanala ait tümörlerin takibinde en fazla kullanılan tümör belirteçlerinden biri CA19-9'dur fakat spesifitesi ve sensitivitesi yeterli değildir. Hatta pankreatobiliyer sisteme ait benign patolojilerde dahi yükselmesi, tek başına tanı amaçlı ya da prognoz tahmininde bağımsız bir faktör olmasını mümkün kılmamaktadır.

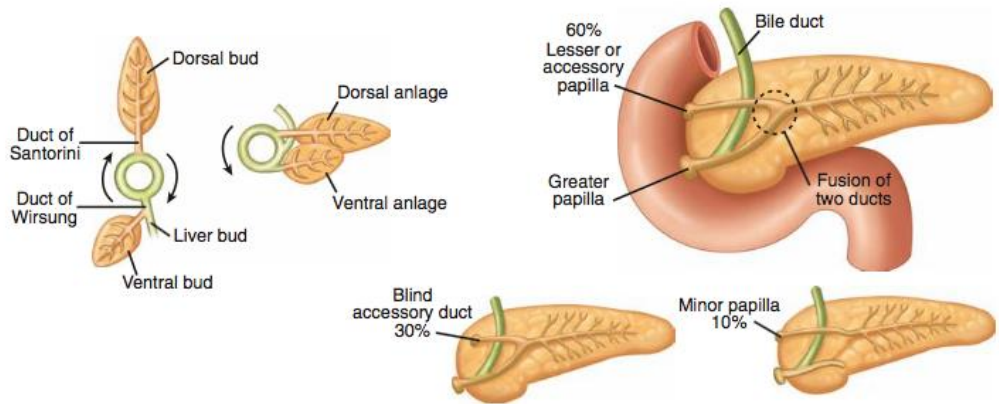
Sonuç olarak bu çalışmada amacımız CA19-9, nötrofil-lenfosit ve platelet-lenfosit oranlarının kombine edilerek kullanılması aracılığıyla pankreas duktal adenokarsinom nedeniyle opere edilen hastalarda preoperatif dönemde hastalığın prognozunu tahmin etmedeki değerini belirlemeye çalışmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas

2.1.1. Pankreasın Embriyolojisi

Pankreas, fetal hayatın dördüncü haftasında, ön barsağın kaudal kısmından arka ve ön pankreas tomurcukları olarak çıkar. Her iki çıkıntı da sağa döner ve ventral pankreasın çıktığı noktanın yanında, birbirleriyle birleşir. Daha sonra duodenum döndükçe pankreas da sola kayar. Erişkinde pankreas başının inferior kısmı ve unsinat proçes ventral tomurcuktan kaynaklanır (Şekil 1). Gövdenin tümü ve kuyruk ise dorsal pankreastan gelişir. Dorsal pankreas kanalının büyük kısmı ventral pankreas kanalı ile birleşir ve ana pankreas kanalını (virsung) oluşturur. Küçük bir parçası aksesuar kanal (santorini) olarak kalır. İnsanların % 5-10'unda ventral ve dorsal pankreas kanalları birleşmez ve pankreas bölgelerinin çoğu santorini kanalı ile minor papillaya açılır. Sadece ventral pankreasın küçük bir kısmı safra kanalı ile ortak olarak papilla vateriye açılır (22).



Şekil 1. Pankreasın ve pankreatik kanalların embriyolojisi (22).

2.1.2. Pankreasın Histolojisi

Pankreas 60-160 gr. ağırlığında, sindirim enzimleri ve hormonlar üreten bir iç (endokrin) ve dış (ekzokrin) salgı organıdır. Enzimler, ekzokrin kısmın hücreleri tarafından depolanır ve salınır. Endokrin salgılar ise langerhans adacıkları olarak bilinen endokrin dokuda bulunan hücre grupları tarafından sentezlenir. Dıştan gevşek ve ince bir kapsül ile sarılı olan pankreasın dış salgı ünitesi (ekzokrin ünitesi) birleşik tübüloalveoler biçimli olup saf seröz salgı yapar. Ribozomdan zengin bazal sitoplazma, bazofilik boyanır. Salgı ürünü olan zimojenik granüller apikal sitoplazmada toplanır. Bu bölüm ise asidofilik boyanır. Asinüsü takip eden interkalar duktus, tek katlı kübik epitelle kaplıdır. Hücrelerin apikalinde komşu hücrelerin membranları arasında zonula okludens, zonula adherens ve desmozom tipi bağlantı yapıları bulunur. Gerek pankreasın baş, boyun ve korpus bölümlerinin salgılarını toplayan virsung kanalı gerekse başın bir bölümünün salgısını toplayan santorini kanalı da yüksek prizmatik veya yalancı çok katlı epitelyum ile döşeli olabilir. Arada goblet hücreleri ve enteroendokrin hücreler de yer alabilir.

İnsan ekzokrin pankreası su ve iyonlara ek olarak sindirim enzimleri ve proenzimler salgılar. Bunlar; tripsinojen, kimotripsinojen, karboksipeptidaz, deoksiribonükleaz, ribonükleaz, triaçilgliserol lipaz, fosfolipaz A2, elastaz ve amilaz'dır. Salgı başta sentroasiner hücreler ve küçük interkalar kanalları oluşturan hücreler tarafından üretilir. Asinüslerde, az miktarda proteinden zengin sıvı salgılanırken, interkalar kanal hücrelerinde sodyum ve bikarbonattan zengin, daha fazla miktarda sıvı salgılanır. Duodenum mukozasındaki enteroendokrin

hücreler tarafında üretilen sekretin ve kolesistokinin hormonları pancreas salgısını kontrol eder. Hormonal etkinin yanı sıra pankreasın otonomik innervasyonu da salgılamada önemlidir. Sempatik sinir lifleri pankreasın kan akımını regüle ederken, parasempatik lifler de sentroasiner hücrelerin ve asinüsün aktivitesini stimüle eder (22).

2.1.3. Pankreasın Anatomisi

2.1.3.1. Komşulukları

Pankreas karın arka duvarında 1. ve 2. lomber vertebra hizasında retroperitoneal yerleşimli bir organdır. Erişkin bir insanda pankreas bezi 80-90 gr, ortalama 15-20 cm uzunluğunda, 3 cm eninde ve 1-1.5 cm kalınlığındadır. Pankreas, sağda duodenum, solda dalak arasında retroperitoneal olarak transvers uzanır. Önde sağdan sola doğru; transvers kolon ve mesokolon transversum, bursa omentalis ve mide ile komşudur. Arkada sağdan sola doğru; koledok, v. porta hepatis ve v. lienalis, v. kava inferior, v. mezenterika superior, aort, sol böbrek ve dalak hilusu yer alır (23).

2.1.3.2. Pankreasın Bölümleri

Pankreas baş, unsinat proçes, boyun, gövde ve kuyruk olarak 5 bölüme ayrılabilir.

Baş: Pankreas başı, superior mezenterik arter ve venin sağında yer alır. Duodenumun 2. ve 3. parçasına medial yüzü boyunca ileri derecede fiksedir. Başın boyun ile birleşme yeri ön yüzde üstte portal venden, altta superior mezenterik vene çizilen hayali hattır. Anterior pankreatikoduodenal arkad

duodenal kıvrıma paraleldir, fakat bunun duodenumdan ziyade anterior pankreatik yüzeye bağlı olduğunu gözardı etmemek gerekir. Posterior yüzey sağ böbreğin medial kenarı ve hilusu, sağ böbrek damarları, sol renal venin inferior vena kavaya girdiği kısım, diafragmanın sağ krusu, posterior pankreatikoduodenal arkad, sağ gonadal ven ve koledokun distal parçası ile komşudur (24).

Unsinat Proçes: Pankreasın unsinat proçesi, baş kısmının arka yüzeyinin sol alt parçasında, genellikle portal ven ve superior mezenterik damarların arkasında, aort ve inferior vena kavanın önünde yer alır. Sagittal kesitte unsinat proçes, superior mezenterik arter ile aort arasında, sol renal venin üzerinde, duodenumun 3. ve 4. kısımlarının altındadır. Unsinat proçes olmayabilir veya superior mezenterik damarları tamamen çevreleyebilir. Proçes iyi gelişmişse pankreas boynunun ayrılması sırasında superior mezenterik damarlar veya portal venin yaralanmasından kaçınmak gerekir. Superior mezenterik arter ve venden çıkan çok küçük dallar unsinat proçesin beslenmesini sağlar, bunların nadiren bağlanması gerekebilir (24).

Boyun: Pankreas boynu 1,5-2 cm uzunluğunda, üstte çöliak trunkus ile altta superior mezenterik damarlar arasında fiksedir. Pankreasın superior mezenterik damarlar üzerindeki bölümüdür. Sağda, gastroduodenal arter, anterior superior pankreatikoduodenal arteri verir ve bu arter boynun ve başın üst bölümünün kanlanmasını sağlar. Posteriorda superior mezenterik ven, splenik ven ve portal ven ile komşudur. Bir veya iki küçük ven portal vene, dört ya da beş dal da superior mezenterik vene dökülebilir. Eğer varsa bunların kanaması boynun altında kalan yapıları ortaya çıkarmada güçlük oluşturacağı için boynun dikkatli

elevasyonu ve kısa damarların bağlanması gerekebilir. Portal venin sağından çok küçük kısa lateral dallar, solundan ise sol gastrik, splenik ve nadiren inferior mezenterik ven girer (24).

Gövde: Pankreas gövdesi superior mezenterik damarların solunda yer alır ve duodenumun 4. kıtası, Treitz ligamanı, bazı jejunal anslar, transvers kolonun sol tarafı ile komşudur. Gövdenin üst kenarı sağda çöliak aks ve hepatic arter, solda splenik damarlarla komşudur. Gövdenin ön yüzü, omental bursanın arka duvarının pankreas ve mide yüzeyinden ayıran çift kat peritoneal tabaka ile örtülüdür. Bu tabakanın aynı zamanda transvers mezokolon ile de komşuluğu vardır ve iki tabakaya ayrılır; bir yaprağı ön yüzü, diğeri inferior yüzü kaplar. Orta kolik arter mezokolonun yaprakları arasındadır. Paraduodenal fossa ve inferior mezenterik ven pankreas gövdesinin alt kenarına yakındır. Pankreas gövdesinin arka yüzeyi aort, superior mezenterik arterin çıkışı, diafragmanın sol krusu, sol adrenal bez, perirenal fasya, sol böbrek damarları, sol böbrek ve splenik ven ile komşudur. Splenik ven ve çoğu yüzeysel dallar, pankreasın venleri olarak kabul edilir. Dalağın korunması istenirse, splenik venin yaralanmasının engellenmesi için dallar dikkatlice bağlanmalıdır (24).

Kuyruk: Kuyruk kısmen mobildir ve ucu dalağın visseral yüzeyine uzanır. Splenik arter, splenik venin başlangıcı ile birlikte, splenorenal ligamanın iki tabakası ile sarılmıştır. Bu ligamanın dış tabakası gastrosplenik ligamanın posterior tabakasından meydana gelir. Bu nedenle dikkatsiz diseksiyon kısa gastrik damarların yaralanmasına neden olabilir. Ligaman hemen hemen avaskülerdir fakat künt diseksiyon pedikülde durdurulmalıdır (24).

2.1.3.3. Pankreatik Kanal

Duktus pankreatikus majör (Virsung kanalı), kuyruk bölümünden başlar ve yolu boyunca birçok dallar alarak bezin tüm uzunluğunda seyrederek. Duodenumun ikinci bölümünün ortası hizasındaki papilla majör duodeni'ye duktus koledok ile birlikte açılır. Duktus pankreatikus bazen duodenuma ayrı olarak açılabilir. Duktus pankreatikus accessorius (Santorini kanalı), eğer mevcut ise pankreas başının üst bölümünü drene eder ve sonra ana pankreatik kanalın biraz üstünde papilla duodeni minör üzerinden duodenuma açılır. Pankreasın kanalları; Virsung kanalı ve santorini kanalı, ana pankreas damarlarının önünde yer alır (22). İki pankreas kanalının gelişiminden dolayı pek çok varyasyonları vardır.

- % 60 vakada her iki kanal duodenuma açılır.
- %30 vakada, virsung kanalı tüm sekresyonu taşır, santorini kanalı kör uçla sonlanır.
- % 10 vakada santorini kanalı tüm sekresyonu taşır, virsung kanalı küçüktür veya yoktur.

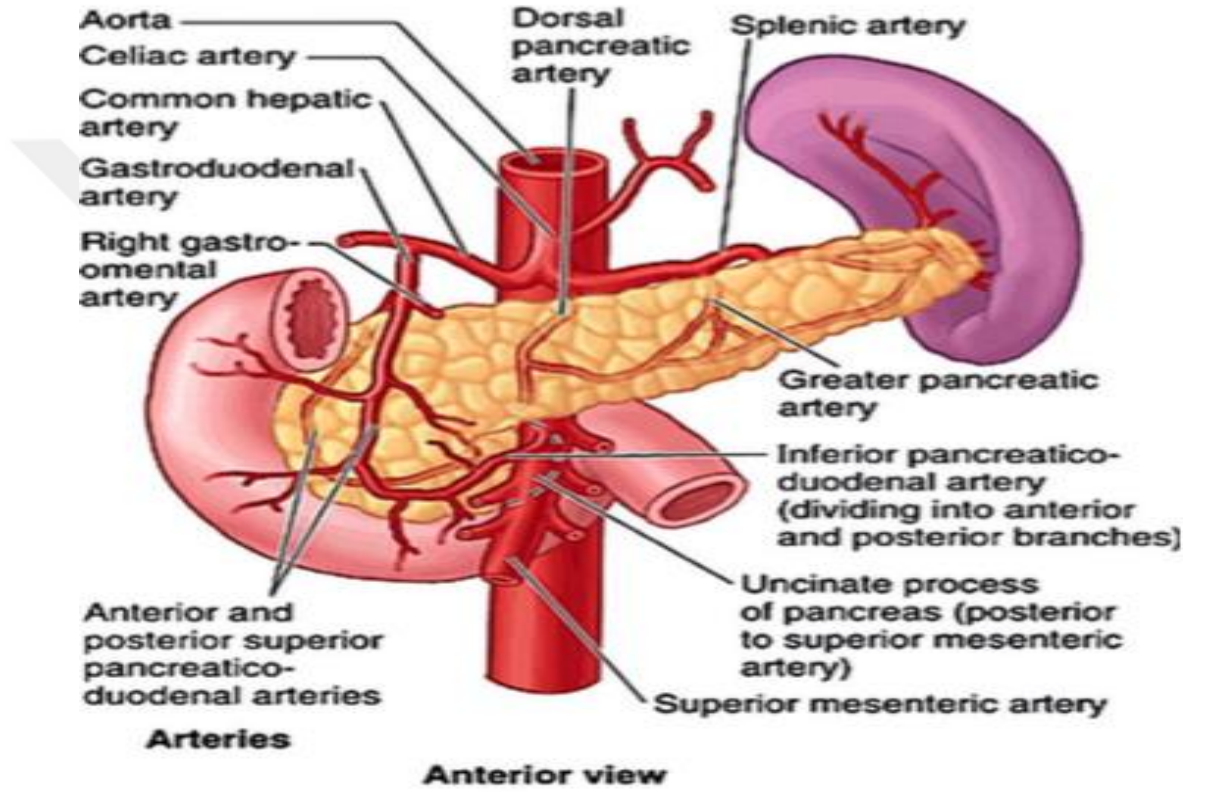
Kanalın en geniş çapı, duodenumun duvarına açıldığı yerden hemen önce pankreasın baş bölgesindedir. 2-3 ml kontrast madde ana pankreatik kanalı, 7-10 ml kontrast madde ise küçük kanalları ve dallarını doldurur.

2.1.3.4. Pankreasın arteriyel kan akımı

Pankreasın kan akımı, çölyak trunkus ve superior mezenterik arterden sağlanır. Splenik arter, sol gastrik arter ve common hepatik arter çölyak trunkustan çıkar (Şekil 2). Common hepatik arter, proper hepatik arteri vermeden önce gastroduodenal arteri verir. Gastroduodenal arter ise duodenumun

süperioruna giden sağ gastrik arteri verdikten sonra pankreas boynunun önüne ve duodenumun arkasına doğru aşağı yönde ilerler. Sonrasında duodenumun inferior sınırında sağ gastroepiploik arteri oluşturur ve süperior pankreatikoduodenal arter olarak ilerleyişine devam eder. Son olarak bu arter anterior ve posterior pankreatikoduodenal arterler olarak ikiye ayrılır. İnférieur pankreatikoduodenal arter süpeior mezenterik arterden (SMA) ayrıldıktan sonra anterior ve posterior pankreatikoduodenal arterleri verir. Pankreatikoduodenal arterlerin birbirleriyle zengin bağlantıları vardır ve bu arklar sayesinde pankreas başını ve duodenumun ikinci ve üçüncü kısımlarını besler. Bu zengin damarsal bağlantılar duodenum koruyucu pankreatektomi yapılmasına imkan sağlar. Pankreas boyun, gövde ve kuyruk kısmının arteryel beslenmesi splenik arter ve SMA'dan sağlanır. İnférieur pankreatik arter sıklıkla SMA'dan çıkar ve sola doğru dönerek splenik artere paralel bir şekilde inferior pankreas sınırından kuyruğa doğru ilerler. Pankreas gövde ve kuyruk kısmının uzun aksı boyunca medialden laterale doğru 3 arter (dorsal, great ve kaudal arter) vardır. Pankreas boynunda dorsal pankreatik arter splenik arterden çıkar, sağ ve sol dallara ayrılır. Sol dal gövde ve kuyruğa doğru ilerler ve sıklıkla splenik ve sol gastroepiploik arterler ile bağlantılar yapar. Dalak koruyucu distal pankreatektomi yapılırken bu vasküler yapıların ayrıntılı şekilde bilinmesi gerekir. Bu arteryel yapıların bilinmesinin yanısıra arteryel varyasyonlarında bilinmesi gerekmektedir. Bunlar içerisinde %10-15 oranında en sık görülen varyasyon replase sağ hepatik arterdir ki doğrudan SMA'dan kaynaklanır. İkinci en sık görülen arteryel varyasyon ise replase sol hepatik arterdir; % 10 oranında görülebilir ve sol gastrik arterden çıkar. Bu varyasyon

pankreas baş kısmına uzak lokalizasyondadır fakat özellikle gövde tümörlerinde invazyonu açısından dikkatli olunmalıdır (25).

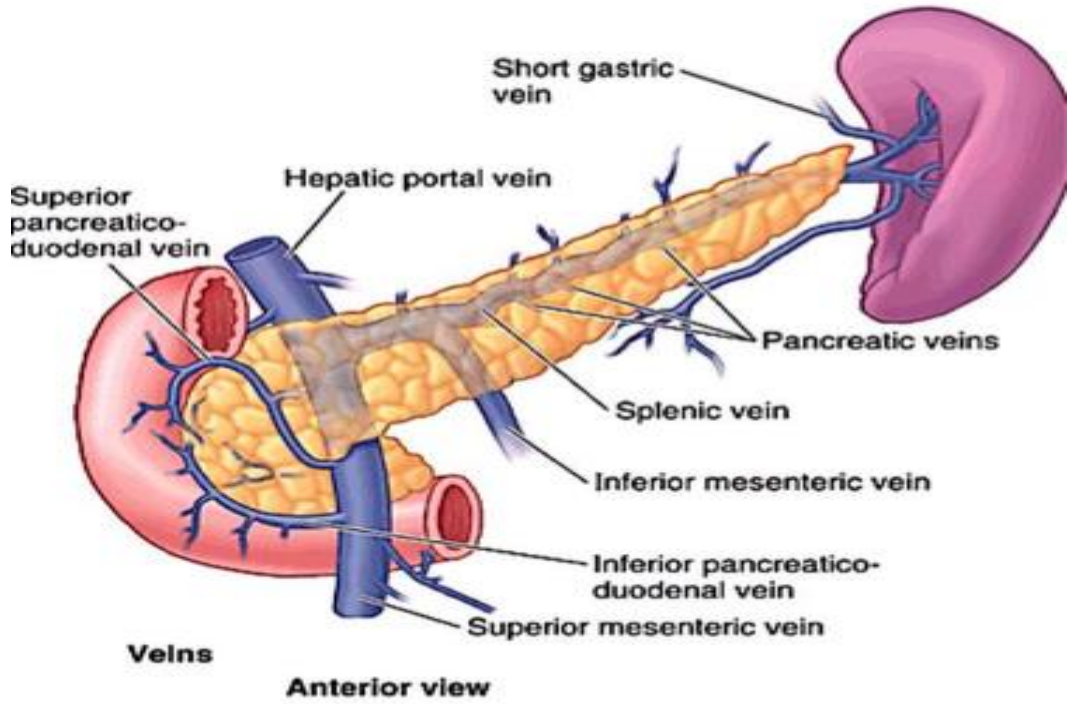


Şekil 2. Pankreasın arteriyel anatomisi (26).

2.1.3.5. Pankreasın venöz drenajı

Pankreasın venleri, genellikle arterlere paraleldir ve arterlere göre daha yüzeylelidir. Venler genellikle arterlerin önünde lokalizedir ve hem arter hem de venler pankreas kanallarının arkasındadır. Venler portal ven, splenik ven, superior

ve inferior mezenterik venlere boşalır. Anterior süperior pankreatikoduodenal venler sağ gastroepiploik vene, middle kolik vene oradan da süperior mezenterik vene (SMV) drene olur (Şekil 3). Posterior pankreatikoduodenal venler ise portal vene drene olurlar. Pankreas parankimindeki birçok küçük venöz dallar portal venin lateral posterioruna drene olur. Gövde ve kuyruk kısmının venöz drenajı ise büyük oranda inferior, büyük ve kaudal venlere olur. Bu üç damar ise splenik vene boşalır. Ayrıca sayısız isimsiz küçük venöz damarlar pankreas parankimi içerisinde bulunmaktadır ve bunlar sıklıkla splenik vene drene olmaktadır. İnferior mezenterik ven sıklıkla splenik vene drene olurken daha az oranda (%15) SMV'ye ya da SMV ile splenik ven bifurkasyonuna drene olur (27).



Şekil 3. Pankreasın venöz anatomisi (26).

2.1.3.6. Pankreasın lenfatik drenajı

Lenfatik sistem, pankreas içinde interlobüller alandan başlayıp küçük kanalcıkları oluşturarak önce pankreas yüzeyine, buradan da bölgesel lenf bezlerine ulaşmaktadır (Şekil 4). Lenf kanalları, sıklıkla damarlara paralel olarak seyrederek. Pankreas başının ana lenfatikleri önce, ön ve arka pankreatoduodenal lenf bezlerine, daha sonra ise pankreas başının alt bölümündeki lenf bezlerine, barsak lenf kanallarına ve ardından da jukstaaortik ve aort çevresi lenf bezlerine ulaşırlar. Pankreastan çıkan bazı lenfatik kanallar ise, direkt olarak lomber lenfatik kanallara, sisterna şiliye veya duktus torasikusa açılabilir (24).

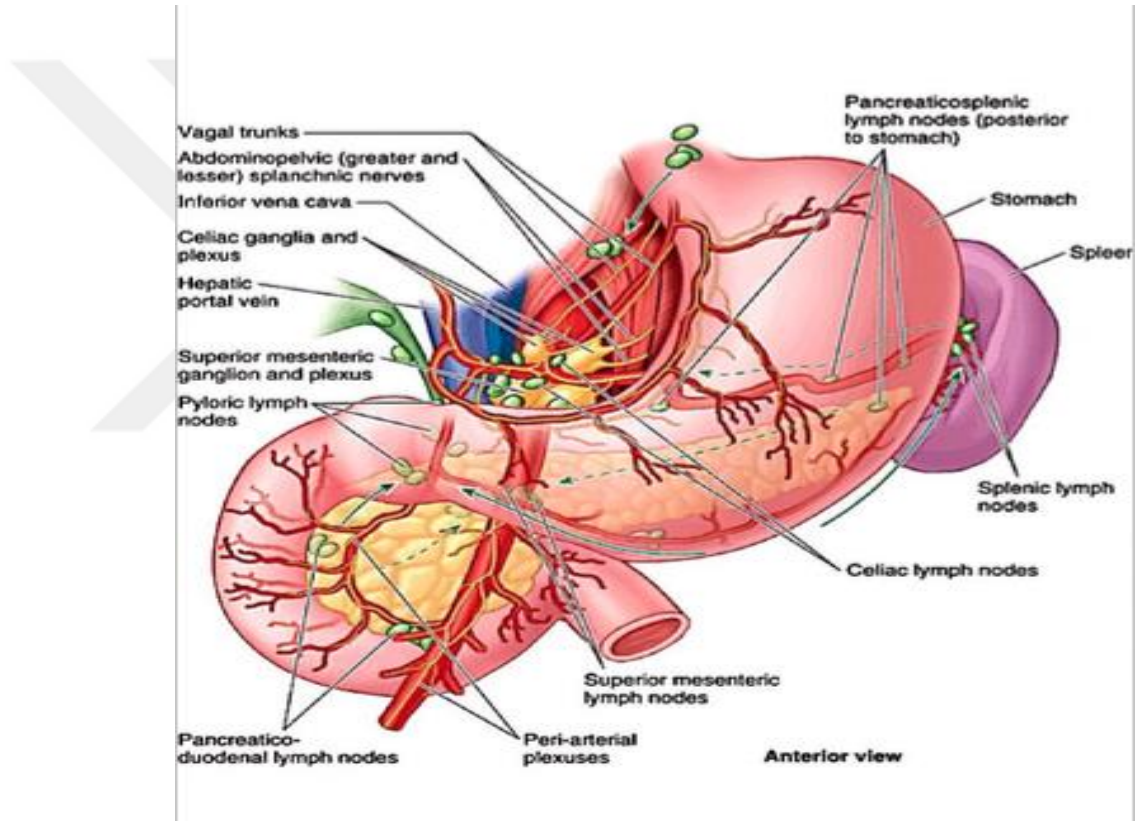
Peripankreatik lenf nodu grupları (N1 grup) :

- a. Superior pankreatik lenf nodları: Pankreas baş ve gövdesinin superiorunda bulunan lenf nodları.
- b. Inferior pankreas lenf nodları: Pankreas baş ve gövdesinin inferiorunda bulunan lenf nodları.
- c. Anterior pankreas lenf nodları: Anterior pankreatikoduodenal, pilorik ve proksimal superior mezenterik lenf nodları.
- d. Posterior pankreatik lenf nodları: Posterior pankreatikoduodenal, koledok veya perikoledokal ve proksimal superior mezenterik lenf nodları.
- e. Splenik lenf nodları: Dalak hilusu ve pankreas kuyruğu lenf nodları.

Bölgesel lenf nodu grupları (N2 grup):

- a. Hepatik arter çevresi nodlar
- b. İnfrapilorik nodlar (yalnızca baş kısmı tümörleri için)
- c. Suprapilorik nodlar (yalnızca baş kısmı tümörleri için)

- d. Çölyak nodlar (yalnızca baş kısmı tümörleri için)
- e. Distal superior mezenterik, retroperitoneal ve lateral aortik nodlar
- f. Duktus hepatikus kommunis
- g. Pankreas gövdesinin superioru
- h. Pankreas gövdesinin inferioru
- i. Orta kolik arter çevresi nodlar.

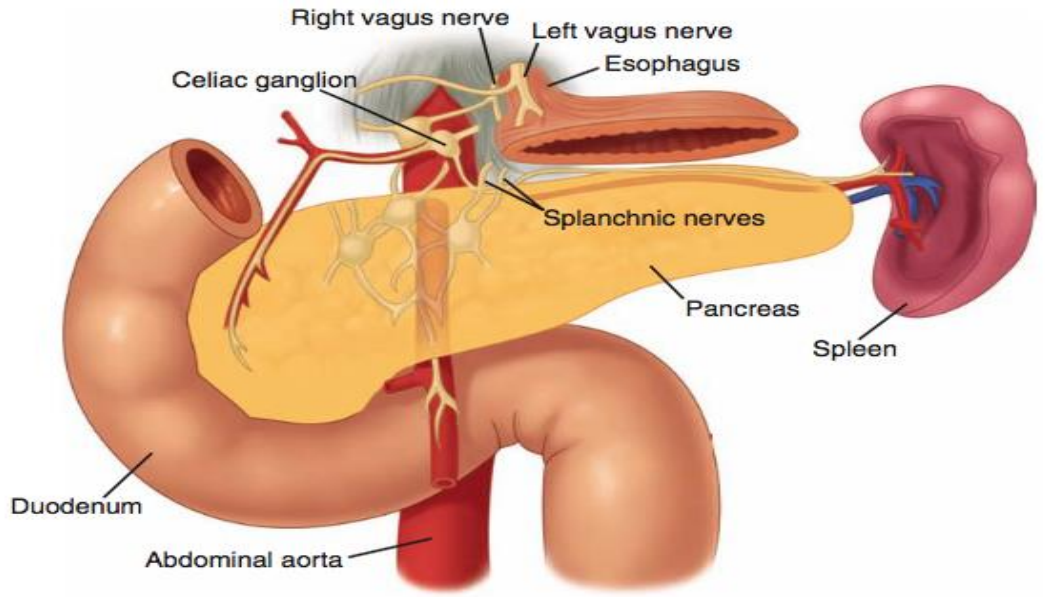


Şekil 4. Pankreasın lenfatik drenajı (26).

2.1.3.7. Pankreasın innervasyonu

Pankreasın sempatik ve parasempatik innervasyonu vardır. Sinirler genellikle varacakları yere damarları takip ederek gider. Çöliak ganglion, hem sempatik hem de parasempatik innervasyonun merkezidir (Şekil 5). Çöliak

ganglionun cerrahi veya kimyasal ekstirpasyonu, hem sempatik hem de parasempatik sistemin afferent liflerinin iletisini keser. Tetraetil amonyum klorür, fenol ve alkol, ganglion destrüksiyonunda kullanılır. Bu tedaviler sadece birkaç aylık süreçte etkilidir (22).



Şekil 5. Pankresin innervasyonu (22)

2.2. Pankreas Adenokarsinomu

2.2.1 Epidemiyoloji

Ekzokrin pankreas kanserleri yaygın olarak PDAK olarak adlandırılmaktadırlar. Yaklaşık olarak bir yılda 44000 kişiyi etkilemekte ve kansere bağlı ölümler içerisinde dördüncü sırada yer almaktadır. Yaklaşık olarak yıllık 100000 de 11 yeni tanı pankreas kanseri olduğu tahmin edilmektedir. Tanı anında hastaların büyük bir bölümü ileri evrededir ancak hastaların %15-20 kadarı tanı anında cerrahi rezeksiyon için uygundur. Potansiyel kür için şuan ki tedavi

seçenekleri arasında cerrahi birinci sıradadır. Beş yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %20 dir, ki bu oran yüksek volümlü merkezlerden bildirilmiştir. Fakat rezeksiyon sonrası ortalama sağkalım bu merkezlerde dahi yaklaşık 24 ay civarındadır ve ne yazık ki 5 yıllık sağ kalım oranları %3 civarındadır.

2.2.2. Patoloji

Benign ve malign neoplaziler periampuller bölgede görülse de, pankreatik ve periampuller kanserlerin büyük kısmı adenokarsinomdur. Fonksiyonel ve fonksiyonel olmayan adacık hücreli tümörler, kistik neoplaziler, sarkomlar, lenfomalar, karsinoid tümörler, schwannomalar ve metastatik tümörlerin de pankreas başı ve periampuller bölgede, adenokarsinomlara klinik olarak benzerlik gösterebileceği bilinmelidir.

Periampuller bölge karsinomlarının %50-70'i pankreas, %15-25'i ampulla vateri, %10'u duodenum ve %10'u da distal koledok kökenlidir. Duktus hücrelerinin tüm pankreas hücrelerinin %4'ünü oluşturmalarına karşın, pankreasın ekzokrin kanserlerinin %90'dan fazlası duktal epitelden kaynağını alan adenokanserlerdir (28). Pankreasın ekzokrin kanserlerinin sadece %1'i asiner hücre kökenlidir. Pankreas kanserlerinin %60-70'i pankreas başına, %15-20'si pankreasın gövdesine ve % 5-10'u da pankreasın kuyruğuna yerleşirler. Olguların %16-30'unda pankreas kanseri multifokaldir (29).

Cerrahi olarak çıkarılan pankreas başı kanserlerinde tümör çapı ortalama 3 cm dir. Gövde ve kuyrukta tümörün çapı ortalama 8-10 cm'e ulaşır. Makroskopik olarak sınırları düzensiz, sert kıvamlı, soluk görünümlü kitle şeklindedir. Kanama

ve nekroz genellikle bulunmaz. Mikroskopik olarak değişik miktarlarda müsin üreten küboid veya kolumnar epitelyum ile döşeli, küçük ve büyük glandüler yapılar Őeklinindedir. Glandların etrafı fibröz matriks ile Őevrilidir. Tümörün sertliğinden bu yapılar sorumludur. Duktal kanserlerin farklılaşımı; gland Őekillenmesine, müsin üretimine ve epitelyal anaplaziye göre iyi, orta ve az diferansiye tümörler olarak sınıflandırılır (28).

Pankreas kanseri de birçok kanserin başlangıcı gibi, duktal hiperplazi, in situ kanser ve invaziv kanser sıralamasını takip eder. Kanser nedeniyle pankreas rezeksiyonu yapılan hastaların çıkarılan pankreas dokusunda, papiller epitelyal hiperplazi, atipik duktal hiperplazi, in situ duktal kanser ve kanal içi papillomlar tespit edilmektedir. Pankreas kanseri daha başlangıç halindeyken de perinöral aralıklara, lenfatiklere, interstisyel aralık yoluyla pankreas içine, yayılma yapabileceğinden cerrahi sınırların çok dikkatli bir Şekilde kontrolü gerekir. Pankreas kanseri, multisentrik olabileğinden çıkarılan pankreasın çok dikkatli kesitlerinin yapılıp, başka karsinom odaklarının olup olmadığı araştırılmalıdır (30). Pankreas kanserinde peripankreatik ve retroperitoneal dokulara, bölgesel lenf düğümlerine, SMV, SMA, portal ven ve hepatik arterlere lokal invazyonlar olur. Cerrahi eksplorasyon sırasında, pankreas başı kanserlerinin % 50'sinde, gövde ve kuyruk kanserlerinin de %95'inde metastaz bulunur. Karaciğerde % 50 oranında metastaz vardır. Diğer metastaz yerleri, periton, akciğerler, adrenaller, kemikler, uzak lenf düğümleri, deri ve merkezi sinir sistemidir.

Ampulla vateri kanserleri, anatomik yerleşim yeri özelliklerinden dolayı erken belirti verdiklerinden olguların 3/4'ünde cerrahi olarak çıkarılmaları

mümkündür. Pankreas kanserlerine göre daha az infiltratif ve metastatik potansiyel taşırlar. Papilla tümörleri, ortalama 2 cm (1-6 cm) çapında, yumuşak polipoid yapıda ya da yuvarlak pembe renkli, genellikle iyi diferansiye adenokanserlerdir.

Distal koledok kanseri, olguların pek çoğunda infiltratif, skirröz tip adenokanserlerdir ve genellikle kronik ülseratif kolit, opisthorchis sinensis, koledokolitiasis, papilloma, koledok kistleri ve sklerozan kolanjit zemininde gelişirler. Erken dönemde % 50'sinde metastazlar bulunur.

Duodenal malign tümörlerin % 90'ı adenokanser, % 10'u leiomyosarkom ve lenfosarkomdur. Komşu organların tümörlerinin pankreası invazyonu sonucu sekonder tümörler gelişebilir. Mide ve transvers kolon kanserleri; perigastrik, peripankreatik ve çölyak lenf düğümlerinin sekonder tümörleri pankreasa invazyon yapabilirler. Meme, tiroid, akciğer kanserlerinde kan yoluyla pankreasa metastazlar olabilir. Pankreasın sekonder tümörleri nadiren pankreas fonksiyonlarında bozulma yaparlar ve klinik bulgu verirler. Bunlar pankreasta genellikle iyi sınırlı nodüller şeklindedirler.

Pankreatik adenokanserin neden veya nedenlerini saptamak için birçok çalışma yapılmıştır. Kafein ya da kahve nedenler arasında suçlanmış ancak daha geniş çalışmalarla patogeneizde rolü olmadığı gösterilmiştir. Sigara içimi ile pankreas kanseri arasında önemli bir birliktelik mevcuttur. Sigara içen kişilerde pankreas kanseri 2-3 kat daha fazla görülmektedir (31, 32). Sigara içenlerde yapılan otopsi bulgularına göre, sigara, pankreas duktus hücrelerinde hiperplazi,

çekirdeklerinde ise atipik değişikliklere neden olmaktadır. Deneysel alışmalar, sigaradaki nitrosaminin, pankreas için karsinojenik olduğunu göstermiştir (33).

Diğer önemli bir faktör de diyettir. Taze sebze ve meyve tüketiminin fazla olduğu kişilerde pankreas kanseri daha az görülmektedir. Bunun nedeni olarak yüksek düzeyde proteaz inhibitörleri içeren bitkisel kaynaklı proteinlerin koruyucu etkisi gösterilmektedir (31). Ayrıca naftilamin, benzidin ve petrol ürünlerinin kullanıldığı bazı endüstri kuruluşlarında çalışanlarda, pankreas kanseri daha sık görülmüştür (31). Kronik pankreatitli hastalarda yaşam boyu risk artmıştır. Ancak, pankreatit pankreas kanserine oranla çok daha seyrek görülür ve bu nedenle olguların çoğunda neden bilinmemektedir. Kronik pankreatitle olan ilişkisi, çalışmalarda alkol tüketimi ile pankreas kanseri arasında ilişki bulunduğunu açıklar. Alkolün pankreas kanserinden direk sorumlu olmasından daha ziyade alkole bağlı kronik pankreatit oluşmuş bir pankreastan, adenokarsinom gelişebilir. Herediter pankreatiti olan hastalarda yaşam boyu pankreas kanseri riski % 40'lara kadar çıkmaktadır (22).

Intramukozal papiller musinz tümör (IPMT), pankreas duktal epitelinde, bir alanda değişiklik olarak başlar ve duktal adenokarsinomanın nc lezyonu olduğu düşünülmektedir. Nadir olmasına karşın invaziv adenokarsinom oluşmadan çok önce tedavi edilebilme şansı verdiğinden erken tanı çok önemlidir. IPMT ile ilişkili tümörlerin prognozu, duktal adenokarsinomdan daha iyi olmasına rağmen, invaziv komponenti olan ve olmayan IPMT olarak ayrıldığında, invaziv komponenti olan tümörlerin prognozu da duktal adenokanserler kadar kötü bulunmuştur.

2.2.3. Etyoloji

Pankreatik duktal adenokarsinomlar için risk faktörleri demografik, kazanılmış ve hastaya ait faktörlerdir. Hiçbir bilinen risk faktörü yokken 70 yaşında bir erişkin için PDAK'ya yakalanma riski % 0,5 dir (34).

1. Demografik faktörler:

- a. Yaş: Yaklaşık %80 hasta tanı anında 60-80 yaş arasındadır.
- b. Cinsiyet: Erkeklerde kadın cinsiyete göre PDAK görülme riski 1.35 tir.
- c. Irk: Özellikle Afrikalı Amerikalılarda beyaz ırka göre daha fazla görülmektedir.
- d. Düşük sosyoekonomik düzey
- e. Göçmenlik durumu
- f. Polonya ve Doğu Avrupa Yahudilerinde sık görülmektedir.

2. Kazanılmış ya da Çevresel Faktörler (34):

- a. Sigara ve alkol kullanımı
- b. Obezite: Özellikle vücut kitle indeksinin $>30 \text{ kg/m}^2$ olanlarda $<23 \text{ kg/m}^2$ olanlara göre 1.72 kat PDAK görülme riski bildirilmiştir.
- c. Fiziksel egzersiz: Orta düzeyde fiziksel aktivite riski azaltmaktadır.
- d. Diabet hastalığı ya da bozulmuş glukoz intoleransı
- e. Kronik pankreatit
- f. Pernisiöz anemi

3. Kişisel faktörler: %2 oranında PDAK'lardan sorumlu tutulmaktadır (34).

- a. Ailesel yatkınlık
- b. Germ line mutasyonların sebep olduğu genetik sendromlar.
 - i. Herediter pankreatit (50 kat risk)
 - ii. Herediter nonpoliposis kolorektal kanser (HNPCC tip II) (8 kat

- risk)
- iii. Peutz-Jeghers sendromu (32 kat risk)
 - iv. Ailesel Atipik Multiple Mole Melanoma (FAMMM) sendromu (12-20 kat risk)
 - v. Hereditör meme ve over kanser (5-10 kat risk)
 - vi. Ataxia-telangiectasia
 - vii. Hematolojik malignansiler

2.2.4. Klinik

Erken evre PDAK'larda iştahsızlık, kilo kaybı ve bulantı gibi non-spesifik semptomlar görülebilir. Bu nedenle sıklıkla erken evrede yakalanma ihtimalleri zayıftır. Özellikle pankreas başı ve uncinat bölgeye lokalize tümörler genellikle intrapankreatik safra kanalına bası nedeniyle sarılık, koyu renkli idrar, akolik gayta ve kaşıntı semptomları verirler. Hatta duodenuma bası yaparak obstrüksiyon, kilo kaybı, mide çıkış obstrüksiyonu ve kusmaya neden olabilirler.

Pankreas gövde ve kuyruk yerleşimli tümörler genellikle sarılığa neden olmazlar. Sıklıkla epigastrik ve sırta vuran ağrıya sebep olurlar. Bu durum özellikle çölyak aksis infiltrasyonu, treitz ligamanının invazyonu ve segmental pankreatik kanal obstrüksiyonuna bağlı olmaktadır. Özellikle yeni tanı diabetes mellitus ya da mevcut diabet tedavisinde kullanılan insülin dozunda yetersizlik olması ile de karşımıza çıkabilir. Hepatomegali, ağrısız safra kesesinin ele gelmesi (Courvoisier belirtisi) ve malnutrisyon görülebilir. İlerlemiş hastalık olması durumunda asit, kaşeksi, sol supraklavikular adenopati (Virchow nodülü), periumblikal adenopati (Sister Mary Joseph nodülü) ve pelvik metastaz (Blumer

shelf) görülebilir (22).

2.2.5. Laboratuvar değerlendirme

Rutin hematolojik ve biyokimyasal incelemeler tanıya yardımcı olmasa da, organ ve sistem işlev bozukluğu, koagülasyon bozuklukları, gastrointestinal kan kaybını saptamak ve beslenme durumunu değerlendirmek için seçilmiş laboratuvar testleri kullanılır. Karaciğer fonksiyon testleri, tıkanma sarılığının kalıbını ortaya koyabilir, fakat prognostik değeri düşüktür.

2.2.6. Biyomoleküler belirleyiciler

Pankreas ve periampuller kanserlerin tanı ve taramasında kullanılan bir dizi serum tümör belirleyicisi mevcuttur. Bunlar CEA (karsinoembriyojenik antijen), karbonhidrat antijen CA 19-9, CA 125, CA 50, CA 242, CA 494, CAM 17-1, TAG 72, SPAN-1, DUPAN-2 ve Elastaz-1'dir. Bu belirleyicilerin hiçbiri, pankreas ve periampuller kanser tanısı için yeterli doğruluğa ve güvenilirliğe sahip değildir.

Bu belirleyiciler arasında CA 19-9 en özgül ve hassas olanı olup, pankreas adenokarsinomu için klinik kullanımda en önemli ve en yararlı tümör belirleyicisi durumundadır (34). Bu belirleyici, pankreas ve safra sisteminden kaynaklanan tümörlerle çok yakından ilişkilidir. Bu nedenle bu bölge için kullanışlı bir belirleyicidir ancak pankreas adenokarsinomu ile safra yollarının alt kısımlarındaki tümörler arasında ayırıcı özelliği yoktur. Ancak, bu bölge tümörlerinin tedavisi benzer olduğundan klinik ayırım genelde önemsizdir.

Karaciğer, safra yolları ve bazı selim pankreas hastalıklarının % 10'unda ve gastrointestinal kanserlerde de yükselmesi nedeniyle pankreas kanseri için tarama testi olarak kullanılması uygun değildir.

CA 19-9 bir karbonhidrat antijeni olup, hücre membran glikolipid ve müsin glikoproteinine bağlıdır. CA 19-9 pankreas sıvısı, serum ve pankreas dokusunda immunohistokimyasal olarak belirlenir. CA 19-9 ilerlemiş pankreas kanserlerinde aşırı derecede yükselmiştir. Serum düzeylerindeki artış, maalesef tümöral dokunun kitlesel büyüklüğüne bağlıdır ve bu durum CA 19-9'un özellikle sınırlı tümörlerde tanısız değerini düşürür. Aynı nedenle prelinik hastalığın tanısında tarama testi olarak kullanımı da anlamsızdır (34). CA 19-9'un yüksek (37 U/ml'nin üzeri) olarak saptandığı pankreas kanserleri genellikle semptomatiktir. CA 19-9'un sınır değeri 100-120 U/ ml alınırsa bunun üzerindeki değerler, BT bulguları ile birlikte pankreas kanseri tanısında % 99-100 pozitif belirleyici değere sahiptir. CA 19-9, artık genellikle ilerlemiş hastalığı olanlarda tedaviye yanıtı monitörize etmek için kullanılmaktadır. Ameliyat sonrası dönemde belirgin ve uzun süreli yükselme nüksün habercisidir (35). Ancak, ameliyat sonrası artmış serum CA 19-9 düzeyi, geçici yükselmeler olabileceği için her zaman nüks hastalığı göstermeyebilir (36). Rezeksiyondan sonra, CA 19-9 seviyesi normale düşen hastaların, düşmeyen hastalara göre sağkalımının daha uzun olduğunu bildiren yayınlar vardır. Bir çalışmada immunoreaktif elastaz düzeyi ve testosteron/dihidrotestosteron oranının erkek hastalarda pankreas kanserinin erken evrede tanınmasında yol gösterici olacağı belirtilmektedir (37).

CA19-9'un sınırlı tanı değeri yeni prognostik belirteçlerin araştırılmasına

ihtiyaç duyurmuştur. CA 242, CEA, TPA, TPS, M2-pyruvate kinaz, Mic-1, IGFBP-1a, haptoglobin, serum amiloid A gibi serum markerleri araştırılma aşamasındadır. K-ras, p53, mucin (MUC1/2/5), m,croRNAs, p21, SMAD4, Bcl-2 gibi doku belirteçleri de araştırma aşamasında olan belirteçlerdir. Fakat bu belirteçlerin büyük bir bölümünün CA19-9 biyobelirtecine üstünlükleri bildirilmemiştir.

2.2.7. Pankreas Adenokarsinomalarında Görüntüleme Yöntemleri

Pankreas kanserinden şüphelenilen her hastada öncelikle karaciğer, safra yolları ve pankreasın transabdominal ultrasonografi (USG) ile değerlendirilmesi gerekir. USG kolay uygulanabilir olması ve önemli bilgiler vermesi nedeniyle fizik muayenenin ayrılmaz bir parçası olmalıdır. Tanı ve evreleme için ise en değerli bilgiler bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans (MR) ile sağlanır.

Transabdominal Ultrasonografi

Pankreas tümörlerinin saptanmasında % 60-70 oranında duyarlı olan ve genellikle ilk başvuru olan tanı yöntemidir ve sıklıkla PDAK'lar hipoeoik kitleler şeklinde görülür. Pankreas kanserinin USG ile belirlenmesinde 3 cm'den daha büyük tümörlerde duyarlılığı, % 95; 1-3 cm'lik tümörlerde, % 81; 1 cm'den küçük tümörlerde ise % 50'dir. Ancak barsak gazları nedeniyle % 20 hastada iyi görüntü alınamayabilir (38).

Sarılıklı hastalarda, karaciğerden kaynaklananlarla, safra yolu

tıkanıklıklarına bağılı olanların hemen ayrılabilmesini sağlar. Safra yollarının genişlemesi ekstrahepatik safra yolu taşları ile birlikte ise sarılığın nedeni sıklıkla bu taşlardır. Karaciğer içi safra yollarının genişlemesi ise hemen daima malign bir tıkanıklığı gösterir. USG, portal ven ve SMV' e invazyon, splenik ve portal ven trombozu gibi tümörün çevre dokularla ilişkisi hakkında da bilgi verebilir (38). Ancak BT ile tümörün bu yapılara invazyonu, USG' den daha iyi gösterilmektedir. Renkli Doppler USG ise tümörün pankreas etrafındaki damarlara invazyonunu % 84-87 oranında doğru olarak göstermektedir. USG, olguların çoğunda karaciğer metastazlarını da güvenle göstererek, tedavi edilebilir hastalığı olmayan olgulara daha fazla ve invaziv tetkiklerin yapılmasını da engeller. Yine de, metastaz olduğunu doğrulamak için USG eşliğinde karaciğer biyopsisi yapılarak histolojik inceleme için doku alınması uygun olabilir (38).

Bilgisayarlı tomografi

Ağızdan ve damar içinden kontrast madde verilerek çok fazlı, ince kesitli, yüksek kaliteli çekilen BT güvenilirdir. BT ile pankreasa ait kitlelerin % 96' sı ortaya konur. BT' nin yanlış pozitifliği % 10'dan daha azdır. Bu duruma genellikle fokal pankreatit, tümör izlenimi veren normal pankreas dokusu yol açar (39).

Kontrast verilerek helikal BT ile mükemmel görüntüler elde edilse de, ne peripankreatik nodal metastazları, ne de 1 cm'den küçük peritoneal ve hepatik metastazları tanımlamada yüksek değere sahip değildir (39). Peripankreatik veya üst abdominal lenfadenopati not edilebilir, ancak bu sıklıkla tıkanma sarılığına

bağlıdır. BT, çapı 1 cm'den küçük lenf nodları için özgül değildir. Metastaz olmaksızın bu büyüklüğün üstündeki lenf nodlarının görülmesi çok nadir olduğundan, BT' de görülürse şüpheli olarak not edilmelidir.

Hepatik arter çevresi, porta hepatis, arterin çıkış yeri, çölyak trunkus veya SMA çevresi gibi tümörden uzaktaki lenf nodu büyümeleri kötü prognostik işaretlerdir. 1 cm'den büyük izole lenf nodları reaktif olabileceğinden, cerrahi kararını olumsuz etkilememelidir. Bu nedenle rezeksiyon kriterlerine uyan hastalara rezeksiyon önerilmektedir. BT'de bir kitle görüntülediği zaman kitle büyüklüğü ve pankreas çevresindeki dokularla ilişkisi saptanabilir, bu da rezektabiliteyi değerlendirmeyi sağlar.

Spiral BT ile rezektabl olduğu saptanan tümörlerin sadece % 80'i, cerrahi girişim sırasında rezektabl olarak tespit edilmektedir. Anrezektabl olarak saptananların ise %95'inde bu bulgu ameliyatta doğrulanmaktadır. Yalnız tümör çapına bakılarak hastayı rezeksiyondan mahrum bırakmamak gerekir. Çölyak aks, hepatic arterler, superior mezenterik arter ve superior mezenterik-portal venöz yapılar gibi peripankreatik ana damarlar çevresindeki yağ dokusunun korunmuş olması tümörün bu yapılara direkt bir invazyonunun olmadığını ve rezeksiyon için uygun olduğunu gösterir (38). Tümörün medialde mezenterik damarlara veya portal vene doğru yayılımı en sık inoperabilite nedenidir. Venöz tutulumun tomografik bulguları, tümör ve damarlar arasındaki yağ planlarının silinmesinden (ki bu bulgu, bunun dışında operabl olan olgularda cerrahi ekstirpasyona engel değildir), damar duvarında düzensizlik, lümene bası, belirgin daralma ve venöz akımın tam tıkanmasına kadar değişebilir.

Önceleri pankreas adenokarsinomunda tek başına mezenterik-portal ven bileşkesinde tutulma olması rezeksiyon için kontrendikasyon olarak kabul edilirdi. Ancak artık tümörle çepeçevre sarılma veya damarlarda tıkanma olmadıkça SMV ve PV (portal ven) tutulumu rezeksiyon için kontrendikasyon olarak kabul edilmemektedir. SMV veya SMV-PV bileşkesinin rezeksiyonunun yapıldığı hastalarda ortalama yaşam sürelerinin standart PD yapılanlara benzer olduğunu ve mortalitede büyük bir fark olmadığını gösteren yayınlar vardır (40). SMV veya SMV-PV bileşkesine tümör invazyonu, tümörün biyolojik agresifliğinden çok tümörün yerleşim yerine bağlı bir durumdur (40). Abdominal BT pankreasın SMV-PV bileşkesine yapışıklığını %84 oranında bir doğrulukla gösterir (40). Yapışıklık tümör çevresindeki inflamatuvar reaksiyona bağlı olabilir, fakat olguların çoğunda damar invazyonunun olduğu histolojik olarak saptanır. Bundan dolayı ven ve pankreas kolayca ayrılamaz ise tümör invazyonu olduğu kabul edilmeli ve cerrahi uç negatif rezeksiyon için tek engel ise venöz rezeksiyon göz önünde bulundurulmalıdır.

Bunun yanısıra mezenterik ven dalları arasında, mezenterik veya portal ven ötesine direk yayılım, özellikle bu seviyede yapılacak rezeksiyon uzunca bir incebarsak segmentinin kanlanmasını bozacağından inoperabilite kriteridir. Dahası tümör pankreas ötesine bu yolla yayıldığında, lenf nodu ve diğer metastazlar da son derece yaygındır. Tümör mezenterik veya portal ven etrafında yayılarak, hepatik arter veya SMA'de ulaşabilir. Eğer venöz sınırlar temizse artere ulaşan tümör (çevresel olarak % 25'den azı tutulmuşsa) tümörle damar arası sınır bulunabilirse rezeke edilebilir. Arterin % 50' sinden fazlasının tümörle sarılmış

olması çok güçlü bir inoperabilite kriteridir ve bunu doğrulamak için cerrahi girişimin gerekliliği bile şüphelidir (40).

Manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP)

MR'ın pankreas ve periampuller kanserlerin tanı ve evrelemesindeki rolü henüz net değildir. Bazı çalışmalarda tümör rezektabilitesini göstermede MR'ın BT'ye görünür bir üstünlüğü olmadığı rapor edilmiştir. Buna karşın yüksek hızlı MR'ın evreleme ve rezektabilite değerlendirmesinde BT'ye üstün olduğunu belirten yayınlar da vardır (39, 41). MRCP invaziv olmayan bir yöntem olup, pankreatik ve bilier tıkanmaların tanısı değerlendirilmesinde yaygın kullanım alanı bulmaya başlamıştır ve muhtemelen tanısı amaçlı ERCP'nin yerini alacaktır (41). Bu yöntem ayrıca pankreatik ve bilioenterik anastomozların devamlılık ve işlevlerinin değerlendirilmesinde ameliyat sonrası erken dönemde invaziv yöntemlerin kullanılmasını engelleyecektir. Eş zamanlı volüm rendering MRCP'nin artı kalan bilier sistemi ve bilioenterik anastomozlardaki enterik sistemi değerlendirmede faydalı olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (41).

MR ve MRCP'nin pankreatobilier malignitelerdeki klinik rolü gelişmekte olup, ERCP (Endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografi) ve PTK (Perkütan transhepatik kolanjiografi) gibi invaziv tanısı yöntemlerin yerini yavaş yavaş alabilecektir. MRCP'nin dezavantajı, tespit edilen patolojiden biyopsi yapılamaması ve gerektiğinde safra yollarını drene etmek için stent yerleştirmenin mümkün olmamasıdır (41).

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) ve stentler

Helikal BT bilier tıkanma ve küçük çaplı pankreatik tümörleri tanımlamada nispeten hassas bir yöntem olduğundan, ERCP ve PTK ameliyat öncesi değerlendirmede rutin olarak kullanılmamaktadır. Ancak tıkanma sarılığı olan bir hastada, safra taşı hikayesi varsa veya BT’de pankreatik veya periampuller kitle bulgusu yoksa ERCP tercih edilmelidir (42).

Rezeksiyon için aday olan hastalarda endobilyer stentlerin yerleştirilmesi önerilmemektedir, çünkü stent yerleştirmenin potansiyel olarak kanama ve pankreatit gibi kendine has komplikasyonları vardır ve postoperatif pankreatik fistüllerin görülme sıklığını arttırabilir (42). Bu komplikasyonlar ameliyatı geciktirip karmaşık hale getirmekle kalmayıp, ERCP sonrasında nekrotizan pankreatit gelişmesi durumunda ameliyatı imkansız hale getirebilir. Ameliyat öncesi biliyer drenaj yara ve intraabdominal enfeksiyon oranını ve PD sonrası ölüm oranını arttırır (42).

Bu nedenle seçici davranılarak, biliyer stentler, ameliyatının fazla geciktirilmesi gereken hastalarda kaşıntıyı hafifletmek veya sirozu düşündüren serum bilirubin düzeyinin 30 mg/dl üzerinde olması durumunda ve sepsisli, beslenmesi bozuk ve tıbbi olarak riskli bazı hastalara ameliyatın morbidite ve mortalitesini azaltmak için kullanılmalıdır. ERCP ve stentleme aynı zamanda inoperabl, nonrezektabl hastalarda sarılığı düzeltmek için, palyatif amaçlı olarak da kullanılır.

Perkütan transhepatik kolanjiografi (PTK)

Yüksek derecede bilier obstrüksiyonu bulunan hastalarda, PTK uygun bir

girişimdir. Rekonstrüksiyon için kullanılacak olan proksimal bilier anatomiyi ortaya koymak açısından çok faydalıdır. PTK obstrüktif tipteki periampuller kanseri görüntülemenin yanında, perkütan transhepatik yolla bilier ağacın internal ya da eksternal kateter drenajını da mümkün kılmaktadır. PTK, daha önce mide rezeksiyonu veya pankreatikoduodenektomi geçirmiş ve ERCP ile safra yolları kateterizasyonu başarısız olmuş sarılıklı hastalarda da uygulanabilir (43).

Pozitron emisyon tomografisi (PET)

PET yeni bir görüntüleme tekniği olup, görüntülemenin temeli kanser hücrelerinde artmış glukoz metabolizmasına dayanır (44). PET'in pankreatik kanserin karaciğer metastazlarını göstermede, BT veya USG'den daha güvenilir olduğunu bildiren yayınlar vardır (44, 45). Diğer çalışmalarda bu yöntemin ayrıca lenf nodu metastazlarını göstermede ve pankreatik kanserini kronik pankreatitten ayırt etmede, BT'den daha güvenilir olduğu bildirilmiştir (44, 45). Bu yöntem yüksek maliyeti nedeni ile yaygın olarak kullanılmamaktadır, bu nedenle periampuller kanserleri değerlendirmedeki rolü belirlenme aşamasındadır.

Anjiyografi

Ameliyat öncesi evreleme ve rezektabilitenin değerlendirilmesi amacı ile anjiyografinin yeri sınırlıdır (46). Bu yöntemin yandaşları, damar invazyonunu göstermede ve önemli çölyak trunkus veya SMA anomalilerini ortaya koymada bu yöntemi yararlı bulmaktadırlar (47). Bununla birlikte hepatic arter ve portal

venin tam tıkanması dışında bu yapıların daralması tümör invazyonu için özgül olmayıp, yalancı pozitif bir işaret olabilir.

Anjiyografik anomalilerin olmaması pankreas kanserini veya vasküler invazyon varlığını ihtimal dışı bırakmaz (47). Deneyimli pankreas cerrahı, ameliyat esnasında karşılaşılabileceği herhangi bir damar anomalisini tanımaya hazırlıklı olmalıdır. En sık rastlanan anomali, sağ hepatik veya ana hepatik arterin, SMA'den çıkmasıdır. Bununla beraber, helikal abdominal BT'de pankreas başı çevresinde arteriyel kollateraller görülürse, ameliyat öncesinde anjiyografi faydalı olabilir. Bu bulgu çölyak arterin darlık veya tıkanmasını akla getirir ve pankreas rezeksiyonu sonrasında karaciğer iskemisini önler (47).

Endoskopik ultrasonografi

Endoskopik USG'nin evrelendirmede, damarlara invazyon ve küçük tümörlerin tespitinde yararlı olduğu gösterilmiştir. Özellikle PV-SMV invazyonun tespiti, tümörün çıkarılabilirliğine, pankreas çevresindeki lenf ganglionlarının değerlendirilmesine ve hastanın ameliyata aday olup olmadığına karar vermede önemlidir (38, 48). Lokal evreleme (T ve N) ve pankreatik ve periampuller adenokarsinomların doku doğrulaması amaçlı kullanılmasında artış vardır. Endoskopik USG ile tespit edilen tümörlerden ve lenf ganglionlarından, ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılabilmektedir (38, 48).

Pahalı olması, sedasyon gerektirmesi, karaciğerin değerlendirilmesinin sınırlı olması ve uygulayan kişiye bağımlılığının önemli olması endoskopik USG'nin rutin kullanılmasını sınırlayan faktörlerdir. Genelde BT'de farklı olarak

tümör rezektabl olarak görülüyorsa, bu teste ait bulgulara dayanarak ameliyattan vazgeçmemek gerekir. Genelde endoskopik USG ve biyopsi, ameliyat düşünülmeyen hastalarda, pankreatik lenfoma şüphesi olanlarda ve BT veya ERCP'de gösterilemeyen fakat pankreas veya periampuller kitleden şüphelenilen hastalarda önerilir (38, 48).

2.2.8. Pankreas Adenokarsinomu için Evrelendirme

Pankreatik kanserler için American Joint Committee on Cancer (AJCC) evreleme sistemi sıklıkla kullanılmaktadır. Tablo 1'de seventh edition AJCC evreleme sistemi gösterilmektedir. Bu sistem primer tümörün büyüklüğüne (T), bölgesel lenf nodlarının durumuna (N) ve metastatik hastalık (M) varlığına dayanmaktadır. Bu sistem kolay uygulanabilir olup, lenf nodu metastazını en önemli prognostik faktör olarak ele almaktadır. Pankreas dışı adenokarsinomlar için de TNM sınıflaması benzerdir. Pankreas kanserinde R0 rezeksiyon; rezeksiyon sonrası geride mikroskopik tümör kalmaması, R1 rezeksiyon; mikroskopik tümör kalması, R2 rezeksiyon ise makroskopik olarak geride tümörün kalması olarak tanımlanır.

Primer tümör (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor.

T0: Primer tümör ile ilgili bulgu yok.

Tis: Carcinoma in situ.

T1: Tümör pankreasta sınırlı ve en büyük çapı ≤ 2 cm olması.

T2: Tümör pankreasta sınırlı ve en büyük çapı ≥ 2 cm olması.

T3: Tümör pankreas boyunca yayılmış olabilir ancak çölyak aks ve superior mezenterik arter invazyonu yok

T4: Çölyak aks ve superior mezenterik arter invazyonu var (unresectable tümör).

Bölgesel lenf nodları (N)

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.

N0: Bölgesel lenf nodlarına metastaz yok.

N1: Bölgesel lenf nodu metastazı var.

pN1a: Tek bir bölgesel lenf noduna metastaz var.

pN1b: Multipl bölgesel lenf noduna metastaz var.

Uzak metastaz (M)

Mx: Uzak metastaz varlığı değerlendirilemiyor.

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var.

Tablo 1. Pankreatik duktal adenokarsinomların AJCC evreleme sistemi (22).

Stage	T	N	M	5 yıllık sağkalım (%)
IA	T1	N0	M0	20-30
IB	T2	N0	M0	20-30
IIA	T3	N0	M0	10-25
IIB	T1, T2, T3	N1	M0	10-15
III	T4	Any N	M0	0-5
IV	Any T	Any N	M1	-

2.2.9. Tedavi

2.2.9.1. Cerrahi rezeksiyonun yapılabilirliğinin değerlendirilmesi

Patolojik ve klinik evrelemede TNM evreleme sistemi kullanılmasına rağmen PDAK'lı hastaların preoperatif değerlendirilmesinde cerrahlar için en önemli basamak operabilitenin belirlenmesidir. Tanı anında ancak hastaların yaklaşık %20 kadarı opere edilebilmektedir. Fakat PDAK'lar için hastanın opere edilebilir olması tümörün rezektable olduğu anlamına gelmemektedir. Pankreas başı, boynu veya uncinata prosesin PDAK'ları şu şekilde sınıflandırılmıştır (49);

a. Rezektabilite

- a. Radyolojik olarak hastalığın ekstrapankreatik olmaması
- b. SMV-PV birleşim bölgesinin patent olması
- c. Tümörün çölyak aks ve SMA'e invazyonunun olmaması

b. Borderline rezektable

- a. Uzak metastaz olmaksızın ≤ 180 derece SMA invazyonu

- b. Gastroduodenal arterin tamamının ya da tama yakın (360 dereceye kadar) invazyonu
 - c. Common hepatic arterin rekonstrüksiyona uygun segment tutulumu
 - d. SMV-PV birleşim bölgesinin komplet tutulumu (genel olarak tümör SMV'nin 2 cm'ye kadar tutulumu ve/veya PV'nin 180 dereceye kadar olan tutulumu teknik olarak rekonstrüksiyona uygundur).
- c. Lokal ileri hastalık
- a. Çölyak aksın veya SMA'nın >180 derece tutulumu veya SMV-PV birleşiminin rezeksiyon ya da rekonstrüksiyon için uygun olmayan tutulumu
- d. Metastatik hastalık
- a. Karaciğer, peritoneal yüzey ve akciğer gibi uzak organlara olan yayılım olması

2.2.9.2. Tanısal Laparoskopinin Rolü

PDAK için tanısal laparoskopinin kullanımı tartışmalıdır. Fakat laparoskopi ile laparoskopik USG kullanımı peritoneal ve/veya hepatic disseminasyonun doğruluk oranı neredeyse % 98'lere çıkmaktadır. Tanısal laparoskopi yapılmasının hem ekonomik olarak yük getirmesi hem de günümüz radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler sayesinde her hastaya tanısal laparoskopinin yapılması önerilmemektedir. Bazı özel durumlarda kullanılması tavsiye edilmektedir (50);

- a. Tümörün pankreas gövde ve kuyrukta olması
- b. Primer tümör >3 cm olması
- c. Perkütan biyopsi için uygun olmayan hepatic lezyon olması ve/veya düşük

miktarda asit varlığı

d. CA19-9 değerinin ykseklęi veya hipoalbuminemi varlığı

2.2.9.3. Obstrüktif ikter için preoperatif biliyer drenajın rolü

Geçmişte obstrüktif ikteri olan PDAK'lu hastalara cerrahi öncesi neredeyse mutlaka endoskopik ya da peruktan transhepatik biliyer drenaj işlemi uygulanmaktaydı. Fakat günümüzde preoperatif biliyer drenajın kullanımının hafif oranda da olsa postoperatif ve peroperatif komplikasyon oranlarının artmasına neden olmaktadır. Fakat borderline rezektable hastalık olması durumunda preoperatif biliyer drenaj yapılması neoadjuvan tedavinin hızlı bir şekilde başlamasına imkan sağlaması bakımından önemlidir. Ayrıca bazı otörler tarafından obstrüksiyon için kullanılan plastik stent üzerinden hastalığın unrezektable olduğuna karar verildikten sonra kalıcı metalik stent yerleştirilmesine müsade etmesi bakımından da önemlidir (43).

2.2.9.4. Standart pankreatikoduodenektomi (PD) (Whipple ameliyatı)

Periampuller bölge patolojileri için en sık uygulanan ameliyattır. Ameliyat mortalitesi deneyimli merkezlerde % 5'den az, komplikasyon oranı %25-40 arasındadır. Cerrahi tekniğin ve ameliyat sonrası bakım koşullarının gelişmesi ile morbidite oranları % 5-10'lara düşmüştür (51).

Standart PD'ye sağ subkostal veya üst orta hat insizyonu ile başlanır. Karaciğer ve diğer peritoneal yüzeyler metastaz açısından dikkatli bir şekilde gözlenir ve palpe edilir. Geniş bir kocher manevrası yapılarak tümörün

retroperitoneal alana veya SMA'e invazyon yapmadığı teyid edilir. Bu arterin posterior ve medial tarafı palpe edilerek gross tümör yayılımı ekarte edilir. Ameliyat öncesi çekilen BT ile tümör- damar ilişkisinin değerlendirilmesine güvenilir, bununla beraber, yalancı negatiflik olabilir ve unsinat proçes bölgesinde negatif sınır elde etmek sorun olabilir.

Eksplorasyonda rezeksiyon sahasının dışına tümör yayılımı saptanmaz ise insizyon genişletilir. Sağ kolon, hepatic fleksuranın aşağı doğru serbestleştirilmesi ile mobilize edilir ve Kocher manevrası SMV'in sağ lateral yanına kadar devam ettirilir. Gastrokolik ligaman açılır ve büyük omentum, transvers mezokolonun sağ yarısından serbestleştirilerek bursa omentalis girilir. Böylece pankreasın ön yüzü tamamen ortaya konmuş olur. Gastrokolik venöz trunkus kesilerek SMV'in ön ve lateral yanları gözlenir. Bu aşamada pankreas boynu ile SMV-PV bileşkesi arasındaki ilişki değerlendirilmelidir. Bu SMV-PV bileşkesi ön yüzü ile pankreas arka yüzü arasına dikkatli bir şekilde künt klemp geçirilmesi ile yapılır. Daha sonra gastrohepatik ligaman kesilir, sağ gastrik ve gastroduodenal arterler bağlanır ve kesilir böylece suprapankreatik PV açığa çıkarılır. Bu esnada A. hepatica propria, sağ ve sol hepatic arterler ve gastroduodenal arter iyice ortaya konmalıdır. Arteryal anatomi oldukça değişik şekillerde olabilir, yaklaşık %18 vakada sağ hepatic arter, çölyak aksisten kaynaklanmak yerine doğrudan SMA'den kaynaklanabilir ve pankreas başı boyunca seyredebilir. Bu vakalarda rezeksiyon yapılırsa vasküler rekonstrüksiyon gereklidir. Gastroduodenal arter, porta hepatis ve hepatic arterden uzak, antrum ve duodenuma yakın olarak bağlanmalıdır. Bu aşama SMV ve PV'in ön yüzü ve pankreasın arka yüzü

arasında tümörsüz bir alandan ilerlemeyi sağlar. Tümörsüz alanın olması nispeten rezektabiliteyi gösterir. Tümör, SVM veya PV'in posterior lateral duvarına fikse olsa bile bu plan sıklıkla oluşturulabilir. Posterolateral yapışıklık genelde duodenum veya pankreas kesilmeden ortaya çıkmaz ki bu aşamada cerrah PD'ye başlamış durumdadır. Bu da pankreas cerrahlarının bu durumla başa çıkmaları için bir teknik stratejilerinin olması gerektiğinin önemini ortaya koyar. Venöz rezeksiyon gerekirse, rezeksiyonun son aşamasına bırakılmalıdır. Venöz rezeksiyonun genişliğine göre SMV-PV bileşkesinin rekonstrüksiyonu lateral venorafı, primer ucuca anastomoz veya interpozisyon grefti ile yapılabilir. Burada dıştan güçlendirilmiş polytetrafloroetilen greftleri de tatmin edici olarak kullanılabilir.

Rezektabilite teyid edildiğinde, safra kesesi karaciğer yatağından ayrılır ve duktus hepaticus communis mobilize edilip sistik kanalla birleştiği yerin hemen proksimalinden kesilir. Eğer koledok kanseri, ampulla vater tümörü veya safra kanalını içine almış bir pankreas başı kanseri söz konusuysa, tümörün üstünde 2 cm' lik sınır bırakılacak şekilde ana hepatic kanal bifurkasyonu 1 veya 1,5 cm'ye kadar rezeke edilmelidir. Rezeksiyon işlemi yapılırken, hepatic kanalda tümör kalmamasına özen gösterilmelidir. Çünkü tümör nüksünün en önemli yerlerinden biri bu bölgedir. Distal safra kanalı, tümörün açılmasını engellemek için bağlanmalıdır. Proksimal safra kanalı geçici olarak klempe edilir veya bağlanır. Treitz ligamanı mobilize edilir ve jejunum treitz ligamanının 8-10 cm distalinden kesilir. Jejunum mezenterisi, duodenumun dördüncü kısmına doğru kesilir ve bağlanır. Mobilize edilen duodenum ve jejunum superior mezenterik damarların

altından, supramezokolik alana geçirilir. Sağ gastroepiploik arter kesilir ve distal gastrektomi için mide hazırlanır. Bu aşamada pankreas boynu, portal venin önünden kesilip laterale doğru asılır ve venöz dalların görülmesi sağlanır. PV-SMV, portal ven oluşunda yoklanarak, unsinat proçesden gelen venöz dallar bağlanır ve kesilir. Bu manevra, PV'in mediale doğru çekilmesiyle, SMA'in ön yüzünün açığa çıkmasını sağlar. SMA ön ve lateral duvarı çevresindeki yumuşak doku retroperitoneal sınır olup, lokal nüksün yüksek oranda görüldüğü bölgedir. SMA iskeletize edilir ve unsinat proçese giden dallar klemple tutulur, kesilir ve bağlanır, bu pankreasın unsinat proçesinin tam olarak çıkarılmasına izin verecek azami sınırı sağlar. Bu esnada inferior pankreatikoduodenal arterin izole edilip, bağlanmasına özellikle dikkat edilmelidir. Çıkarılan spesimen patoloji laboratuvarına gönderilmeden önce, spesimenden elde edilen sınırlar, safra yolu, pankreas boynu ve unsinat proçesi içermelidir. Safra yolu, pankreas boynu ve unsinat proçeste pozitif kenarlar mümkün ise temiz sınır elde edilene kadar daha ileri rezeksiyonu gerektirir. Bundan sonra rekonstrüksiyon aşamasına geçilir. Rekonstrüksiyon sırayla basamak basamak yapılmalıdır. Kesilen jejunum ucu, transvers mezokolonda kolik damarların sağından yapılan küçük bir insizyondan veya superior mezenterik damarların altından geçirilir. Anastomoza ilk olarak PJ ile başlanır. Ancak anastomoz sızıntısına karşı dikkatli olunmalıdır. PD sonrası en sık görülen komplikasyon ve ölüm nedenleri PJ kaçağı ile ilgilidir ve %9-18 oranında görülmektedir (51). Bu durum, pankreatik kanal dilatasyonu olmaksızın PD uygulanan erken periampuller vakalarda büyük bir problem oluşturmaktadır. Dikişlerin doğru bir şekilde konulması ve anastomozun açık kalmasını sağlamak

için, serbest yüzen bir silikon kateter kullanılabilir. Anastomoz yapılmaksızın, sadece pankreatik kanalın bağlanması, bazı gruplarda tercih edilmiştir. Fakat eksternal fistül oranının ortalama % 50 sıklıkta görülmesi üzerine, terkedilme eğilimine girilmiştir. PJ, anastomozunun 4-6 cm distalinden uç yan hepatojejunostomi tek kat, tek tek veya devamlı olarak absorbabl dikişle yapılır. Bu anastomozun 8-10 cm distalinden, antekolik uç-yan gastro-jejunostomi oluşturulur ve jejunum mezokolonu çaprazladığı yere tespit edilir. Treitz ligamanı hizasındaki açıklık kapatılır. Rutin olarak pankreatik anastomoza yakın sahaya intraperitoneal dren konulur (52).

2.2.9.5. Pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi

Standart PD ameliyatından sonra görülen postgastrektomi belirtilerini (gastrik dumping sendromu, alkelen reflü gastrit) önlemek amacıyla tanımlanmıştır. Pankreas başı veya periampuller malignenside PPPD, standart PD girişimine tercih edilir olmuştur (53). Standart PD'ye benzer olmakla birlikte, midenin tamamının, pilorun ve duodenumun proksimal segmentinin korunması ile standart teknikten ayrılır. Pilor korunduğunda, pilorik ve perigastrik nodlar çıkarılmadığından dolayı bazı cerrahlar pankreas başı kanserlerinde standart PD'yi (distal gastrektomi ile birlikte) tercih ederler. Her ne kadar çıkarılan nodal doku açısından daha az radikal gözüke de, pilorun korunması ile uzun süreli sağkalımın etkilenmediği gösterilmiştir (54).

2.2.9.6. Total pankreatektomi

Pankreas kanserlerinin % 16-37'sinin çok odaklı olabileceği, kanal içi

yayımlı söz konusu olduğu, standart PD ameliyatında yapılan PJ'den sonra anastomoz kaçağının mortaliteyi arttırması ve total pankreatektomiden sonra pankreas çevresi lenf diseksiyonunun daha kolay olması nedeniyle ortaya atılmıştır . Ancak total pankreatektomiden sonra morbiditenin daha az olmadığı, glukagon yokluğu ile birlikte ortaya çıkan, insüline bağımlı diyabetin kontrolünün bazen güç olabileceği görülmüştür. Diğer yandan, birçok çalışma, total pankreatektomiye rağmen sağkalımda bir artma saptanmadığını bildirmiştir. Total pankreatektomi, pankreas rezeksiyonu sonrası, cerrahi sınırdaki tümör varlığında ve pankreasın anastomoz için uygun olmadığı durumlarda yapılmaktadır (55).

2.2.9.7. Genişletilmiş lenfadenektomi

Pankreas kanserinin bölgesel lenf ganglionlarına metastaz ve retroperitona doğrudan invazyon sıklığının yüksek olması nedeniyle, genişletilmiş PD ameliyatı (bölgesel pankreatektomi) ortaya atılmıştır. Standart PD ameliyatına ek olarak, çölyak trunkustan iliac bifurkasyona, vena kavanın sağından sol üretere kadar retroperitoneal tüm yumuşak dokuların çıkarılması ve lenfatik diseksiyonu, invazyon varlığına göre SMV ve PV rezeksiyonu yapılmakta ve pankreasın baş ve gövdesinin rezeksiyonunu içermektedir. Standart PD ameliyatında çıkarılmayan ancak genişletilmiş PD ameliyatında çıkarılan lenf ganglionlarının %33'ünün metastaz içermesi bu ameliyata ilgiyi arttırmıştır. Ancak sağkalım açısından bu ameliyatın standart rezeksiyondan farkı olmadığı görülmüştür.

Pankreas başı duktal adenokarsinomu nedeni ile potansiyel küratif rezeksiyon yapılan hastalarda, lenf nodlarına metastaz olmasının tümör nüksü ve

uzun yaşam süresi üzerine önemli etkisi vardır (54). PD uygulanacak hastalarda, uzak metastaz gelişmeden önce, bölgesel nodal hastalığı eradike etmek amacı ile birkaç grup genişletilmiş lenfadenektomiye savunmuştur. Japon cerrahlar bu yaklaşımı agresif olarak uygulamış ve standart PD ameliyatına göre daha iyi sürvi rapor etmişlerdir (54). Bununla beraber, yeni prospektif randomize bir çalışmada nod pozitif hastaların seçilmiş bir alt grubunda, genişletilmiş lenfadenektominin morbidite ve mortalitede artış olmaksızın daha uzun yaşam süresinin olduğu bildirilmiştir. Seçilmiş vakalar dışında genel olarak genişletilmiş lenfadenektomi morbidite artışına neden olurken yaşam süresini uzatmaz. Ayrıca genişletilmiş radikal rezeksiyonun mutlak bir tanımının olmaması, rezeke edilen lenf düğümü sayısındaki farklar ve farklı adjuvan rejimler gibi birçok faktör bu çalışmaların birbirleri ile mukayesesine izin vermez (54).

2.1.9.8. Adjuvan Tedavi

Periampuller tümörlerde, küratif amaçlı olarak yapılan rezeksiyonlardan sonra tek başına kemoterapi uygulanması yeterli olmamaktadır. 5- fluorourasil, mitomisin c, streptozotosin veya yüksek doz metotreksat ile yapılan tek ajan tedavisi, %15-20 oranında cevap vermesine rağmen, sağkalım oranını değiştirmemektedir. Kombine olarak kemoterapötik ajanların kullanımının, seçilmiş vakalarda cevap oranını arttırdığı gözlenmiştir. Fakat herhangi bir kemoterapötik ajanın sağkalım oranını olumlu etkilediği gösterilememiştir. Kombine kemoterapi ve radyoterapi kullanımının, küratif amaçlı yapılan rezeksiyon sonrası sağkalım oranını arttırdığı belirlenmiştir (56).

2.2.10. Pankreas Karsinomunda Prognoz ve Prediktif Faktörler:

Pankreas duktal adenokarsinomu ölümcül bir hastalıktır. Tedavi edilmeyen hastalarda ortalama yaşam süresi 3-5 ay iken, cerrahi rezeksiyon sonrası bu süre 10- 20 aydır (57). Tanı sırasında karsinomaların ancak %10-20'si opere edilebilir niteliktedir (57). Pankreas gövde ve kuyrukta lokalize tümörler, pankreas başında lokalize olanlara göre daha ileri evrelerde saptanırlar (58).

Prognozun en önemli belirleyicisi tümörün rezekte edilebilirliğidir. Karsinomaların tümü göz önüne alındığında 5 yıllık sağ kalım %3-5 iken, küratif rezeksiyon ile tedavi edilen hastalarda bu oran %15-25'lere çıkar (59). Ancak küratif rezeksiyon sonrası %70-90 olguda karsinoma tekrar oluşur (60).

Pankreasa sınırlı ve çapı 3 cm'den az olan karsinomaların sağ kalımı, pankreas dışına uzanan ve çapı 3 cm'den büyük olanlara göre daha iyidir (61). Cerrahi olarak tedavi edilen ve rezidüe tümörü kalmayan hastalar en iyi prognoza sahiptir (61). Bu da peripankreatik yağ doku uzanımı ve retroperitoneal cerrahi sınırlarının durumunun prognozu belirlemede önemini göstermektedir (62). Lenf nodu metastazı varlığı prognozu belirgin olarak kötüleştirir. Metastatik lenf nodu sayısının toplam lenf nodu sayısına oranı, postoperatif sağ kalımın en iyi belirteçlerinden biridir (63). Tümörün derecesi, mitoz sayısı, hücrel atipinin derecesi, postoperatif sağkalım üzerine etkili olmakla birlikte, bu histolojik görünümünün etkisi evre kadar belirgin değildir (64). Vasküler invazyon ve perinöral invazyon da prognostik belirleyicilerdir (65). Moleküler prognostik

belirteçlerin hiçbirini rutin klinik pratikte kullanılmamaktadır. SMAD4 ekspresyon kaybı kötü prognoz ile ilişkilidir (66). E- kaderin down-regülasyonu ve disaderin up-regülasyonu belirgin kötü prognoz ile ilişkili diğer belirteçlerdir (67).



3. MATERYAL VE METODLAR

Eylül 2011 ile Eylül 2016 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde histolojik olarak pankreatik duktal adenokarsinom tanısı alan 196 hastaya ait veriler retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan 78'inde uzak organ metastazı ya da tümör unrezektable olarak kabul edildiği için çalışma dışı bırakıldı. Distal safra yolu tümörleri, ampulla vateri ve duodenuma ait tümörler, intraduktal papiller müsinöz neoplazi ve müzinöz kistik adenokarsinom gibi pankreasa ait diğer maligniteler çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca tanı anında klinik olarak enfeksiyon bulguları (solunum yolu, idrar yolu enfeksiyonları vb.) olan hastalar, neoadjuvan kemoterapi ya da radyoterapi alan hastalar ve öncesinde malignite öyküsü olan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Postoperatif ilk 30 günde mortal seyreden hastalar da çalışmada dışarı bırakıldı. Sonuçta toplamda 118 hastaya ait veriler hastanenin arşiv sisteminden alındı.

Tümörün evrelemesi için AJCC 7th edition klavuzu kullanıldı (68). Hastaların tanı aldıkları tarih ile ölüm ya da takip edildiği son tarih arasındaki süre sağ kalım süresi olarak belirlendi. Operasyondan bir hafta önce tüm hastaların tam kan sayımlarında; beyaz küre, hemoglobin düzeyi, mutlak nötrofil ve lenfosit sayısı, platelet sayısı, albümin, direkt ve total bilirubin düzeyleri, CEA ve CA19-9 düzeyleri kayıt edildi. Nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve platelet sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile platelet/lenfosit oranı (PLO) bulundu. Ayrıca hastalara ait yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, tümör çapı, yapılan ameliyat türü, preoperatif tam kan sayımı, CEA ve CA19-9 düzeyleri, biliyer dekompresyon yapıp yapılmadığı, tümöre ait

T stage, N stage, evre, LVI, PNI, metastatik lenf nodu sayısı, cerrahi sınır durumu gibi histolojik özellikler, hasta takip süreleri ve overall survival süreleri kayıt edildi.

3.1. Cerrahi Prosedür

Bütün hastaların değerlendirilmesi standart trifazik ince kesit bilgisayarlı tomografi tetkiki ile yapıldı. Uzak organ metastazı, hepatik arter ve/veya süperior mezenterik artere olan tümör invazyonu, süperior mezenterik ven ve portal vende tümör trombüsü olması durumlarında hastalar unrezektable kabul edildi. Portal ven ya da süperior mezenterik vene olan tümör invazyonu olması durumunda pankreatikoduodenektomi ile birlikte vasküler rezeksiyonda yapıldı. Tümör pankreas baş ya da uncinat proçeste lokalize olması durumunda standart pankreatikoduodenektomi ve beraberinde D2 lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Rezeksiyon sonrası rekonstrüksiyon işlemi tek barsak ansı üzerinde blumgart duktomukozal pankreatikojejunostomi, hepatikojejunostomi ve gastrojejunostomi ile gerçekleştirildi. Tümörün pankreas gövdesinde ya da kuyruğunda olması durumunda distal pankreatektomi ve/veya splenektomi işlemi gerçekleştirildi.

3.2. Postoperatif takip

Operasyon sonrası hastalar 1 gece yoğun bakım ünitesinde takip edildikten sonra cerrahi servisine alındı. Taburculuk sonrası tüm hastalara adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi verildi. İlk 2 yıllık sürede her 3 ayda bir, sonraki 3 yıl sürede 6 aylık periyotlarda ve devamında yılda bir abdominal ve torakal bilgisayarlı tomografi ya da PET BT tetkiki, tam kan sayımı, tümör markerleri

(CEA ve CA19-9) ile takip edildiler.

3.3. İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS versiyon 20.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA) ile yapıldı ve $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sürekli veriler, ortalama, ortanca, standart sapma ve %95 güven aralığı (CIs) kullanılarak analiz edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmalı analizleri için Ki-kare testi veya Fisher exact testi kullanıldı. Sağ kalım verilerinin tek değişkenli (Univariate) analizi için log-rank testi ve çok değişkenli (Multivariate) analizi için Cox proportional hazards testi kullanıldı. Hastaların tanı aldıkları tarih ile son takip edildikleri tarih ve ölüm tarihi belirlendikten sonra sağ kalım verilerinin analizi için Kaplan Meier sağ kalım analiz yöntemi kullanıldı.

4. BULGULAR

Tablo 2. Hastalara ait demografik ve histopatolojik verilerin dağılımı

	n (%)
Cinsiyet	
Kadın	44 (%37.3)
Erkek	74 (%62.7)
Operasyon tipi	
Pankreatikoduodenektomi	99 (%83.9)
Distal pankreatektomi	19 (%16.1)
Tümör lokalizasyonu	
Baş	99 (%83.9)
Diğer	19 (%16.1)
Diferansiasyon	
İyi	42 (%35.6)
Orta	59 (%50)
Kötü	17 (%14.4)
LVI	
Var	106 (%89.8)
Yok	12 (%10.2)
PNI	
Var	113 (%95.8)
Yok	5 (%4.2)
Vasküler rezeksiyon	
Evet	8 (%6.8)
Hayır	110 (%93.2)
Stage	
1A	2 (%1.7)
1B	4 (%3.4)
2A	24 (%20.3)
2B	86 (%72.9)
3	2 (%1.7)
LN metastaz durumu	
N0	28 (%23.7)
N1	90 (%76.3)
T stage	
T1 - T2	8 (%6.8)
T3 - T4	110 (%93.2)
Cerrahi sınır durumu	
R0	107 (%90.7)
R1	11 (%9.3)
Preoperatif stent	
Var	28 (%23.7)
Yok	90 (%76.3)

Çalışmamızda 74'ü (%62.7) erkek, 44'ü (%37.3) kadın olmak üzere toplamda 118 hasta vardı. Hastalara ait ortalama yaş 63.4 idi. Hastaların %83.9'una pankreatikoduodenektomi, %16.1'ine distal pankreatektomi yapıldı. Tümör lokalizasyonu bakımından 99 hastada tümör pankreas baş kısmına lokalize iken, 19 hastada tümör pankreasın diğer (boyun, gövde ve kuyruk) yerlerinde lokalizeydi. Tümör 42 (%35.6) hastada iyi diferansiye, 59 (%50) hastada orta diferansiye ve 17 (%14.4) hasta da kötü diferansiye özellikteydi. Lenfovasküler invazyon 106 (%89.8) hastada pozitif iken, perinöral invazyon 113 (%95.8) hastada pozitif. Hastaların sadece 8'inde (%6.8) vasküler rezeksiyon yapıldı. Vasküler rezeksiyon yapılan hastalardan altısında portal ven ve ikisinde ise superior mezenterik ven rezeksiyonu yapıldı. Hastaların evreleri 1A, 1B, 2A, 2B ve 3 olmak üzere sırasıyla %1.7, %3.4, %20.3, %72.9 ve %1.7 oranındaydı. 8 (%6.8) hastada tümör, invazyon derinliği bakımından T1-T2 evrede iken, 110 (%93.2) hastada T3-T4 evredeydi. Operasyon sonrası tümörün cerrahi sınır pozitifliği 11 (%9.3) hastada saptandı. Hastalardan 28'inde (%23.7) preoperatif dönemde bilirubin yüksekliği nedeniyle safra yollarına stent yerleştirildi. Hastalara ait klinikopatolojik özelliklerin dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastalara ve tümöre ait verilerin ortalama ve ortanca değerleri

	Ortalama±SD	Ortanca (min-max)
Yaş (yıl)	63.4±11	65 (29-90)
Tümör çapı (cm)	3.5±1.8	3 (1-11)
MLNS	2.7±2.7	2 (0-13)
TLNS	16.3±9.1	14 (2-63)
Overall survival (ay)	13.5±12.4	9.5 (2-71)

MLNS: Metastatik lenf nodu sayısı; TLNS: Toplam lenf nodu sayısı

Tablo 4. Hastalara ait preoperatif hematolojik ve laboratuvar parametrelerinin ortalamaları ve ortancaları

	Ortalama±SD	Ortanca (min-max)
Nötrofil sayısı x 10 ⁶ /ml	5.7±2.5	5.3 (0.9-20)
Lenfosit sayısı x 10 ⁶ /ml	1.8±0.6	1.8 (0.3-3.9)
Platelet sayısı x 10 ⁶ /ml	256±83	258 (16-568)
NLO	3.7±4.7	3.0 (0.25-50.6)
PLO	154.6±68.7	140.4 (5.5-460)
CA19-9 (IU/ml)	997.7±2802	122 (0.6-20000)
CEA (ng/mL)	3.84±5.1	2.5 (0.37-37.3)
Beyaz küre sayısı x 10 ⁹ /l	7.9±3.1	7.4 (0.1-21.8)
Direkt Bilirubin (mg/dl)	3.3±4.3	0.8 (0.05-15.8)
Total Bilirubin (mg/dl)	5.2±6.3	1.6 (0.05-30)

NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı; PLO: Platelet/Lenfosit oranı

Hastaların yaş, tümör çapı, metastatik ve toplam lenf nodu sayısı ile preoperatif hematolojik serum parametrelerinin ortalama ve ortanca değerleri tablo 3 ve 4'te verilmiştir.

Tablo 5. Preoperatif hematolojik parametrelere göre hastaların 1, 3 ve 5 yıllık sağ kalım oranları ve ortalama sağkalım süreleri

	1. yıl OS (%)	3. yıl OS (%)	5. yıl OS (%)	Median OS (ay)	P value
Nötrofil sayısı					
<5.3	63.0	26.2	13.1	26	0.063
≥5.3	51.2	12.6	0	16	
Lenfosit sayısı					
<1830	45.3	13.1	0	16	0.031
≥1830	68.9	28.3	14.2	25	
Platelet sayısı					
<258	84.3	29.6	0	18	0.156
≥258	83.1	53.4	9.1	18	
NLO					
<3.0	89.4	31.3	10.4	27	0.001
≥3.0	40.7	9.7	0	14	
PLO					
<140	75.2	29.5	0	24	0.006
≥140	83.2	8.7	4.3	15	
CA19-9					
<122	63.2	19.1	9.6	22	0.268
≥122	82.8	17.8	0	17	

Tüm hastalar için 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %56.5, %18.9 ve %4.7 idi. Toplamda 118 hastanın 21'i (%17.7) 24 aydan fazla yaşamışlardır. Tüm hastalar için median sağkalım süresi 20.4 aydı. Hastaların preoperative hematolojik serum parametrelerine göre 1, 3 ve 5 yıllık sağ kalım oranları tablo 4'te verilmiştir. Hastaların preoperative hematolojik serum parametrelerinden nötrofil, lenfosit, NLO ve PLO parametrelerine ait cut-off değerleri için median verileri alınırken, CA19-9 için cut-off değeri için rutinde de kullanılan 39 U/ml değeri alındı. Preoperatif serum parametreleri için cutoff değeri olarak parametrelerin median değerleri kullanıldı. Buna göre lenfosit sayımının $1.8 \times 10^6/\text{ml}$ ve üzerinde ölçülen hastaların sağkalım süreleri bu değer altında ölçülen hastalardan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu ($P=0.031$).

NLO'nun 3'ün altında olan hastaların sağkalım süreleri 3 ve üzerinde olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu (P=0.001). Aynı şekilde PLO'nun 140 ve üzerinde olan hastaların sağkalım süreleri 140 değerinin altında olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulundu (P=0.006). Diğer hematolojik serum parametreleri arasında ise istatistiksel olarak farklılık bulunmadı (Tablo 5).

Tablo 6. Pankreatik duktal adenokarsinom nedeniyle opere edilen hastaların sağkalım sürelerini etkileyen prognostik faktörlerin univariate analiz sonuçları

Demografik özellikler	Univariate Analiz		
	n	Median OS (95% CI)	P value
Yaş			
<65	56	22 (15.2-28.7)	0.236
≥65	62	12 (7.2-16.8)	
Cinsiyet			
Kadın	44	18 (8.7-27.2)	0.577
Erkek	74	14 (7.4-20.6)	
Tümör lokalizasyonu			
Baş	99	16 (9.4-22.5)	0.781
Diğer	19	7.3-20.7)	
Tümör çapı (cm)			
<2	9	18 (0.2-37.9)	0.968
≥2	109	14 (8.7-19.2)	
Diferansiasyon			
İyi	42	22 (17.3-26.6)	0.012
Orta	59	14 (7.3-20.6)	
Kötü	17	7 (4.1-9.8)	
LVI			
Var	106	16 (10.8-21.1)	0.667
Yok	12	22 (3.5-40.4)	
PNI			
Var	113	17 (11.5-22.4)	0.016
Yok	5	4 (0.2-8.6)	
Vasküler rezeksiyon			
Evet	8	22	0.813

Hayır	110	16 (11-20.9)	
LN			
N0	28	22 (7.8-28.2)	0.019
N1	90	14 (8-19.9)	
T stage			
T1 - T2	8	10 (4.6-15.3)	0.708
T3 - T4	110	17 (12-21.9)	
Cerrahi sınır			
R0	107	18 (12.4-23.6)	0.017
R1	11	9 (4.4-13.6)	
CA19-9			
<122	59	22 (17.4-26.6)	0.268
≥122	59	17 (6.9-28.1)	
NLO			
<3	59	27.3 (21.0-24.9)	0.001
≥3	59	14.4 (6.0-11.9)	
PLO			
<140	59	24.6 (20.6-25.3)	0.006
≥140	59	15.7 (7.7-15.2)	
Nötrofil sayımı			
<5.3	59	26.1 (13.8-30.1)	0.063
≥5.3	59	16.6 (9.7-16.2)	
Lenfosit sayımı			
<1.8	59	16.4 (7.1-14.8)	0.031
≥1.8	59	25.8 (17.3-26.6)	
Plt sayımı			
<150	8	13.4 (6.4-33.1)	0.712
150-300	84	20.1 (10.3-25.6)	
>300	26	24.6 (11.0-20.9)	

Tümörün kötü diferansiye olması, perinöral invazyon olması ve lenf nodu metastazı olması durumunda hastaların sağ kalım süreleri iyi diferansiye olan tümürlü hastalara, perinöral invazyonu olmayan ve lenf nodu metastazı olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşüktü (sırasıyla $p=0.012$, $p=0.016$ ve $p=0.019$). Ayrıca rezeksiyon sonrası cerrahi sınır pozitif (R1) olan hastaların sağ kalım süreleri cerrahi sınır negatif (R0) olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşüktü ($p=0.017$). NLO <3 olan

hastalar NLO \geq 3 olan hastalara göre daha fazla yaşamışlardır (p=0.001). Benzer şekilde PLO \geq 140 olan hastalar PLO $<$ 140 olan hastalara göre daha kötü sağ kalım sürelerine sahipti (p=0.006). Lenfosit sayısı $<1.8 \times 10^6$ /ml olan hastaların sağ kalım süreleri lenfosit sayısının $\geq 1.8 \times 10^6$ /ml olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulundu (p=0.031). Yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, lenfovasküler invazyon, vasküler rezeksiyon, T stage, Ca 19-9 düzeyi, nötrofil ve platelet sayısı gibi faktörlere göre hastaların sağ kalım süreleri benzer bulundu.

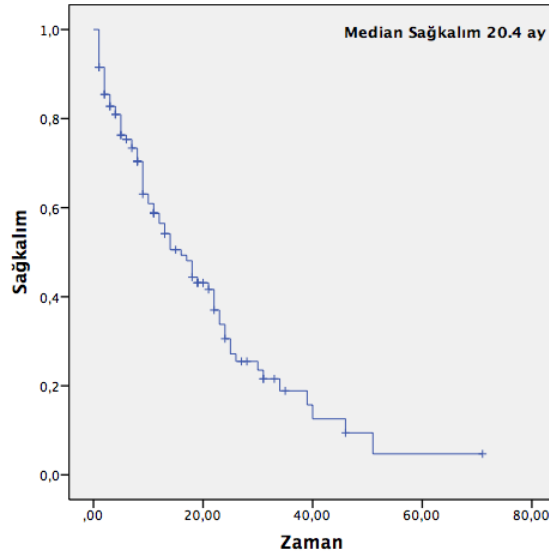
Tablo 7. Pankreatik duktal adenokarsinom nedeniyle opere edilen hastaların sağkalım sürelerini etkileyen prognostik faktörlerin multivariate analiz sonuçları

	P value	Hazard Ratio (%95 CI)
Yaş (yıl)	0.124	1.020 (0.995-1.047)
Cinsiyet	0.705	1.118 (0.629-1.985)
Tümör çapı (cm)	0.025	1.147 (1.017-1.293)
Diferansiasyon	0.001	3.249 (1.622-6.509)
Vasküler rezeksiyon	0.507	1.529 (0.436-5.364)
Tümör lokalizasyonu	0.819	1.198 (0.255-5.632)
T stage	0.311	0.256 (0.018-3.574)
N stage	0.596	1.174 (0.649-2.124)
PNI	0.576	0.610 (0.108-3.453)
Cerrahi sınır pozitifliği	0.014	3.231 (1.269-8.224)
CA19-9	0.810	0.635 (0.381-1.057)
NLO	0.015	0.974 (0.925-1.040)
PLO	0.030	0.571 (0.345-0.947)

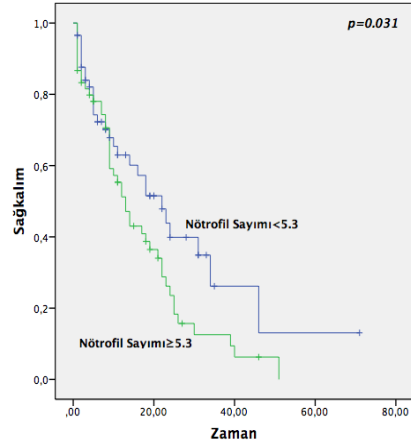
Hematolojik serum parametrelerinin ve klinikopatolojik parametrelere ait Long Rang ve Cox Regresyon Hazard model analiz sonuçları tablo 6 ve 7'de verilmiştir. Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre 4 histopatolojik ve 3 preoperatif serum parametresinin azalmış sağkalım süreleri için prognostic değeri olduğunu belirledik. Kötü diferansiasyon derecesi, perinöral invazyon varlığı, lenf

nodu metastaz pozitifliği, cerrahi sınır pozitifliği, yüksek NLO (≥ 3), düşük PLO (<140) ve düşük lenfosit sayımı (<1.8) olması azalmış prognoz ile ilişkiliydi (tablo 6). Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre kötü diferansiasyon derecesi, tümör çapının ≥ 2 cm olması, cerrahi sınırın rezeksiyondan sonra pozitif olması (R1), yüksek NLO (≥ 3) ve PLO (<140)’nun kötü prognoz için bağımsız risk faktörü olduğunu bulduk (tablo 7).

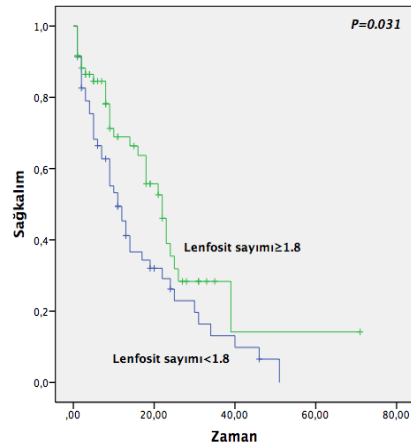
Grafik 1. Tüm hastalara ait sağkalım grafiği. Median sağkalım süresi 20.4 aydı.



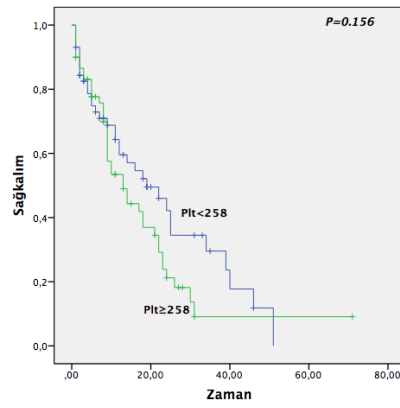
Grafik 2. Nötrofil sayımına göre sağkalım grafiği. Belirlenen $5.3 \times 10^6/\text{ml}$ cutoff değerine göre nötrofil sayımının $<5.3 \times 10^6/\text{ml}$ olan hastaların sağkalım süreleri, nötrofil sayımının $\geq 5.3 \times 10^6/\text{ml}$ olan hastalara göre daha iyi olduğu bulundu.



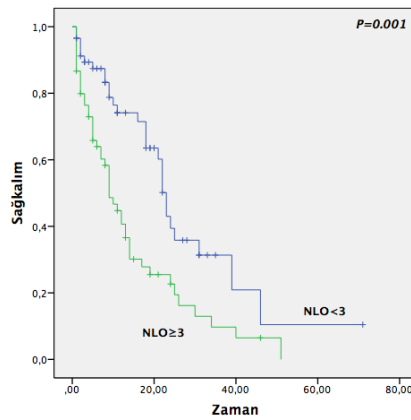
Grafik 3. Lenfosit sayımına göre sağkalım grafiği. Belirlenen $1.8 \times 10^6/\text{ml}$ cutoff değerine göre lenfosit sayımının $\geq 1.8 \times 10^6/\text{ml}$ olan hastaların sağkalım süreleri, lenfosit sayımının $< 1.8 \times 10^6/\text{ml}$ olan hastalara göre daha iyi olduğu bulundu.



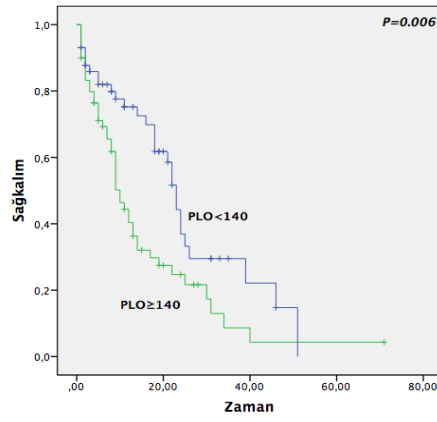
Grafik 4. Platelet sayımına göre sağkalım grafiği. Belirlenen $258 \times 10^6/\text{ml}$ cutoff değerine göre platelet sayımının $<258 \times 10^6/\text{ml}$ olan hastaların sağkalım süreleri, platelet sayımının $\geq 258 \times 10^6/\text{ml}$ olan hastalara göre daha iyi olduğu bulundu. Fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.



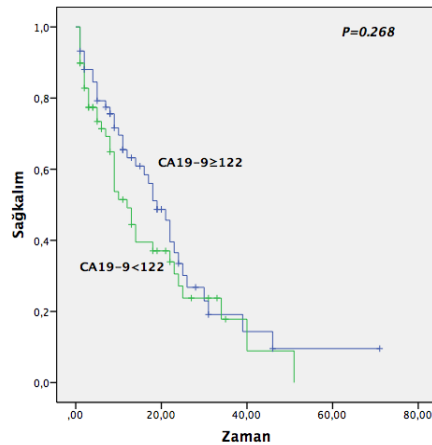
Grafik 5. Nötrofil/lenfosit oranına göre sağkalım grafiği. Belirlenen 3 cutoff değerine göre nötrofil/lenfosit oranı <3 olan hastaların sağkalım süreleri, nötrofil/lenfosit oranı ≥ 3 olan hastalara göre daha iyi olduğu bulundu ($p=0.001$).



Grafik 6. Platelet/lenfosit oranına göre sağkalım grafiği. Belirlenen 140 cutoff değerine göre platelet/lenfosit oranı <140 olan hastaların sağkalım süreleri, platelet/lenfosit oranı ≥ 140 olan hastalara göre daha iyi olduğu bulundu ($p=0.006$).



Grafik 7. CA 19-9 değerlerine göre sağkalım grafiği. Belirlenen 122 cutoff değerine göre CA 19-9 değeri <122 olan hastaların sağkalım süreleri ile CA 19-9 değeri ≥ 122 olan hastaların sağ kalım süreleri benzer olduğu bulundu ($p=0.268$).



5. TARTIŞMA

Kanser ve sistemik inflamasyon arasındaki ilişkinin geçmişi neredeyse bir asır öncesine dayanmasına rağmen tümör inflamasyonu ve prognozu arasındaki bağlantıların belirlenmesi ve tümörün biyolojisinin anlaşılmasına yönelik çalışmaların sayısı son yıllarda daha da artmıştır (69, 70). Birçok farklı kanser türünde kanser hücreleri ile sistemik inflamatuvar cevap arasındaki ilişki incelenmiştir. Özellikle etyolojisinde kronik inflamasyonun suçlandığı pankreas duktal adenokarsinomları için inflamasyonun prognoz üzerine rolünü inceleyen çalışmalar oldukça fazladır (15, 71-74).

Sistemik inflamatuvar cevap kanser progresyonu ve malignite potansiyeli süreçlerinde rol oynadığı bilinmektedir (13). Tümör çevresinde artan nötrofil infiltrasyonu ve azalmış lenfosit infiltrasyonu kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle ileri evre pankreas kanserlerinde tümör çevresinde lenfosit infiltrasyonu erken evre pankreas kanserlerine göre daha az olmaktadır ve bu durum azalmış sağ kalım süreleri ile ilişkilidir (75, 76). Ayrıca lenfositlerin sitotoksik hücre ölümünü indüklediklerini ve tümör savunma mekanizmasında önemli rolü olan tümör hücre proliferasyonunu ve tümör migrasyonunu inhibe ettikleri bilinmektedir (77, 78).

İnvazyon ve metastaz gibi tümör gelişiminde, inflamatuvar süreç kritik bir rol oynamaktadır. Kanser hücreleri, nötrofillerin üretimini artıran miyeloid büyüme faktör üretmektedir. Özellikle metastatik melanoma ve akciğer kanserlerinde nötrofil sayısının artmasının azalmış sağ kalım ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (79, 80). Böylece NLO pankreas kanserinin prognozu için

potansiyel prognostik bir faktör olabileceği araştırılmıştır. Ayrıca platelet / lenfosit oranı da pankreas duktal adenokarsinomlar ve diğer kanser türlerinde de prognostik önemi olabileceği bildirilmiştir (15, 71-74). NLO ve PLO gibi preoperatif dönemde değerlendirilmesi kolay olan ve direkt olarak tümör malignitesini gösteren, tümörün evresi ve rezektabilitesi hakkında bilgi veren prediktif bir marker olan CA19-9'un da sıklıkla pankreas kanseri ile ilişkisi incelenmiştir (81-83). Fakat tüm bu parametreler için olumlu sonuçlar rapor eden çalışmalar olmasına rağmen NLO, PLO ve CA19-9 için net bir cutoff değeri belirlenememiştir. Çünkü bu çalışmaların hasta sayılarının az olması, belirli bir cutoff değerinin belirlenmemiş olması ve/veya çalışmaya dahil edilen verilerin heterojenitesinden kaynaklanan kısıtlılıklar nedeniyle halen rutinde sıklıkla kullanılmamaktadır. Bu belirsizliklerin netleştirilmesi amacıyla her geçen gün dünyanın çeşitli merkezlerinden bildirilen raporlara ilave olması ve literatüre katkı yapması adına pankreas duktal adenokarsinom için rezeksiyon yapılan 118 hastaya ait verilerin değerlendirildiği çalışmamızda klinikopatolojik özellikler ile preoperatif serum hematolojik parametrelerinin sağ kalım ile ilişkisi değerlendirildi.

Çalışmamızda çok değişkenli analiz sonuçlarına göre NLO ≥ 3.0 olan hastaların sağ kalım süreleri < 3.0 olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Ayrıca NLO'nun tümör çapı, tümör diferansiyasyon derecesi, lenf nodu metastazı ve rezeksiyon sınır pozitifliği ile ters ilişkili bulundu. Pankreas duktal adenokarsinomları için prognostik önemi olan parametrelerin neredeyse tamamı rezeksiyon sonrasında bilinmektedir. Bu

nedenle kür için tek seçeneğin cerrahi olduğu pankreas kanserlerinde özellikle preoperatif dönemde rutin kullanılan serum ölçümlerinden kolaylıkla elde edilebilecek NLO'nun tümörün rezektabilitesinin değerlendirilmesinde ve rezeksiyon sonrası sağ kalımın tahmininde kullanılabilecek basit bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz. Hem bizim çalışmamız da olsun hem de NLO'nun prognostik önemini inceleyen diğer çalışmalar da olsun bu çalışmaların tamamında önemli kısıtlılıklar vardır (84-87). Özellikle NLO'nun cutoff değerinin net olmaması ve tedavi stratejilerine bakılmaksızın verilerin değerlendirilmesi kısıtlılıkları arasındadır. Bizim çalışmamızda da NLO'nun yüksek olması diğer çalışmalarda olduğu gibi kötü prognoz ile ilişkiliydi (Asaoka, Ben, Bhatti, Halesun). Bu pozitif sonuçları bildiren çalışmaların aksine Clark ve ark.larının (88) ve Sanjay ve ark.larının (89) yüksek NLO'nun prognostik bir öneminin olmadığını bildirmişlerdir. Fakat bu çalışmalarda hasta sayısı sırasıyla 44 ve 51 olması önemli bir dezavantajdır. Ayrıca çalışmalardaki verilerin heterojen olması veya farklı istatistiksel yöntemlerin ve çalışmaya dahil edilme ya da dışlanma kriterlerindeki farklılıklar mevcuttur. Ben ve ark.larının yaptıkları çalışmada NLO cutoff değeri için 1'den 6'ya kadarki tüm değerler denenmiş ve en güçlü farklılık NLO'nun 2 cutoff değerine göre olduğu bildirilmiştir (90). Asaoka ve ark.larının çalışmasında ise bu değer ortalama NLO değeri olan 2.7 ile pozitif sonuçlar bildirmişlerdir (91). Sistemik inflamasyon, tümörün büyümesini hem stimüle eder hem de süprese eder (92). NLO'nun yüksek olması nötrofil sayısında artma ve/veya lenfosit sayısında azalma ile mümkün olur. Çalışmamızda nötrofil sayısının düşük olduğu ($5.3 \times 10^6/ml$) hastalarda median sağ kalım süresi 26

iken, yüksek ($\geq 5.3 \times 10^6/\text{ml}$) olan hastalarda bu süre 16 aydı. Fakat bu aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fakat lenfosit sayısının $< 1.8 \times 10^6/\text{ml}$ olduğu hastaların sağ kalım süreleri $\geq 1.8 \times 10^6/\text{ml}$ olan hastalara göre daha kötüydü (16 ve 25 ay, sırasıyla). Tümör lenfosit invazyonu veya dolaşımdaki lenfosit sayısının artması ile sağ kalım sürelerinin iyileştiğini gösteren çalışmaları bizim çalışmamızda destekler özelliğindedir (88, 93). Kanseri hücrelerinin IL-10 ve transforming growth faktör β gibi immünolojik sitokinlerin üretimi aracılığıyla lenfosit fonksiyonlarını azalttığı bildirilmiştir (94). Diğer gastrointestinal tümörler ile pankreas duktal karsinomlar karşılaştırıldıklarında pankreas duktal adenokarsinomlarında lenfositopeni ile sağ kalım ilişkisi daha anlamlı bulunmuştur (95). Bizim çalışmamızdaki nötrofil sayısındaki artıştan ziyade lenfosit sayısındaki azalma NLO'nun yükselmesinden sorumlu olduğu düşünülmüştür. Çünkü tek başına nötrofil ya da lenfosit sayısındaki değişikliklerin sağ kalım ile ilişkisini bildiren çelişkili çalışmalar olması sebebiyle NLO'nun daha anlamlı bir parametre olduğunu düşünmekteyiz.

Preoperatif CA19-9 seviyelerinin yüksek olması tümörün biyolojik agresif davranışını ve uzak organ metastazının varlığını yansıtabilir. CA19-9, direkt olarak tümör malignitesi, evresi ve rezektabilitesi için prediktif bir belirteç olduğunu rapor eden çalışmalar vardır (81, 82). Çalışmamızda CA19-9 değerinin $< 122 \text{ U/ml}$ olduğu hastalar ile $\geq 122 \text{ U/ml}$ olan hastaların sağ kalım süreleri sırasıyla 22 ve 17 aydı fakat aradaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca evre ve T stage ile de CA19-9 arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durumun sebebi çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların büyük

çoğunluğunun evre 2'de (%93.1) ve T3 (%93.2) evrede olması nedeniyle homojen bir dağılım göstermemesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca CA19-9 değerlerinin obstrüktif sarılık, akut kolesistit ve sigara kullanımı gibi durumlar gibi benign patolojilerde dahi yükselmesi önemli bir handikaptır (96).

Trombosit aktivasyonu, angiogenezin düzenlenmesi, ekstraselüler matriksin bozulması ve adhezyon moleküllerinin ve bazı büyüme faktörlerinin salınımı aracılığıyla kanser gelişimindeki önemli rolleri bilinmektedir (97, 98). Tümör hücresi ile platelet arasındaki etkileşim tümörlü dokudan uzak alanlarda endotel hücrelerine tümör hücrelerinin adhezyonu gerçekleşmeden önce başlayan bir süreçtir. Tümör hücrelerine yapışan platelet damar geçirgenliği, kanser hücrelerinin damar dışına çıkışı ve yeni damar oluşumunu indükleyen vasküler endotelial büyüme faktörünün salınımını sağlar (99). Plateletler, pankreas adenokarsinom hücrelerinde matriks metalloproteinaz-9 sekresyonunu artırır ve bu sayede tümör hücrelerinin invazyon yeteneğinin artmasına katkı sağlar (100). Ayrıca bu çalışmada anti-platelet özellikli ilaçların tümör hücrelerinin invazyon yeteneklerini azalmış matriks metalloproteinaz-9 sekresyonu aracılığıyla inhibe ettiklerini bildirmişlerdir (100). Bu inhibisyon sayesinde tümör hücre invazyonu süprese olmaktadır (100). Ayrıca IL-1, IL-3 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler plateletlerin üretiminden sorumlu olduğu bilinen megakaryositlerin proliferasyonunu stimüle ederler (101, 102). PLO'nun birçok kanser türündeki prognostik önemini inceleyen birçok çalışma vardır (15, 103, 104). Smith ve ark.ları pankreas duktal adenokarsinom için PLO'nun bağımsız prognostik bir faktör olduğunu bildirmişlerdir (15, 105). Bu çalışmada PLO daki herbir birim

artış 0.004 kat ölüm riskini artırmaktadır ve platelet sayısı için cutoff değeri olarak $400 \times 10^6/\text{ml}$ ve lenfosit sayısı için cut-off değerini $1.0 \times 10^6/\text{ml}$ olarak çalışmışlardır (105). 205 hastalık diğer bir çalışmada ise PLO cutoff değeri olarak 300 değeri alınmış ve 5 yıllık sağkalım sonuçları bakımından farklılık bildirmemişlerdir (106). Çalışmamızda $\text{PLO} \geq 140$ olan hastaların sağ kalım süreleri < 140 olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında öncelikli olarak retrospektif bir çalışma ve hasta sayısının az olmasıdır. İkinci olarak çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların tedavi modalitelerine göre hasta gruplandırılması yapılmamıştır. Üçüncü bir sınırlılık olarak; diğer çalışmalarda da olduğu gibi net bir cutoff değerinin olmaması ve NLO için belirlenen cutoff değerinin 2.9 ya da 3.1 gibi dar bir aralıkta farklı gruplara katılarak değerlendirme yapılması olabilir. Ayrıca aktif enfeksiyon ve diğer inflamasyonu tetiklemesi beklenen patolojisi olan hastaları çalışmaya dahil etmemiş olmamıza rağmen stres gibi nonspesifik bir sebepten dahi NLO'nun değişebilmesi çalışmamızın verilerini heterojen hale getirmektedir.

Sonuç olarak preoperatif serum hematolojik parametrelerden NLO'nun artması ve PLO'nun yüksek pankreas duktal adenokarsinom nedeniyle rezeksiyon yapılan hastalarda azalmış sağ kalım ile ilişkilidir ve bağımsız prognostik bir parametre iken CA19-9 ile sağ kalım arasındaki ilişki anlamlı değildir. Bu durumun daha anlamlı hale gelebilmesi için prospektif ve verilerin daha homojen kriterlere göre belirlendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

1. PDAK nedeniyle rezeksiyon yapılan hastalarda preoperatif NLO ve PLO değeri hastalığın prognozunu tahmininde kullanılabilir basit ve kolay uygulanabilir bir parametredir.

2. Bu durumun daha yaygın ve güvenilir parametreler olarak kullanılabilmesi için prospektif, hasta sayısının fazla olduğu ve verilerin daha homojen kriterlere göre belirlendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108.
2. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *The New England journal of medicine.* 2004;350(12):1200-10.
3. Kuhlmann KF, de Castro SM, Wesseling JG, ten Kate FJ, Offerhaus GJ, Busch OR, et al. Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma; actual survival and prognostic factors in 343 patients. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2004;40(4):549-58.
4. Moon HJ, An JY, Heo JS, Choi SH, Joh JW, Kim YI. Predicting survival after surgical resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas.* 2006;32(1):37-43.
5. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Buchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *The British journal of surgery.* 2004;91(5):586-94.
6. Kure S, Kaneko T, Takeda S, Inoue S, Nakao A. Analysis of long-term survivors after surgical resection for invasive pancreatic cancer. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association.* 2005;7(2):129-34.
7. Sierzega M, Popiela T, Kulig J, Nowak K. The ratio of metastatic/resected lymph nodes is an independent prognostic factor in patients with node-positive pancreatic head cancer. *Pancreas.* 2006;33(3):240-5.
8. Ueda M, Endo I, Nakashima M, Minami Y, Takeda K, Matsuo K, et al. Prognostic factors after resection of pancreatic cancer. *World journal of surgery.* 2009;33(1):104-10.
9. Liu R, Chen X, Du Y, Yao W, Shen L, Wang C, et al. Serum microRNA expression profile as a biomarker in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *Clinical chemistry.* 2012;58(3):610-8.
10. Harsha HC, Kandasamy K, Ranganathan P, Rani S, Ramabadran S, Gollapudi S, et al. A compendium of potential biomarkers of pancreatic cancer. *PLoS medicine.* 2009;6(4):e1000046.
11. Chung HW, Lim JB. Clinical significance of elevated serum soluble CD40 ligand levels as a diagnostic and prognostic tumor marker for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Journal of translational medicine.* 2014;12:102.
12. Hainaut P, Plymoth A. Targeting the hallmarks of cancer: towards a rational approach to next-generation cancer therapy. *Current opinion in oncology.* 2013;25(1):50-1.
13. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
14. Jaiswal M, LaRusso NF, Burgart LJ, Gores GJ. Inflammatory cytokines induce DNA damage and inhibit DNA repair in cholangiocarcinoma cells by a nitric oxide-dependent mechanism. *Cancer research.* 2000;60(1):184-90.

15. Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, Sutton R, Neoptolemos JP, Campbell F, et al. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *American journal of surgery*. 2009;197(4):466-72.
16. Szkandera J, Stotz M, Absenger G, Stojakovic T, Samonigg H, Kornprat P, et al. Validation of C-reactive protein levels as a prognostic indicator for survival in a large cohort of pancreatic cancer patients. *British journal of cancer*. 2014;110(1):183-8.
17. Wei Y, Jiang YZ, Qian WH. Prognostic role of NLR in urinary cancers: a meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(3):e92079.
18. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2009;6(12):699-708.
19. Fridlender ZG, Sun J, Kim S, Kapoor V, Cheng G, Ling L, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: "N1" versus "N2" TAN. *Cancer cell*. 2009;16(3):183-94.
20. Cho H, Hur HW, Kim SW, Kim SH, Kim JH, Kim YT, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer immunology, immunotherapy : CII*. 2009;58(1):15-23.
21. Li MX, Liu XM, Zhang XF, Zhang JF, Wang WL, Zhu Y, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *International journal of cancer*. 2014;134(10):2403-13.
22. Sharp KW. *Schwartz's Principles of Surgery, 9th Edition*, F. Charles Brunicaardi, Dana K. Anderson, Timothy R. Billiar, David L. Dunn, John G. Hunter, Jeffrey B. Matthews, Raphael E. Pollack (Eds.). McGraw-Hill Professional, New York (2009). *The American Journal of Surgery*. 2011;201(2):272.
23. Bockmann DE. *Anatomy and fine structure*. In: Beger HG, Warshaw AL, Buchler MW, et al, editors. *The pancreas*. 2nd ed. Massachusetts, Unated States: Blackwell Publishinh; 2008.
24. Skandalakis JE, Skandalakis LJ, Kingsnorth AK, et al. *Pancreas*. In: Skandalakis JE, Colbaorn GL, Weidman TA, et al, editors. *Skandalakis' surgical anatomy*. 1st ed. Athens, Greece: Paschalidis Medical Publications; 2004.
25. Kooby DA, Loukas M, Skandalakis LJ, et al. *Surgical anatomy of the pankreas*. In: Fischer JE, editor. *Fischer's mastery of surgery*. 6th ed. Philadelphia: PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
26. Moore KL, Agur AM, Dalley AF. *Clinically oriented anatomy*. 7th ed. Philadelphia: PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. 266 p.
27. Katz MH, Fleming JB, Pisters PW, Lee JE, Evans DB. Anatomy of the superior mesenteric vein with special reference to the surgical management of first-order branch involvement at pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 2008;248(6):1098-102.
28. Wilentz RE, Hruban RH. Pathology of cancer of the pancreas. *Surgical oncology clinics of North America*. 1998;7(1):43-65.

29. Sarmiento JM, Nagomey DM, Sarr MG, Farnell MB. Periapillary cancers: are there differences? *The Surgical clinics of North America*. 2001;81(3):543-55.
30. Biankin AV, Kench JG, Dijkman FP, Biankin SA, Henshall SM. Molecular pathogenesis of precursor lesions of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pathology*. 2003;35(1):14-24.
31. Keith AK, Michael GS, Ronald AH. Pancreatic and periampullar cancer. *Surgery MCG, editor*2004. 271-99 p.
32. Gold EB, Goldin SB. Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surgical oncology clinics of North America*. 1998;7(1):67-91.
33. Fisher WE. Diabetes: risk factor for the development of pancreatic cancer or manifestation of the disease? *World journal of surgery*. 2001;25(4):503-8.
34. Bardeesy N, DePinho RA. Pancreatic cancer biology and genetics. *Nature reviews Cancer*. 2002;2(12):897-909.
35. Gebhardt C, Meyer W, Reichel M, Wunsch PH. Prognostic factors in the operative treatment of ductal pancreatic carcinoma. *Langenbeck's archives of surgery*. 2000;385(1):14-20.
36. Andren-Sandberg A, Wagner M, Tihanyi T, Lofgren P, Friess H. Technical aspects of left-sided pancreatic resection for cancer. *Digestive surgery*. 1999;16(4):305-12.
37. Meyer W, Jurowich C, Reichel M, Steinhäuser B, Wunsch PH, Gebhardt C. Pathomorphological and histological prognostic factors in curatively resected ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Surgery today*. 2000;30(7):582-7.
38. Tomazic A, Pegan V. Preoperative staging of periampullar cancer with US, CT, EUS and CA 19-9. *Hepato-gastroenterology*. 2000;47(34):1135-7.
39. Zamboni GA, Kruskal JB, Vollmer CM, Baptista J, Callery MP, Raptopoulos VD. Pancreatic adenocarcinoma: value of multidetector CT angiography in preoperative evaluation. *Radiology*. 2007;245(3):770-8.
40. Katz MH, Fleming JB, Bhosale P, Varadhachary G, Lee JE, Wolff R, et al. Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. *Cancer*. 2012;118(23):5749-56.
41. Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet (London, England)*. 2000;356(9225):190-3.
42. Bilbao MK, Dotter CT, Lee TG, Katon RM. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). A study of 10,000 cases. *Gastroenterology*. 1976;70(3):314-20.
43. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *The New England journal of medicine*. 2010;362(2):129-37.
44. Rose DM, Delbeke D, Beauchamp RD, Chapman WC, Sandler MP, Sharp KW, et al. 18Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the management of patients with suspected pancreatic cancer. *Ann Surg*. 1999;229(5):729-37; discussion 37-8.

45. Berberat P, Friess H, Kashiwagi M, Beger HG, Buchler MW. Diagnosis and staging of pancreatic cancer by positron emission tomography. *World journal of surgery*. 1999;23(9):882-7.
46. Biehl TR, Traverso LW, Hauptmann E, Ryan JA, Jr. Preoperative visceral angiography alters intraoperative strategy during the Whipple procedure. *American journal of surgery*. 1993;165(5):607-12.
47. Howard TJ, Chin AC, Streib EW, Kopecky KK, Wiebke EA. Value of helical computed tomography, angiography, and endoscopic ultrasound in determining resectability of periampullary carcinoma. *The American Journal of Surgery*. 1997;174(3):237-41.
48. Tierney WM, Francis IR, Eckhauser F, Elta G, Nostrant TT, Scheiman JM. The accuracy of EUS and helical CT in the assessment of vascular invasion by peripapillary malignancy. *Gastrointest Endosc*. 2001;53(2):182-8.
49. Castleberry AW, White RR, De La Fuente SG, Clary BM, Blazer DG, 3rd, McCann RL, et al. The impact of vascular resection on early postoperative outcomes after pancreaticoduodenectomy: an analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(13):4068-77.
50. Kendrick ML. Laparoscopic and robotic resection for pancreatic cancer. *Cancer journal (Sudbury, Mass)*. 2012;18(6):571-6.
51. Kawai M, Yamaue H. Analysis of clinical trials evaluating complications after pancreaticoduodenectomy: a new era of pancreatic surgery. *Surgery today*. 2010;40(11):1011-7.
52. Bassi C, Falconi M, Molinari E, Salvia R, Butturini G, Sartori N, et al. Reconstruction by pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy following pancreatectomy: results of a comparative study. *Ann Surg*. 2005;242(6):767-71, discussion 71-3.
53. Diener MK, Knaebel HP, Heukaufer C, Antes G, Buchler MW, Seiler CM. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg*. 2007;245(2):187-200.
54. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, Mosca F, Pederzoli P, Pasquali C, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann Surg*. 1998;228(4):508-17.
55. Nagakawa T, Nagamori M, Futakami F, Tsukioka Y, Kayahara M, Ohta T, et al. Results of extensive surgery for pancreatic carcinoma. *Cancer*. 1996;77(4):640-5.
56. Smaglo BG, Pishvaian MJ. Postresection chemotherapy for pancreatic cancer. *Cancer journal (Sudbury, Mass)*. 2012;18(6):614-23.
57. Conlon KC, Klimstra DS, Brennan MF. Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinicopathologic analysis of 5-year survivors. *Ann Surg*. 1996;223(3):273-9.
58. Gall FP, Kessler H, Hermanek P. Surgical treatment of ductal pancreatic carcinoma. *European journal of surgical oncology : the journal of the European*

Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 1991;17(2):173-81.

59. Ferrone CR, Kattan MW, Tomlinson JS, Thayer SP, Brennan MF, Warshaw AL. Validation of a postresection pancreatic adenocarcinoma nomogram for disease-specific survival. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(30):7529-35.

60. Barugola G, Falconi M, Bettini R, Boninsegna L, Casarotto A, Salvia R, et al. The determinant factors of recurrence following resection for ductal pancreatic cancer. *Jop*. 2007;8(1 Suppl):132-40.

61. Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, Winter J, Pawlik TM, Sugar E, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(21):3503-10.

62. Luttges J, Vogel I, Menke M, Henne-Bruns D, Kremer B, Kloppel G. The retroperitoneal resection margin and vessel involvement are important factors determining survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 1998;433(3):237-42.

63. Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg*. 1990;211(4):447-58.

64. Luttges J, Schemm S, Vogel I, Hedderich J, Kremer B, Kloppel G. The grade of pancreatic ductal carcinoma is an independent prognostic factor and is superior to the immunohistochemical assessment of proliferation. *The Journal of pathology*. 2000;191(2):154-61.

65. Mitsunaga S, Hasebe T, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, et al. Detail histologic analysis of nerve plexus invasion in invasive ductal carcinoma of the pancreas and its prognostic impact. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(11):1636-44.

66. Tascilar M, Skinner HG, Rosty C, Sohn T, Wilentz RE, Offerhaus GJ, et al. The SMAD4 protein and prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2001;7(12):4115-21.

67. Shimamura T, Sakamoto M, Ino Y, Sato Y, Shimada K, Kosuge T, et al. Dysadherin overexpression in pancreatic ductal adenocarcinoma reflects tumor aggressiveness: relationship to e-cadherin expression. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(4):659-67.

68. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. New York: Springer-Verlag; 2010.

69. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420(6917):860-7.

70. McKay CJ, Glen P, McMillan DC. Chronic inflammation and pancreatic cancer. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2008;22(1):65-73.

71. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *Journal of surgical oncology*. 2005;91(3):181-4.
72. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology*. 2007;73(3-4):215-20.
73. Negrier S, Escudier B, Gomez F, Douillard JY, Ravaud A, Chevreau C, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Francais d'Immunotherapie. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2002;13(9):1460-8.
74. Donskov F, Hokland M, Marcussen N, Torp Madsen HH, von der Maase H. Monocytes and neutrophils as 'bad guys' for the outcome of interleukin-2 with and without histamine in metastatic renal cell carcinoma--results from a randomised phase II trial. *British journal of cancer*. 2006;94(2):218-26.
75. Kawata A, Une Y, Hosokawa M, Uchino J, Kobayashi H. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Japanese journal of clinical oncology*. 1992;22(4):256-63.
76. Yamashita J, Ogawa M, Shirakusa T. Free-form neutrophil elastase is an independent marker predicting recurrence in primary breast cancer. *Journal of leukocyte biology*. 1995;57(3):375-8.
77. deLeeuw RJ, Kost SE, Kakal JA, Nelson BH. The prognostic value of FoxP3+ tumor-infiltrating lymphocytes in cancer: a critical review of the literature. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(11):3022-9.
78. Wu R, Forget MA, Chacon J, Bernatchez C, Haymaker C, Chen JQ, et al. Adoptive T-cell therapy using autologous tumor-infiltrating lymphocytes for metastatic melanoma: current status and future outlook. *Cancer journal (Sudbury, Mass)*. 2012;18(2):160-75.
79. Schmidt H, Bastholt L, Geertsen P, Christensen IJ, Larsen S, Gehl J, et al. Elevated neutrophil and monocyte counts in peripheral blood are associated with poor survival in patients with metastatic melanoma: a prognostic model. *British journal of cancer*. 2005;93(3):273-8.
80. Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, Kawahara M, Kubota K, Komuta K, et al. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2009;45(11):1950-8.
81. Dong Q, Yang XH, Zhang Y, Jing W, Zheng LQ, Liu YP, et al. Elevated serum CA19-9 level is a promising predictor for poor prognosis in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma: a pilot study. *World journal of surgical oncology*. 2014;12:171.
82. El Nakeeb A, El Shobary M, El Dosoky M, Nabeh A, El Sorogy M, El Eneen AA, et al. Prognostic factors affecting survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma (single center experience). *Hepato-gastroenterology*. 2014;61(133):1426-38.

83. Tzeng CW, Balachandran A, Ahmad M, Lee JE, Krishnan S, Wang H, et al. Serum carbohydrate antigen 19-9 represents a marker of response to neoadjuvant therapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2014;16(5):430-8.
84. Garcea G, Ladwa N, Neal CP, Metcalfe MS, Dennison AR, Berry DP. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with reduced disease-free survival following curative resection of pancreatic adenocarcinoma. *World journal of surgery*. 2011;35(4):868-72.
85. Wang DS, Luo HY, Qiu MZ, Wang ZQ, Zhang DS, Wang FH, et al. Comparison of the prognostic values of various inflammation based factors in patients with pancreatic cancer. *Med Oncol*. 2012;29(5):3092-100.
86. Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *American journal of surgery*. 2010;200(2):197-203.
87. Stotz M, Gerger A, Eisner F, Szkandera J, Loibner H, Ress AL, et al. Increased neutrophil-lymphocyte ratio is a poor prognostic factor in patients with primary operable and inoperable pancreatic cancer. *British journal of cancer*. 2013;109(2):416-21.
88. Clark EJ, Connor S, Taylor MA, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Preoperative lymphocyte count as a prognostic factor in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2007;9(6):456-60.
89. Sanjay P, de Figueiredo RS, Leaver H, Ogston S, Kulli C, Polignano FM, et al. Preoperative serum C-reactive protein levels and post-operative lymph node ratio are important predictors of survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Jop*. 2012;13(2):199-204.
90. Ben Q, An W, Wang L, Wang W, Yu L, Yuan Y. Validation of the pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of overall survival in a cohort of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas*. 2015;44(3):471-7.
91. Asaoka T, Miyamoto A, Maeda S, Tsujie M, Hama N, Yamamoto K, et al. Prognostic impact of preoperative NLR and CA19-9 in pancreatic cancer. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) [et al]*. 2016;16(3):434-40.
92. Shimizu T, Marusawa H, Endo Y, Chiba T. Inflammation-mediated genomic instability: roles of activation-induced cytidine deaminase in carcinogenesis. *Cancer science*. 2012;103(7):1201-6.
93. Fukunaga A, Miyamoto M, Cho Y, Murakami S, Kawarada Y, Oshikiri T, et al. CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes together with CD4+ tumor-infiltrating lymphocytes and dendritic cells improve the prognosis of patients with pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*. 2004;28(1):e26-31.
94. Bellone G, Turletti A, Artusio E, Mareschi K, Carbone A, Tibaudi D, et al. Tumor-associated transforming growth factor-beta and interleukin-10 contribute

to a systemic Th2 immune phenotype in pancreatic carcinoma patients. *The American journal of pathology*. 1999;155(2):537-47.

95. Fogar P, Sperti C, Basso D, Sanzari MC, Greco E, Davoli C, et al. Decreased total lymphocyte counts in pancreatic cancer: an index of adverse outcome. *Pancreas*. 2006;32(1):22-8.

96. Sheen-Chen SM, Sun CK, Liu YW, Eng HL, Ko SF, Kuo CH. Extremely elevated CA19-9 in acute cholangitis. *Digestive diseases and sciences*. 2007;52(11):3140-2.

97. Kono SA, Heasley LE, Doebele RC, Camidge DR. Adding to the mix: fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor receptor pathways as targets in non-small cell lung cancer. *Current cancer drug targets*. 2012;12(2):107-23.

98. Egan K, Crowley D, Smyth P, O'Toole S, Spillane C, Martin C, et al. Platelet adhesion and degranulation induce pro-survival and pro-angiogenic signalling in ovarian cancer cells. *PloS one*. 2011;6(10):e26125.

99. Sierko E, Wojtukiewicz MZ. Platelets and angiogenesis in malignancy. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2004;30(1):95-108.

100. Suzuki K, Aiura K, Ueda M, Kitajima M. The influence of platelets on the promotion of invasion by tumor cells and inhibition by antiplatelet agents. *Pancreas*. 2004;29(2):132-40.

101. Klingler MH, Jelkmann W. Role of blood platelets in infection and inflammation. *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*. 2002;22(9):913-22.

102. Alexandrakis MG, Passam FH, Moschandra IA, Christophoridou AV, Pappa CA, Coulocheri SA, et al. Levels of serum cytokines and acute phase proteins in patients with essential and cancer-related thrombocytosis. *American journal of clinical oncology*. 2003;26(2):135-40.

103. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *Journal of gynecologic oncology*. 2012;23(4):265-73.

104. Asher V, Lee J, Innamaa A, Bali A. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2011;13(7):499-503.

105. Dominguez I, Fernandez-del Castillo C. Preoperative platelet-lymphocyte ratio in resected pancreatic ductal carcinoma: is it meaningful? *American journal of surgery*. 2012;203(3):412.

106. Dominguez I, Crippa S, Thayer SP, Hung YP, Ferrone CR, Warshaw AL, et al. Preoperative platelet count and survival prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *World journal of surgery*. 2008;32(6):1051-6.

8. ÖZET

Amaç: Günümüzde nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı ve CA 19-9 gibi birçok preoperatif proinflatuar belirteç çeşitli kanser türlerinin prognozunun tahmininde anlamlı olduklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada amacımız pankreatik duktal adenokarsinom (PDAK) nedeniyle opere edilen hastalarda bu preoperatif parametrelerin değerini araştırmaktır.

Materyaller ve Metodlar: Eylül 2011 ile Eylül 2016 tarihleri arasında PDAK nedeniyle opere edilen 118 hastaya ait veriler retrospektif olarak incelendi. Preoperatif dönemde tüm hastaların tam kan sayımlarında; beyaz küre, hemoglobin düzeyi, mutlak nötrofil ve lenfosit sayısı, platelet sayısı, nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO) ve CA19-9 düzeyleri kayıt edildi. Ayrıca hastalara ait yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, tümör çapı, biliyer dekompresyon yapıp yapılmadığı, T stage, N stage, evre, perinöral invazyon, metastatik lenf nodu sayısı, cerrahi sınır durumu gibi histolojik özellikler, hasta takip süreleri ve sap kalım süreleri kayıt edildi.

Results: Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre 4 histopatolojik ve 3 preoperatif serum parametresinin azalmış sağkalım süreleri için prognostic değeri olduğunu belirledik. Kötü diferansiyasyon derecesi (p=0.012), perinöral invazyon varlığı (p=0.016), lenf nodu metastaz pozitifliği (p=0.019), cerrahi sınır pozitifliği (p=0.017), yüksek NLO (p=0.001), düşük PLO (p=0.006) ve düşük lenfosit sayımı (p=0.031) olması azalmış prognoz ile ilişkiliydi. Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre kötü diferansiyasyon derecesi (p=0.001), tümör çapının ≥ 2 cm olması (p=0.025), cerrahi sınırın rezeksiyondan sonra pozitif olması (p=0.014),

yüksek NLO ($p=0.015$) ve düşük PLO ($p=0.030$) kötü prognoz için bağımsız risk faktörü olduğunu bulduk.

Sonuç: Preoperatif serum hematolojik parametrelerden NLO'nun artması ve PLO'nun yüksek olması PDAK nedeniyle rezeksiyon yapılan hastalarda azalmış sağ kalım ile ilişkilidirler ve bağımsız prognostik bir parametre iken CA19-9 ile sağ kalım arasındaki ilişki anlamlı değildir.

Anahtar Kelimeler: Pankreatik duktal adenokarsinoma, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, CA 19-9,

9. SUMMARY

Aim:

Recently, many preoperative proinflammatory markers such as neutrophil / lymphocyte ratio, platelet / lymphocyte ratio and CA 19-9 have been reported to be important in predicting the prognosis of various cancer types. In this study, we aimed to investigate the value of these preoperative parameters in patients undergoing pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) operation.

Materials and Methods:

Between September 2011 and September 2016, the data of 118 patients who were operated on due to PDAC were retrospectively reviewed.

In the pre-operative period, in the blood counts of all patients; leukocyte count, hemoglobin level, absolute neutrophil count, lymphocyte count, platelet count, neutrophil / lymphocyte ratio (NLR), platelet / lymphocyte ratio (PLR) and CA19-9 levels were recorded. Age, sex, tumor localization, tumor diameter, biliary decompression existence, T stage, N stage, stage, perineural invasion, number of metastatic lymph nodes and histological features such as surgical margin status, follow-up times and survival times regarding patients were recorded.

Results:

According to univariate analysis results, we determined that 4 histopathological and 3 preoperative serum parameters are prognostic values for reduced survival times. Poorly differentiated grade ($p = 0.012$), presence of perineural invasion ($p = 0.016$), lymph node metastasis positivity (0.006), surgical margin positivity ($P =$

0.017), high NLR (p = 0.001), low PLR (p=0.016), and low lymphocyte count (p=0.031), were associated with decreased prognosis.

According to the results of multivariate analysis, we found that the poor differentiation grade (p = 0.001), the tumor size ≥ 2 cm (p = 0.025), positive surgical margin after resection (p = 0.014), high NLR (p = 0.015) and low PLR (p = 0.030) were independent risk factors for poor prognosis.

Conclusion:

Increased NLR in the preoperative serum hematologic parameters and high PLR are associated with decreased survival in resected patients due to PDAC and the relationship between CA 19-9, an independent prognostic parameter, and survival is not significant.

Key Words:

Pancreatic ductal adenocarcinoma, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, CA 19-9

10. EKLER

10.1. Şekiller listesi

Şekil 1. Pankreasın ve pankreatik kanalların embriyolojisi

Şekil 2. Pankreasın arteriyel anatomisi

Şekil 3. Pankreasın venöz anatomisi

Şekil 4. Pankreasın lenfatik drenajı

Şekil 5. Pankreasın innervasyonu

10.2. Grafikler listesi

Grafik 1. Tüm hastalara ait sağkalım grafiği. Median sağkalım süresi 20.4 aydı.

Grafik 2. Nötrofil sayımına göre sağkalım grafiği. Belirlenen $5.3 \times 10^6/\text{ml}$ cutoff değerine göre nötrofil sayımının $<5.3 \times 10^6/\text{ml}$ olan hastaların sağkalım süreleri, nötrofil sayımının $\geq 5.3 \times 10^6/\text{ml}$ olan hastalara göre daha iyi olduğu bulundu.

Grafik 3. Lenfosit sayımına göre sağkalım grafiği. Belirlenen $1.8 \times 10^6/\text{ml}$ cutoff değerine göre lenfosit sayımının $\geq 1.8 \times 10^6/\text{ml}$ olan hastaların sağkalım süreleri, lenfosit sayımının $<1.8 \times 10^6/\text{ml}$ olan hastalara göre daha iyi olduğu bulundu.

Grafik 4. Platelet sayımına göre sağkalım grafiği. Belirlenen $258 \times 10^6/\text{ml}$ cutoff değerine göre platelet sayımının $<258 \times 10^6/\text{ml}$ olan hastaların sağkalım süreleri, platelet sayımının $\geq 258 \times 10^6/\text{ml}$ olan hastalara göre daha iyi olduğu bulundu.

Fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Grafik 5. Nötrofil/lenfosit oranına göre sağkalım grafiği. Belirlenen 3 cutoff değerine göre nötrofil/lenfosit oranı <3 olan hastaların sağkalım süreleri, nötrofil/lenfosit oranı ≥ 3 olan hastalara göre daha iyi olduğu bulundu ($p=0.001$).

Grafik 6. Platelet/lenfosit oranına göre sağkalım grafiği. Belirlenen 140 cutoff değerine göre platelet/lenfosit oranı <140 olan hastaların sağkalım süreleri, paltelet/lenfosit oranı ≥ 140 olan hastalara göre daha iyi olduğu bulundu ($p=0.006$).

Grafik 7. CA 19-9 değerlerine göre sağkalım grafiği. Belirlenen 122 cutoff değerine göre CA 19-9 değeri <122 olan hastaların sağkalım süreleri ile CA 19-9 değeri ≥ 122 olan hastaların sağ kalım süreleri benzer olduğu bulundu ($p=0.268$).

10.3. Tablolar listesi

Tablo 1. Pankreatik duktal adenokarsinomların AJCC evreleme sistemi

Tablo 2. Hastalara ait demografik ve histopatolojik verilerin dağılımı

Tablo 3. Hastalara ve tümöre ait verilerin ortalama ve ortanca değerleri

Tablo 4. Hastalara ait preoperatif hematolojik ve laboratuvar parametrelerinin ortalamaları ve ortancaları

Tablo 5. Preoperatif hematolojik parametrelere göre hastaların 1, 3 ve 5 yıllık sağ kalım oranları ve ortalama sağkalım süreleri

Tablo 6. Pankreatik duktal adenokarsinom nedeniyle opere edilen hastaların sağkalım sürelerini etkileyen prognostik faktörlerin univariate analiz sonuçları

Tablo 7. Pankreatik duktal adenokarsinom nedeniyle opere edilen hastaların sağkalım sürelerini etkileyen prognostik faktörlerin multivariate analiz sonuçları

10.4. Etik Kurul İzin Belgesi

Evrak Tarih ve Sayısı: 13/03/2017-E.37675



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Etik Komisyonu



Sayı : 77082166-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Prof. Dr. Ferit TANERİ
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Tez danışmanı olduğunuz, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Arş.Gör.Dr. Niyazi GAMBARLI'nın uzmanlık tez çalışması olan "*Pankreas duktal adenokarsinomu nedeniyle ameliyat edilen hastalarda ameliyat öncesi nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit oranı ve CA19-9 değerlerinin prognostik önemi*" adlı çalışması ile ilgili konu Komisyonumuzun 10.02.2017 tarih ve 02 sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

İlgilinin çalışmasının Üniversitemiz Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-izmalıdır
Prof. Dr. Alper CEYLAN
Komisyon Başkanı

Araştırma Kod No: 2017-84

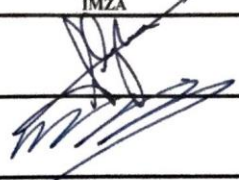
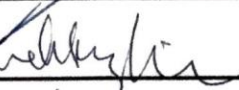
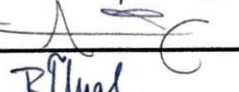
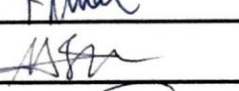
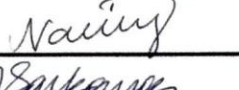
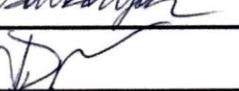
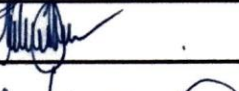
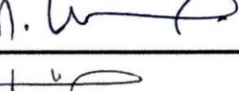
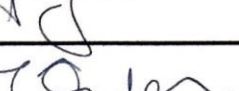
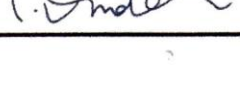



Ek:1 Liste

Ankara
Tel 0 (312) 202 20 57 Faks:0 (312) 202 20 63
İnternet Adresi: <http://etikkomisyonu.gazi.edu.tr/>

Bilgi için: Nürsel Güner
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No: 202 20 57

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
ETİK KOMİSYONU KATILIM LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ : 10.02.2017		TOPLANTI SAYISI : 02	
ADI-SOYADI	İMZA		
Prof.Dr.Alper CEYLAN BAŞKAN			
Prof.Dr.Mustafa N.İLHAN BAŞKAN YRD.			
Prof.Dr.Mehmet KÜÇÜKKURT			
Prof.Dr.Fatma GÜMÜŞ			
Prof.Dr.Rahmi ÜNAL			
Prof.Dr.Mehmet Sayın KARACAN			
Prof.Dr.Naciye YILDIZ			
Prof.Dr.Mustafa SARIKAYA			
Prof.Dr.İbrahim DOĞAN			
Prof.Dr.C. Haluk BODUR			
Prof.Dr.Mustafa İLBAŞ			
Prof.Dr.Füsün DEMİREL			
Doç.Dr.Tuncay ÖNDER			

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	NİYAZİ GANBARLI
Baba Adı	EMİN
Doğum Yeri / Tarihi	16.04.1982 AZERBEYCAN
Diploma Tarihi / Diploma No	27.06.2005 / 000676
Mezun Olduğu Fakülte	AZERBAYCAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı / Bilim Dalı	GENEL CERRAHİ
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay:
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

UZMANLIK TEZİNİN ADI: " Pankreas Duktal Adenokarsinomu İçin Ameliyat Edilen Hastalarda Preoperatif CA19-9, Nötrofil /Lenfosit Ve Platelet/Lenfosit Oranlarının Prognostik Önemi" İsimli tezi başarılı bulunmuş, uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
Prof.Dr.Bülent AYTAÇ

ÜYE
Tez Danışmanı
Prof.Dr. Ferit Taneri
Genel Cerrahi AD. Öğretim Üyesi

ÜYE
Prof.Dr. Mehmet Ali AKKUŞ
Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi
Genel Cerrahi AD. Öğretim Üyesi