

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



PANKREAS KANSERLİ OLGULARDA KLİNİK EVRENİN SAĞKALIM
ÜZERİNE ETKİSİ

DR. SELMAN ÇINAR
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2015

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PANKREAS KANSERLİ OLGULARDA KLİNİK EVRENİN SAĞKALIM
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Selman ÇINAR

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Erdem OKAY

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Zafer UTKAN

2015

Etik Kurul Onay Tarihi: 18.11.2014 Proje Kodu: KOU KAEK 2014/300

İÇİNDEKİLER DİZELGESİ

TEŞEKKÜR	4
KISALTMALAR DİZELGESİ	5
ÇİZELGELER DİZELGESİ	7
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	8
2.GENEL BİLGİLER.....	9
2.1. EMBRİYOLOJİ	9
2.2. ANATOMİ.....	10
2.3. HİSTOLOJİ.....	13
2.4. FİZYOLOJİ.....	15
2.5. PANKREAS ADENOKARSİNOMU	16
2.5.1. EPİDEMİYOLOJİ	16
2.5.2. ETYOLOJİ.....	17
2.5.3. PATOLOJİ.....	21
2.5.4. PANKREAS KANSERİ VE GENETİK	23
2.5.5. KLİNİK BELİRTİLER	24
2.5.6. TANI	26
2.5.7. EVRELEME.....	30
2.5.8. TEDAVİ.....	31
2.5.9. PROGNOZ.....	34
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
4.BULGULAR.....	36
5.TARTIŞMA	44
6.ÖZET	488
7.ABSTRACT	499
8.KAYNAKÇA.....	50

TEŞEKKÜR

Zorlu cerrahi eğitimim sürecinde yakın ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini bizlere aktarmak için fazlasıyla çaba ve hoşgörü sarfeden, mesleki, etik ve insani değerlerini her zaman örnek alacağım, sayın hocam Genel Cerrahi Anabilimdalı Başkanı Zafer Utkan'a;

Asistanlık süresince eğitimim için her türlü imkanı sağlayan, sosyal ve bilimsel konularda bana yol gösteren ve yetişmemde büyük emeği olan sayın hocam Erdem Okay'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel ve manevi desteğini gördüğüm, bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemi sağlayan çok değerli hocalarım Mustafa Dülger, Oğuz Özbay, Ahmet Alponat, Zafer Cantürk, Nuri Gönüllü, Anıl Çubukçu, Oğuzhan Büyükgebiz, Oktay Yirmibeşoğlu, Utku Yılmaz ve Ata Güler'e;

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve Fatma Uygun'a;

Hayatımın her döneminde destek olan, maddi ve manevi her sıkıntıda yanımda olan, üzerimde sonsuz emekleri olan kıymetli aileme;

Bana daima huzur ve mutluluk veren, her zaman yanımda olan sevgili eşim ve oğluma teşekkür ederim.

KISALTMALAR DİZELGESİ

GIS	: Gastrointestinal Sistem
HDL	: High Dansite Lipoprotein
ASCO	: European Study Group for Pancreatic Cancer
LDL	: Low dansite lipoprotein
USG	: Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MR	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
EUS	: Endosonografi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi
BMI	: Vücut-kitle indeksi
Ca 19-9	: Karbonhidrat antijen 19-9
CEA	: Karsino embriyojenik antijen
PENK	: Preproenkefalin
DM	: Diyabetes Mellitus
HT	: Hipertansiyon
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
IGF-1	: İnsüline Like Growth Factor
ASA	: Asetilsalisilik Asit
NSAI	: Non-Steroid Antiinflatuar
ACE	: Angiotensin Converting Enzim inhibitörleri

NGF	: Nerve Growth Factor
Min	: Minimum
Max	: Maksimum
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
FGF	: Fibroblast Growth Factor
CCK	: Kolesistokinin
HCO₃	: Bikarbonat
MRCP	: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
SMA	: Superior Mezenter Arter
SMV	: Superior Mezenter Ven
PD	: Standart pankreatikoduodenektomi
TP	: Total pankreatektomi
ARB	: Anjiotensin reseptör blokeri
IGF-1	: Insulin like growth factor-1
TGF- β	: Tümör growth faktör
EGF	: Epitelyal growth faktör
BRCA 2	: Breast cancer gene type-2
PanIN	: Pankreatik Intraepitelyal Neoplazi
IPMN	: Intrapapiller musinöz neoplazm
CDK4/N2A	: Siklin D kinaz
5-FU	: 5-Fluoro urasil
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

ÇİZELGELER DİZELGESİ

Tablo 1. Pankreas kanserinin patolojik sınıflaması	23
Tablo 2. Pankreas kanserinde klinik belirti ve bulgular	26
Tablo 3. Pankreas kanserinde TNM tanımları	30
Tablo 4. Dünya sağlık örgütü 2010 yılı pankreas tümörleri evreleme sistemi	31
Tablo 5. Olgulara ait başvuru şikayetleri	36
Tablo 6. Olgulara uygulanan cerrahi tedaviler	39
Tablo 7. Post-operatif hastalarda görülen komplikasyonlar	40
Tablo 8. Opere edilen olguların histopatolojik alt tipleri.....	40
Tablo 9. Olguların TNM evreleri ve operabilitesi	41
Tablo 10. Klinik özelliklerin survi üzerine etkileri.....	42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada ve Türkiye’de kanser ikinci sıradaki ölüm sebebidir¹. Kanser ölümlerinin arasında ise akciğer, kolorektal ve meme kanserinden sonra 4.sırada pankreas kanseri vardır². Türkiye’de 2009 yılı kanser istatistiklerine göre pankreas kanseri 100.000 kişide 1,6-2 arasında görülmekteyken, Kocaeli ilinde kanser türleri arasında 7. sırada yer almaktadır³. Pankreas kanseri erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık 1,5 kat daha sık görülmektedir². Son yıllarda kadınlarda sigara içiminin artmasıyla beraber pankreas kanseri görülme riski de artmıştır. Gelişmiş ülkelerde, Afrika ve Asya ülkelerine göre görülme sıklığı daha fazladır. Bu durumun beslenme alışkanlıkları ve yaşam koşulları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bunlar pankreas kanseri etyolojisinde çevresel faktörlerin genetik faktörlere oranla daha güçlü olabileceğini göstermektedir. 40 yaşından sonra pankreas kanseri görülme riski her on yılda bir 2-3 kat artarken, sıklığı 30 yaşın altında nadirdir².

Pankreas kanseri özellikle başlangıçta sessiz seyrettiği için tanı konulduğunda çoğu hasta ileri dönemde^{4,5}. Survi genelde kısadır ve hastaların %90’ı tanı konduktan sonra ortalama 12 ay içinde kaybedilir⁶. Yüksek kalorili beslenme, obezite, hayvansal yağlar ve kırmızı etin fazla tüketimi riski artırdığı, meyve ve sebze ağırlıklı beslenmenin de azaltabileceği bildirilmiştir⁷.

Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi ve Onkoloji Kliniklerinde 2008 ile 2014 yılları arasında pankreas kanseri tanısı alan toplam 276 hasta incelendi. Histopatolojik olarak veya en az bir görüntüleme yöntemi ile tetkik edilip pankreas kanseri tanısı alan 263 olgu çalışmaya dahil edildi. Yaş, cinsiyet, klinik semptomlar, eşlik eden diabet, serum Ca 19-9, CEA, albümin, bilirubin, hemoglobin düzeyleri, neo-adjuvan tedavi alıp almadıkları, varsa histopatolojik bulgular, uygulanan tedavi, post-operatif komplikasyonlar, hastanede yatış süresi, TNM evresi ve sağkalım verileri kaydedilerek bu olguların klinik özellikleri ile survi ilişkilerinin değerlendirilmesi yapıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EMBRİYOLOJİ

Pankreas insanda, hepatopankreatik halkadaki iki taslaktan gelişir. Bunlardan bir tanesi dorsal, diğeri ise sağ ventrolateral taslaktır. Bu ventrolateral taslak, diğeri bir çok memelide olduğu gibi insanda çift değildir.

Pars sistika'nın kaudal kısmından gelişen bu iki taslaktan epitelyal kordonlar oluşur. Dorsal taslağın gelişmesi sağ ventrolateral taslağa oranla çok daha hızlıdır ve bu nedenle de dorsal taslaktan gelen epitelyal kordonlar erkenden dorsal mesenterium içerisine girerler. Barsağın dönme hareketleri ile beraber dorsal taslakta sağdan sola doğru uzanır. Bu dorsal taslak tıpkı bir gudde ağacı şeklinde gelişir. Ventrolateral taslağın gelişimi başlangıçtan itibaren daha yavaştır. Bu nedenle de bu kısım diğeri oranla daha küçük kalır. Burada da gelişim tıpkı bir gudde ağacı şeklindedir. Üçüncü embriyonal aydan itibaren ön ve arka taslaklar birbirleriyle temasa gelirler. Başlangıçta her iki pankreas taslağının kendilerine öz boşaltma kanalları vardır. Dorsal taslağınki ductus pankreaticus minör, ventrolateral taslağınki ise ductus pancreaticus major adını alır. Dorsal ve ventrolateral taslaklar bir araya gelince bu iki kanal arasında bir bağlantı oluşur. Bundan sonra her iki taslak birleşerek tek bir kanal oluştururlar. Dorsal taslağın kanalı barsak ile olan bağlantısını kaybederse bu anastomozdan sonraki kısım atrofiye olur. Bu şekilde oluşan ductus pancreaticus major veya Wirsung kanalı'nın gelişimi bakımından üç kısmı vardır:

1. Dorsal pankreas taslağının boşaltma kanalından oluşan kısım
2. Her iki taslağın boşaltma kanalları arasındaki anastomozdan gelişen kısım
3. Ventrolateral pankreas taslağının boşaltma kanalından oluşan kısım

Bazen dorsal taslağa ait olan ductus pancreaticus minör veya Santorini kanalının erişkinde de bulunduğu görülür. Ductus pancreaticus minör'ün erişkinde de bulunduğu durumlarda Santorini kanalı daima Wirsung kanalının kraniyal yönünde barsağa açılır. Erişkinde pankreasın caput bölgesinin bir kısım ventrolateral taslaktan, geri kalan kısımları ise corpus ve cauda'ya ait bütün diğeri kısımlar dorsal taslaktan gelişir.

Başlangıçtaki epitelyal gudde ağacı hem ekzokrin hem de endokrin parankimayı oluşturur. Fakat ventrolateral taslaktan oluşan pankreas kısımlarının endokrin parankimayı yapabilme yeteneği yoktur. Bütün endokrin parankim yani Langerhans adacıkları, dorsal pankreas taslağından şu şekilde gelişirler; 3. fetal ayda ekzokrin parankimi yapacak olan gudde ağacının en son dallarından bir takım hücre toplulukları saplar şeklinde belirmektedir. Bundan sonra bu hücreler kordoncuklar yapmakta ve bu kordoncukların arasında kan sinuslarının belirmesiyle Langerhans adacıklarını ortaya çıkarmaktadır. Başlangıçta bu hücre sapçıkları gudde ağacına bağlıdır. Gelişim ilerleyince bu bağılıkları ortadan kalkmakta ve Langerhans adacıkları ekzokrin parankim içerisine dağılmış bir durum almaktadır.

Langerhans adacıklarının adenomerele bağlı oldukları bazen erişkinde de görülebilmektedir. Fakat genellikle erişkinde adenomerelelerden Langerhans adacıkları gelişebileceği kabul edilmemekte, buna karşılık boşaltma sisteminden Langerhans adacıkları gelişebileceği varsayılmaktadır.

Pankreasın kan damarları hem ekzokrin hem de endokrin sistem için aynıdır. Buna rağmen Langerhans adacıklarında nisbi bir özellik vardır. Ductus pancreaticus bağlanınca bütün ekzokrin parankim atrofiye olmasına karşılık langerhans adacıkları bu atrofiye katılmazlar⁸.

2.2. ANATOMİ

Pankreas, epigastrik ve sol hipokondriyak bölgede küçük omentum arkasında, 1 ve 2. lomber vertebraların önünde yer alır. Pankreasın normal uzunluğu 12-18 cm olup ortalama 15 cm'dir. Baş kısmı bezin en kalın bölümü olup çapı 2-3 ile 5 cm arasındadır. Ön-arka çap pankreas boynunda 1,5-2,5 cm, gövdede 2-3 cm ve kuyrukta 1-2 cm'dir. Pankreasın ana posterior vasküler belirleyici yapıları aorta ve vena kava inferiorudur. Bez duodenumun ikinci kısmı ve splenik hilus arasında, horizontale yakın oblik seyirlidir.

Pankreas başının periton ile örtülü küçük bir bölümü hariç geri kalan büyük bölümü retroperitoneal yerleşimlidir.

Pankreas posteriorunda pre-vertebral bağ dokuları, portal splenik konflüens, superior mezenterik damarlar, aorta, vena kava inferior ve diyafragmanın alt kenarı bulunmaktadır. Pankreasın üst ve lateral komşuluğunda mide, duodenum ve transvers kolon bulunur.

Pankreas anatomik olarak baş, boyun, gövde ve kuyruk olarak 4 bölüme ayrılır:

Baş: Duodenumun oluşturduğu 'C' şeklindeki kavis içerisinde duodenumun medialinde, inferior vena kavanın önünde, karaciğer kaudat lobunun inferiorunda, portal-splenik konflüensin sağında yer alır. Splenik ven, pankreasın posterior medial kenarını oluşturur. Unisinat çıkıntı pankreas başının son kesimindeki küçük kavisli uçtur. Bu çıkıntı inferior vena kavanın anteriorunda, superior mezenterik venin posteriorunda uzanım gösterir. Ana safra kanalı duodenumun birinci kıtasının arkasından geçerek pankreas başı posteriorundaki bir olukta ilerler. Gastroduodenal arter pankreas başının anterolateral sınırını oluşturur.

Boyun: Pankreas boynu, portal-splenik konflüensin veya superior mezenterik venin önünde yer alır. Portal ven, pankreas boynu arkasında superior mezenterik ve splenik venin birleşmesi ile oluşur. Boyun, baş ve gövde arasında yer alıp çoğunlukla bezin gövdesinin parçası olarak gövdeye dahildir.

Gövde: Pankreasın en büyük bölümüdür. Aorta ve superior mezenterik arterin, sol renal ven, adrenal bez ve böbreğin önünde yer alır. Splenik arter bezin üst sınırını yapar. Gövdenin anterior kenarı, mide antrumunun arka duvarıdır. Sağ lateral kenarda pankreas boynu yer alır. Splenik ven, pankreasın posteromedial yüzünde ilerleyerek ana portal ven ile birleşir.

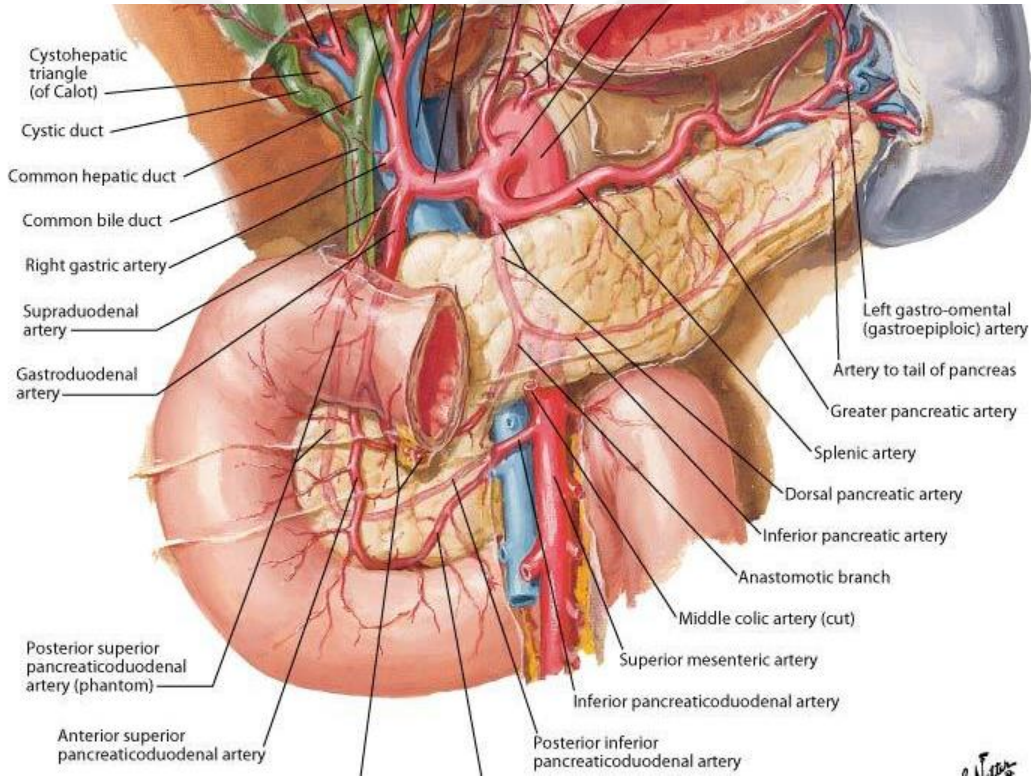
Kuyruk: Sol böbreğin önünde, sol kolik fleksura ve transvers kolon arkasında yerleşmesi nedeniyle pankreas kuyruğunun görüntülenmesi zordur. Aortanın sol dış kenarından başlayarak splenik hilusa doğru uzanır. Splenik ven, gövde ve kuyruk kesiminin posterior sınırını, splenik arter ve mide ise anterior sınırını oluşturur.

Pankreasın arteriyel kan akımını splenik arter ve pankreatikoduodenal arter sağlar. Baş kısmı ve duodenumun bir bölümünü, anterior ve inferior pankreatikoduodenal arter besler. Splenik arter dört dal aracılığı ile gövde ve kuyruk bölümünü beslemektedir. Pankreasın venleri arterlere paralel olarak seyrederek. Üst pankreatikoduodenal ven, vena portaya; alt pankreatikoduodenal ven, superior mezenterik vene dökülür.

Lenfatik sistem parankim içinde interlobüler alandan başlayıp küçük kanalcıkları oluşturarak önce pankreas yüzeyine, buradan da bölgesel lenf bezlerine ulaşmaktadır. 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 aorta çevresi lenf bezlerine ulaşırlar. Pankreastan çıkan bazı lenfatik kanallar ise direkt olarak lomber lenfatik kanallara, sisterna şiliye veya duktus torasikusa açılabilir.

Pankreasın ana kanalı olan Wirsung, organın kuyruk kısmından başlayıp, sağa doğru gövde, boyun ve baş kısmını geçerek Papilla Vateri'ye ulaşır. Yaklaşık 15-20cm uzunluğunda 3-3.5 mm çapındadır ve 15-20 kanalcık, bu kanala açılır. Santorini olarak isimlendirilen aksesuar kanal ise baş kısmını drene eder ve daha kısadır. %60 vakada her iki kanal duodenuma açılır. %30 vakada Wirsung kanalı tüm sekresyonları taşır ve Santorini kör uçla sonlanır. %10 vakada ise Santorini tüm sekresyonları taşır, Wirsung küçük veya yoktur⁹.



2.3. HISTOLOJİ

Organ en dıştan çok ince bir bağ dokusu ile çevrilidir. Bu doku, karaciğerde olduğu gibi fibröz yapıda bir kapsül değildir. Bu ince bağ dokusundan içeri giren bölmeler organı belirgin lop ve lobüllere böler. Bu bölmeler içerisinde organın stromasını oluşturan arterler, venler, lenfatikler, sinirler ve interlobüler kanallar bulunur.

Pankreas parankimini yapan hücreler iki yönde farklılaşmıştır:

- 1- Ekzokrin pankreası oluşturan seröz asinuslar
- 2- Endokrin pankreası oluşturan Langerhans adacıkları

Organın büyük bir bölümünü (%98) seröz asinusların yaptığı ekzokrin bölüm oluşturur. Langerhans adacıklarında oluşan endokrin kısım ise, organın sadece % 2'sini oluşturur.

1.Ekzokrin Pankreas

Salgıladığı çeşitli sindirim enzimlerini duktus pankreatikus aracılığı ile duodenuma boşaltan saf seröz bir bezdir. Günde ortalama 1200 ml sindirim sıvısı salgılanır. Birleşik tubulo-alveolar bezdir. Ekzokrin pankreas, ince bağ dokusundan yapılı septumlarla lob ve lobüllere bölünür. Başlıca iki bölümden meydana gelir:

1.a. Seröz asinuslar ve asiner hücreler

Bir bazal membran üzerine oturmuş, dar bir lümen çevresinde toplanmış olan 5-8 piramidal hücreden oluşur. Hücreler birbirlerine sıkı bağlantı birimleri ile bağlanmıştır. Ayrıca hücrelerin arasında, lümene açılan kısa salgı kanalcıkları bulunur. Asiner hücre; protein sentez eden bir hücrenin ince yapısını gösterir. Hücrelerin bazal yarımında, çok sayıda ve iyi gelişmiş sisternalar bulunur. Bu da, bazal sitoplazmanın hemotoksilen eosin ile yoğun bir biçimde, bazofilik boyanmasına neden olur. Sentezlenen enzimler golgide işlendikten sonra 'zimogen granüller' adıyla hücrenin apikal sitoplazmasına geç eder. Apikal sitoplazma bu granüller nedeniyle asidofilik olarak boyanır. Hücrelerin lümene bakan apikal yüzlerinde düzensiz ve kısa mikrovilluslar bulunur. Apikal sitoplazmada yerleşmiş olan zimogen granüllerin zarları hücre zarıyla birleşerek dışarıya açılır ve salgı ekzositozis ile lümene boşaltılır. Apikal sitoplazmadaki granüller yer yer birbirlerine

ağızlaşarak 5-6'sı birden lümeneye açılabilir. Bu durum, salgı atılımının hızlandığı durumlarda gözlenir.

1.b. Boşaltma kanalları

Boşaltma kanalları asinusdan ayrılış sırasına göre:

- İnterkalat kanal (boyun kanalı)
- İntralobüler kanal (salgı kanalı)
- İnterlobüler kanal
- Ana pankreas kanalı (Wirsung) ve yardımcı pankreas kanalı (Santorini) olarak ayrılır.

Asinusların lümeninde, lümeneye doğru sarkan ya da onu sınırlayan sentroasiner hücreler bulunur. Bu küboidal hücreler interkalat kanalın başlangıç kısmını oluştururlar. Bu hücreler sitoplazmalarının çok az yoğun ve dar olmalarıyla ayrılırlar. Elektron mikroskopta ise organelden yoksun oldukları görülür. İnterkalat ve onun devamı olan intralobüler kanallar loop içinde yer alırlar ve kıdadırlar. İntralobüler kanallar birleşerek interlobüler kanalları oluştururlar. İnterlobüler kanallar loblar arasında yer alırlar. Bunlar, aralarında Goblet hücrelerinin de yer aldığı prizmatik epitelyum ile döşelidir. İnterlobüler kanallar, otonomik sinir lifleri, mast hücreleri ve düz kas içeren gevşek bağ dokusu ile çevrilidirler. İndifferansiye prizmatik duktal hücreler arasında enteroendokrin hücreler bulunur. İnterlobüler kanallar birleşerek duktus pankreatikus major'u (Wirsung kanalını) oluşturur. Bu da koledokla birlikte duodenumda papilla duodeni majora açılır. Santorini adı verilen (duktus pankreatikus minör) başka bir kanal da doğrudan duodenuma açılır.

Bez parasempatik sinirlerini nervus vagus'tan, sempatik sinirlerini T5-9 spinal sinirlerden alır. Bu sinirler pankreasa plexus solaris aracılığıyla gelir ve damarlar boyunca ilerleyerek bezdeki asinuslar çevresinde sonlanır. Bağ dokusu içinde pek çok sempatik gangliyon ve Vater Pacini cisimcikleri bulunur. Nervus Vagus kan damarlarını ve boşaltıcı kanalları genişleterek salgının atılımını sağlar. Sempatikler ise, bunun aksi etkiyi yaparak salgılamayı azaltırlar. Ancak, pankreasın işlevinde hormonal uyarımlar daha etkindir¹⁰.

2.4. FIZYOLOJİ

Pankreasın sindirime yardımcı (ekzokrin) ve hormonal (endokrin) fonksiyonları vardır. Temel fonksiyonu; ekzokrin, safra ile birlikte duodenuma giren pankreatik sıvının üretilmesidir. Normal intestinal sindirim ve emilim için, kanallar aracılığıyla duodenuma taşınan karaciğer ve pankreas ekzokrin sekresyonları gereklidir. Pankreatik sekresyon vagal sinir ile sekretin ve pankreozimin adlı iki hormonal ajan tarafından kontrol edilir. Sekretin ve pankreozimin yiyeceklerin duodenuma ulaşması ile salınır. Pankreasın endokrin fonksiyonu ise insülin hormonu üretimidir. Pankreasın yeterli insülin salgılayamaması diyabetes mellitusa yol açar.

Ekzokrin fonksiyon; günlük 2 litre pankreatik sıvı sekresyonu yapma kapasitesine sahip asiner hücreler tarafından yerine getirilir. Bu hücreler kese benzeri kümeler (asini) halinde dizilime sahiptir ve küçük ara kanallar aracılığıyla büyük boşaltıcı kanallara bağlıdır. Boşaltıcı kanallar bir veya iki kanal oluşturacak şekilde birleşip pankreasın ekzokrin sekresyonunu duodenuma taşır. Pankreatik sıvı içerisinde sindirime yardımcı enzimler; yağları sindiren lipaz, karbonhidratları sindiren amilaz, proteinleri sindiren karboksipeptidaz, tripsin ve kimotripsin, nükleik asitleri sindiren nükleaz bulunur.

Pankreatik sıvı sindirim salgıları arasında en aktif ve çok yönlü olanıdır. Diğer tüm sindirim sekresyonları yokluğunda, pankreatik sekresyon enzimleri, yiyeceklerin sindirimini hemen hemen tamamını tek başına yapabilir. İnce barsak lümenine salgılanan sindirim enzimlerinin optimum aktive gösterebilmeleri için ortam pH'sının nötrale yakın olması gerekmektedir. Yani duodenuma geçen içerik asiditesi azaltılmalıdır. Bu nedenle, pankreatik sıvı yüksek oranda sodyum bikarbonat içerir ve bu alkaline tuz, büyük oranda gastrik asidin nötralizasyonundan sorumludur.

Salgılanan pankreatik sıvı kalındır, enzim ve proteinler açısından zengindir. Pankreozimin aktivitesi ile oluşan kimyasal uyarı sonucunda salgılanan sekresyon da suya benzer ve enzim açısından zengindir. Pankreatik sıvı alkali özelliğindedir ve sekresyon oranındaki artış ile birlikte daha alkali hale gelir. Bunun nedeni eş zamanlı olarak bikarbonat salınımındaki artış ve klorid salınımındaki azalmadır.

Proteolitik enzim olan tripsin, protein moleküllerini polipeptidlere hidrolize edebilir. Kimotrpsin, tripsin tarafından aktive edilir. Amilaz, nişasta hidrolizinden maltoz elde

edilmesinde görevlidir. Maltoz daha sonra glukozu hidrolize edilir. Lipaz yağların bir kısmını monogliseridlere, bir kısmını da gliserol ve serbest yağ asitlerine hidrolize edebilir. Lipaz aynı zamanda ince barsaklar tarafından da salgılanmasına rağmen pankreas kaynaklı lipaz tüm yağ sindiriminin %80'inde rol oynar. Bu nedenle, yağ sindiriminin bozulması pankreas fonksiyon bozukluğunun önemli bir göstergesidir.

Parsiyel sindirilmiş gıdalardan oluşan kimus duodenuma geçtiğinde, pankreatik sıvı salınımını sağlayan hormonların aktivasyonuna neden olur. Bu hormonlar gastrin, kolesistokinin ve sekretindir.

Pankreatik sıvı Wirsung kanalı aracılığı ile duodenuma salgılanır. Wirsung kanalı safra taşıyan ana safra kanalı ile birleşip ampulla Vateri aracılığıyla duodenuma açılır. Ampulla Vateri'yi çevreleyen düz kas demetine Oddi sfinkteri denir. Pankreatik sıvı ve safranın geçişi sırasında gevşeyerek geçişe izin verir.

Endokrin fonksiyon; pankreasın endokrin fonksiyonu Langerhans adacık hücreleri tarafından yerine getirilir. Adacıklardaki özelleşmiş hücreler alfa, beta ve delta olarak adlandırılır. Beta hücreleri en yaygın hücrelerdir ve insülin üretiminden sorumludur. İnsülin, karaciğerde glukozdan glikojen üretilmesini sağlar. Aynı zamanda insülin reseptörleri aracılığıyla hücrelerin glukoz alımını sağlayarak kan şekerini düşürür. Alfa hücreleri, vücudun ihtiyaç duyduğu enerjinin karşılanması için hücrelerden glukoz salınımını sağlayan glukagon hormonunu üretir. Glukagon, kan şeker seviyesini artırmak için karaciğerde glikojen glukoz dönüşümünü uyarır. Delta hücreleri pankreatik endokrin dokunun en küçük bileşenidir ve somatostatin üretir. Somatostatin, glukagon ve insülin üretimini inhibe eder¹¹.

2.5. PANKREAS ADENOKARSİNOMU

2.5.1. EPİDEMİYOLOJİ

Kanserler hem dünyada hem de Türkiye'de kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sıradaki ölüm sebebidir¹. Pankreas kanserlerinin yaklaşık %85-90'ını duktal adenokarsinom oluşturur¹². Kanser ölümlerinin sebebinde akciğer, kolorektal ve meme kanserinden sonra 4.sırayı pankreas kanseri alır. Türkiye'de 2009 yılı kanser istatistiklerine göre 100.000 kişide 1,6-2 arasında görülmektedir. En sık görülen kanser türleri içerisinde pankreas kanseri 12. sırada, kanser ölümleri içerisinde ise 11. sırada yer almaktadır³.

Pankreas adenokarsinomu erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir. Yapılan son araştırmalarda, kadınlardaki riski de sigaranın 20. yüzyılın ikinci yarısından sonra kullanımının artması ile beraber artmıştır¹. Dünya çapında görülme sıklığı; gelişmiş ülkelerde, Afrika ve Asya ülkelerine göre daha fazladır. Bu durumun çevresel faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Afro-Amerikalılarda görülme sıklığı Afrikalılara göre daha fazladır. Bu da pankreas kanseri etyolojisinde çevresel faktörlerin genetik faktörlere oranla daha güçlü olduğunu göstermektedir. 40 yaşından sonra pankreas kanseri görülme riski her on yılda bir 2-3 kat arttığı bildirilmiştir. Hastaların bir çoğunda 60-70 yaşlarında görülmesine rağmen, 30 yaşın altında oldukça nadir görülmektedir².

2.5.2. ETYOLOJİ

Pankreas kanseri etyolojisi net olarak anlaşılmamıştır. Genetik mutasyonlar, genetik değişiklikler ve çevresel risk faktörleri arasında karışık bir etkileşim söz konusudur. Pankreas kanserinin gelişmesinde çevresel faktörlerle bağlantısı bir çok çalışma ile tanımlanmıştır. Sigara içimi bir çok tümörün oluşumunda olduğu gibi bu kanserin oluşumunda da önemli bir risk faktörüdür. Belli endüstriyel çözücüler özellikle metal sektöründe kullanılanlar, ayrıca β -naftilamin, hidrokarbonlar, vinil klorid, nikel, insektisitler, akrilik amidlere ve benzen maruz kalmış kişilerde pankreas kanserinin gelişimi ile bağlantı bulunmuştur. Ayrıca diyet faktörleri de kanser gelişiminde etkilidir. Yüksek yağ içeren diyetler ve obezite pankreas kanserinin gelişimindeki riski artırdığı açıktır ancak vitamin C alımı, meyveler ve sebzelerden ağırlıklı diyet pankreas kanseri gelişimini azaltmaktadır. Alkol tüketimi pankreas kanseri gelişimi için risk faktörü olarak görülmemesine rağmen kronik pankreatitin nedeni olduğu kesindir. Kahve ve diğer kafein içerikli içeceklerin tüketimi erken çalışmalarda risk faktörleri ile ilişkili olduğu görülse de pankreas kanserinin gelişimi ile tam olarak bağlantılı değildir. Belki de en çok risk faktörü diyabetes mellitustur. Yaklaşık olarak pankreas kanseri hastalarının %15'i kanser tanısı konmasının ilk 6 ayı içerisinde diyabetik olurlar. Bu durum, diyabet oluşumundan sonra hızlıca kanser gelişiminden daha ziyade oluşan tümörden dolayı pankreas fonksiyonlarındaki lokal değişimlerin yansıması olarak düşünülür. Pankreas kanseri tanısının ilk 2 yılı içerisinde diyabet gelişen hastalar dışında, uzun dönem diyabet olan hastaların pankreas kanserine yakalanma riski tüm hastalar arasında 2 kat daha fazladır. Ayrıca ailevi pankreas kanserleri ve diğer kanser sendromları ile de pankreas kanserinde artmış risk söz konusudur^{2,13,14,15}.

Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, pankreatik kanser hastalarında, otozomal dominant kalıtım kalıbına uyumlu kalıtsal bir riskin varlığından (%10) söz edilmektedir. Pankreatik kanser tanısı alan bireylerin birinci dereceden akrabalarında pankreatik kanser riski artmaktadır. Aynı aile içerisinde iki pankreatik kanserli hasta varlığında birinci dereceden akrabalarda pankreatik kanser riski 18 kat, eğer 3 birey varsa 57 kat arttığı tanımlanmaktadır¹⁶.

Diyabetes Mellitus

Epidemiyolojik çalışmalarda diyabet ve pankreas kanseri riski arasında bağlantı bulunmuştur. Bu çalışmaların sonuçları, diyabet tanısı ve pankreas kanseri tanısı arasında geçen zamanın uzunluğuna göre farklılık göstermiştir. Uzun süredir diyabet olan bireylerde oldukça yüksek pankreas kanser riski görülmüştür. Birinde 35, diğerinde 19 çalışma grubu ve 17 kontrol grubu olarak belirlenip yapılmış çalışmaların meta analizlerine göre 2 kat daha yüksek risk gözlenmiştir. Her iki analizde, diyabet ve kanser sürelerine bağlı olarak risk değerlendirildiğinde diyabet tanısı 10 yıldan fazla olanlarda pankreas kanseri riski %50 daha fazla olduğu bulunmuştur. Benzer sonuçlar 3 büyük çalışma–kontrol gruplarının olduğu analizlere göre, kanser teşhisinden 2 yıl önce diyabet tanısı konulanlarda 3 kat risk görülürken, uzun dönem diyabet (>10 yıl) olanlarda %30-%40 daha fazla risk gözlenmiştir^{17,18}. Diyabet tanısı eski olanlar kanser riski taşırken, bununla beraber kanser tanılı hastalarda pankreas fonksiyonundaki değişim diyabete neden olur. Mayo Klinik'te yapılan bir çalışmada tümörün neden olduğu diyabetin tanısından 24 ay önce plazmada glukoz artışı görülmüştür. Aynı zamanda bu, erken teşhisin bir belirtisi de olabilir.

Sigara Kullanımı

Sigara içmek güçlü bir çevresel risk faktörüdür. Çalışma ve kontrol gruplarını kapsayan, 82 çalışmanın meta-analizlerine göre sigara içenlerde pankreas kanseri görülme oranının %75 daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Gene aynı çalışmaların analizlerindeki 13 kişiden 12'sinde sigara içenlerin içmeyenlere göre 2 kat daha fazla risk gösterdiği tespit edilmiştir¹⁹. Sigaranın bileşimindeki heterosilik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), protoonkogen hücrelerinde özellikle K-ras mutasyonlarına neden olarak mutajenik etkilerle bağlantılı olabileceği rapor edilmiştir²⁰. PAH organizmaya girdikten sonra detoksifiye edici enzimler tarafından metabolize edilir ve DNA ile

etkileşebilecek forma dönüştürülür. P 450 enzim sisteminin aktivitesi sonucunda aktif epoksi bileşikleri oluşur. Bunlar daha sonra epoksi hidrolaz tarafında diol epoxide türevlerine hidrolize edilir. Bunlar DNA ile karışabilir ve bu, P53 gen mutasyonuna neden olabilir. Pankreas kanseri olanlarda, K-ras mutasyonlarının sigara kullananlarda ve alkol tüketenlerde yüksek oranda yaygın olması sigara ve alkolün karsinojenik etkilerinin kombine olarak yansımaya neden olabilir²¹. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda kontrol gruplarındaki sigara kullanımının bırakılmasından dolayı pankreas kanserinin oluşma riskinin azaldığı görülmüştür. Sigara bırakılmasının ardından geçen sürenin uzunluğuna bağlı olarak çalışmalar çeşitli sonuçlar göstermiştir. Bu sonuçlara bağlı olarak 10 yıl, 15 yıl veya daha fazla yıl sigara içenler, sigara içmeyenlere göre daha fazla riske maruz kalırlar²².

Genetik Sendromlar

Artmış pankreatik kanser riskinin 5 genetik sendromla ilişkili olduğu tanımlanmıştır. Bunlar herediter pankreatit, herediter non-polipozis kolorektal kanser lynch varyant II, herediter ovaryum ve meme kanseri, ailesel atipik multipl mol melanoma sendrom ve Peutz-Jeghers sendromudur. Adı geçen genetik sendromların bir çoğunda kromozomal ve genetik değişiklikler tanımlanmıştır. Ailesel olguların değerlendirilmesi pankreatik kanserin anlaşılması ve tedavisi açısından çok değerli bilgiler vermektedir¹⁶.

Obezite

Obezite pankreas kanseri için risk faktörleri arasındadır. İnsülinin pankreas dokusunda büyümeyi artırdığı da tespit edilmiştir. 2003 yılında obezite, fazla kilo ve kanser nedeni ile ölüm riski üzerine yapılan Amerika Kanser Topluluğu'nun kanser önleme çalışmasına göre pankreas kanseri, obezite ve fazla kilolu olma arasındaki ilişki vurgulanmıştır. 16 yıllık takibin ardından, hem kadınlarda hem erkeklerde BMI oranının normal değerden daha yüksek olduğu bireylerde pankreas kanseri görülme riskinin daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Erken yaşlardaki kilo alımı da ayrıca riski artırmayla bağlantılı bulunmuştur. Ayrıca geniş kapsamlı yapılmış çalışma- kontrol gruplarında da erken yaşlarda kilo alımının pankreas kanseri ile bağlantılı olduğu rapor edilmiştir^{23,24}.

Alkol

Hafif alkol tüketiminin, pankreas kanseri riskini arttırdığı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Ancak ağır alkol tüketiminin riski artırabileceği bildirilmiştir. Ağır alkol tüketimi pankreatitin genel bir sebebidir, riske maruz kalmada etkilerin çözümlenmesini daha da zor hale getirebilir²⁰. Günde beş kadehten fazla alkol kullananlarda (70 gr/gün) 6-10 yıl geçtikten sonra pankreas kanseri gelişme riskinin, alkol almayanlara göre yaklaşık olarak 6 kat arttığı saptanmıştır. Riskin özellikle erkeklerde arttığı, kadınlarda ise anlamlı bir artış olmadığı bildirilmiştir. Kronik pankreatitli hastalarda %60-90 oranında kronik alkol kullanımı vardır. Çok fazla alkol alan insanlarda %10 oranında kronik pankreatit gelişimi olmaktadır. Bu durum bize alkolün tek başına değil, birlikte sigara kullanılması, genetik faktörler ve diyetel faktörlere bağlı olarak risk artışına neden olabileceğini düşündürmektedir²⁵.

Kronik Pankreatit

Kronik pankreatit az da olsa pankreas kanseri geliştirme potansiyeline sahiptir. Yapılan retrospektif çalışmalarda pankreatit tanısının üzerinden geçen zamanla pankreas kanseri riskinin orantılı olduğu bulunmuştur. Herediter pankreatitte pankreas kanseri gelişme ihtimali daha fazladır. Herediter pankreatitli hastalarda pankreas kanseri gelişme oranı yaklaşık olarak %40'tır²⁶.

Yaş ve Cinsiyet

Pankreas adenokarsinomu erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir(1,5/1). Son yıllarda yapılan araştırmalarda, kadınlardaki riski de sigaranın 20. yüzyılın ikinci yarısından sonra kullanımının artması ile beraber artmıştır. 40 yaşından sonra pankreas kanseri görülme riski her on yılda bir 2-3 kat arttığı bildirilmiştir. Otuz yaş altında oldukça nadir görülmektedir².

Çevresel Karsinogenler

Benzidin ve beta naftilamin ile ilişkili kimya tesislerinde 25 yıldan uzun çalışmış olanlarda pankreas kanseri riskinin 5 kat artmış olduğu gösterilmiştir. Matbaa işçilerinde, kömür ve gaz işletmelerinde, petrol rafinerilerinde çalışanlarda, kağıt sanayi ve kuru temizlemede çalışanlarda, mücevher imalatçılarındaki pankreas kanserinin ortaya çıkma riski

yüksektir. Nitrozamin ve azaserin ile farelerde pankreas kanseri geliştiği gösterilmiştir. Ancak, bu kimyasal maddelere en az 10 yıl maruz kalma gerekliliği vardır. Tedavi amacıyla radyoterapi uygulanmış ankilozan spondilitli hastalarda pankreas kanserinin gelişim riski yüksek bulunmuştur. Helsinki'de yapılan bir çalışmada mesleki maruziyetlerin etkisi incelenmiş, iyonize radyasyona maruz kalanlarda 4 kat, pestisitler ve solventlerle çalışanlarda 1,5 kat risk artışı saptanmıştır²⁷.

Diyetsel Faktörler

İşlenmiş etler genellikle nitrit ve N-nitroso bileşikleri ile korunmaktadır. Pankreas kanseri oluşma riski ile işlenmiş et tüketimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kırmızı et tüketimi tam olarak pankreas kanseri oluşma riski ile bağlantılı olmasa da erkeklerde ilişkinin daha güçlü olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir meta-analizde, tüketilen et miktarı ile pankreas kanseri oluşma riski arasında istatistiksel olarak oldukça önemli bir bağlantı olduğu gösterilmektedir. Her gün 50 gr et tüketiminin pankreas kanseri oluşma riskini %19 artırdığı gösterilmiştir. Yapılan vaka kontrol çalışmasında kırmızı et ızgarada yapıldığında pankreas kanseri riskinde artma tespit edilmiş, bu istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur²⁸. Meyve ve sebzeler kanserden koruyucu içerikleri zengin olduğu için bunların tüketimleri pankreas kanserinden korunmada önemli olabilir. Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada, pankreas kanseri oluşma riski ile meyve-sebze tüketimi arasında çoğunda ters bağlantı bulunmuştur²⁹. Kafein içeren içeceklerin tüketimi, pankreas kanseri oluşma riskiyle ilişkili olabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bunlar arasında da günde >3 kafeinli içecek tüketenler diğerlerine göre 2 kat daha fazla riske sahiptirler³⁰.

2.5.3. PATOLOJİ

Pankreatik kanser diğer kanserler gibi temel olarak ilişkili genlerde kalıtsal veya kazanılmış olan mutasyonlar nedeniyle oluşan bir hastalıktır. Kolon kanserinde izlenen benzer bir şekilde; pankreatik epitelde küçük duktuslar ve duktuslarda non-neoplastik, non-invaziv lezyonlardan invaziv karsinoma doğru ilerlemenin olması gibi, genetik değişikliklerin ilerleyici bir birikimi vardır. Öncü lezyonlar 'pankreatik intraepitelyal neoplaziler' (PanINs) olarak adlandırılırlar. Malignitenin öncü lezyonları oldukları ile ilişkili bir kanıt, infiltrasyon yapan karsinomların komşuluğunda bulunmaları ve malignite ile aynı genetik mutasyon sayısına sahip olmalarıdır. Dahası, PanINs deki epitelyal hücreler, bu lezyonları, invaziv karsinoma gelişmeleri sırasında ek kromozomal

anomalilerin birikimine potansiyel olarak yatkın hale getiren, dikkat çekici bir telomer kısalması gösterirler. Pankreatik karsinogenezde moleküler değişiklikler en sık K-RAS, p16, SMAD4 ve p53'ü etkiler. Pankreatik kanser gelişimi için model telomer kısalması ve K-RAS onkogen mutasyonlarının erken evrelerde; p16 tümör süpresör genin inaktivasyonunun ara evrelerde; p53, SMAD4 ve BRCA2 tümör süpressör genlerin inaktivasyonunun ise geç evrelerde olduğu varsayılmaktadır. Pankreatik kanserlerin yaklaşık %60'ı bezin baş kısmından, %15'i gövde, %5'i de kuyruk kısmından kaynaklanır; %20'sinde neoplazma tüm organı diffüz olarak tutar. Pankreas karsinomları genellikle sert, yıldızsı, gri-beyaz ve sınırları iyi seçilmeyen kitleler şeklindedir. Karsinomların büyük çoğunluğu, bezler oluşturarak ve müsin salgılayarak bir dereceye kadar normal duktus epitelini taklit eden duktal adenokarsinomlardır. Pankreatik kanserin iki bulgusu karakteristiktir; ileri derecede invazivdir ve fibroblastlar, lenfositler ile ekstrasellüler matriksden oluşan non-neoplastik konak cevabına neden olurlar. Pankreas başı kanserlerinde genellikle tipik olarak sarılık görülür. Pankreasın gövde ve kuyruk karsinomları safra yolunu etkilemezler ve bu yüzden bir zaman sessiz kalırlar. Pankreatik kanserler sıklıkla komşu sinirleri sararak retroperitoneal boşluğa yayılırlar ve bazen dalak, adrenaller, kolumna vertebralis, transvers kolon ile midneyi invaze ederler. Peripankreatik, gastrik, mezenterik, omental ve portahepatik lenf nodları sıklıkla tutulur. Uzak metastazlar başlıca karaciğer, akciğerler ve kemiklere olur. Hücre kümeleri oluşturan, agresif ve derin infiltratif büyüme gösteren, farklılaşması orta derecede diferansiyeden, kötü diferansiyeye dek değişen adenokarsinomdur. Yoğun stromal fibrozis tümör invazyonuna eşlik eder. Organın içinde ve organ dışında perinöral invazyona eşlik eder. Lenfatik invazyon da sık olarak izlenir³¹.

Tablo 1. Pankreas kanserinin patolojik sınıflaması

I.Epítelyal tümörler	
A.Ekzokrin tümörler	B.Endokrin tümörler
1.Duktal epitelden köken alanlar: - Adenokarsinom (duktal adenokarsinom) - Müsinöz adenokarsinom - Pleomorfik büyük hücreli karsinom - Anaplastik karsinom - Yüzük hücreli karsinom - Adenoskuamöz karsinom - Mix duktal endokrin karsinom - Mikrokistik adenom intraduktal papiller müsinöz tümör (IPMN) - Müsinöz kistik tümör 2. Asiner hücreden köken alanlar: - Asiner hücreli karsinom - Asiner hücreli kistadenokarsinom 3. Histolojik orijini belli olmayan - Solid papiller epítelyal tümörler - Pankreatoblastom - Dev hücreli tümör	- Somatostatinoma - Karsinoid tümörler - Feokromasitoma - İnsülinoma - Gastrinoma - Glukagonoma
II. Non Epítelyal Tümörler	
1. Lenfomalar	2. Sarkomlar
III. Metastatik Tümörler	

2.5.4. PANKREAS KANSERİ VE GENETİK

Pankreas kanseri tanılı olgularda çeşitli kromozomal değişikliklerin saptandığı bildirilmektedir. Bu değişiklikler içerisinde en sık görülenlerin kromozom 1, 4, 6, 9, 12, 17, 18, 21, Y ve nadir olarak da diğer kromozomal kayıpların varlığı bildirilmiştir. Yapısal anomaliler içerisinde ise translokasyonlar, kırıklar ve amplifikasyonların saptandığı belirtilmektedir. Primer ve metastatik lezyonlarda spesifik kromozom kırıkları bulunabilmektedir. Birçok çalışma, tümör baskılayıcı genlerin ve onko-genlerin pankreatik kanser olgularında çok etkin rollerinin bulunduğunu göstermektedir. Tümör baskılayıcı genler, hücrede proliferasyonu ve apoptozisi düzenlemektedir. Bu genlerde meydana gelen mutasyonlar, hücrenin kontrolsüz proliferasyonuna neden olmaktadır. Pankreatik kanserde mutasyonu saptanan en önemli tümör baskılayıcı genler CDKN2A/p16/MTS1 (%95), TP53 (%50-75), MADH/SMAD4/DPC4 (%55), Frajil histidin triad geni (FHIT) (%70) ve matriks metalloproteinazların doku inhibitör (TIMP) genidir. Birçok kanserde olduğu gibi

pankreatik kanserin oluşumunda da rol alan önemli onkogenlerden biri de Ras gen grubudur. Ras gen ailesinin H-Ras, N-Ras ve K-Ras olmak üzere 3 üyesi bulunmaktadır. Pankreatik kanserde H-Ras ve N-Ras gen mutasyonları çok nadir saptanmasına karşın, K-Ras gen mutasyonunun %95'lik oranla pankreatik kanserinde saptanan en sık mutasyon olduğu bildirilmektedir. Pankreatik kanser olgularında, içerisinde büyüme hormonları ve onların reseptörlerinin olduğu bazı genlerin ekspresyon seviyeleri artmaktadır. Bu genlerden ilki, HER2/Neu/ERBB genidir. Bu gen, tirozin kinaz aktivitesine sahip bir glikoproteini kodlamaktadır. HER2/Neu/ERBB normal duktal epitel hücrelerde eksprese olmazken pankreatik endokrin ve ekzokrin bezlerde eksprese olduğu ve ekspresyon seviyesi PanIN lezyonlarda displazinin şiddeti ile ilişkilendirilmektedir. Ribozim kullanılarak HER2 onkogeni hedeflenen bir çalışmada, in-vivo olarak pankreatik kanser hücrelerinin inhibe edildiği gösterilmiştir. HER2 geninin artmış ekspresyonunun PanIN-1A lezyonlarında görülmeye başlandığı ve tüm tümör dokusu gelişimi boyunca ekspresyonun devam ettiği gösterilmiştir. Pankreatik kanser olgularında görülen Epidermal Growth Factor (EGF), Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), TGF- α ve amfiregulin seviyesindeki artışın, azalan yaşam süresiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, Fibroblast Growth Factor (FGF), Insulin like Growth Factor (IGF-1), IGF-1 reseptör, Nerve Growth Factor (NGF) ve Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) genlerindeki ekspresyon artışının artan tümörijenite ile ilişkili olduğu tanımlanmaktadır. Yukarıda adı geçen genlerin, gen tedavisi yaklaşımlarında, potansiyel birer hedef olduğu önerilmektedir. Pankreatik kanserlerin yaklaşık olarak %50'sinde, apoptozis inhibe eden BCL-2 geninin aşırı eksprese olduğu ve pankreatik kanser tedavilerinde kullanılacak gen tedavi yaklaşımlarında bu genin terapötik hedef olabileceği öngörülmektedir ³².

2.5.5. KLİNİK BELİRTİLER

Hastaların çoğunda klinik belirtiler geç dönemde ortaya çıktıklarından hastaların ancak %20'si, tanı konulduğunda rezektabl durumdadır. Tümör pankreas başındaysa erken semptom verirken, distal yerleşimli tümörler çok siliik klinik verir ve ancak çok yayıldıktan sonra fizik muayene bulguları ortaya çıkar.

Tümörün pankreas baş kesiminde yerleşmesi durumunda koledoğa bası yaparak hastaların çoğu kez sarılıkla başvurmalarına neden olur. Sarılığın yanı sıra karın ağrısı,

koyulaşmış idrar rengi, açık renkli gaita, kilo kaybı, kaşıntı ve anoreksi sarılığa eşlik eden diğer bulgulardır.

Pankreas baş kesiminde oluşan tümörler kolestaz kliniği ile geldiğinden laboratuarda direkt hakimiyetinde hiperbilirubinemi, alkalen fosfataz ve gamma glutamil transpeptidaz düzeylerinde orta derecede, aminotransferazlarda ise hafif düzeyde bir artış söz konusudur. Normokromik anemi ve hafif hipoalbuminemi, neoplastik sürecin klinik doğasını ve onun nutrisyonel sonucunu yansıtabilir. Burada tipik olarak hepatit göstergeleri negatiftir. Bazı vakalarda amilaz ve lipaz düzeyleri yükselebilir. Protrombin zamanında uzama ancak derin sarılıklı olan ve yağda eriyen vitaminlerin emilemediği hastalarda söz konusudur. Hastaların 1/3'ünde ağrısız ele gelen safra kesesi bulunur, buna 'Courvasier' bulgusu denir.

Hastaların bir kısmında da pankreatik kanalın tıkanmasına bağlı olarak ekzokrin yetersizlik nedeniyle steatore ve malabsorbsiyon bulguları vardır.

Hastaların çok az kısmında sarılık yoktur. Bu hastalarda tümör pankreasın soluna yerleşmiş olup, hastada kemirici epigastrik ağrı ve sırt ağrısına neden olabilir.

Pankreas kanserindeki ağrı, tümörün çölyak ve superior mezenterik pleksusa invazyon yapması nedeniyledir. Ağrı daha çok düşük yoğunlukta ve künt olup, karnın üst bölgesinde belirsiz bir lokalizasyonda kendini gösterir. İlerlemiş vakalarda ağrı sırta lokalize olabilir.

Hastaların yaklaşık olarak %6-68'inde yeni başlangıçlı bir diyabet ilk klinik bulgu olabilir. Diyabetin ortaya çıkışının nedeni tam olarak anlaşılabilmiş olmasa da, beta hücre fonksiyonlarının bozulması ve tümör tarafından salınan 'islet amiloid peptid'in salınımına bağlı periferik dokunun insüline olan duyarlılığını kaybetmesi sonucu olduğu sanılmaktadır.

Akut pankreatit ise nadiren ilk başvuru sebebidir. Bu durum pankreatik kanalın tıkanmasına bağlı olarak gelişmekte ve kliniğe akut pankreatit olarak yansımaktadır. Bu nedenle yaşlı bir hastanın akut pankreatit kliniği ile başvurduğu, taş ya da alkol kullanımı gibi belirgin bir sebep bulunamadığı durumlarda pankreas kanseri ihtimali erkenden akla gelmelidir.

Pankreas kanseri, hastaların küçük bir kısmında mekanik gastrointestinal obstrüksiyona yol açarak bulantı, kusma gibi ilave semptomlara da yol açabilmektedir³³.

Tablo 2. Pankreas kanserinde klinik belirti ve bulgular

PANKREAS BAŞINDA TM	PANKREAS GÖVDE/KUYRUKTA TM
Kilo kaybı (%92)	Kilo kaybı (%100)
Sarılık (%82)	Ağrı (%87)
Ağrı (%72)	Bulantı (%45)
İştahsızlık (%64)	Halsizlik (%43)
İdrarda koyulaşma (%63)	Kusma (%37)
Gaita renginde açılma (%62)	İştahsızlık (%33)
Bulantı (%37)	Sarılık (%7)
Kusma (%37)	Gaita renginde açılma (%6)
Halsizlik (%35)	İdrar renginde koyulaşma (%5)
Kaşıntı (%24)	Kaşıntı (%4)

2.5.6. TANI

Laboratuvar İncelemeleri

Pankreasın baş kesiminde yerleşmiş olan tümörler kolestaz kliniği ile geldiğinden laboratuvarında direkt hakimiyetinde hiperbilirubinemi, alkalen fosfataz ve gamma glutamil transpeptidaz düzeylerinde orta derecede, aminotransferazlarda ise hafif düzeyde bir artış söz konusudur. Normokromik anemi ve hafif hipoalbuminemi, neoplastik sürecin klinik doğasını ve onun nutrisyonel sonucunu yansıtabilir. Burada tipik olarak hepatit göstergeleri negatiftir. Daha sık intraduktal papiller müsinöz neoplazmlarda görülmekle birlikte, pankreas duktal adenokarsinomlu hastalarda da serum amilaz ve lipaz düzeyleri yükselebilmektedir. Protrombin zamanında uzama ancak derin sarılıklı olan ve yağda eriyen vitaminlerin emilemediği hastalarda söz konusudur³³.

Bu güne kadar çok çeşitli tümör markerları önerilmiştir ancak bunlar arasında klinik pratikte en çok kullanılanı Ca 19-9'dur. Serum Ca 19-9 genel olarak pankreas kanserli hastaların tedaviye verdiği yanıtı takipte kullanılan bir göstergedir. Lewis kan grubu

fenotipine sahip olan hastalarda (-a,-b) Ca 19-9 sekrete edilemez. Bu nedenle yaklaşık %10-15 pankreas kanserli hastada Ca 19-9 tespit edilememektedir. Bunun için Ca 19-9 tarama markeri olarak kullanılmasında sınırlıdır. Ayrıca Ca 19-9, pankreas kanseri henüz küçük veya asemptomatik iken normal sınırlarda olabildiği gibi benign biliyer hastalıklar, kolestatik hastalıklar, akut veya kronik pankreatit, safra taşları gibi hastalıklarda da yükselebilmektedir. Benzer problemler diğer markerlarda da olduğu için, Ca 19-9 ile diğer markerların beraber değerlendirilmesi tanıdaki doğruluğu artırır. Sarılık yokken bakılan Ca 19-9 düzeyi oldukça anlamlı olup, bu değer >200 U/ml ise pankreas kanseri akılda tutulmalıdır. CA 19-9 sensitivitesi %80 ve spesifitesi %90 olan bir testtir. CEA, CA-125, ribonükleaz, elastaz gibi tümör belirleyicilerinin şu ana kadar yararı gösterilememiştir³⁴.

Ultrasonografi (USG)

Sarılık veya karın ağrısına yaklaşımda ilk görüntüleme metodu olarak gayet yararlıdır. Avantajı, düşük maliyetli ve non-invaziv olmasıdır. Barsak gazlarından etkilenmesi ve yapan kişinin deneyimine bağlı olması dezavantajıdır. Ultrasonografinin pankreas tümörlerini tanımlaması %50-70 olarak belirtilmektedir. %75 sensitivite, %85 spesifitesi vardır. Karaciğer metastazlarının saptanmasında kullanılabilir. USG'de normal pankreatik parankimal paternin kaybolduğu görülür. Lezyon, pankreasın ekodansitesinde lokal değişiklik olarak izlenir. Kitle, pankreas ve karaciğere oranla daha hipoekoiktir. Sınırları irregüler hale gelir ve pankreasın boyutları artabilir³⁵.

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

En çok kullanılan ve en iyi bilgi veren yöntem bilgisayarlı tomografidir. Hem oral hem de intravenöz kontrast verilir ve ince kesitler alınarak yapılırsa daha geniş bilgi edinilir. Pankreas kanserinin BT bulgular şu şekilde sıralanabilir: Fokal kitle, komşu organ yayılımı, bölgesel lenfadenopati, safra ve/veya pankreas kanalında genişleme, pankreasta atrofi/pankreatit, damar invazyonu ve metastazlardır. BT tümörün rezektabl olduğunu %95'e varan bir doğruluk oranı ile gösterebilir; buna karşılık BT'de rezektabl görünen pankreas tümörlerinin yaklaşık üçte birinin ameliyatta rezektabl olmadığı anlaşılır. BT'de pankreas kanserinde rezektabilite kriterleri şunlardır: Ekstrapankreatik metastaz olmaması, superior mezenterik- portal ven bileşkesinin açık olması, hepatik arter ve superior

mezenterik artere tümör infiltrasyonu olmaması, vena kava inferior ve aorta infiltrasyonunun olmaması.

Genellikle tıkanma sarılığı bulunan hastalarda USG ve BT ile yeterli bilgi elde edilir; bu konuda MR'ın BT'ye bir üstünlüğü gösterilememiştir. Yalnız BT'de 2 cm'den küçük lezyonlar genellikle gösterilemez³⁶.

Manyetik Rezonans (MR) ve Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi (MRCP)

MR'ın pankreas kanseri tanı ve evrelemedeki rolü net değildir. Bazı çalışmalarda tümör rezektabilitesini göstermede MR'ın BT'ye üstünlüğü olmadığı rapor edilmiştir. Bunu yanında yüksek hızlı MR'ın evreleme ve rezektabilite değerlendirmesinde BT'ye üstün olduğunu belirten yayınlar vardır³⁷.

MRCP invaziv olmayan bir yöntemdir. Pankreatik ve bilier tıkanmaların tanısallık değerlendirilmesinde yaygın kullanılmaya başlanmıştır ve muhtemelen tanısallık amaçlı ERCP'nin yerini alacaktır. MRCP'nin ERCP'ye göre dezavantajı, tespit edilen patolojiden biyopsi alınamaması ve gerektiğinde safra yollarını drene etmek için stent yerleştirilememesidir³⁸.

Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP)

ERCP; BT ile net fokal görüntü alınamayan şüpheli olgularda, kronik pankreatit ile ayırıcı tanı gerekiyorsa, pankreatografi veya sitolojik inceleme için, periampuller tümör şüphesi varsa biyopsi için, endoskopik stent yerleştirmek için yapılabilir. Sarılıklı hastalarda preoperatif safra drenajı tartışmalı bir konudur. Ancak ameliyatın sakıncalı olduğu, ileri malnütrisyonlu, sepsisli, çözülebilecek medikal sorunları olan hastalarda, özellikle internal drenaj safrayı barsağa ulaştıracağı için bakteriyel translokasyonu da önleyerek perioperatif septik komplikasyonların önüne geçebilir³⁸.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

PET yeni bir görüntüleme tekniğidir. Bu işlemin temeli kanser hücrelerinde artmış glukoz metabolizmasına dayanır. PET'in pankreatik kanserin karaciğer metastazlarını göstermede, BT veya USG'den daha güvenilir olduğunu gösteren yayınlar bildirilmiştir.

Bu yöntemin lenf nodu metastazlarını göstermede ve pankreas kanserini kronik pankreatitten ayırt etmede BT'den daha güvenilir olduğu da bildirilmiştir³⁹.

Endoskopik Ultrasonografi (EUS)

EUS'un damar invazyonu, küçük tümörlerin tespiti ve evrelendirmede yararlı olduğu gösterilmiştir. Portal ve mezenterik vene invazyonun tespiti, tümörün rezektabilitesine, pankreas çevresindeki lenf nodlarının tespitine ve hastanın ameliyat endikasyonunun olup olmadığına karar vermede önemlidir.

Lokal evreleme ve pankreatik adenokarsinomların doku doğrulamasında sıklıkla kullanılmaktadır. Endoskopik ultrasonografi; tespit edilen tümörlerden ve lenf nodlarından ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmasına olanak sağlamaktadır, bu durum da histolojik tanıyı koymamızı kolaylaştırır. Pankreasın kistik lezyonlarının aspire edilerek drenajına olanak sağlar. Pahalı olması, sedasyon gerektirmesi ve ileri derecede uygulayan kişinin deneyimine bağlı olması endoskopik ultrasonografinin rutin kullanılmasını sınırlayan faktörlerdir⁴⁰.

Anjiyografi

Anjiyografi, selektif çölyak veya superior mezenterik arter anjiyografisi şeklinde yapılır; bunun özellikle venöz fazı bilgi verir. BT ile rezektabilitenin şüpheli olduğu durumlarda, daha önce aynı bölgeden ameliyat geçirmiş olanlarda, damarların durumu hakkında çok daha sağlıklı bilgi edinilmek istenen kritik sağlıklı hastalarda, damar rezeksiyonu düşünülüyorsa buna hazırlık açısından yapılmalıdır. Anjiyografi günümüzde preoperatif rutin olarak yapılmamaktadır⁴¹.

Aspirasyon Sitolojisi

Pankreas biyopsisi gereken durumlarda perkütan veya endoskopik yaklaşımla biyopsi alınabilmektedir. BT eşliğinde pankreastan perkütan biyopsi alma işlemi yaklaşık 20 yıldır güvenle uygulanmaktadır. Bu işlemin duyarlılığı yaklaşık olarak %57-96 civarındadır. Son çalışmalarda EUS eşliğinde yapılan sitolojilerin de benzer sonuçlar verdiği izlenmiştir. Perkütan biyopsinin kanama, pankreatit, fistül, abse ve ölüm gibi komplikasyonları olabilmektedir. Ayrıca biyopsi esnasında tümörün traktus boyunca yayılması ihtimali de

söz konusudur. Bu nedenle biyopsi gereken durumlarda genellikle EUS ile ince iğne aspirasyonu tercih edilmektedir.

Pankreas başında kitle olan ve obstrüktif sarılığı bulunan hastalarda preoperatif veya intraoperatif biyopsi almanın gerekli olmadığına dair görüşler de mevcuttur. Çünkü biyopsi pozitif de çıksa negatif de çıksa eksplorasyon ve rezeksiyon önerilmektedir. Fakat major pankreatik rezeksiyonun mümkün olmadığı ya da endike olmadığı vakalarda pankreas biyopsisi veya karaciğer ve subkutan lenf nodu gibi uzak metastazlardan biyopsi yapmanın faydası vardır. Çünkü böyle vakalar palyatif kemoradyasyon tedavisi için aday olabilirler. Ayrıca preoperatif neoadjuvan protokol alacak hastalarda adenokarsinomun doku tanısı olması gerekir. Yine klinik başvuru şekli görüntüleme yöntemleri ile pankreas kanseri tanısı şüpheli olan vakalarda biyopsi düşünülebilir.

İnce iğne aspirasyonu ayrıca adenokarsinom ile lenfoma olgularının ayırt edilmesine de imkan sağlar. Pankreatik lenfoma olguları unrezektabl olsalar bile oldukça yüksek kür şansına sahip olduklarından bu ayırım önem arz etmektedir³³.

2.5.7. EVRELEME

Tablo 3. Pankreas kanserinde TNM tanımları⁴²

Primer Tümör (T)	Bölgesel Lenf Nodları (N)
TX-Değerlendirilemeyen tümör	NX-Değerlendirme yapılamayan vaka
T0-Primer tümör bulgusu yok	N0-Lenf nodu metastazı yok
Tis-Karsinoma in situ (PanIN-3 dahil)	N1-Bölgesel lenf nodu metastazı var
T1-Pankreasa sınırlı, ≤2 cm altında tümör	Uzak Metastazlar (M)
T2-Pankreasa sınırlı >2 cm üzeri tümör	MX-Değerlendirme yapılamayan vaka
T3-Duodenum, koledok, peripankreatik inv.	M0-Uzak metastaz yok
T4-SMA,çölyak,mide,dalak veya kolon inv.	M1-Uzak metastaz var

Tablo 4. Dünya sağlık örgütü 2010 yılı pankreas tümörleri evreleme sistemi⁴²

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

2.5.8. TEDAVİ

Cerrahi Tedavi

Detaylı bir preoperatif değerlendirmenin gerektiğini pozitif rezeksiyon sınırlarının fazlalığından ve lokal tümör nüksü insidensinin yüksekliğinden anlamak kolaydır. Eğer geride tümör dokusu kaldıysa rezeksiyonun hiçbir anlamı yoktur. Hasta hemen hemen boşuna ameliyat edilmiş demektir. Günümüzde nonoperatif palyasyon yöntemleri sayesinde inoperabl hastaların çoğunda palyasyon için laparotomi gereksizdir. Pankreas kanserinde uygulanan rezeksiyonları dört grupta toplayabiliriz:

- 1-Standart pankreatikoduodenektomi (Whipple) ameliyatı
- 2- Radikal pankreatikoduodenektomi - regional pankreatektomi
- 3-Total pankreatektomi
- 4-Distal pankreatektomi

Rezektabilitenin tayininde ilk olarak dikkat edilecek nokta pankreatikoduodenektomi rezeksiyon sınırları dışında tümör olup olmadığıdır; periaortik ganglionlardan çölyak ganglionların tutulmuş olması tümörün standart Whipple ameliyatı sınırları dışına taşmış olduğunu gösterir. Rezeksiyon sınırları içindeki pozitif ganglionlar kontrendikasyon teşkil etmez. Daha sonra dikkati primer tümöre çevirmelidir: Pankreas başındaki tümörün rezektabl olup olmadığı, vena kava inferior ve aortada, superior mezenterik arterde (SMA),

superior mezenterik vende (SMV) ve portal vende infiltrasyon olup olmadığına bakılmalıdır.

Rezeksiyonda iki seçenek vardır: Antrektomi veya pilorun korunması. Klasik Whipple'da %40-50 distal mide rezeksiyonu yapılır, pilor koruyucu rezeksiyonda ise pilorun 2 cm distalinden rezeke edilir. Günümüzde pek çok seride pilorun korunduğu pankreatikoduodenektomi yüzdesi pankreas başı kanseri için de daha fazladır. Piloru koruyan rezeksiyon ilk olarak 1944 yılında Watson tarafından yapılmıştır. Ancak 1978 yılında Traverso ve Longmire'in selim lezyonlar ve periampuller tümörler için yaptığı yayından sonra popüler olmuştur.

Piloru koruyan pankreatikoduodenektomi'nin avantajları ise şu şekilde sıralanabilir: Postgastrektomi semptomları azalır, marjinal ülser azalır, vagotomi yapılmaz, teknik olarak daha kolaydır. Dezavantajı ise distal küçük kurvatür ve subpilorik lenf ganglionlarının çıkartılamaması ayrıca ameliyattan sonra mide boşalmasında uzun süren güçlüklerdir.

Klasik Whipple'in pankreas başı kanseri için tercih edilmesi gerektiğini savunanlar olduğu gibi, pilor koruyucu rezeksiyon ile pankreas kanserinde % 20'lik 5 yıllık sürvi elde edenler de vardır.

Pankreatikoduodenektomi'den sonra en çok sorun çıkartan anastomoz pankreatikojejunostomidir; fistül oranı yüksektir. Bu nedenle pek çok model ortaya atılmıştır.

Total pankreatektominin avantajları; multisentrik kanserler ortadan kalkar. Kanser distal pankreasa direkt, intraduktal ve lenfatik permeasyon ile yayılımı ortadan kalkar. Pankreasın ve regional lenf ganglionlarının daha geniş bloc rezeksiyonu sağlanır. Pankreatikojejunal anastomozdan kurtulunmuş olur. Ancak, pankreas başı kanserinde bu yöntemin bir sürvi avantajı sağladığı görülmemiştir, morbidite ve mortalite azalmamıştır. İlâveten ortaya çıkan kalıcı diabetes mellitus ile uğraşmak zorunda kalınmıştır. Bu nedenlerle total pankreatektomi rezeksiyon sınırında kanser bulunan veya gross multisentrik tümörler için yapılmaktadır. Fortner regional pankreatektomi ameliyatını ortaya atmıştır. Fortner'in regional pankreatektomi ameliyatında en-bloc pankreas ve çevre doku rezeksiyonu+portal ven ve superior mezenterik venin segmenter rezeksiyonu yapılır.

Bunlara segmenter arteriel rezeksiyonlar (hepatik, superior mezenterik arterler) ve total gastrektomi ile transvers kolektomi bazı olgularda eklenir⁴¹.

Kemoradyoterapi

Pankreas tümörlerinde tek başına cerrahinin başarısız olması nedeni ile hem randomize hem de nonrandomize adjuvan kemoradyoterapi çalışmaları başlamıştır.

1990'lı yıllardaki cerrahi serilerinde uzak metastaz harici rejyonel nüks oranları %50'nin üzerinde rapor edilmiştir. Bu sonuçlar ışığında cerrahi sonrası nüksleri önlemek amacıyla hastalara ek tedavi yapılması gereği ortaya çıkmıştır. İlk olarak Gastrointestinal Tümör çalışma grubunun (GITSG) çalışmalarında cerrahi rezeksiyon sonrası hastalara kemoradyoterapi (5-FU ile) uygulanmış. Kemoradyoterapi kolunda %43, cerrahi kolunda %18 sağ kaldığı gösterilmiştir. EORTC ve ESPAC 1 çalışmalarında da 5-FU bazlı kemoradyoterapinin sağ kalım avantajı sağladığı rapor edilmiştir.

2002 yılında ASCO'da yayınlanan MD Anderson kanser merkezinden yapılmış bir çalışmada 86 hastaya neoadjuvan kemoradyoterapi (Preoperatif Gemcitabin/XRT) verilmiş ve 86 hastadan 64'üne kemoradyoterapi sonrasında cerrahi uygulanmış. Sonuçta; tüm hastalarda median sağ kalım 21.2 ay, sadece kemoradyoterapi uygulanan grupta 7.3 ay, neoadjuvan kemoradyoterapi + cerrahi uygulanan grupta ise 36.6 ay olarak tespit edilmiştir.

Neoadjuvan tedavi, tümörün evresini azaltarak rezeksiyon yapma şansını artırması yanında mikro metastatik hastalığın erken tedavisinde yararlı olabilir. Yapılan çalışmalarda 5-FU bazlı neoadjuvan kemoradyoterapinin perioperatif mortalite ve morbiditeyi artırmadığı rapor edilmiştir. Ancak etkinlik açısından randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır⁴³.

Palyatif Tedaviler

Ağrının tedavisi; basamak tedavisi uygulanır. Parasetamol, NSAD, trisiklik antidepressanlar ve morfin türevleri kullanılabilir. İlaç tedavisi yeterli olmuyorsa perkütan çölyak ganglion blokajı (40 ml %5 fenol veya 2 ml %50 alkol ile ameliyatta aortun her iki yanına yapılır) denenebilir.

Sarılık; bu hastalarda safra drenajını sağlamak için endoskopik stent uygulanır. Stent takıldıktan sonra kolanjit, tıkanma ve stentin migrasyonu gibi komplikasyonlar gelişebilir. Geniş çaplı stentlerde tıkanma ve kolanjit gelişimi daha az görülür. Endoskopun duodenumun ikinci kısmına geçemediği ve operasyonun yapılamadığı durumlarda tek seçenek perkütan bilier drenajdır.

2.5.9. PROGNOZ

Tümörün histolojik formu, diferansiyasyonu, lokal yayılımı, lenfovasküler ve perinöral invazyon, bölgesel lenf nodu metastazının olması, cerrahi sınırdaki tümör varlığı prognoza etkili faktörler olarak bildirilmiştir.

Tedavi edilmemiş pankreas kanseri olgularında sağ kalım sonuçları kötüdür ve tüm evreleri ele alındığında ortalama 1 yıllık sağ kalım oranı %19 iken, 5 yıllık sağ kalım oranı %4'tür. Pankreas kanserlerinin çoğunluğu (%80) tanı anında metastatiktir. Cerrahi sınırları tümörsüz olan ve lenf nodu tutulumu olmayan olgularda en iyi kür şansı tanıyan yaklaşım cerrahi rezeksiyondur ve 5 yıllık sağ kalım oranı uzmanlaşmış bir merkezde %40'a çıkabilmektedir. Çoğu olguda hastalık lokal ileri veya metastatik olduğu için ancak %10-15 olgu rezeksiyona uygundur ve cerrahi ile ortalama sağkalım 13-18 aydır. Küratif cerrahi şansı olmayan hastaların sağ kalım sürecini uzatmak, semptom palyasyonu sağlamak ve yaşam kalitesini artırmak amacıyla kemoterapi uygulanmaktadır. Kemoterapi uygulanan hastalarda sağ kalım lokal ileri, rezeksiyon olmayan hastalarda 8-12 ay arasında değişirken, metastatik pankreas kanserli hastalarda sağ kalım 3-6 ay arasında olmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi ve Onkoloji bölümlerinde 2008-2014 yılları arasında pankreas kanseri ön tanısı ile tetkik edilen toplam 276 hastanın dosyası incelendi. Çalışma için lokal Etik Kurul onayı alındı. Histopatolojik olarak veya en az bir görüntüleme yöntemi ile pankreas kanseri tanısı konan 263 olgu çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi, gerekli hastalara telefonla ulaşıldı, sağ kalım süreleri için Sağlık Bakanlığı ölüm bildirim sistemi üzerinden bilgileri alındı.

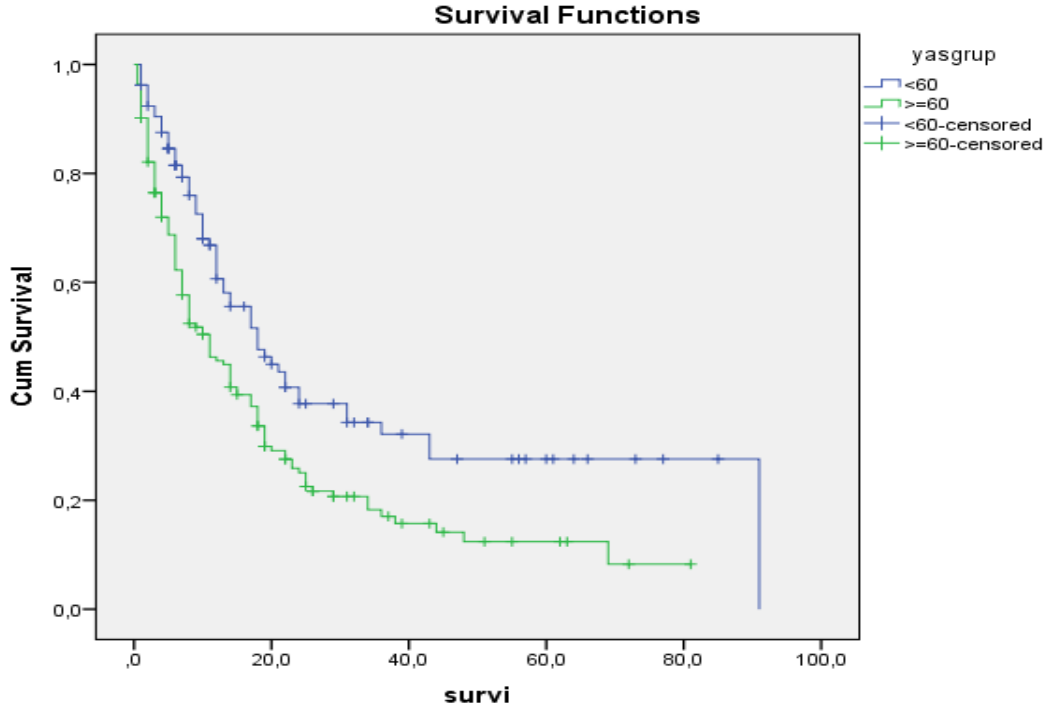
Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, klinik semptomlar, eşlik eden diyabet, tümör boyutu ve lokalizasyonu, serum Ca 19-9, CEA, albümin, bilirubin, hemoglobin düzeyleri, neo-adjuvan tedavi alıp almadıkları, uygulanan tedavi, opere olan hastalarda histopatolojik tanı, cerrahi sınır, diferansiyasyon derecesi, lenfovasküler ve perinöral invazyon, eksize edilen toplam ve metastatik lenf nodu sayısı, post-operatif komplikasyonlar, hastanede yatış süresi, opere olamayan hastalarda inoperabilite sebebi, TNM evresi ve sağ kalım verileri kaydedilerek bu olguların klinik özellikleri ile survi ilişkilerinin değerlendirilmesi yapıldı.

Elde edilen tüm veriler bilgisayar ortamında SPSS for Windows 21.0 paket program kullanılarak tanımlayıcı ve karşılaştırmalı istatistiksel analizi yapılarak yorumlandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda pankreas karsinomu tanısı almış 263 hastanın 159'u (%60.1) erkek, 104'ü (%39.9) kadındı. Tüm hastaların yaş ortalaması 61.4, pankreas kanserli kadınların yaş ortalaması 60.3, erkeklerin yaş ortalaması ise 62.1 idi.

Şekil 1. Olgularda yaşa göre sağkalım oranları



Olgular başvuru şikayetlerine göre değerlendirildiğinde karın ağrısı 194 (%71.1), sarılık 191 (%70.0), kilo kaybı 151 (%55.3) hastada mevcuttu.

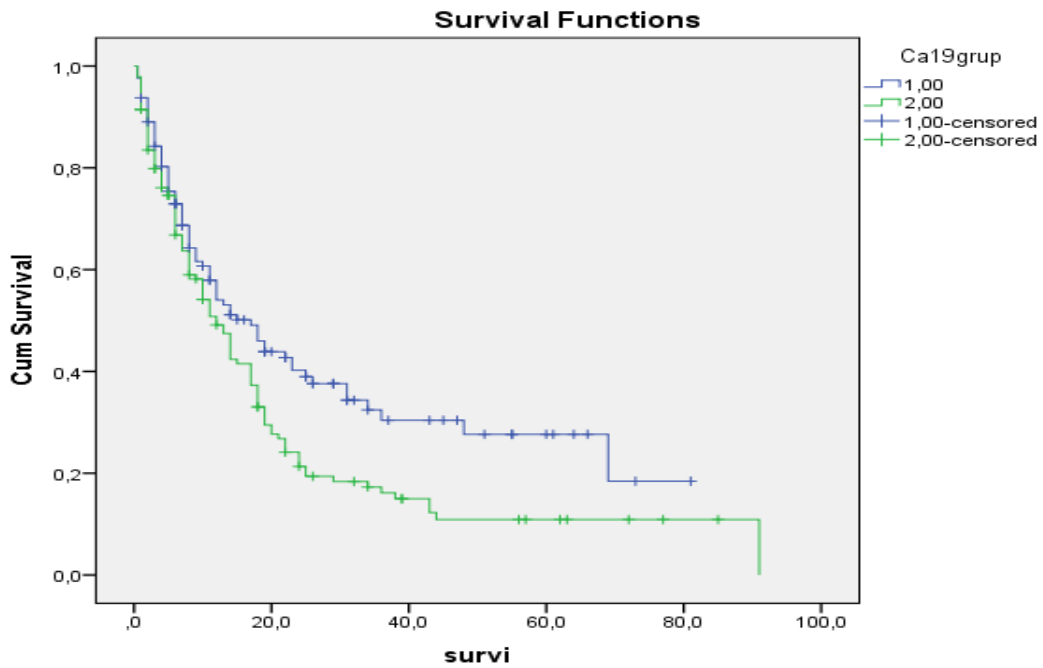
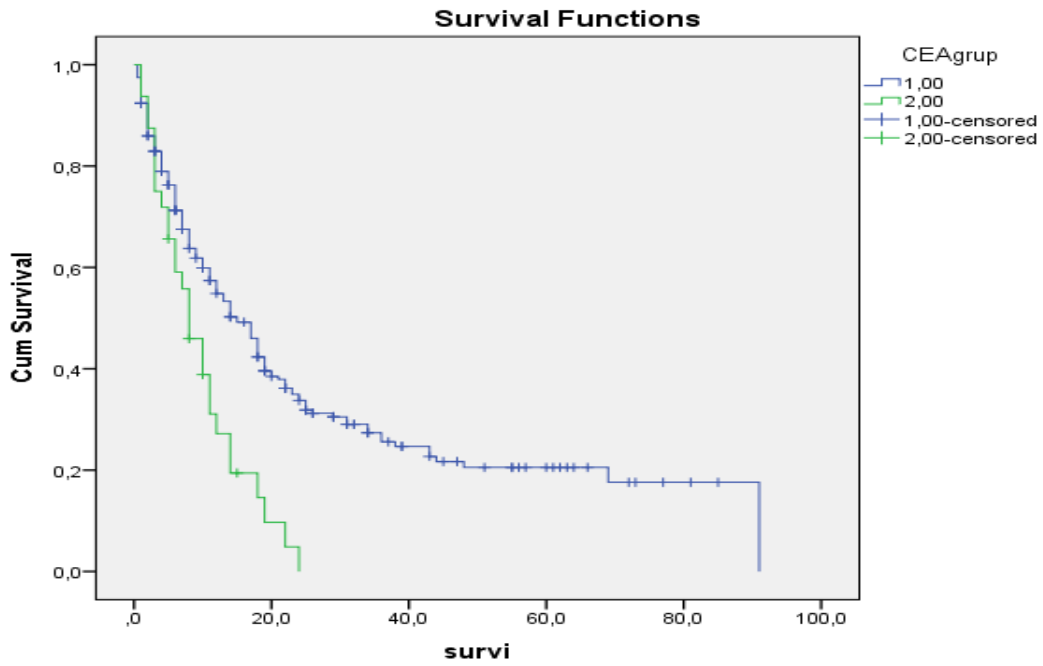
Tablo 5. Olgulara ait başvuru şikayetleri

Başvuru şikayeti	Sayı (n)	Yüzde (%)
Karın ağrısı	194	71.1
Sarılık	191	70.0
Kilo kaybı	151	55.3
Kusma	62	23.5
Kaşıntı	13	4.9
Anemi	106	40.3

Diyabet öyküsü açısından ele alındığında 92 (%33.7) hastanın tip II diyabetes mellitus tanısı olduğu saptandı.

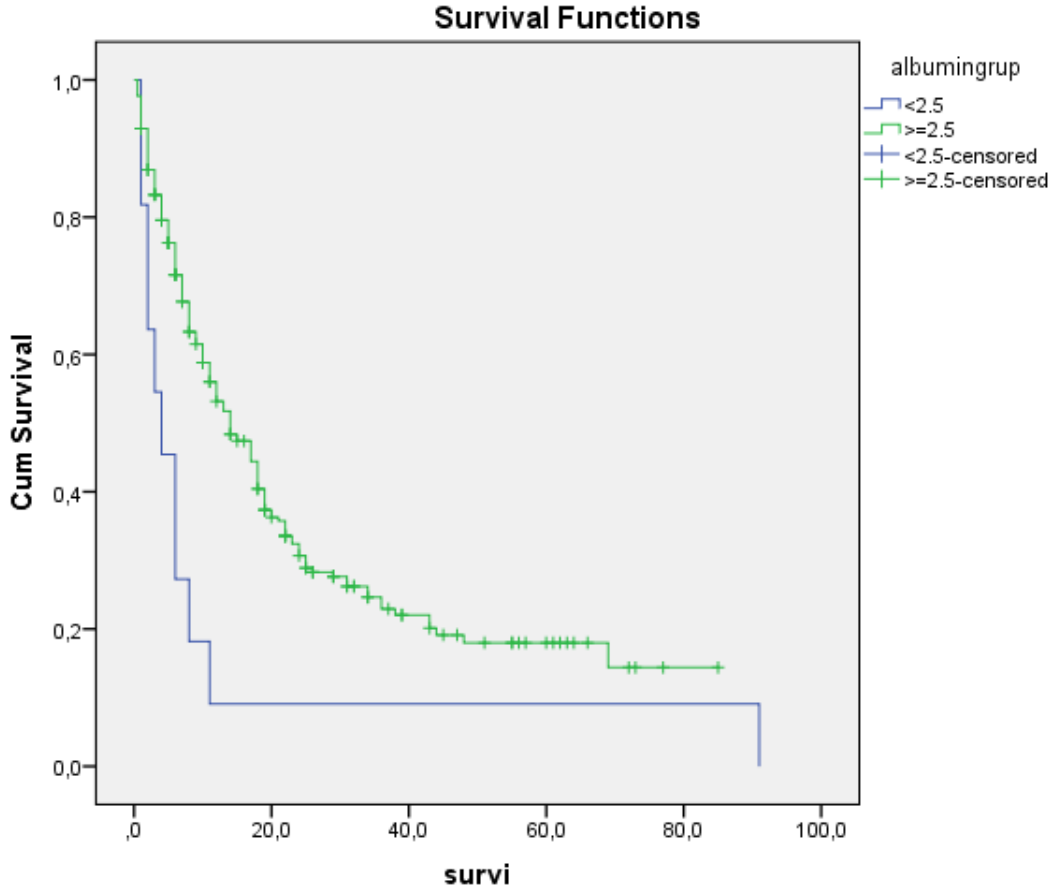
Hastaların tümör belirteçlerinden Ca 19-9 ortalama 9022.7 U/ml'di; hastaların %79'unda normalden yüksekti. CEA düzeyleri ortalama 20.3 U/ml'di; hastaların %51'inde normalden yüksekti.

Şekil 2 Tümör belirteçleri ve sağkalım oranları



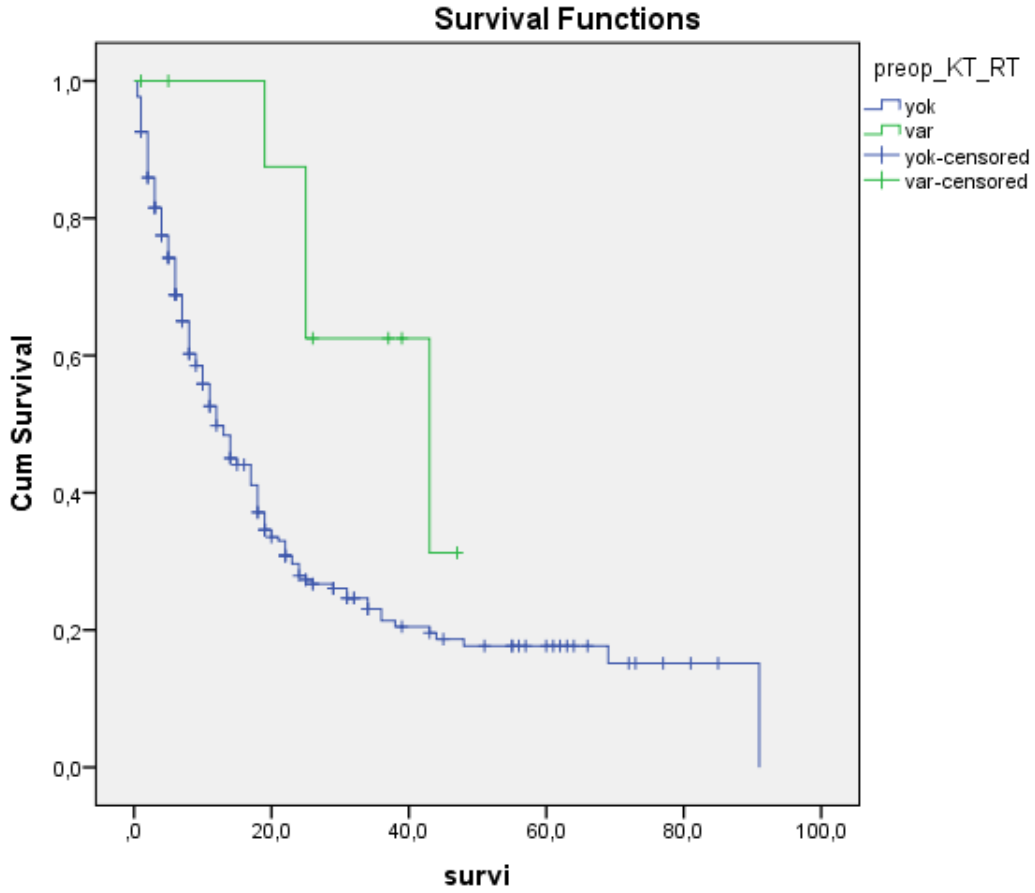
Hastaların diğer laboratuvar bulgularına bakıldığında; albümin düzeyi ortalama 3.6 olup %6 hastada hipoalbuminemi, bilirubin düzeyi ortalama 8.5 olup %70 hastada hiperbilirubinemi, hemoglobin düzeyi ortalama 12.3 olup %40.3 hastada anemi olduğu görüldü.

Şekil 3. Olgularda albumin düzeyinin sağkalım üzerine etkisi



Pankreas karsinomu tanısı almış olgularımızın 178 (%68.3) tanesi pre-operatif değerlendirmede operabl kabul edilerek laparotomi yapıldı. Bunlar içerisinde 146 hastaya rezeksiyon uygulanabildi. Yani tüm hastalarımızın ancak %55.5'ine küratif cerrahi tedavi uygulandı. Olgularımızdan 10 (%3.7)'u inoperabl olarak değerlendirildikten sonra neo-adjuvan kemoradyoterapi ile cerrahi rezeksiyona uygun hale geldi.

Şekil 4. Pre-op KT-RT alan hastalar ve sağkalım oranları



Tablo 6. Olgulara uygulanan cerrahi tedaviler

Operasyon	Sayı (n)	Yüzde (%)
Whipple prosedürü	127	48.2
Distal pankreatektomi	19	7.2
Eksplorasyon	16	6
Gastrojejunostomi	10	3.8
Hepatikojejunostomi	6	2.2

Opere edilen hastaların ortalama hastanede kalış günleri 15.3 olarak saptandı. Post-operatif 25 (%14.3) hastada yara yeri enfeksiyonu/abse, 7 (%4) hastada pankreatik/enterik fistül, 10 (%5.7) hastada GIS kanama, 7 (%4) hastada gastrik retansiyon, 5 (%2.9) hastada plevral efüzyon geliştiği gözlemlendi. Ayrıca 8 (%4.5) hasta post-operatif dönemde yani 30 gün içerisinde ex oldu.

Tablo 7. Post-operatif hastalarda görülen komplikasyonlar

Komplikasyon	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yara yeri enf./abse	25	14.3
Pankreatik/enterik fistül	7	4
GIS kanama	10	5.7
Gastrik retansiyon	7	4
Plevral efüzyon	5	2.9

Hastaların tümör lokalizasyonlarına bakıldığında 220 (%82.4) hastada pankreas baş bölgesinde, 43 (%17.6) hastada göve/kuyruk bölgesinde yerleşimli olduğu görüldü.

Post-operatif patolojik değerlendirmede ortalama tümör boyutu 3.3 cm (0.5-11) olarak değerlendirildi. Bunların içerisinde 114 (%85.7)'ü adenokarsinom, 13 (%9.7)'ü nöroendokrin tümör, 3 (%2.3)'ü solid psödopapiller tm, 3 (%2.3)'ü sarkomatoid karsinom olarak tanımlandı. Ayrıca opere edilen 120 (%90.9) hastada cerrahi sınır negatifliği, 42 (%31.8) hastada peri-nöral invazyon, 15 (%11.4) hastada lenfovasküler invazyon olduğu görüldü. Tümörlerin 37 (%28.5) tanesi iyi diferansiye, 86 (%66.2) tanesi orta diferansiye, 7 (%5.4) tanesi ise kötü diferansiye olarak saptandı. Eksize edilen lenf nodlarının ortalama 9.6 tane olduğu ve bunların içerisinde ortalama 1.1 tanesinin metastatik olduğu görüldü.

Tablo 8. Opere edilen olguların histopatolojik alt tipleri

Patoloji	Sayı (n)	Yüzde (%)
Adenokarsinom	114	85.7
Nöroendokrin tümör	13	9.7
Solid psödopapiller tümör	3	2.3
Sarkomatoid karsinom	3	2.3

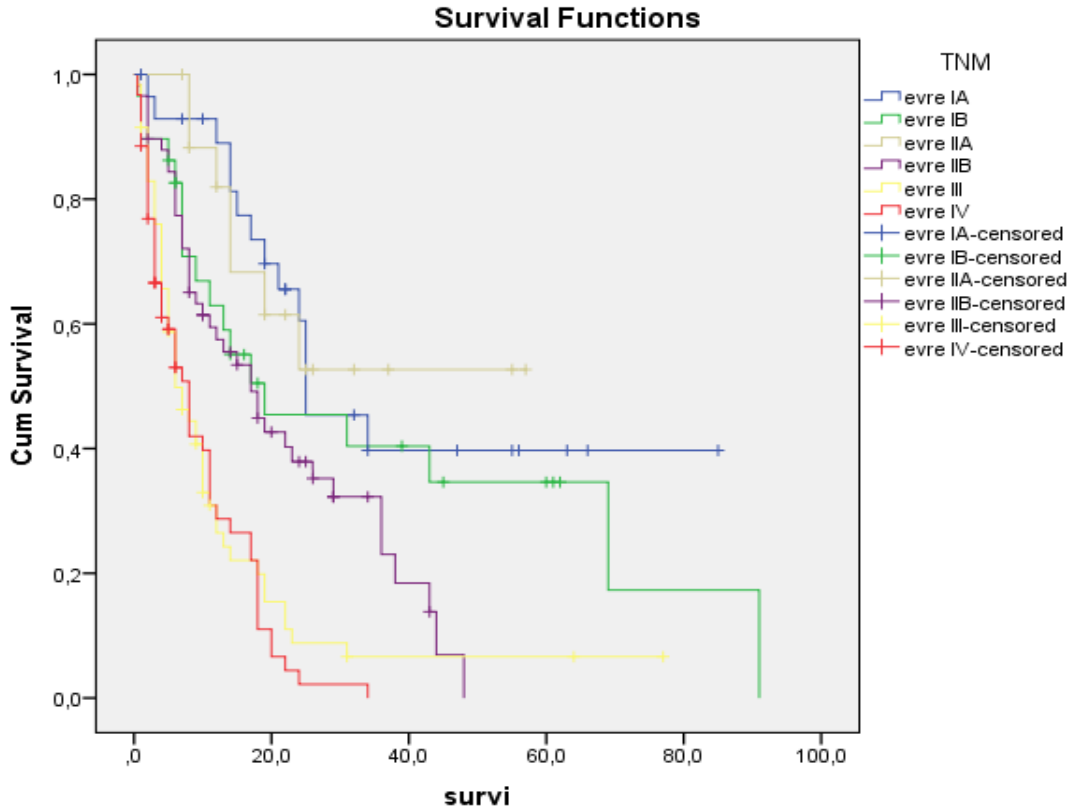
İnoperabl olarak değerlendirilen 123 hastanın 59 (%48)'unda vasküler invazyon, 55 (%44.7)'inde karaciğer metastazı, 6 (%4.9)'sında akciğer metastazı, 3 (%2.4)'ünde batın içi lenfadenopati/implant tespit edilerek cerrahi tedaviye uygun bulunmadı.

Çalışmadaki tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde 29 (%10.9) hasta evre IA, 29 (%10.9) hasta evre IB, 18 (%6.8) hasta evre IIA, 58 (%21.8) hasta evre IIB, 59 (%22.2) hasta evre III, 61 (%22.9) hasta evre IV olarak görüldü.

Tablo 9. Olguların TNM evreleri ve operabilitesi

TNM	Sayı (n)	Yüzde (%)	Operabilite (%)
IA	29	10.9	100
IB	29	10.9	96.5
IIA	18	6.8	94.4
IIB	58	21.8	94.8
III	59	22.2	0
IV	61	22.9	0

Şekil 5. Olgularda klinik evre ve sağkalım süreleri



Pankreas kanseri tanısı ile değerlendirdiğimiz bu olguların TNM evreleri de göz önünde bulundurularak diğer klinik parametrelerin survi üzerine etkisini karşılaştırdığımızda ise aşağıdaki tabloda özetlenen sonuçlara ulaşıldı;

Tablo 10. Klinik özelliklerin survi üzerine etkileri

Parametre	Median Genel Sağkalım (ay)	Log-Rank p değeri
Cinsiyet		
Erkek	14 (9.2-18.8)	0.814
Kadın	13 (10.5-15.4)	
Yaş		
<60	18 (11.9-24.0)	0.001
≥60	11 (7.3-14.7)	
Bilirubin		
<1	17 (12.3-21.3)	0.373
≥1	13 (9.6-16.3)	
Albumin		
<2.5	4 (0.76-7.2)	0.007
≥2.5	14 (0.6-17.3)	
CEA		
<10	15 (11.8-18.1)	<0.001
≥10	8 (4.9-11.1)	
Ca 19-9		
<38	17 (11.7-22.2)	0.012
≥38	12 (9.2-14.7)	
DM		
var	11 (6.2-15.7)	0.280
yok	14 (10.4-17.6)	
Lokalizasyon		
baş	14 (10.7-17.3)	0.645
gövde/kuyruk	14 (6.1-21.8)	

Hemoglobin	<10 ≥10	9 (6.43-11.57) 14 (10.37-17.63)	0.118
Pre-op KT-RT	var yok	43 (16.2-69.7) 12 (9.2-14.7)	0.024
Cerrahi sınır	pozitif negatif	8 (0.0-20.7) 25 (17.6-32.3)	0.006
Perinöral invazyon	var yok	14 (5.2-22.7) 36 (19.3-52.6)	<0.001
Lenfovasküler invazyon	var yok	25 (15.7-34.2) 24 (17.5-30.4)	0.710
Diferansiyasyon	iyi orta kötü	36 (14.7-57.2) 18 (13.6-22.3) 17 (14.5-23.2)	0.007
Metastatik lenf nodu	var yok	25 (13.3-36.8) 18 (9.0-26.9)	0.004
TNM	IA IB IIA IIB III IV	25 (15.0-34.9) 19 (0.0-42.0) 14 (8.0-19.0) 17 (10.6-23.3) 6 (3.2-8.7) 8 (5.6-10.3)	<0.001

5. TARTIŞMA

Pankreas kanseri günümüzde kadın ve erkekler için dördüncü sıklıkta görülen kanser türüdür. Dünyada, yılda 124.000 yeni tanı alan hastasıyla, hemen hemen ölüm oranıyla aynı sayıda, bilinen tüm kanserler içinde en kötü prognozlu olan, bes yıllık sağ kalımı %5'in altında saptanan kanser türüdür. Pankreas kanserinde cerrahi, tek küratif tedavi yöntemidir fakat hastaların birçoğunda, cerrahi tedavilerinin 1. yılında metastaz saptanmaktadır. Genişletilmiş pankreas kanser ameliyatlarının yaygın olarak yapılmasına rağmen, pankreas kanseri tedavi sonuçları halen kötüdür. Bunun muhtemel nedenlerinden birisi perinöral ve lenfovasküler invazyon olması sonucu lokal rekurrenştir. Lokal rekurrensi azaltmak veya önlemek amacı ile daha geniş ameliyatlar, neoadjuvan-adjuvan kemoradyoterapi, intraoperatif radyoterapi uygulanması gibi geniş yelpazede tedavi seçenekleri araştıran bir çok çalışma vardır. Yalnız, bu yöntemlerin her birinin ek morbiditesi, teknik ve maddi götürüsü dikkate alınır, uygun hasta seçiminin önemi daha iyi vurgulanır.

Pankreas kanseri tanısı almış hastalarla yaptığımız bu çalışmada literatür verileriyle uyumlu olarak olgularımızın çoğu 60 yaş üzerinde saptandı (%60.5). Hastaların yaşı ile survi süreleri karşılaştırıldığında, 60 yaş ve üzerinde sürvinin anlamlı olarak kısaldığı görüldü. ($p=0.001$) Dünyadaki verilere göre; 40 yaşından sonra pankreas kanseri görülme riski her on yılda bir 2-3 kat arttığı bildirilmiştir. Sıklığı 60 yaş üzeri artmakla beraber 30 yaşın altında nadirdir. Bizim çalışmamızda da en çok 6. dekatta görülmüştür. Çalışmamızda erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan daha fazla (%60.2) olmasına karşın cinsiyet özellikleri ile survi arasında istatistiksel olarak fark görülmedi. ($p=0.814$)

Pankreatik kanserlerin elektif tedavi edilememesinde en önemli sorun erken tanı konulamamasıdır. Tanı konulan olguların % 40'ında lokal belirgin yayılım, yaklaşık yarısında metastaz saptanır. Yayınlanan geniş serilere göre sadece %15-20 oranında radikal rezeksiyon mümkün olmaktadır. Bunun sebebi pankreas tümörlerinin semptomlarının oldukça değişken ve nonspesifik olması, tümörün agresif natürde olmasıdır. Bizim çalışmamızda ise pankreas karsinomu tanısı almış olgularımızın 178 (%68.3) tanesi pre-operatif değerlendirmede operabl kabul edilerek laparotomi yapıldı. Bunlar içerisinde 146 hastaya rezeksiyon uygulanabildi. Yani tüm hastalarımızın

%55.5'ine küratif cerrahi tedavi uygulandı. Olgularımızdan 10 (%3.7)'u inoperabl olarak değerlendirildikten sonra neo-adjuvan kemoradyoterapi ile cerrahi rezeksiyona uygun hale geldi. Cerrahiye uygun hastaların merkezimize refere ediliyor olması, günümüzde hastaların daha erken dönemde başvurması ve operasyonda olabildiğince kitlenin çıkarılması amaçlanmasından dolayı rezeksiyon oranlarımızın literatür oranlarından daha yüksek olduğu kanaatindeyiz.

Pankreas kanseri ile DM arasındaki ilişki karışıktır. Pankreatik kanserle ilgili gözlemsel çalışmalar, yüksek insülin konsantrasyonları, glikoz intoleransı ve insülin direncinin karsinogenezisin oluşmasında rol oynadığını desteklemektedir. Mayo Klinik'te yapılan bir çalışmada tümörün neden olduğu diyabetin tanısından 24 ay önce plazmada glukoz artışı görülmüştür. Aynı zamanda bu, erken teşhisin bir belirtisi de olabilir. Epidemiyolojik bir araştırma olan "PURE" çalışmasının sonuçlarına göre Türkiye'de 35-70 yaş arası bireylerin %14,7'sinde DM tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda hastalarda eşlik eden diyabet olup olmasının tanı ile bir ilişkisini olmadığı fakat survi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmadı. (p=0.280)

Tanı anında ölçülen laboratuvar verileri ile hastaların survulerini karşılaştırdığımızda; bilirubin değeri %70 hastada patolojik düzeyde yüksek olmasına rağmen survi ile anlamlı bir ilişkisi görülmedi. Yine %40 hastada anemi bulunmasına rağmen hemoglobin değerleri ile survi arasında istatistiksel değerlendirme anlamlı bulunmadı. Fakat hastalarda ölçülen albümin değeri ile survi arasında anlamlı bir ilişki saptandı. (p=0.007) Klinik evreden bağımsız olarak bu değere ulaştığımız için beslenme bozukluğu ile gelen hastalarda survinin daha kısa olduğu sonucunu kendi çalışmamızda tespit etmiş olduk.

Pankreas kanseri ile ilgili bugüne kadar çok çeşitli tümör belirteçleri önerilmiştir ancak bunlar arasında klinik pratikte en çok kullanılanı Ca 19-9'dur. Serum Ca 19-9 genel olarak pankreas kanserli hastaların tedaviye verdiği yanıtı takipte kullanılan bir göstergedir. Bunlar hastalığın seyrinde riski değerlendirebilir. Gelecekte, bu belirteçler kişisel tedaviye rehberlik edebilir. Lewis kan grubu fenotipine sahip olan hastalarda (-a, -b) Ca 19-9 sekrete edilemez. Bu nedenle yaklaşık %10- 15 pankreas kanserli hastada Ca 19-9 tespit edilememektedir. Bunun için de Ca 19-9'un tarama belirteci olarak kullanılması sınırlıdır. Ayrıca Ca 19-9, pankreas kanseri henüz küçük veya asemptomatik iken normal sınırlarda

olabildiği gibi benign biliyer hastalıklar, kolestatik hastalıklar, akut veya kronik pankreatit, safra taşları gibi hastalıklarda yükselebilmektedir. Benzer problemler diğer belirteçlerde de olduğundan Ca 19-9 ile diğer belirteçlerin bir arada bakılarak değerlendirilmesi tanıdaki doğruluğu artırır. Ca 19-9 sensitivitesi %80 ve spesifitesi %90 olan bir testtir. Yapılan çalışmalarda pankreas kanserinde Ca 19-9'un kandaki seviyesinin normalden yüksek görülme oranı %68 ile %92 arasında değişmektedir. Carcinoembryonic antigen (CEA), genellikle gastrointestinal maligniteler için kullanılan bir tümör belirteçtir. Bu belirteç, Ca 19-9 bulunmasından önce 1970-1980 yıllarında pankreas kanseri tanısında kullanılıyordu. Halen daha, CEA kolorektal kanserin prognozunun tahmin edilmesinde ve nüks belirlenmesinde standart bir tümör belirteci olarak kullanılmaktadır. Ayrıca GIS kanserlerinde de yükselmektedir. Trikudanathan G ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, pankreas adenokarsinomunda CEA ve Ca 19-9 yüksekliği %70 oranında tespit edilmiş. Çalışmamızda tetkik edilen CEA ($p < 0.001$) ve Ca 19-9 ($p = 0.012$) düzeyleri yüksek olan hastaların survileri karşılaştırıldığında anlamlı saptandı. Bu değerlerle beraber pankreas kanseri ile tümör belirteçlerinin korelasyonunu bu çalışmada görmüş olduk.

Çalışmamızda pankreasta tümör lokalizasyonuna göre sağ kalım oranlarını kıyasladığımızda anlamlı bir ilişki görmedik. ($p = 0.645$) Literatürde de lokalizasyonun sağ kalım üzerine etkili olduğuna dair bir çalışmaya rastlamadık.

Pankreas tümörlerinde literatür verilerine baktığımızda yaklaşık %90 oranında adenokarsinom ile karşılaşıyoruz. Yaptığımız çalışmada ise patolojik alt tipler 114 (%85.7) hastada adenokarsinom, 13 (%9.7) hastada nöroendokrin tümör, 3 (%2.3) hastada solid psödopapiller tm, 3 (%2.9) hastada ise sarkomatoid karsinom olarak tanımlandı. Yani yaklaşık %15 oranında non-adenokarsinom pankreatik kanser saptamış olduk.

Çok önemli bağımsız prognostik parametrelerden biri de tümör grade'dir. Yeo ve Cameron tümör grade'ini 5 yıllık yaşam açısından belirgin, ama anlamsız prognostik farklılık olduğunu belirtmişler. Onların çalışmasında G1 tümörler için 5 yıllık yaşam oranı %48, G2 tümörlerde % 21 ve G3 tümörlerde %17 olmuştur. JPCR (Japon Pankreas Kanseri Kayıtı) G1 tümürlü hastalar ile G3 tümürlü hastalar arasında yaşam oranları açısından her hangi bir fark olmadığını bildirmiştir. Bazı çalışmalarda tümör boyutu yaşam süresi için bağımsız değişken olarak gösterilse de, JPS (Japanese Pancreatic Society)

tarafından her hangi prognostik değerinin olmadığı söylenmiştir. Pankreas kanserinde erken tümör invazyonu genel olarak agressif yayılım, ileri vaskülarizasyon ve innervasyon, retroperitoneal yerleşim ve çok yönlü lenfatik drenajla ilişkilidir. Çalışmalarda cerrahi sırasında hastaların %50-%80'de lenf nodu metastazı olduğu bildirilmiştir. Bizim alışmamızdaki hastaların patolojik değerlendirilmesi yapıldığında; cerrahi sınır negatifliği ile survi arasında anlamlı korelasyon saptandı. ($p=0.006$)

Perinöral invazyon ($p<0.001$) ve az diferansiyasyon ($p=0.007$) varlığında sağ kalımın anlamlı olarak gerilediği görüldü.Metastatik lenf nodu varlığında da survinin anlamlı oranda etkilendiğini gördük. ($p=0.004$) Fakat alışmamızdaki olgularda lenfovasküler invazyonun survi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p=0.710$)

Bu alışmamızda kısa sağ kalımla ilişkili bulunan faktörlerin varlığı, pankreas kanseri tanılı hastaların risk gruplarına ayrılmasında, sağ kalımlarının belirlenmesinde ve en uygun tedavi protokollerinin oluşturulmasında yardımcı olabilir. Sonuç olarak pankreas kanseri, insidansı giderek artan, etyolojisi net olarak aydınlatılamamış bir hastalıktır. Yeni tedavi seçenekleri oluşmasına rağmen prognozunun kötü gidişi halen devam etmektedir. Hastaların klinik değerlendirilmesinin etkin yapılması, erken tanı ve uygun hasta seçimi ile küratif cerrahi uygulanabilecek pankreas kanserlerinde sağ kalım üzerine olumlu gelişmeler sağlayabilir. Daha net yorumlar yapılabilmesi için vaka sayılarının yüksek olduğu ve uzun süreli takiplerin gerçekleştirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

PANKREAS KANSERLİ OLGULARDA KLİNİK EVRENİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ

Amaç: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi ve Onkoloji Kliniklerinde 2008 ile 2014 yılları arasında pankreas kanseri tanısı alan hastaların klinik özelliklerinin ve evrelerinin survi üzerine etkisinin incelenmesi

Gereç ve Yöntem: Histopatolojik olarak veya en az bir görüntüleme yöntemi ile pankreas kanseri tanısı konan 263 olgu çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi, gerekli hastalara telefonla ulaşıldı, sağ kalım süreleri için Sağlık Bakanlığı ölüm bildirim sistemi üzerinden bilgileri alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, klinik semptomlar, eşlik eden diyabet, tümör boyutu ve lokalizasyonu, serum Ca 19-9, CEA, albümin, bilirubin, hemoglobin düzeyleri, neo-adjuvan tedavi alıp almadıkları, uygulanan tedavi, opere olan hastalarda histopatolojik tanı, cerrahi sınır, diferansiyasyon derecesi, lenfovasküler ve perinöral invazyon, eksize edilen toplam ve metastatik lenf nodu sayısı, post-operatif komplikasyonlar, hastanede yatış süresi, opere olamayan hastalarda inoperabilite sebebi, TNM evresi ve sağ kalım verileri kaydedilerek bu olguların klinik özellikleri ile survi ilişkilerinin değerlendirilmesi yapıldı.

Bulgular: Pankreas kanserli hastaların yaş, albumin, CEA, Ca 19-9, cerrahi sınır, perinöral invazyon, tümör diferansiyasyonu, metastatik lenf nodu varlığı ve TNM evresinin survi üzerine anlamlı etkileri olduğu sonuçlarını gördük. Cinsiyet, bilirubin, eşlik eden diyabet, anemi, tümör lokalizasyonu ve lenfovasküler invazyon gibi özelliklerin ise survi üzerinde etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı.

Sonuç: Pankreas kanseri, insidansı giderek artan, etyolojisi net olarak aydınlatılmamış bir hastalıktır. Yeni tedavi seçenekleri çıkmasına rağmen prognozunun kötü gidişi halen devam etmektedir. Çalışmamızdaki olguların sonuçları genel olarak literatür verileriyle uyumlu olarak bulunmuştur. Hastaların klinik değerlendirilmesinin etkin yapılması, erken tanı ve uygun hasta seçimi ile küratif cerrahi uygulanabilecek pankreas kanserlerinde sağ kalım üzerine ciddi olumlu gelişmeler yaşanabilir.

Anahtar kelimeler: pankreas kanseri, klinik evre, survi

7. ABSTRACT

THE EFFECT OF CLINICAL STAGE ON THE SURVIVAL OF THE SUBJECTS WITH PANCREATIC CANCER

Aim: To analyze the effects of the clinical properties and stages of the subjects who are diagnosed with cancer between 2008 and 2014 at the General Surgery and Oncology Clinics of Kocaeli University Medical School Hospital.

Material and Method: 263 subjects incorporated in the study who were diagnosed with pancreatic cancer histopathologically or with, at least, one time scanning method. Files of these patients' were retrospectively analyzed, reached out to the needful patients by phone and for the survival durations, the data was gathered from the death notification system of the Ministry of Health. The age, sex, clinical symptoms, concomitant diabetes, size and localization of the tumor, serum Ca 19-9,CEA,level of albumin, bilirubin and hemoglobin, whether or not they had neoadjuvant therapy, the treatments they got, histopathological diagnosis of the operated patients, surgical margin, level of differentiation, lymph vascular and perineural invasion, the number of excised total and metastatic lymph node, post-surgical complications, length of stay in hospital, the reason of inability of the patients without surgery,TNM phase, and survival data of the incorporated subjects are recorded. Then, the clinical properties of these subjects and their survival are evaluated.

Findings: We found out that there are meaningful effects of the age ,albumin, CEA, Ca 19-9,surgical margin, perineural invasion, tumor differentiation, the presence of metastatic lymph node and TNM phase of the pancreatic cancer patient over survival. It is determined that the effects of the features such as sex, bilirubin, concomitant diabetes, anemia, tumor localization, and, lymph vascular invasion are not statistically meaningful.

Result: Pancreatic cancer, with increasing incidence, is not an illness with enlightened etiology. Even though there are new methods of treatment coming out, the prognosis of the downturn of the illness still continues. The results of the subjects of our study are generally compatible with the literature data. There can be a serious development of survival rate with active clinical trial of the patients, early diagnosis, and selection of proper patient on pancreatic cancer with patients who are able to undergo curative surgeries.

8. KAYNAKÇA

1. Murat Tuncer ve Arkadaşları. Türkiye’de Kanser Kontrolü. T.C. Sağlık Bakanlığı, 2009 s: 35
2. Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Carcinoma of the Pancreas. Clinical Oncology. 4 thed. Philadelphia 2008. p.1596
3. Eser S Y. Türkiye’de kanser insidansı, Tuncer A M ed. Türkiye’de kanser kontrolü, Koza Matbaacılık, Ankara, 2009; 45-50
4. World Cancer Research Fund. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington, DC, USA:WCRF/AICR; 2007
5. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an update. Digestive Diseases. 2010; 28(4-5):645-56
6. Capellani A, Cavallaro A, Di Vita M, et al. Diet and pancreatic cancer: many questions with few certainties. European Review For Medical and Pharmacological Sciences. 2012;16(2):192-206
7. Hart AR. Pancreatic cancer: any prospects for prevention, Postgraduate Medical Journal. 1999; 75(887):521-26)
8. Kayalı H., İnsan Embriyolojisi 3. Baskı, s.205-207
9. Cerrahinin İlkeleri. Seymour Schwartz. Sekizinci Baskı. Çeviri: İ.Ethem Geçim. Arda Demirkan. 2008.
10. Karaöz E. Özel Histoloji, SDÜ Yayın No:29, 2002, s.117-122
11. Tıbbi Fizyoloji. William F. Ganong . Prentice Hall International Inc.20. baskı.Çeviri: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. 2006.
12. Mills SE. Sternberg's Diagnostic surgical pathology. Lippincott Williams & Wilkins, Cilt 2, Philadelphia 2010 p: 1442-1443

13. Rosai J Pancreas and ampullar region. Rosai and Ackerman's surgical pathology. China, Elsevier, 2004;1061-1073
14. Lin Y, Yagyu K, Egawa N, et al. An Overview of Genetic Polymorphisms and Pancreatic Cancer Risk in Molecular Epidemiologic Studies, J Epidemiol. 2011; 21(1)
15. Dobrila-Dintinjana R, Vanis N, et al. Etiology and oncogenesis of pancreatic carcinoma, Coll Antropol. 2012 Sep;36(3):1063-7
16. Şahin F, Taşpınar M, Sunguroğlu A, Pankreatik kanserin moleküler patogenezi, Türkiye Klinikleri, 2007;27(4):561
17. Ben Q, Xu M, Ning X, et al. Diyabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. Eur J Cancer 2011;47:1928-1937
18. Li D, Tang H, Hassan MM, et al. Diabetes and risk of pancreatic cancer. Cancer Causes Control 2011;22:189-197
19. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, et al. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: A review and meta-analysis. Langenbeck's archives of surgery/Deutsche Gesellschaft für Chirurgie 2008;393:535-545
20. Duell EJ. Epidemiology and potential mechanisms of tobacco smoking and heavy alcohol consumption in pancreatic cancer. Molecular Carcinogenesis. 2012;51(1):40-52
21. Malats N, Porta M, et al. Ki -ras mutations in exocrine pancreatic cancer. International Journal of Cancer. 1997;70(6):661-667
22. Tranah GJ, Holly EA, Wang F, et al. Cigarette, cigar and pipe smoking, passive smoke exposure, and risk of pancreatic cancer. BMC Cancer 2011;11:138
23. Arslan AA, Helzlsouer KJ, Kooperberg C, et al, Anthropometric Measures, Body Mass Index and Pancreatic Cancer: a Pooled Analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan), Arch Intern Med.; 2010; 170(9): 791-802

24. Li D, Morris JS, Liu J, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA* 2009; 301:2553-2562
25. Gupta S, Wang F, Elizabeth A. Holly, Paige M. Bracci, Risk of pancreatic cancer by alcohol dose, duration, and pattern of consumption, including binge drinking a population-based study, *Cancer Causes Control*. 2010; 21(7): 1047–1059
26. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Di Magno EP, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst*, 1997; 89(6): 442-46
27. Selenskas S, Teta MJ, Vitale JN. Pancreatic cancer among workers processing synthetic resins. *Am J Int Med* 1995; 28 (3): 385-398
28. Larsson SC, Wolk A, Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies, *Br J Cancer*. 2012 January 31;106(3):603-607)
29. International Agency for Research on Cancer. Vol 8. Fruit and Vegetables. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2003. IARC Handbooks of Cancer Prevention
30. Laura NA, Cotterchio M, Gallinger S, Lifestyle idietary, and medical history factors associated with pancreatic cancer risk in Ontario, Canada. *Cancer Causes Control* (2009) 20:825-834
31. Kumar V.,Abbas A.K, Fausto N., Mitchell R.N, Çevikbaş U, Pankreas, Robbins Temel Patoloji, 8.basım, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2008, s.682-685
32. Şahin F, Taşpınar M, Sunguroğlu A, Pankreatik kanserin moleküler patogenezi, *Türkiye Klinikleri*, 2007;27(4):560-6
33. Demirci F, Gülşen MT, Pankreas Adenokanserinde Klinik ve Tanı Yöntemleri, *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji* 2006, 2(34): 13-14

34. Goggins M. Molecular markers of early pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005;23: 4524).
35. Sandra L.Hagen-Ansert, Akhan. O, Tanisal Ultrasonografi, 5. Baskı, s.219
36. Megibow AJ, Zhou XH, Rotterdam H, Francis IR, Zerhouni EA, Balfe DM, Weinreb JC, Aisen A, Kuhlman J, Heiken JP: Pancreatic adenocarcinoma: CT versus MR imaging in the evaluation of resectability- report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 195: 327-332, 2005
37. Semelka RC, Kelekis NL, Molina PL, Sharp TJ, Calvo B: Pancreatic masses within conclusive findings on spiral CT: is there a role for MRI? *J Magn Reson Imaging* 6: 585-588, 1996
38. 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* 356: 190-193, 2000
39. Berberat P, Friess H, Kashiwaggi M, Berger H, Buchler MW: Diagnosis and staging of pancreatic cancer by positron emission tomography. *World J Surg* 23. 8822-8887, 1999
40. Midwinter MJ, Beveridge CJ, Wilsdon JB, Bennett MK, Baudouin CJ, Charnley RM: Endoscopic ultrasonography and findings at operation in pancreatic and ampullary tumours. *Br J Surg* 86: 189-193, 1999
41. Perek S, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28, Pankreas kanseri, Ocak 2002; s.218
42. World Health Organization Classification of Tumours the Digestive system. 4th Edition Ed: T. Bosman, F. Carneiro, RH Hruban, ND Theise IARC Press Lyon, 2010

43. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. European Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of chemo radiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350(12):1200-10

44. Sierzega M, Popiela T, Kulig J, et al. The ratio of metastatic/resected lymph nodes is an independent prognostic factor in patients with nodepositive pancreatic head cancer. *Pancreas*. 2006; 33(3):240-245

