



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**ORTA ve DOĞU KARADENİZ BÖLGESİNDE PANKREAS
ADENOKANSERLİ HASTALARDA RİSK
FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat DEREBEY

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Kağan KARABULUT

Samsun-2017



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**ORTA ve DOĞU KARADENİZ BÖLGESİNDE PANKREAS
ADENOKANSERLİ HASTALARDA RİSK
FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat DEREBEY

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Kağan KARABULUT

Samsun-2017

TEŞEKKÜR

En zor anlarımda hep yanımda olan Anabilim Dalı Başkanımız

Sayın Prof.Dr.Kenan Erzurumlu'ya,

Asistanlığım boyunca desteğini bir an olsun esirgemeyen

Sayın Prof.Dr.Necati Özen'e,

*Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum, ilmi ve etik değerleri ile örnek edindiğim değerli hocalarım **Prof.Dr.Mahmut Başoğlu, Prof.Dr.Bekir Kuru, Prof.Dr.Cafer Polat, Doç.Dr.B. Bülent Güngör ve Doç. Dr.Ayfer Kamalı Polat'a,***

Bana abilik yapan ve mesleki beceri kazanmamda büyük emek sarfeden

*Başta Tez Danışmanım **Sayın Yrd.Doç. Dr. Kağan Karabulut** olmak üzere,*

Sayın Doç. Dr. İlhan Karabıçak'a

Sayın Doç. Dr. Savaş Yürüker'e,

Sayın Doç.Dr. Selçuk Özbalcı'ya,

*Berber çalıştığım **Uzm.Dr.İsmail Alper Tarım** ve tüm asistan arkadaşlarıma,*

Genel cerrahi kliniği başta olmak üzere tüm hastane hemşire, personel ve çalışanlarına,

*Tez aşamasında verilerin istatistiksel analizinde katkılarından dolayı **Yrd.Doç.Dr. Naci Murat'a,***

*Daha küçük yaşlarda bana tıbbi sevdiren ve bende büyük emeği olan **Dayım Opr.Dr. Adem Türk'e,***

*Çok büyük özverilerle bugünlere gelmemi sağlayan **sevgili aileme,***

*Desteğini hep hissettiğim değerli eşim **Sevim'e***

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

ÖZET

ORTA ve DOĞU KARADENİZ BÖLGESİNDE PANKREAS ADENOKANSERLİ HASTALARDA RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Orta ve Doğu Karadeniz Bölgesi'nde yaşayan pankreas adenokanserli hastalarda risk faktörlerinin değerlendirilmesi.

Materyal-Metot: Orta ya da Doğu Karadeniz Bölgesi'nde yaşayan 106 pankreatik adenokanserli hasta çalışmamıza dahil edildi. Kanıtlanmış kanser tanısı olmayan benzer yaş aralığında 92 kişilik kontrol grubu oluşturuldu. İçerisinde risk faktörlerinin sorgulandığı bir form, her iki gruba uygulandı. Veriler toplanıp, pankreas kanserine etki eden faktörlerin değerlendirilmesinde ikili lojistik regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular: 65 yaş üzerinde pankreas kanseri riski 2,67 kat daha fazla çıkmıştır. Serum D vitamini düzeyi eksik olan bireylerde, D vitamini normal olan bireylere göre pankreas kanseri riski 8,94 kat daha fazladır. Yeni tanı diyabetiklerde pankreas kanseri riski normal bireylere göre 21,12 kat artmışken; uzun dönem diyabetiklerde bu risk 1,45 kat artmıştır. Ailede pankreas kanseri öyküsü olanlarda kanser riski, aile öyküsü olmayanlara göre 5,96 kat artmıştır. Rh negatif bireylerde pankreas kanseri riski, rh pozitif bireylere göre % 70 daha az çıkmıştır. Ayrıca yapılan regresyon analizinde kırsalda yaşamının pankreas kanseri riskini 2,27 kat arttırdığı bulunmuştur.

Sonuç: Bölgemizde yaşayan kişilerde, özellikle 50 yaşından sonra başlayan dispeptik yakınmaların varlığında sigara, diyabet, D vitamini düzeyi, ailede pankreas kanseri öyküsü, rh durumu ve yaşanılan yer başta olmak üzere pankreas kanseri risk faktörleri sorgulanmalıdır. Risk faktörlerinden bir veya birkaçının varlığında, pankreas kanserinden şüphelenilmelidir. Pankreas kanseri şüphesi olan kişilerde görüntüleme (BT, MR) yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Karadeniz Bölgesi; pankreatik adenokarsinom; risk faktörleri.

Murat DEREBEY, Uzmanlık Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Ocak-2017

ABSTRACT

EVALUATION OF RISK FACTORS FOR PANCREATIC

ADENOCARCINOMA IN CENTRAL AND EASTERN BLACK SEA REGION

Aim: Assessment of risk factors in pancreatic adenocancer patients living in Central and Eastern Black Sea Region

Material and Method: 106 pancreatic adenocarcinoma patients living in the Central or Eastern Black Sea Region were included in this project. A control group comprising 92 people at a similar age range without a proven cancer diagnosis was established. Case and control groups were studied for risk factors. Dual logistic regression analysis was used to evaluate the pancreatic cancer risk factors.

Results: After adjustment for confounding factors, over the age of 65 the risk of pancreatic cancer was 2.67 times higher. There was a 8,94 fold increased cancer risk in people who had insufficient Vitamin D levels. Compared with controls, 21,12 fold increased risk of pancreatic ductal adenocarcinoma was observed among cases with new-onset DM. Compared with controls, 1,45 fold increased risk of pancreatic ductal adenocarcinoma was observed among cases with long-standing diabetes. A family history of pancreatic adenocarcinoma was associated with 5,96 fold increased risk. Our findings support that rh antigenes negatives patients compared to positives, have an about 70% decreased risk of pancreatic cancer. Moreover, regression analysis revealed that living in the countryside increased the risk of pancreatic cancer by 2.27 times.

Conclusion: The risk factors of pancreatic cancer, particularly smoking, diabetes, vitamin D level, family history of pancreatic cancer, rh status and staying city center or contryside should be questioned when dispeptic complaints occur especially after 50 years of age in Central and Eastern Black Sea Region. At high-risk people scanning (CT or MRI) may help early detection of pancreatic ductal adenocarcinoma.

Keywords: Black Sea; pancreatic adenocarcinoma; risk factors

Murat DEREBEY, M. D. Thesis

Ondokuz Mayıs University - Samsun, January-2017

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

BT: bilgisayarlı tomografi

Bx: biyopsi

DM: diabetes mellitus

DNA: deoksiribonükleik asit

ERCP: endoskopik retrograd kolanjiyopankreatikografi

EUS: endoskopik ultrasonografi

FLG: filaggrin

IARC: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı

LPD: laparoskopik pankreatikoduodenektomi

MEN-1: multiple endokrin neoplazi-1

MR: manyetik rezonans

MRCP: manyetik rezonans kolanjiyopankreatikografi

PET: pozitron emisyon sintigrafisi

PTK: perkütan transhepatik kolanjiografi

RPD: robotik pankreatikoduodenektomi

US: ultrasonografi

VDR: vitamin D reseptörü

VKİ: vücut kitle indeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
KISALTMALAR	v
İÇİNDEKİLER	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Embriyoloji	3
2.2. Anatomi.....	3
2.3. Histoloji ve Fizyoloji.....	4
2.4. Endokrin Pankreas Tümörleri	6
2.4.1. İnsülinoma	6
2.4.2. Gastrinoma	7
2.4.3. Vipoma	7
2.4.4. Glukagonoma	7
2.4.5. Somatostatinoma	7
2.4.6. Fonksiyon Göstermeyen Adacık Hücre Tümörleri	8
2.5. Ekzokrin Pankreas Tümörleri	8
2.5.1. Epidemiyoloji	9
2.5.2. Risk Faktörleri	9
2.5.2.1. Değiştirilemez Risk Faktörleri.....	9
2.5.2.1.1. Yaş.....	9
2.5.2.1.2. Cinsiyet	10
2.5.2.1.3. Irk	10
2.5.2.1.4. Genetik Faktörler	10
2.5.2.1.5. Aile Öyküsü	11
2.5.2.1.6. Alerji-Atopi Öyküsü.....	11
2.5.2.1.7. Kan Grupları.....	11
2.5.2.1.8. Geçirilmiş Cerrahi Öyküsü	11
2.5.2.1.9. Diyabet	12

2.5.2.1.10. Kronik Pankreatit	13
2.5.2.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri	13
2.5.2.2.1. Sigara.....	13
2.5.2.2.2. Obezite	14
2.5.2.2.3. Alkol Kullanımı	14
2.5.2.2.4. Diyet Faktörleri	15
2.5.2.2.5. Sosyoekonomik özellikler	15
2.5.2.2.6. Enfeksiyonlar	16
2.5.2.2.7. D Vitamini.....	16
2.5.2.2.8. Folik Asit.....	18
2.5.3. Klinik Özellikler	19
2.5.4. Laboratuvar Testleri ve Tümör Belirteçleri.....	20
2.5.5. Tanı ve Evreleme.....	20
2.5.6. Tedavi	25
3. MATERYAL – METOD	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIşMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	56
KAYNAK.....	58
ÖZGEÇMİş	69

1. GİRİŞ

Kanser, dünya genelindeki ölümlerin ana nedenlerinden birisidir. 2012 yılında yapılan bir çalışmaya göre her yıl dünyada 14 milyon yeni kanser tanısı konmakta ve kansere bağlı yılda 8,2 milyon ölüm gerçekleşmektedir. 2025 yılında, yılda 22 milyon yeni kanser tanısı konması beklenmekle birlikte kansere bağlı ölümlerin yıllık 11,2 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (1). 2002 yılında Parkin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada pankreas kanseri, dünya genelindeki tüm kanserlerin % 3'ünü oluştururken kötü prognozu nedeni ile kansere bağlı ölümlerin sebepleri arasında üst sıralarda yer almaktadır (2). Pankreas kanseri, Amerika Birleşik Devletlerinde kanser ilişkili ölümlerin 4. en sık nedeni olup, 5 yıllık sağkalım yaklaşık % 6'dır (3). Pankreas kanserinin, kansere bağlı ölümlerin önümüzdeki 20 yıl içerisinde 2. en sık nedeni olabileceği öngörülmektedir (4).

Pankreatik duktal adenokarsinom ve varyantları, tüm pankreas neoplazmalarının %85-90'ını oluşturmaktadır. Bu yüzden pankreas kanseri denildiğinde aklımıza direkt olarak pankreatik duktal adenokarsinom gelmektedir (5). Pankreas kanserinde 1 yıllık sağkalım %25'in altında iken, 5 yıllık sağkalım %5-6 civarındadır (6). Birçok hastada pankreas kanseri tespit edildiğinde hastalık ilerlemiş olup tümör rezeke edilebilir durumda değildir. Medyan sağkalım süresi 1 yılın altında olup, mortalite yaklaşık %99'dur. %10'dan daha az pankreas tümörü, erken evrede saptanıp rezeke edilebilir durumdadır. Bu hastalarda sağkalım daha uzundur (7). Pankreas kanseri tanısı konulmadan 2 yıl önce hastalık oluşmaya başlamış olup; kişinin doktora başvuru şikayetleri oluştuğunda, hastalık ileri evreye ulaşmış olabilir. Tüm bu veriler göz önünde bulundurulduğunda, pankreas kanserinin erken evrede saptanması çok önemlidir. Pankreas kanserleri için etkin bir tarama testi bulunmamakla birlikte tanı koymada en değerli yöntem dinamik karın tomografisidir.

Pankreas kanseri nedenlerini saptamak için çok sayıda çalışma yapılmış olup etyolojide çevresel ve genetik faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülmüştür. **Risk faktörleri, değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri olarak ikiye ayrılmıştır. Değiştirilemez risk faktörleri** yaş, cinsiyet, ırk, genetik faktörler, aile öyküsü, atopi/alerji öyküsü, kan grubu, geçirilmiş cerrahi öyküsü, diyabet ve kronik pankreatit olarak sıralanabilir. **Değiştirilebilir risk faktörleri ise** sigara, obezite, alkol kullanımı,

diyet faktörleri, sosyoekonomik özellikler, enfeksiyonlar, D vitamini ve folik asit düzeyi olarak sıralanabilir. Pankreas kanseri risk faktörlerinin incelenmesi; riski belirgin arttıran unsurların ortaya konulması önemlidir. Belirlenmiş risk faktörlerinden kaçınılması; bu risk faktörlerine karşı koruyucu sağlık hizmetlerinin geliştirilmesi, pankreas kanseri oluşumunu azaltabilir. Ayrıca kansere yakalanma riski yüksek olan popülasyonların belirlenerek bu kişilerde görüntüleme ile tarama programlarının oluşturulması; hastalığın erken evrede tespit edilmesine fırsat sağlayıp sağkalım süresini arttırabilir.

Pankreas kanseri risk faktörleriyle ilgili yapılmış çok sayıda çalışmayı inceledik. Bu incelemenin sonunda, pankreas kanseri risk faktörlerini sorgulayan bir form hazırladık. Ocak 2015'te araştırmamıza başladık. Ocak 2015–Aralık 2016 tarihleri arasında kliniğimizde yeni tanı alan 106 pankreas adenokanserli hastaya, form içerisindeki soruları yönelterek elde ettiğimiz verileri topladık. Yine bu süreçte kliniğimize başvuran kanıtlanmış herhangi bir kanser tanısı olmayan benzer yaş aralığındaki 92 kişiye, bu formu uygulayarak kontrol grubu oluşturduk. Verilerin analiziyle birlikte kliniğimize başvuran Orta ve Doğu Karadeniz Bölgesinde yaşayan pankreas kanserli hastalarda, kontrol grubu yardımıyla risk faktörlerini değerlendirdik. Bu çalışmada, bölgemizde pankreas kanseri için öne çıkan risk faktörlerini belirlemeyi ve yüksek risk taşıyan kişileri ortaya koymayı hedefledik. Bölgemizde pankreas kanseri riskinin azaltılması ve hastalığın erken evrede saptanması için yapılabilecekleri değerlendirdik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji

Pankreas, fetal hayatın dördüncü haftasında ön barsağın kaudal kısmından ventral ve dorsal pankreas tomurcuklarından oluşmaya başlar. Ventral tomurcuk, pankreas baş ve unsinat kısmını; dorsal tomurcuk, gövde ve kuyruk kısmını oluşturur. Ventral tomurcuk kanalı, Wirsung kanalını; dorsal tomurcuk kanalı, Santorini kanalını oluşturur. Dorsal pankreas kanalının büyük kısmı, ventral pankreas kanalı ile birleşir ve ana pankreas kanalını oluşturur. Ana pankreatik kanal, safra kanalı ile birleşir.

Santorini kanalı çoğunlukla sebat eder ve %60 oranında majör papillanın proksimalinde bulunan minör papillaya drene olur. İnsanların yaklaşık %30'unda Santorini kanalının ucu, kör bir kanal olarak kalır. İnsanların %10'unda ventral ve dorsal pankreas kanalları birleşmez. Bu nedenle pankreas bölgelerinin çoğu, Santorini kanalı ile minor papillaya açılır. Bu anatomik varyasyon pankreas divisum olarak adlandırılır (8-10).

2.2. Anatomi

Pankreas, duodenumun C şeklinde segmenti ile dalak hilusu arasında oblik uzanan retroperitoneal bir organdır. Erişkin pankreasının ağırlığı 75–100 gram, uzunluğu 15–20 cm, genişliği 3.1 cm ve kalınlığı 1-1.5 cm kadardır (11-13). Cerrahi olarak baş, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere 4 bölüme ayrılır.

Pankreas baş kısmı, duodenumun C segmentine yerleşmiş olup süperior mezenterik arter ve venin sağında, transvers kolon mezosunun arkasındadır. Pankreas baş kısmı posteriorunda vena cava, sağ renal arter ve her iki renal ven bulunur.

Pankreas boyun kısmı, portal venin hemen üzerindedir. Boynun süperior kenarında süperior mezenterik ven ve splenik ven birleşip portal veni oluşturur. İnferior mezenterik ven, çoğunlukla splenik vene dökülür. Daha az sıklıkla direkt olarak superior mezenterik vene ya da portal vene açılır. Süperior mezenterik arter, süperior mezenterik vene paralel olarak solunda seyir gösterir. Pankreas baş kısmı ve unsinat prosesin portal vene drenajı, sağ lateral veya posteriordan olmaktadır. Portal ven ön yüzüne pankreastan venöz drenaj olmamaktadır. Bu sayede pankreas cerrahisi sırasında

süperior mezenterik ven, portal ven ve pankreasın boyun kısmı arasında diseksiyon planı oluşmaktadır.

Pankreas gövde kısmı üstte, çölyak aks ve splenik arterle; altta, duodenumun dördüncü kısmı ve treitz ligamanıyla komşudur. Posteriorunda aorta, superior mezenterik arter, splenik ven bulunur. Splenik vene, pankreastan birçok küçük ven dökülür. Önde transvers mezokolon, pankreas gövdesiyle ilişki halindedir. Pankreas kuyruk kısmı sol böbreğin önünde, splenik fleksuranın yakınında, dalak hilusuna yerleşmiş olup kısmen mobildir.

Pankreas baş kısmının arteriyel beslenmesi **gastroduodenal arterin** superior anterior pankreatikoduodenal, süperior posterior pankreatikoduodenal dallarından ve **süperior mezenterik arterin** inferior anterior pankreatikoduodenal, inferior posterior pankreatikoduodenal dallarından sağlanır. Bu damarlar, pankreas baş kısmında parankim içerisinde anastomoz yapıp, pankreas ve duodenuma çok sayıda dal verirler. Bu nedenle pankreas başını, duodenumu devaskularize etmeden çıkarmak mümkün değildir. İnsanların %15-20'sinde sağ heğatik arter, **süperior mezenterik arterden** çıkıp pankreas baş kısmının arkasından katedip, karaciğere ulaşır. Whipple ameliyatı sırasında bu varyasyonun akılda tutulması gerekir. Pankreas gövde ve kuyruk kısmı; superior mezenterik arterin verdiği, pankreas gövde ve kuyruk kısmının alt kenarı boyunca seyreden inferior pankreatik arter dalından ve splenik arterin pankreas gövdesinin posterior-superior kenarı boyunca ilerlerken verdiği dallardan beslenir. Pankreasın venleri genellikle arterlerine paralel ve daha yüzeysel seyredip süperior mezenterik ven ya da portal vene drene olurlar.

2.3. Histoloji ve Fizyoloji

Sindirim enzimleri üreten endokrin pankreas ve hormon üreten ekzokrin pankreas olarak iki bölümde, pankreas incelenebilir. Ekzokrin pankreas, pankreas kitlesinin yaklaşık %85'ini oluştururken; endokrin pankreas, pankreas kitlesinin yaklaşık %2'sini oluşturur. %13'lük geride kalan kısmı, ekstraselüler matriks ve vasküler yapılar oluşturur. Pankreasın fizyolojik olarak ele alınan bu her iki kısmı, sindirim enzimi ve hormon sekresyonunu düzenlemek için koordineli olarak çalışır. Enzimler, asiner hücrelerden; endokrin salgılar, Langerhans Adacık hücrelerinden salgılanır. Langerhans adacıklarının çoğu, 4 ana tipte 3000-4000 hücre bulundurur. Bu

hücrelerden insülin, glukagon, somatostatin ve pankreatik polipeptid salgılanır. Normal pankreas parankiminin %20'sinin kalması, pankreatik yetmezliğin önlenmesi için yeterli iken; pankreas rezeksiyonu yapılan hasta pankreas parankiminin, %20'den daha fazla geride kaldığı durumlarda bile yetmezlik meydana gelebilir.

Pankreastan günde 500-800 ml berrak, kokusuz, alkali (ph:8.0-8.03), izoosmotik bir sıvı salgılanır. Bu sıvı, asiner hücre ve duktus hücrelerinin ortak ürünüdür. Asiner hücreler, tüm enzim tiplerini sentezleme yeteneğine sahiptir. Endokrin pankreasta özelleşmiş adacık hücrelerinden tek tip hormon salgılanmaktadır. Yaklaşık 40 asiner hücre bir araya gelir ve asinusu oluşturur. Asinuslerin merkezine yakın olarak yerleşim gösteren sentroasiner hücreler mevcuttur. Asiner hücrelerden pankreatik enzimler, zimojen granül olarak salgılanırken; sentroasiner hücrelerden su, bikarbonat ve elektrolitler salgılanır. Oluşan bu pankreatik sıvı karışımı önce küçük interkalated kanalcıklarla taşınır. Bu kanalcıklar birleşerek, interlobüler kanalları; interlobüler kanallar da birleşerek, sekonder kanalları oluşturur. Sekonder kanallar, ana pankreatik kanala açılır. Pankreas kanserleri, daha çok duktus kaynaklı iken; asiner hücre tümörleri daha az sıklıkta görülür. Bazı çalışmalarda suçlanan 2 yolak vardır. Bunlardan birincisi, transdiferansiye asiner hücrelerken; diğeri, adacık hücrelerine komşu rezerv kök hücrelerdir (14).

Proteinlerin midede sindirimi sonucu oluşan ve ince barsaklara geçen peptidler, intestinal endokrin hücrelerini uyararak; kolesistokinin, kolesistokinin salgılatıcı peptid ve sekretin salınımını uyarır. Ayrıca asidik içeriğin duodenuma geçmesi, duodenal mukozadan sekretin salgılanmasını uyarır. Sekretin, sentroasiner hücrelerden su, bikarbonat ve elektrolitten zengin alkali pankreatik sıvının duodenuma geçişini sağlar. Gastrik asidite nötralize edilip sindirim için uygun ortam sağlanır. Kolesistokinin ve kolesistokinin salgılatıcı peptid, asiner hücreleri uyarıp pankreatik enzim salgısını uyarır. Vagal uyarıyla da hem asiner hem de sentroasiner hücrelerden enzim, su, bikarbonat ve elektrolit sekresyonu olur.

Pankreas asiner hücrelerinden, pankreatik amilaz ve lipaz aktif olarak salgılanırken; diğer enzimler (tripsinojen, kimotripsinojen, proelastaz, prokarboksipeptidaz A-B, fosfolipaz A2) inaktif formda salgılanır. Duodenum mukozal

hücrelerinde sentezlenen enterokinaz enzimi tarafından tripsinojen, aktif formu tripsine dönüştürülür. Tripsin, diğer enzimleri aktifleştirir.

2.4. Endokrin Pankreas Tümörleri

Endokrin pankreas kanserleri nadir görülmekte olup yaklaşık olarak 5/1000.000 sıklıktadır. Pankreas adacık hücreleri, APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) hücreleri olarak da bilinen nöral krest hücrelerinden köken almaktadır. Multiple Endokrin Neoplazi Sendromları (MEN), bu hücrelerden kaynaklanan farklı bölgelerde yerleşmiş tümörlerdir. Pankreatik endokrin tümörlerin çoğunluğu fonksiyoneldir. Bu tümörlere bağlı olarak aşırı salgılanan hormonlardan dolayı klinik belirtiler mevcuttur. Nonfonksiyonel tümörlerde, aşırı hormon salınımı ve belirgin bir klinik yoktur.

Pankreasın endokrin tümörlerinin %50'si karaciğer metastazı yapmakta olup bu tümörlerin çoğu maligndir. Pankreasın endokrin tümörleri, ekzokrin pankreas kanserlerine göre daha iyi prognoza sahiptir. Tanıda, spesifik laboratuvar testleri mevcuttur. Ekzokrin pankreas kanserlerinde olduğu gibi tanısal görüntüleme, dinamik bilgisayarlı tomografiyle başlar. BT'ye (bilgisayarlı tomografi) ilave olarak EUS (endoskopik ultrasonografi), okreotid sintigrafisi, MR (manyetik rezonans) ve PET (pozitron emisyon sintigrafisi) görüntülemedeki diğer önemli araçlardır. Endokrin pankreas tümörlerinde lezyonun saptanması ve yerinin net olarak ortaya konması, preoperatif dönemde oldukça zordur. İntraoperatif ultrasonografi kullanımı tümörün yerleşimi, boyutu ve pankreasla ilişkisinin belirlenmesi açısından son yıllarda önem kazanan diğer bir uygulamadır (15). Tümör ortaya konulduktan sonra radikal cerrahi, radikal cerrahi yapılamayan durumlarda tümör küçültücü cerrahi (debulking) uygulanabilir. Karaciğer metastazlarında metastazektomi, metastazların çıkarılmadığı durumlarda kemoembolizasyon yapılmalıdır.

2.4.1. İnsülinoma

Pankreasın en sık görülen endokrin tümörüdür. %90'ı sporadik, %10'u MEN-1 sendromuyla ilişkilidir. %90'ı benign ve tek iken; yalnızca %10'u maligndir. Açlık hipoglisemisi, kan glukozunun 50 mg/dl altında olması ve şikayetlerin glukoz verildikten sonra düzelmesiyle karakterizedir. Bu klinik, Whipple triadı olarak bilinir.

İnsülinoma pankreas baş, boyun, gövde ve kuyruk kısmında eşit oranda dağılım gösterir (16). Tanı konulduktan sonra tedavisi, basit enükleasyon olup pankreatik kanala yakın ya da 2 cm'den büyük tümörlerde distal pankreatektomi, pankreatikoduodenektomi gerekebilir.

2.4.2. Gastrinoma

Anti-asit tedaviye dirençli atipik yerleşimli multiple ülserle karşılaşıldığında akla gastrinoma gelmelidir. Serum gastrin seviyesi 1000 pg/mL'in üzerindedir. %50 hastada tek bir odak varken; kalan diğer yarıda çok sayıda odak mevcuttur. Çok sayıda gastrinoma odağı, MEN-1 sendromlu kişilerde siktir. Hastaların büyük çoğunluğunda lezyon Passaro üçgeni içerisinde yer alır. Gastrinomaların çoğunluğu duodenumda bulunur. Pankreasta yerleşim gösterenler daha büyük olup, daha fazla lenf nodu metastazı yaparlar. Passaro üçgeni dışına yerleşen ve sıklıkla karaciğer metastazı yapan büyük tümörler, prognozun en kötü olduğu gruptur. Karaciğer metastazı, sağkalımı azaltır. Lenf nodu metastazı, sağkalımı etkilemez.

2.4.3. Vipoma

Ciddi aralıklı sulu diare, buna bağlı dehidratasyon ve hipokalemiyle seyrederek. Sıklıkla pankreas kuyruk kısmına yerleşmiş olup, BT ve EUS ile lokalize edilebilir. Palyatif kitle küçültücü ameliyatlara ve sonrasında somatostatin analogları kullanılabilir.

2.4.4. Glukagonoma

Diyabet ve dermatitin birlikte olduğu durumlarda akılda tutulmalıdır. Tanı 500 pg/dL'nin üzerinde serum glukagon düzeyinin tespitiyle konur. Daha çok pankreas kuyruğu ve gövdesinde yerleşim gösterir. Büyük çoğunluğu malign olduğu için küratif cerrahi yapmak zordur fakat semptomları azaltmak için debulking önerilmektedir.

2.4.5. Somatostatinoma

Karın ağrısı, sarılık ve safra taşları ile karakterize pankreas endokrin tümörlerinin en az görülen tipidir. Bildirilen çoğu vaka malign ve metastatik olmasına karşın, kolesistektomi ve tümörün tamamının çıkarılması önerilmektedir.

2.4.6. Fonksiyon Göstermeyen Adacık Hücre Tümörleri

İnsülinomadan sonra en sık görülen pankreatik endokrin tümördür. Klinik belirti vermediğinden tespit edildiğinde büyük boyutlara ulaşmış ve metastaz yapmıştır.

2.5.Ekzokrin Pankreas Tümörleri

Ekzokrin pankreas tümörleri benign, borderline ve malign olmak üzere 3 grupta WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından sınıflandırılmıştır.

Bening tümörler:

- seröz kistadenom
- müsinöz kistadenom
- intraduktal papiller-müsinöz kistadenom
- matür kistik teratom

Borderline tümörler:

- orta derecede displazili müsinöz kistik tümör
- orta derecede displazili intraduktal papiller müsinöz kistik tümör
- solid psödopapiller tümör

Malign tümörler:

- duktal adenokarsinom
- seröz/müsinöz kistadenokarsinom
- intraduktal müsinöz papiller tümör

Pankreasın duktal adenokarsinomları, tüm malign neoplazmların %90'ından fazlasını oluşturmaktadır. Bununla birlikte duktal adenokanserler, pankreasın ekzokrin tümörlerinin %75'ini oluşturur (17). Tümörün patogeneğinde farklı mekanizmalar suçlanmaktadır. Bunlardan birisi, transdiferansiye asiner hücrelerken; diğeri, adacık hücrelerine komşu rezerv kök hücrelerdir (14).

2.5.1. Epidemiyoloji

Pankreas kanserinin uluslararası insidansı, 4-10/100,000'dir (18). Pankreas kanseri, Avrupa ve Kuzey Amerikada kansere bağlı ölümlerin 5. en sık nedenidir (19). Avrupada yapılan başka bir çalışmada pankreas kanseri, kansere bağlı erkek ölümlerinin 5., kadın ölümlerinin ise 6. en sık nedeni olarak bulunmuştur (20-21). Amerikada yapılan güncel çalışmalarda pankreas kanserinin, kansere bağlı ölümlerin 4. en sık nedeni olduğu söylenmektedir (22). Pankreas kanserinin, önümüzdeki 20 yıl içerisinde kansere bağlı ölümlerin 2. en sık nedeni olabileceği öngörülmektedir (4).

2002 yılında Parkin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada dünya genelindeki tüm kanserlerin %3'ünü, pankreas kanseri oluştururken; pankreas kanseri, kötü prognozu nedeniyle kansere bağlı ölümlerin sebepleri arasında üst sıralarda yer almaktadır (2). Globocan'a göre 2008 yılında 107,810 Asyalıda, pankreas kanseri tanısı konulmuş olup 98,214'ü, bu hastalıktan ölmüştür (23).

Pankreas kanserleri oldukça agresif seyretmekte olup tanı anında tümörlerin %80-90'u rezektable değildir. Mortalite oranı %100'e yaklaşan birkaç kanser tipinden birisidir. 5 yıllık sağkalım, %10'un altındadır (24). Benzer şekilde Çin'de yapılan bir çalışmada 5 yıllık sağ kalım oranı %5 olarak bulunmuştur (25-28). Henüz pankreas kanserleri için etkin bir tarama testi bulunmamaktadır (29).

2.5.2. Risk Faktörleri

Pankreas kanserinin nedenlerini saptamak için çok sayıda çalışma yapılmış olup etyolojide çevresel ve genetik faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülmüştür. Risk faktörleri, değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri olarak ikiye ayrılmıştır.

2.5.2.1. Değiştirilemez Risk Faktörleri

2.5.2.1.1. Yaş

Pankreas kanserlerinin %10'u, 50 yaşından küçük olup; %80'i, 60 yaş ve üzerindedir. 45 yaşın altındaki insanlarda kanser nadir görülmektedir (30). 100,000 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %57'si, 70-74 yaş aralığındayken; %9.8'si, 50-54 yaş aralığında bulunmuştur (18). 75 yaş ve üzerinde pankreas kanseri riski, 55

yaşından küçüklere göre 14 kat daha fazla olup her 10 yıllık yaş artışında risk 2 katına çıkmaktadır (31).

2.5.2.1.2. Cinsiyet

Pankreas kanseriyle ilgili yapılan birçok çalışmada cinsiyetler arasında belirgin bir fark saptanmamıştır (22). Yapılan bazı çalışmalarda pankreas kanseri, çevresel ve mesleki nedenlere bağlı olarak az da olsa erkeklerde daha fazla bulunmuştur (32-34). Asya ve Yeni Zelanda'da yapılan bir çalışmada mortalite oranları incelendiğinde; erkeklerde mortalite oranı daha yüksek bulunmuştur (31).

2.5.2.1.3. Irk

Yapılan bir çalışmada Amerikalı siyahlarda ve Maori popülasyonunda, karşılaştırılan beyazlara göre, pankreas kanseri daha fazla saptanmıştır (18). Bir başka çalışmada pankreas kanseri yine siyahlarda, beyazlara göre daha fazla bulunmuştur. Diğer bir çalışmada Amerikaya göç eden Japonlarda, Japonyada yaşayan Japonlara göre pankreas kanseri oranları daha yüksek olup; aynı çalışmada Japon göçmenlerde pankreas kanseri oranları, Amerikalı beyazlara göre daha yüksek bulunmuştur (34, 35). Dinsel topluluklara göre yapılan bir çalışmada Yahudilerde pankreas kanseri riski diğer dinsel topluluklara göre daha fazla çıkmıştır (24).

Irklara göre farklılığın kesin sonuçları tam olarak bilinmemekte çünkü kanser oluşumuyla ilişkili diğer risk faktörleri (örn: sigara kullanımı ve benzeri durumlar) bu ayrımı zor kılmaktadır.

2.5.2.1.4. Genetik Faktörler

K-ras onkogen mutasyonu, pankreas kanserli hastaların yaklaşık % 90'unda bulunmaktadır. K-ras, pankreas kanserinde en sık mutasyona uğrayan genidir. HER2/neu onkojeni, pankreas kanserli hastalarda fazla miktarda salgılanmaktadır. Pankreas kanserli hastalarda p 16, p 53, DPC4 mutasyona uğradığı bilinen diğer genlerdir (36).

Bilinen birçok mutasyonun pankreas kanserine yol açtığı düşünülmektedir. Bunlardan %10 ve daha azı kalıtsal hastalıklara bağlı oluşmaktadır. En yaygın bilinen kalıtsal bozukluğa bağlı kanser, BRCA-2 mutasyonu ile ilişkilidir. Bu mutasyonun

neden olduğu kanıtlanmış iki kanser meme ve over kanseridir. Bu mutasyonun prostat ve pankreas kanseri riskini de arttırabileceği düşünülmüştür (18).

Yapılan bir çalışmada 4q 32-34 kromozomundaki defekt, ailesel pankreas kanseri etyolojisinde yüksek risk oluşturmakla beraber bu kişilerde erken dönemde pankreatit ve diyabet tablosu ortaya çıkar denmiştir. Bu kromozomal bozukluğa sahip aynı zamanda sigara kullanan kişilerde, erken yaşlarda pankreas kanseri oluşabilir (37).

2.5.2.1.5. Aile Öyküsü

Toplum kaynaklı yapılan pankreas kanseriyle ilgili vaka-kontrol çalışmasında pankreas kanserli hastaların %7,8'sinde aile öyküsü varken, kontrol grubunda bu oran %0,6 olarak bulunmuştur (38). Aile öyküsünün pankreas kanseri riskini arttırabileceği düşünülmektedir.

2.5.2.1.6. Alerji-Atopi Öyküsü

Toplum kaynaklı 13 çalışma incelendiğinde, atopik/alerjik bireylerde pankreas kanseri riskinin %30 daha az olduğu söylenmiştir. Bu durum, T hücrelerinin atopi oluşturan etkilerinin yanı sıra kanser gelişiminde koruyucu rol oynaması ile ilişkilendirilmiştir (39). Bununla birlikte atopi ya da saman nezlesinin pankreas kanseri riskini %20-30 azalttığına yönelik güçlü kanıtlar içeren çalışmalar vardır. Pankreas kanseri ve alerji/atopi arasındaki ilişkiyi inceleyen ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.5.2.1.7. Kan Grupları

ABO kan grupları ve pankreas kanseri riski üzerine yapılan 2 meta-analiz çalışmada, O kan grubu dışında kan grubuna sahip bireylerde, pankreas kanseri riski %30-40 artmış bulunmuştur (40-42). Tüm dünyada yaşayan insanların kan grubu dağılımındaki farklılıklar göz önüne alındığında, kan gruplarıyla pankreas kanseri riski arasında bir ilişki kurmak zordur.

2.5.2.1.8. Geçirilmiş Cerrahi Öyküsü

Yapılan bir çalışmada pankreas kanseri riskini, kolesistektomi öyküsünün %23; gastrektomi öyküsünün ise %50 arttırdığı söylenmiştir (43, 44). Ancak kolesistektomi

ya da gastrektomi öyküsü ile pankreas kanseri arasındaki ilişki, belirgin olmayıp yeterince veri henüz yoktur.

2.5.2.1.9. Diyabet

Diyabet, toplumun %5-10'unda bulunan yaygın bir hastalıktır (18). Diyabet ve pankreas kanseri arasındaki ilişki 1833'ten beri bilinmektedir. Pankreas kanseri prevalansının %20'si diyabetle ilişkilendirilmiştir (45). Everhart ve Wright tarafından 1995 yılında yapılan 20 çalışmayı barındıran bir meta-analizde; diyabetik bireylerde pankreas kanserine yakalanma riski, diyabetik olmayanlara göre 2 kat daha fazla bulunmuştur (2). Yapılan mevcut çalışmalarda DM (diabetes mellitus) ve pankreas kanseri riski arasındaki pozitif ilişki, bilinen diğer pankreas kanseri risk faktörlerinden bağımsızdır (46).

Diyabet, pankreas kanseri için risk faktörü olduğu gibi; pankreas kanserinin ortaya çıkış bulgusu ya da cerrahi sonrası oluşabilecek bir durum da olabilir (47-49). Uzun süredir diyabetik olan hastalarda, pankreas kanseri riski artmıştır (2, 50). Yeni tanı almış diyabetli olgularda da belirgin artmış pankreas kanseri riski mevcuttur (51, 52). 11 vaka-kontrol ve 9 kohort çalışma kullanılarak yapılan meta-analizde, diyabeti olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında, pankreas kanseri riski diyabetlilerde 2,1 kat daha fazla bulunmuştur. Bu çalışmada pankreas kanseri tanısından en az 1 yıl önce diyabet tanısı alan hastalar çıkartılarak uzun dönem diyabetin pankreas kanseri üzerine yaptığı risk artışı vurgulanmıştır(50). 1428 pankreas kanserli ve 1528 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada, pankreas kanserli kişilerde diyabet oranı %27,6 iken kontrol grubundaki kişilerde diyabet oranı %9,9'dur. Pankreas kanseri olan ve aynı zamanda diyabetik olan hastaların %76,2'si yeni tanı almış diyabet olup bu oran kontrol grubundan belirgin yüksek hesaplanmıştır (53). Birbaşka çalışmada yeni tanı diyabet ve uzun tanı diyabet diye sınıflama yapıldığında yeni tanı diyabette, pankreas kanseri 4,43 kat daha fazla çıkmıştır (50, 54). 25 çalışma kullanılarak meta-analiz yapılmış olup 1-4 yıl, 5-9 yıl, ≥ 10 yıl diyabetik olan hastalar incelenmiştir. 5 yıldan daha az diyabetik olan hastalarda pankreas kanseri riski 5-9 yıl ve ≥ 10 yıl diyabetik olan hastalara göre %50 daha fazla bulunmuştur (2). Son yıllarda yapılan güncel bir çalışmada 9200 pankreas kanserli hastada >5 yıl diyabetik olanlarda, orta düzeyde pankreas kanseri risk artışı varken; ≤ 5 yıl diyabetik olanlarda, pankreas kanseri risk artışı daha yüksek saptanmıştır.

2.5.2.1.10. Kronik Pankreatit

Kronik pankreatitin farklı sebepleri vardır. Batı toplumlarında en sık neden, yoğun alkol kullanımudur. Alkole bağlı gelişen kronik pankreatitli hastalarda, yaklaşık 20 yıllık bir periyotta günde 6-7 kez alkol kullanım öyküsü mevcuttur (55). Otozomal dominant geçiş gösteren herediter pankreatit, kronik pankreatitin bir diğer nedenidir. Tüm pankreatit vakalarının %3-6'sı herediter pankreatite bağlıdır. Özellikle herediter pankreatite bağlı gelişen kronik pankreatitin, pankreas kanseri etyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (24). Bu hastalarda, pankreas kanseri riski %40 daha fazladır (56, 57).

Pankreas kanseri ve kronik pankreatit arasındaki ilişki, belirgin olmasına rağmen hangi moleküler yolağın kansere yol açtığı tam olarak bilinmemektedir. Kronik pankreatitte, hücre yarılanmasının artması ve defektif DNA tamiri, kansere neden olabilir. K-ras mutasyonu pankreas kanserli çoğu hastada bulunmakla birlikte kronik pankreatitli bir çok hastada da saptanmıştır. P16 ekspresyonunun kaybı, pankreas kanserinin prekürsör nedenlerinden biri olup kronik pankreatitli hastalarda da saptanmıştır (18).

2.5.2.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

2.5.2.2.1. Sigara

Sigara kullanımı, pankreas kanseriyle ilişkili bilinen en önemli risk faktörüdür (58-61). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın (IARC) 1990 yılında yaptığı araştırmaya göre pankreas kanserlilerin %20-40'ı sigara içmektedir (19). Diğer bir çalışmada, pankreas kanserli olguların %25'inde etken sigaradır. Sigaranın bırakılması ile riskin azalacağı vurgulanmıştır (18). Başka bir çalışmada halen sigara içmekte olanlarda, hiç sigara içmeyenlere göre pankreas kanseri riski 2 kat fazla bulunmuştur. Bu riskin kullanılan sigaranın miktarı ve içilen süreyle birlikte doğru orantılı olarak artacağı vurgulanmıştır (30). Sigara içip bırakanlarda 10-15 yıl geçtikten sonra pankreas kanserine yakalanma riski, hiç içmeyenler ile aynı bulunmuştur (62). Yapılan farklı bir çalışmada, sigara içen hastalarda pankreas kanserinin ortalama başlangıç yaşı 68 iken; sigara içmeyen hastalarda pankreas kanserinin ortalama başlangıç yaşı 69 olarak

hesaplanmıştır. Bu çalışmada sigara kullanmaya devam edenler ile hiç sigara kullanmayanlar karşılaştırılmış; ≥ 30 paket yılı sigara kullananlarda pankreas kanserine yakalanma riskinin 1,75 kat arttığı saptanmıştır. 40 paket yılından daha fazla sigara kullananlarda pankreas kanserine yakalanma riski 1,78 kat artmıştır. 50 paket yılından daha fazla sigara kullananlarda pankreas kanseri riskinin 2,13 kat arttığı saptanmıştır (22). Tütün ürünleri çiğnemeye bağlı olarak pankreas kanserinde düşük düzeyde risk artışı saptanırken; pasif sigara içiciliği ile pankreas kanseri riski arasında belirgin olmayan zayıf bir ilişki söz konusudur (63). Vücut, sigaranın zararlı etkilerini azaltmak için bazı defans mekanizmaları oluşturur. Bunu sitokrom sistemi ile (CYP1A2) yapar. Pankreas kanseri üzerine yapılan bazı çalışmalarda bu sistemlerde mutasyonlar saptanmış olup sonuçlar belirgin değildir.

2.5.2.2.2. Obezite

Obezite glukoz intoleransı, insülin rezistansı, hiperinsülinemi ve Tip 2 diyabet ile ilişkilidir. Obezite ve bu dört maddenin her biri, ayrı ayrı pankreas için risk faktörüdür (64, 65). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC), literatür çalışmalarına dayandırarak, şişmanlığın pankreas kanserine neden olabileceği yönünde bilgiler vermektedir. Bu kanı, Batı toplumlarıyla birlikte birkaç Asya toplumunda yapılan çalışmaların özetlenmiş bulgularına dayandırılmaktadır (66). 2003 yılında Michaud ve arkadaşlarının, ABD’de yapılan birkaç büyük kohort çalışmaya dayandırarak yayınladığı verilerde, VKİ’nin ≥ 30 olması pankreas kanseri için risk faktörü olabilir ancak çalışmalar yeteri kadar sonuç verici değildir (19). Bir başka çalışmada VKİ’nin 5 kg/m² artışında erkeklerde %6, kadınlarda %12 pankreas kanseri riski artmıştır (64).

2.5.2.2.3. Alkol Kullanımı

Literatür bilgileri ışığında, düşük ve orta düzeyde alkol kullanımı ile pankreas kanseri arasında ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte yüksek oranda alkol kullanımının, pankreas kanseri riskini arttırabileceği düşünülmektedir. Yoğun alkol kullanımı, kronik pankreatit ve Tip 2 diyabetle ilişkilidir (67-69). Bu iki hastalık ise pankreas kanseri riskinde artış ile bağlantılıdır (70-73). Bu bilgiler ışığında ağır alkolik içecek tüketimi, artmış pankreatik kanser riskiyle dolaylı olarak ilişkilidir denmiştir.

Yoğun alkol kullanımı, direkt olarak pankreas üzerinde kanserojen etki oluşturabilir. Etanolün ana metaboliti asetaldehit, pankreatik hasarı indükleyebilir (74).

Pankreatik Kanser Kohort Konsorsiyumu kaynaklı 1530 pankreas kanserli hasta ve 1530 sağlıklı birey, vaka-kontrol çalışmasıyla değerlendirilmiştir. Günde >0 , <5 gram alkol alanlar ile ≥ 60 gram alkol alanlar kıyaslandığında, belirgin bir istatistiksel fark saptanmamıştır. 45 gram/günden fazla alkol kullanan erkekler ile hiç kullanmayan erkekler karşılaştırıldığında, alkol kullananlarda risk 2,23 kat artmıştır. Bu çalışmada kadınlarda aynı analiz yapılamamıştır. Çünkü verilerde kadınlarda günde 45 gramdan fazla alkol alan grup oluşturulamamıştır (75).

Bir çalışmada, hiç alkol kullanmayan ya da ara sıra alkol kullananlar ile günde ≥ 9 kez alkol kullananlar kıyaslandığında; ≥ 9 kez alkol kullananlarda, pankreas kanseri riski %60 daha fazla bulunmuştur. Bu çalışma, ağır alkolik içecek tüketenlerde pankreas kanseri riskinin arttığını gösteren sayısal veriler sağlamaktadır (76).

2.5.2.2.4. Diyet Faktörleri

Pankreas kanseri riskini azaltmak için yüksek oranda meyve ve sebze ihtiva eden diyet önerilmiştir. Çok merkezli yapılan bir çalışmada karbonhidrat, hayvansal yağlar ve kolesterol içerikli diyetle pankreas kanseri arasında pozitif ilişki bulunmuşken; lifli ve vitamin C ağırlıklı diyetle pankreas kanseri arasında negatif ilişki bulunmuştur (77, 78). Yapılan diğer çalışmalarda kalori yoğunluklu diyet ya da obezitenin, pankreas kanseri için risk faktörü olabileceği; artmış kalori tüketiminin, pankreas kanseri riskini azaltabileceği söylenmiştir (79). Farklı sonuçlar içeren çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde, 125000 kişi üzerinde yapılan değerlendirmede, yoğun sebze ve meyve ihtiva eden dikkatli beslenme diyetiyle; yüksek oranda et ve yağ içeren Batı diyeti karşılaştırılmış olup gruplar arasında pankreas kanseri riski açısından belirgin bir farklılık saptanmamıştır.

2.5.2.2.5. Sosyoekonomik özellikler

Kentsel popülasyonda, pankreas kanserinin daha fazla görüldüğüne dair kanıtlar mevcuttur (34, 80). Pankreas kanserinin düşük sosyoekonomik düzeyi olan toplumlarda daha yaygın görüldüğü söylenmiştir (81). Yapılan başka bir çalışmada cinsiyet ve ırka

bakılmaksızın bekarlarda pankreas kanseri, evli bireylere göre daha sık görülmüştür (82).

2.5.2.2.6. Enfeksiyonlar

Dünya çapında yaygın görülen tümörlerden üçünün etyolojisinde enfeksiyonlar vardır. Bunlar karaciğer tümörleri, servikal kanser ve mide kanserleridir. Bu bilgilerden yola çıkılarak pankreas kanseri etyolojisinde herhangi bir enfeksiyöz ajan rol oynayabilir mi diye araştırmalar yapılmıştır. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı, helicobakter piloriyi kanıtlanmış karsinojen olarak sınıflamaktadır. Bu ajanın, midenin asidik ortamında yaşayıp gastrit ve mide kanserine yol açtığı bilinmektedir. Helicobakter pilorinin pankreas kanserine yol açabileceği konusunda herhangi bir kanıt var mıdır sorusuna cevap aranmıştır. Günümüzde, yapılmış 4 çalışmada pankreas kanseri ile helicobakter pilori arasında olası bir ilişki mevcut ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır denilmiştir (83).

Hepatit B-C, HIV, Kabakulak gibi enfeksiyonlara bağlı akut pankreatit geliştiği bilinmekte olup bunlardan hiçbiri pankreas kanseri ile direkt olarak ilişkilendirilememiştir. Kabakulak, kronik kalsifik pankreatit yapabilir. Kronik kalsifik pankreatit, pankreas kanseri için bilinen risk faktörüdür ancak kabakulak ve pankreas kanseri arasında ilişki varmıdır bilinmemektedir.

2.5.2.2.7. D Vitamini

280-320 nm Ultraviole B güneş ışınları sayesinde deride 7-dehidroksikolesterol, kolekalsiferole (Vitamin D3) dönüştürülür. Ayrıca kolekalsiferol (Vitamin D3) diyetten alınır. Diyetle alınan D vitamini daha çok hayvansal gıdalarda (yumurta, karaciğer, yağlı tuzlu su balıkları) bulunur. Kolekalsiferol (Vitamin D3) karaciğerde sitokrom p-450 enzimi (CYP2R1) ile 25-hidroksivitamin D3'e çevrilir. 25-hidroksivitamin D3, böbrekte sitokrom enzim sistemi (CYP27B1) ile aktif form 1,25 Hidroksivitamin D3'e (kalsiferol) çevrilir (84). Serumdaki Vitamin D düzeyinin en temel göstergesi 25-hidroksivitamin D3'tür. Bu düzeyi, diyetle alınan D vitamini ve maruz kalınan güneş ışınları belirler. Ulusal Tıp Akademisi, 25 (OH) D3'ün ≤ 20 ng/ml olmasını eksiklik kabul ederken; Endokrin Cemiyeti, 25 (OH) D3'ün ≤ 30 ng/ml altında olmasını eksiklik kabul etmektedir (85-87). D vitamini düzeyinin 30 ng/ml üzeri olması normal kabul

edilir. D vitamini değerinin 20, \leq 30 ng/ml arası olması D vitamini yetersizliği; <20 ng/ml altında olması D vitamini eksikliği olarak tanımlanır.

D vitamini, etkisini nükleousta bulunan Vitamin D reseptörlerine bağlanarak gösterir. D vitamini, VDR'ye (Vitamin D reseptör) bağlandıktan sonra VDR, nükleousta Retinoid X Reseptör ile etkileşir. Heterodimer oluşturur. Bu heterodimer, D vitamini ile regüle edilen genlerin promoter kısmına bağlanır. Transkripsiyon ve protein sentezi başlar. Bu protein sentezi sayesinde kalsiyum ve fosforun intestinal emilimi, kemiğe kalsiyum geçişi sağlanarak kalsiyum metabolizması düzenlenmeye çalışılır (88-90). D vitamini ve analogları hücre büyümesi, apoptoz, diferensiasyon ve anjiogenez üzerine etkilidir (91).

280-320 nm arası ultraviyole B ışınları, ciltten D vitamini prekürsörlerinin sentezini indükler. Birçok popülasyonda güneş ışınları D vitamini düzeyine katkı sağlayan ana unsurdur (92-95). Pankreas kanseri riski, ekvatordan uzak enlemlere doğru gidildiğinde düşük ultraviyole ışınlarla bağlı olarak artmakta denmiştir (96). Bazı ekolojik çalışmalarda güneş ışığına maruziyet, pankreas kanserli hastalarda daha düşük ölüm oranlarıyla ilişkilendirilmiştir. Skaaby ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada FLG (filaggrin) geninde mutasyon nedeniyle oluşan fonksiyon kaybına bağlı olarak cilt-bariyer bütünlüğünde bozulma saptanmıştır. Güneş ışınlarının absorpsiyonu artmış olup serum vitamin D3 düzeyi %10 daha fazla bulunmuştur. Bu gen mutasyonuna sahip bireyler, düşük kanser riskiyle ilişkilendirilmiştir (97).

Kanadada yapılan bir çalışmada CYP2R1 genindeki tek nükleotid polimorfizminin pankreas kanseri riskiyle negatif ilişkili olduğu bulunurken; CYP24A1 genindeki polimorfizmin pankreas kanseri riskiyle pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur (98). Benzer bir çalışma Li ve arkadaşları tarafından yapılmış olup fbb ve Fbb adlı 2 vitamin D reseptör gen fenotipinin, pankreas kanseri riskini arttırdığı ortaya konulmuştur (99). Düşük D vitamini gen ekspresyonu, büyük tümörlerde tespit edilmiş olup bu tümörlerde düşük diferansiasyon saptanmıştır.

Hayvan ve hücre kültürü çalışmaları D vitaminin pankreas üzerinde etkisi olduğunu göstermektedir. 25 (OH) D3 vitamini, 25-Hidroksivitamin D3-1 α -hidroksilaz enzimi ile 1,25 dihidroksivitamin D3'e çevrilir. Bu enzim normal ve adenokarsinomatöz

pankreatik duktus hücrelerinden salgılanır (100-102). 25 (OH) D3 vitamini, pankreatik kanser hücre büyümesini engeller. 1,25 dihidroksivitamin D3 ve analogları diferensiasyonu uyarır, apoptozu indükler ve pankreatik kanser hücre proliferasyonunu engeller. İn vivo çalışmalarda pankreatik tümör büyümesini durdurur (103-107).

Deneysel ve toplumsal kaynaklı çalışmalar diyetle, vitamin takviyesiyle ya da alınan güneş ışınlarına bağlı olarak serum 25 (OH) D3'ün optimal düzeyinin sağlanması durumunda, pankreas kanseri riskinin azalabileceğini öngörmektedir. Bununla birlikte klinik çalışmalar yetersiz olup bazı çelişkili veriler mevcuttur. Bunlardan birisinde artan serum 25 (OH) D3 düzeyi ile pankreas kanseri riskinde artış olabileceği öne sürülmüştür. Ancak araştırmanın sonunda bu durumun çalışılan populasyonun hasta ve kontrol grubu analizlerindeki farklılıktan ya da D vitamini serum düzeyini ölçmek için kullanılan metod farklılığından olabileceği düşünülmüştür (108).

Kalsitriol analogları, kanser hücre proliferasyonunu ve büyümesini inhibe eder. Apoptozu indükler. Pankreatik kanser hücrelerinin migrasyonunu ve invazyonunu baskılar (109). Sözü geçen bulgular D vitamininin pankreas kanseri gelişiminde rol oynayabileceği konusunda güçlü kanıtlar sunup, kalsitriol analoglarının terapötik değerinin olabileceğini gösterebilir. Deneysel kanıtlar, kalsitriol analoglarının çok sayıda potansiyel mekanizma ile antikanser etki gösterdiğini vurgulamaktadır. Bunu, siklin bağımlı kinaz p 21 ve p 27 üzerinden yaptıkları düşünülmektedir. Bununla birlikte kalsitriol analoglarının pankreas kanserinde kullanımı için net veriler olmayıp ileri klinik çalışmalar gerekmektedir.

Pankreas kanserinin yanı sıra kolorektal kanserler, meme kanseri, prostat kanseri üzerine D vitamininin antikanser terapötik ajan etkisi olduğu söylenmektedir (110). D vitamini serum düzeyinin, pankreas kanseri riskiyle ya da sağkalımla olan ilişkisi ortaya konulmalıdır. D vitamini takviyesinin bu riski ya da sağkalımı değiştirip değiştirmediği bilinmelidir. Bu yüzden ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.5.2.2.8. Folik Asit

Folat, suda eriyen bir vitamin olup turuncgiller, yeşil yapraklı sebzeler, turp, bakla, tahıl ve karaciğerde bulunmaktadır. İki mekanizma ile folatın kanser gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. İlk mekanizmada, folat eksikliğine bağlı olarak

urasilin DNA içerisinde yanlış yerleşimi olmaktadır. Buna bağlı olarak kromozomal kırıklar ve mutasyonlar ortaya çıkmaktadır. İkinci mekanizmada ise folat eksikliği sonucunda DNA metilasyonu bozulmakta, proto-onkogen ve tümör supresör genlerin ekspresyonu değişmektedir (111-113).

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı, folat içeren gıdaların pankreas kanserine karşı koruyucu olabileceğini önermiştir (114). Yüksek folat kullanımı ile pankreas kanseri riskinin azalacağı görüşü ortaya atılmıştır. 319716 erkek ve 542948 bayanın yer aldığı, 14 prospektif kohort çalışmayı içeren bir değerlendirmede, folat kullanımı ve pankreas kanseri ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmanın üzerinden geçen 7-20 yıllık süreçte 2195 pankreas kanseri tespit edilmiştir. Diyetle en yüksek folat alımı olan %15'lik çeyrekle, en düşük folat alımı olan %15'lik çeyrek kıyaslandığında; folat alımı ve pankreas kanseri riski arasında ilişki saptanmamıştır. Başka bir meta-analiz çalışmada, diyetle alınan 100 µg/gün folatın, pankreas kanseri riskinde %7 azalma yapabileceği söylenmiştir. Mevcut literatürde, diyetdeki folat miktarı ve serum folat düzeyi ile pankreas kanseri riski arasında tutarsız bulgular gözlemlenmiştir (25).

2.5.3. Klinik Özellikler

Pankreasın retroperitoneal bir organ olmasından dolayı kanser varlığında erken bulgular belirsizdir. Tipik bulgular oluşmadan önce uzun süre hastalık sessiz kalıp ilerlemeye devam eder. Pankreas kanserinde asıl sorun, hastalığın erken dönemde tespit edilememesidir. Tanı konulduğunda çoğu zaman hastalık ileri evrededir.

Pankreas adenokanserleri, yerleşim yerlerine göre farklı bulgular gösterebilir. Pankreas adenokanserlerinin yaklaşık %70'i pankreas başı ve unsinat proste yerleşim gösterirken, %15'i gövdede, %10'u kuyrukta yerleşim göstermektedir. Pankreas baş kesminde yerleşen tümörlerde, biliyer obstrüksiyon ve sarılığa bağlı olarak erken dönemde tanı koymak mümkündür. Gövde ve kuyruk tümörlerinde genelde açıklanamayan kilo kaybı ve karın ağrısı mevcuttur. Çoğu hastada başlangıçta epigastriumda belli belirsiz bir ağrı mevcuttur. Zamanla hastalık ilerledikçe ağrı sırta, üst torakal ve lomber bölgeye doğru yayılır. İlerleyen hastalıkla birlikte kişilerin büyük çoğunluğu ağrı, sarılık, kilo kaybı şikayetleriyle doktora başvururlar. Tümörün

duodenuma basısına bağlı olarak mevcut klinik bulgulara ilave bulantı, kusma görülebilir.

İleri yaşı kişilerde, yeni tanı almış diyabet ve beraberinde dispeptik yakınmalar varlığında, pankreas kanseri açısından uyanık olunmalıdır. Yine aynı şekilde uzun yıllardır diyabetik olan, son zamanlarda tedavide insülin ihtiyacında belirgin artış olan ve kan şekeri regülasyonunda zorluk çekilen bireylerde, aklımızın bir köşesinde mutlaka malignite olmalıdır.

2.5.4. Laboratuvar Testleri ve Tümör Belirteçleri

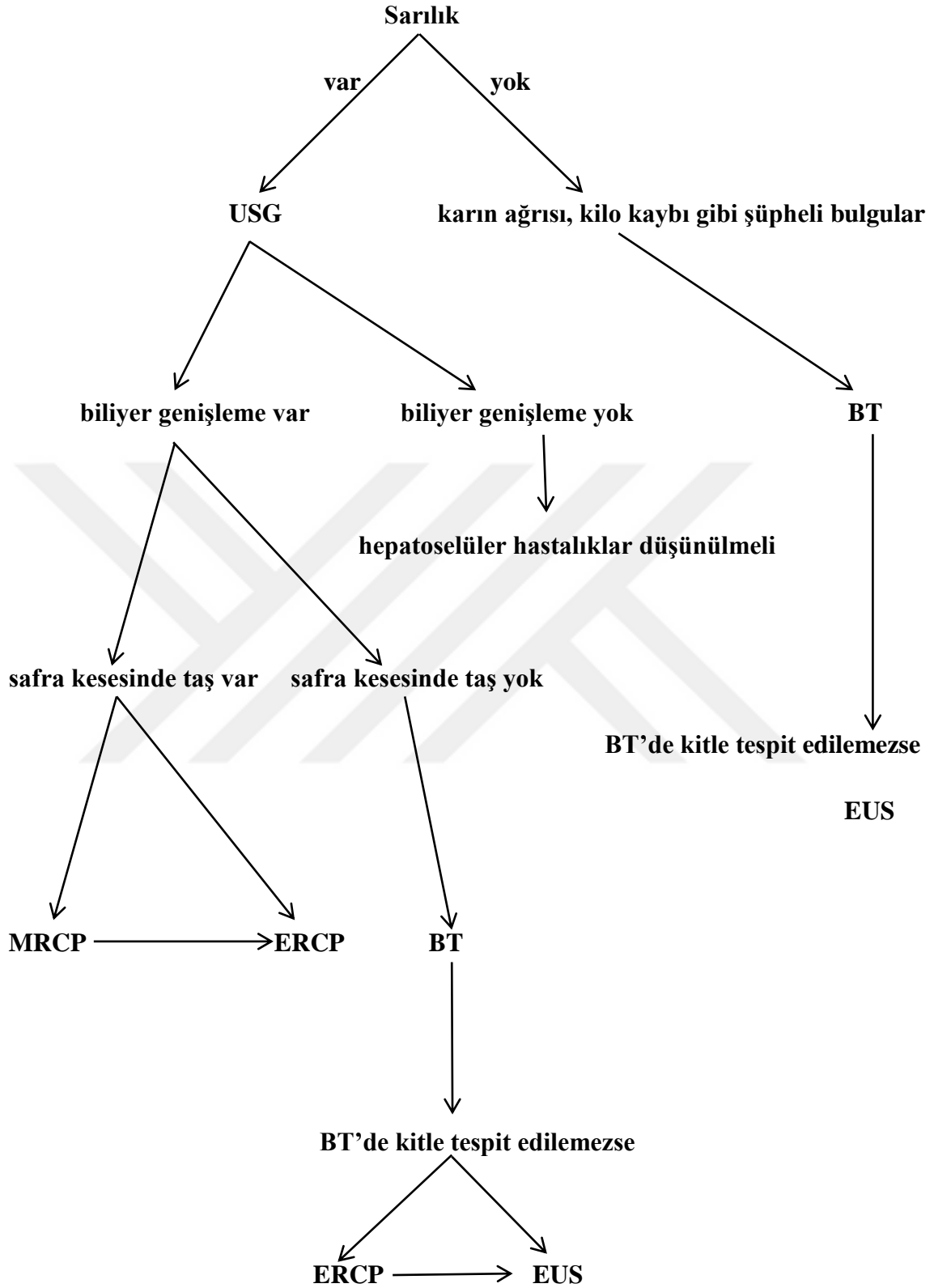
Pankreas başındaki kitleye bağlı biliyer obstrüksiyon gelişen hastalarda, direkt billuribin ve alkalen fosfataz yüksekliği görülebilir. Ayrıca uzun süreli tıkanma sarılığı olan hastalarda, K vitamininin emiliminde azalmaya bağlı olarak, protrombin zamanı uzun bulunabilir. Her hastada rutin biyokimyasal analizler yapılmalıdır.

Pankreas kanserinde kullanılabilen 2 tümör belirteci vardır. Bunlar CEA ve CA19-9'dur. CEA, sindirim sisteminin nonspesifik tümör belirteci olup pankreas kanserinde, kolorektal kanserlere göre daha az yükselir. Spesifitesi düşüktür. CA19-9 pankreas kanserinde altın standart tümör markeridir. CA19-9, pankreas kanserli hastaların yaklaşık % 80'inde yüksektir fakat bu belirteç pankreas kanserlerine özgü değildir. Bu belirteç aynı zamanda safra yolu tümörlerinde, kronik pankreatit, hepatopankreatikobiliyer sistem benign patolojilerinde de yükselebilir.

2.5.5. Tanı ve Evreleme

Pankreas kanserli hastalar daha çok ağrı, sarılık, kilo kaybı şikayetleriyle hastanelere başvururlardır. Sarılıkla gelen hastaya ilk yapılacak tetkik, abdominal ultrasonografidir. Yapılan ultrasonografide safra yollarında dilatasyon saptanmazsa hepatoselüler hastalıklar araştırılmalıdır. Yapılan US'de safra yollarındaki dilatasyona safra kesesinde taş eşlik ediyorsa, noninvaziv tanısall amaçlı MRCP (manyetik rezonans kolanjiyopankreatikografi) yapıp koledokolitiazis tanısı kesinleştirildikten sonra ya da direkt olarak koledokolitiazis ön tanısıyla ERCP (endoskopik retrograd kolanjiyopankreatikografi) yapılmalıdır. Yapılan US'de safra yollarındaki dilatasyona safra kesesinde taş eşlik etmiyorsa, pankreas kanserinden şüphelenmek gerekir. Hastaya

dinamik ince kesitli bilgisayarlı tomografi çekilmelidir. Sarılık olmadığı halde mevcut klinik durum göz önünde bulundurulduğunda (örn: kilo kaybı ile beraber şiddetli karın ağrısı) hastada pankreas kanserinden şüpheleniliyorsa ilk radyolojik tetkik tomografi olmalıdır. Pankreas kanserinde tanı ve evreleme için en değerli görüntüleme metodu BT'dir. MR'da kullanılabilir. MR ile BT karşılaştırıldığında birbirlerine üstünlükleri olmayıp rutinde BT daha çok kullanılmaktadır (115). Klinik olarak pankreas kanseri düşünülen ancak BT'de ya da MR'da kitle tespit edilemeyen hastalarda, endoskopik ultrasonografi kullanılabilir. EUS ile küçük pankreatik kitleler daha iyi ortaya konabilir. SMV/portal ven invazyonu değerlendirilebilir. EUS'un bir diğer avantajı ise doku tanısı amaçlı ince iğne aspirasyonuna olanak sağlamasıdır. Yalnız, İİAB sonucu tedavi planını değiştirmeyecekse olası komplikasyonlar düşünülerek biyopsiden kaçınılmalıdır (116). Klinik olarak pankreas kanseri düşünülen ancak BT'de ya da MR'da kitle tespit edilmeyen hastalarda özellikle sarılık varlığında kullanılabilecek bir diğer metod ERCP'dir. ERCP'de çift kanal belirtisinin saptanması, büyük oranda pankreas kanserini düşündürür. PET kullanımı günümüzde giderek yaygınlaşmakta olup pankreas kanserinin, kronik pankreatitten ayırımında yardımcı olabilir. Sarılıklı hastaya yaklaşım algoritması Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Sarılıklı hastaya yaklaşım algoritması

BT’de pankreasta kitle tespit edildiğinde; yerleşim yeri, etraf dokularla ilişkisi, vasküler invazyon olup olmadığı, bölgesel ve uzak lenf nodları tutulumu, peritoneal tutulum, asit, karaciğer metastazları, transvers mezokolon tutulumu ve diğer uzak organ metastazları değerlendirilmelidir.

Mezokolona invazyon, hepatic arter tutulumu, süperior mezenterik arter tutulumu, peritoneal yayılım, karaciğer ve diğer uzak organ metastazları inoperabilite kriterleridir. Portal ven ve süperior mezenterik ven invazyonu, günümüzde inoperabilite kriteri değildir. Cerrahi sırasında **pankreas başı ile birlikte duodenum, ampulla, safra kanalı ve mide distal kesmi** birlikte çıkarılacağından bu alanlara yayılım rezektabilite için kontrendikasyon oluşturmaz. Hepatik arter, çölyak trunkus, süperior mezenterik arter çevresi lenf nodları tutulumu kötü prognostik faktördür. Tümör çıkarılırken lenf nodu diseksiyonu yapılarak bu alanlar temizlenebileceğinden cerrahi kararından vazgeçmemek gerekir fakat büyük arterlerin kök kısmındaki metastatik nodüller rezeksiyon için kontrendikasyon oluşturmaktadırlar.

BT ile rezektable pankreas kanseri tanısı konan hastaların %15-20’sinde ameliyat sırasında, bu tümörün aslında rezektable olmadığı anlaşılmaktadır. BT, preoperatif tetkik aşamasında küçük karaciğer metastazlarını ve arter invazyonlarını göstermeyebilir. Bu yüzden gereksiz laparotomilerin önüne geçmek için laparotomi öncesi evreleme laparoskopisi fikri ortaya atılmıştır. İntraoperatif laparoskopik ultrasonografi kullanım şansının doğmasıyla da gereksiz laparotomilerin büyük oranda önüne geçileceği düşünülmüştür (6). Laparoskopi ve beraberindeki ultrasonografinin kullanımıyla karaciğer yüzeyi, periton, transvers mezokolon, portal ven, süperior mezenterik arter, karın içerisindeki metastazı düşündüren asit varlığı daha net değerlendirilir. Gelişen teknolojiyle birlikte tomografi cihazları her geçen gün daha hassas hale gelmektedir. Laparoskopik ultrasonografi bulguları, değerlendiren kişinin tecrübesine göre farklılık göstermektedir. Yapılan evreleme amaçlı laparoskopi sonrası çoğu zaman laparotomiye gidilmektedir. Bu nedenlerden dolayı pankreas kanserlerinde evrelendirme amaçlı yapılan tanısal laparoskopinin rolü tartışmalıdır. 2cm’den büyük pankreas tümörlerinde, gövde ve kuyruk tümörlerinde, tomografide asit veya metastaz şüphesi olan hastalarda, aşırı kilo kaybı ve belirgin yükselmiş CA19-9 gibi ilerlemiş hastalık bulguları olan hastalarda tanısal laparoskopi seçici olarak kullanılabilir.

Tablo 1. Pankreas Kanseri Evrelemesi

Primer Tümör (T)			
Tx	Primer tümör değerlendirilememiş		
T0	Primer tümör kanıtı yok		
Tis	Karsinoma in situ		
T1	Pankreasa sınırlı, ≤ 2 cm		
T2	Pankreasa sınırlı, > 2 cm		
T3	Tümör, pankreasın dışına taşmış ancak çölyak aks ya da süperior mezenterik arter tutulumu yok		
T4	Tümör, çölyak aks ya da süperior mezenterik artere invazyon göstermekte (unrezekeable primer tümör)		
Bölgesel Lenf Nodları (N)			
Nx	Lenf nodu metastazı değerlendirilememiş		
N0	Lenf nodu metastazı yok		
N1	Lenf nodu metastazı var		
Uzak Metastaz (M)			
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz var		
Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	0	0
Evre 1A	T1	0	0
Evre 1B	T2	0	0
Evre 2A	T3	0	0
Evre 2B	T1	1	0
	T2	1	0
	T3	1	0
Evre 3	T4	Herhangi bir N	0
Evre 4	T4	Herhangi bir N	1

2.5.6. Tedavi

Pankreas kanseri tedavisinde temel yaklaşım cerrahidir. Hastaların sadece %10-%20'si cerrahi şansına sahiptir. Pankreas kanseri tanısı konulduğunda, hastalık büyük oranda ileri evrede olup bu hastalara palyatif tedavi gereklidir. En sık palyasyon gerektiren durumlar ağrı, sarılık ve duodenal obstrüksiyon olarak karşımıza çıkmaktadır.

Ağrı tedavisinde günümüzde sıklıkla narkotik analjezikler kullanılmaktadır. Bu hastalarda zamanla ağrının şiddeti artacağından kademeli olarak doz artırılmalıdır. Opiyalara bağlı gelişecek konstipasyon düşünülerek hastalara uygun laksatif tedavi verilmelidir. Pankreas kanserli hastalarda retroperitoneal sinir pleksuslarının tutulumuna bağlı olarak çok şiddetli ağrı gelişebilir. Bu durumda çölyak pleksus blokajı uygulanabilir.

Sarılık, pankreas kanserinde kişiyi tanıya götüren sürecin başlangıç bulgusu olabildiği gibi; ilerleyen klinikle birlikte biliyer obstrüksiyona bağlı olarak da karşımıza çıkabilir. Rezektabel pankreas tümörüne sahip cerrahi planlanan sarılıklı hastalarda, preoperatif dönemde endoskopik stent uygulanarak biliyer drenaj sağlanmaktadır. Endoskopik stentin uygulanamadığı durumlarda, perkütan drenaj kullanılmaktadır. Rezektabel pankreas tümörü olmayan hastalarda geçmişte palyasyon amaçlı direkt biliyer diversiyon; duodenal obstrüksiyon bulguları da mevcutsa eş zamanlı olarak gastrojejunostomi yapılmaktaydı. Yapılan son çalışmalarda cerrahi olarak yapılan diversiyonun, endoskopik stent uygulaması ya da ptk'ya (perkütan transhepatik kolanjiografi) üstün olmadığı görüldü (117). Plastik stent, 3 ay; metalik stentler ise yaklaşık 5 ay açık kalmaktadır. Metalik stentin tıkanıdığı durumlarda içerisinde drenaj amaçlı tekrar plastik stent gönderilebilmektedir. Beklenen yaşam süresi kısa olan hastalar dışında, metalik stent uygulanmalıdır. PTK uygulanan hastalarda ise eksternal drenaj kataterin hoş olmayan etkisi ve enfeksiyon riski nedeniyle, internal drenaja dönüş tercih edilmelidir. Beklenen yaşam süresi fazla olan genç hastalarda, tümörün lokal yayılımından dolayı unrezektabel kabul edildiği ve uzak metastazın olmadığı durumlarda, cerrahi biliyer diversiyon tercih edilebilir. Biliyer diversiyon amaçlı koledokojejunostomi, koledokoduodenostomi ve kolesistojejunostomi yapılabilir. Koledokoduodenostomi, ilerleyen dönemde tümör büyümesine bağlı olarak

tıkanabileceğinden çok tercih edilmemelidir. Kolesistojejunostominin yapılabilmesi için sistik kanal, tümörün üzerinden ana safra kanalına açılmalıdır. Koledokojejunostomi en fazla tercih edilen yaklaşımdır.

Duodenal obstrüksiyon, pankreas kanserinin geç dönemde ortaya çıkan bulgusudur. Hastaların yaklaşık %20'sinde görülür (118). Duodenumda tümöre bağlı tıkanıklık için stent uygulaması vardır fakat komplikasyon oranı ve mortalitesi yüksek olup tercih edilmemektedir. Duodenal obstrüksiyonu olan hastalarda cerrahi gastroenterostomi yapılmalıdır.

Pankreas kanserli hastalarda, by-pass konusunda çok farklı görüşler mevcuttur. **Eskiden laparotomi esnasında unrezektable tümörü olan hastalarda**, en azından biliyer by-pass yapılmaktaydı. Günümüzde ameliyat öncesi çoğu hastada, tıkanma sarılığının giderilmesi amaçlı girişim yapıldığından, ameliyat esnasında biliyer obstrüksiyon net değildir. Preoperatif endoskopik stent konulmuş ve stenti çalışan hastalarda, cerrahi biliyer diversiyonun olası komplikasyonları düşünülerek tercih edilmemektedir. **Endoskopik stent şansı olmayan, mevcut stenti efektif çalışmayan ya da daha fazla yaşam süresi beklenen genç hastalarda**, cerrahi biliyer by-pass düşünülebilir. **Evreleme amaçlı yapılan laparoskopide unrezektable pankreas tümörü saptanan hastalarda** cerrahi palyasyonun endoskopik palyasyona üstünlüğü olmadığı için biliyer drenaj amaçlı endoskopik stent uygulanması daha mantıklıdır. Ayrıca bu hastalarda cerrahi diversiyon amaçlı laparotomi yapılması morbidite ve mortaliteyi arttırıp hastanın daha geç adjuvan tedaviye başlaması ile sonuçlanabilir. Bu yüzden endoskopik stent öncelikle tercih edilmelidir. **Laparotomi sırasında unrezektable pankreas kanseri saptanan, cerrahi by-pass yapılmadan minimal invaziv girişimlerle biliyer drenaj sağlanabilecek olan, duodenal obstrüksiyon bulguları olmayan hastalarda** profilaktik gastroenterostomi tercih edilmemektedir. Bununla birlikte **cerrahi biliyer drenaj yapılacak hastalarda olası duodenum obstrüksiyonu düşünülerek yapılacak olan ek ameliyat**, morbiditeyi çok fazla arttırmayacağından aynı seansta gastroenterostomi yapılabilir. Tam tersi, **duodenumdaki obstrüksiyon nedeniyle gastroenterostomi yapılacak hastalarda endoskopik stent şansı azalacağından**, cerrahi biliyer by-pass yapılabilir. Özetlersek, cerrahi by-pass geçmişte daha fazla tercih edilirken; günümüzde hastaların çok az bir

kısmı palyatif amaçlı ameliyat edilmektedir. Minimal invaziv girişimler, cerrahi by-pass işlemlerine göre daha az morbitide ve mortalite göstermekte olup günümüzde önem kazanmıştır.

Rezektabel pankreas başı tümörlerinde, pankreatikoduodenektomi (Whipple ameliyatı) yapılır. İki tip pankreatikoduodenektomi vardır. Birincisi, mide antrumunun çıkarılmasıyla birlikte olan klasik tip pankreatikoduodenektomi iken; diğeri, pilor koruyucu pankreatikoduodenektomidir. İki yöntem arasında, uzun dönem yaşam kalitesi açısından fark saptanmamıştır (119). Bununla birlikte pankreatikoduodenektomi yapılan hastaların %80'inde, ameliyat sonrası ilk yıl içerisinde, pankreas baş kesmi arkasındaki retroperitoneal yumuşak dokuda nüks olmaktadır (120, 121). Cerrahi şansına sahip hastalarda kanserin tedavisi ve prognozun iyi olması için en önemli unsur RO rezeksiyondur. Yapılan bir çalışmada pankreatikoduodenektomi sonrası %20-86 arasında değişen oranlarda RO rezeksiyon sağlanamamıştır (122-124). RO rezeksiyonun sağlanabilmesi için total mezopankreatik eksizyon yapılmasını öneren çalışmalar vardır. Total mezopankreatik eksizyon yapılan hastalarda, 5 yıllık sağkalım daha fazla olacak denmiştir (125).

Pankreatikoduodenektomiler günümüzde laparoskopik ve robotik olarak yapılabilmektedir. Laparoskopik ve robotik pankreatikoduodenektomi sonuçları, açık pankreatikoduodenektomi sonuçları ile ameliyat süresi, hastanede kalış süresi, ameliyat esnasında kanama, cerrahi sınır ve sağkalım açısından kıyaslanmıştır. LPD (laparoskopik pankreatikoduodenektomi) ve RPD'de (robotik pankreatikoduodenektomi) standart pankreatikoduodenektomiye göre hastanede kalış süresi daha kısa, daha küçük insizyon ve ameliyat esnasında daha az kanama söz konusudur. Onkolojik yeterlilik açısından açık ve kapalı yapılan pankreatikoduodenektomi sonuçları farklılık göstermektedir. Birçok çalışmada onkolojik yeterlilik açısından kısa ve uzun dönem sonuçlar benzerlik gösterirken; laparoskopi deneyiminin kazanılmaya çalışıldığı ilk dönemlerde yapılan ameliyatlarda RO rezeksiyonun sağlanamama oranı daha fazla bulunmuştur. Yeterince uzmanlaşmış kişilerce, üst merkezlerde yapılan kapalı ameliyatlarda onkolojik yeterlilik açısından belirgin bir fark gözlenmemiştir. Bir çalışmada ise laparoskopik yapılan vakalarda, RO rezeksiyon daha fazla sağlanmıştır. Bu durum seçilmiş vakalarda laparoskopinin tercih edilmesiyle ilişkilendirilmiştir (5).

Rezektable pankreas kanseri cerrahisinden sonra adjuvan kemoterapi ve radyoterapinin kombinasyonu sağkalımı artırabilir. 5-fluorouracil ve radyoterapi birlikte kullanılır. Unrezektable pankreas kanseri olan hastalarda gemitabin tedavisi özellikle ağrı kontrolünde rahatlama sağlayabilir. Sağkalımı 1-2 ay arttırmakta olup tedavi başarısı dűşüktür. Postoperatif olası komplikasyonlara bağlı adjuvan tedavide gecikme meydana gelebilir. Cerrahi rezeksiyon öncesinde neoadjuvan tedavi seçeneği akılda tutulmalıdır. Neoadjuvan tedavi, ameliyat sırasında tümör yayılımını azaltıp rezektabiliteyi artırabilir.



3. MATERYAL – METOT

Orta ve Doğu Karadeniz Bölgesi'nde pankreas adenokanserli hastalarda risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlı çalışmamıza Ocak 2015 tarihinde başlandı. Ocak 2015 ve Aralık 2016 tarihleri arasında kliniğimizde yeni tanı alan, Orta ya da Doğu Karadeniz Bölgesi'nde yaşayan 106 pankreatik adenokanserli hasta, çalışmamıza dahil edildi. Yeni pankreas adenokanseri tanısı alan bu 106 hastaya, içerisinde risk faktörlerinin sorgulandığı bir form uygulandı. Aynı zaman diliminde, kliniğimize başka bir hastalık nedeniyle başvuran, kanıtlanmış kanser tanısı olmayan, Orta ya da Doğu Karadeniz Bölgesi'nde yaşayan, benzer yaş grubunda 92 hastaya aynı form uygulanarak kontrol grubu oluşturuldu. Vaka-kontrol araştırması olarak yürütülen bu çalışmada yaş (≤ 50 , 51-65, >65), cinsiyet (kadın, erkek), ailede pankreas kanseri öyküsü (yok, var), alerji/atopi öyküsü (yok, var), kan grubu (A, B, O, AB; rh+, rh-), kolesistektomi öyküsü (yok, var), gastrektomi öyküsü (yok, var), Tip 2 diyabet öyküsü (yok, var), diyabet süresi (yeni tanı diyabet, uzun dönem diyabet), kronik pankreatit öyküsü (yok, var), sigara öyküsü (kullanmamış, halen kullanmakta ya da kullanmış bırakmış), vücut kitle indeksi (normal kilolu, fazla kilolu, şişman), alkol kullanımı (yok, var), yaşadığı yer (kırsal, şehir merkezi), mesleği (çiftçi, çiftçi olmayan), helicobakter pilori öyküsü (yok, var), D vitamini düzeyi (normal, yetersiz, eksik), folik asit düzeyi (düşük, normal, yüksek) araştırılacak faktörler olarak belirlendi.

İstatistiksel Yöntem

Veriler, IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testiyle incelendi. Normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız Örnekler T Testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde ise Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı. Kategorik verilerin incelenmesinde ki-kare testinden faydalanıldı. Pankreas kanserine etki eden bağımsız faktörlerin değerlendirilmesinde ise ikili lojistik regresyon analizi kullanıldı. Nicel değişkenler aritmetik ortalama \pm standart sapma ve ortanca (min-mak) şeklinde sunuldu. Kategorik veriler ise frekans (yüzde) şeklinde sunuldu. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda yaş gruplarının dağılımları, gruplara göre farklılık göstermemektedir (p=0,052). Kontrol grubundaki toplam 92 hastanın %43,5'i, 65 yaş üzerinde iken; pankreas kanseri grubundaki 106 hastanın %58,5'i, 65 yaş üzerindedir. Kontrol grubunda 51-65 yaş aralığında olanların oranı %35,9; 50 yaş ve altındakilerin oranı %20,6'dır. Pankreas kanseri grubunda 51-65 yaş aralığında olanların oranı %31,1; 50 yaş ve altındakilerin oranı %10,4'dür (Tablo 2). Gruplar arasında, ortalama yaşlar açısından farklılık yoktur (p=0,207). Kontrol grubunda ortalama yaş 62,7 iken; hasta grubunda bu değer 65 olarak bulunmuştur (Tablo3). Gruplar arasında, cinsiyet dağılımları açısından farklılık yoktur (p=0,679). Kontrol grubunda kadınların oranı %43,5 iken; pankreas kanseri grubunda kadınların oranı %40,6'dır (Tablo 4).

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarında yaş dağılımları

	Yaş Grupları			p
	≤50	51-65	>65	
Kontrol Grubu (n=92)	19 (20,6)	33 (35,9)	40 (43,5)	0,052
Pankreas Kanseri (n=106)	11 (10,4)	33 (31,1)	62 (58,5)	

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarında ortalama yaş

	Yaş	p
Kontrol Grubu (n=92)	62,7 ± 13,6	0,207
Pankreas Kanseri (n=106)	65,0 ± 11,7	

Ortalama ± Standart Sapma

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımları

	Kadın	Erkek	P
Kontrol Grubu (n=92)	40 (43,5)	52 (56,5)	0,679
Pankreas Kanseri (n=106)	43 (40,6)	63 (59,4)	

Tablo 5. Sigara öyküsüne göre pankreas kanserinin ortalama başlangıç yaşı

Sigara Öyküsü	Ortalama ± s.sapma	Min	Mak	p
Hiç kullanmamış	69,8 ± 12,5	41	89	0,006
Halen kullanmakta ya da kullanmış bırakmış	64,4 ± 10,4	36	83	

Pankreas kanserinin ortalama başlangıç yaşı hiç sigara kullanmayanlarda 69,8'dir. Halen sigara kullanmakta ya da kullanmış bırakmış olanlarda pankreas kanserinin ortalama başlangıç yaşı 64,4'tür. Yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,006 hesaplanmış olup anlamlıdır.

Tablo 6. Diyabet varlığı, diyabet süresi, sigara ve alkol kullanımının pankreas kanseri riskiyle olan ilişkisinin incelenmesi

	Kontrol (n=92)	Grubu	Pankreas (n=106)	Kanseri	p
Diyabet					
Yok	73 (79,3)		65 (61,3)		0,0067
Var	19 (20,7)		41 (38,7)		
OR (%95 Güven Aralığı)	2,4 (1,3 – 4,6)				
Diyabet Süresi (yıl)					
<2yıl	2 (10,5)		23 (56,1)		0,003
≥2 yıl	17 (89,5)		18 (43,9)		
OR (%95 Güven Aralığı)	10,9 (2,2 – 53,2)				
Sigara Öyküsü					
Hiç kullanmamış	52 (56,5)		51 (48,1)		0,238
Halen kullanmakta ya da kullanmış- bırakmış	40 (43,5)		55 (51,9)		
OR (%95 güven Aralığı)	1,4 (0,8 – 2,5)				
Alkol Kullanımı					
Hayır	77 (83,7)		88 (83,0)		0,898
Evet	15 (16,3)		13 (17,0)		
OR (%95 Güven Aralığı)	1,1 (0,5 – 2,2)				

Tablo 6’da kontrol grubunda diyabet varlığı %20,7 iken; pankreas kanseri grubunda diyabet varlığı %38,7’dir. Diyabet varlığı gruplara bağlıdır (p=0,0067). Kişinin diyabetik olması pankreas kanseri riskini arttırır. Diyabet öyküsü olanlarda, olmayanlara göre pankreas kanseri riski 2,4 kat daha fazladır. Bu risk 4,6 katına kadar çıkarken; 1,3 kata kadar da düşmektedir.

Kontrol grubunda diyabet süresi 2 yıldan az olanların oranı %10,5 iken; pankreas kanseri grubunda 2 yıldan az diyabetik olanların oranı %56,1’dir. Diyabet süresi gruplara bağlıdır (p=0,003). Yeni tanı diyabetiklerde pankreas kanseri riski, uzun dönem diyabetiklere göre 10,9 kat daha fazladır. Bu risk 53,2 kata kadar çıkarken 2,2 kata kadar da düşmektedir.

Kontrol grubunda alkol kullanım oranı %16,3 iken pankreas kanseri grubunda alkol kullanım oranı %17’dir. Alkol kullananlarda risk 1,1 kat daha fazla gibi görünse de yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,898 bulunmuş olup anlamlı çıkmamıştır.

Pankreas kanseri riski halen sigara kullanmakta ya da kullanmış bırakmış olanlarda, sigara içmeyenlere göre 1,4 kat daha fazladır. Bu risk 2,5 katına kadar çıkabilmektedir. Ancak yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,238 bulunmuş olup anlamlı çıkmamıştır.

Tablo 7. Diyabet ve sigara öyküsünün pankreas kanseri riski üzerine etkisi

Diyabet Öyküsü	Sigara Öyküsü	Pankreas Kanseri	Kontrol Grubu	
Yok	Yok	31 (47,7)	41 (56,2)	Referans
	Var	34 (52,3)	32 (43,8)	1,4 (0,7 – 2,7)
Var	Yok	20 (48,8)	11 (57,9)	2,4 (1,0 – 5,7)
	Var	21 (51,2)	8 (42,1)	3,5 (1,4 – 8,9)

Diyabet öyküsü olmayan ve sigara içmeyen grup referans alındığında, diyabet öyküsü olan ve sigara kullananların pankreas kanseri riski 3,5 kat daha fazladır. Diyabet öyküsü olan fakat sigara içmeyenlerde pankreas kanseri riski 2,4 kat daha fazla iken; diyabet öyküsü olmayan fakat sigara içenlerde pankreas kanseri riski 1,4 kat daha fazladır.

Tablo 8. D vitamini değerinin gruplara göre karşılaştırılması

	D Vitamini (ng/ml)	p
Kontrol Grubu (n=92)	13,4 (1,2 – 68,0)	<0,001
Pankreas Kanseri (n=106)	9,0 (0 – 80)	

Ortanca (min-mak)

Ortanca D vitamini değeri, gruplara göre farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Kontrol grubunda ortanca değer 13,4 ng/ml iken; pankreas kanseri grubunda ortanca değer 9 ng/ml olarak hesaplanmıştır.

Tablo 9. D vitamini dağılımının gruplara göre karşılaştırılması

D Vitamini (ng/ml)	Kontrol Grubu (n=92)	Pankreas Kanseri (n=106)	p
Normal (>30, 80)	10 (10,9)	3 (2,8)	0,002
Yetersiz (20, ≤30)	15 (16,3)	6 (5,7)	
Eksik (<20)	67 (72,8)	97 (91,5)	

Frekans (yüzde)

Pankreas kanserli hastaların %91,5’inde D vitamini eksik iken; kontrol grubundaki hastaların %72,8’inde D vitamini eksiktir. D vitamini ile gruplar arasında bağlantı vardır ($p=0,002$).

Tablo 10. D vitamininin pankreas kanseri riski üzerine etkisinin değerlendirilmesi

	D Vitamini (ng/ml)	
	Normal (>30)	Düşük (≤30)
Kontrol Grubu (n=92)	10 (10,9)	82 (89,1)
Pankreas Kanseri (n=106)	3 (2,8)	103 (97,2)
OR (%95 Güven Aralęı)	4,2 (1,1 – 15,7)	
p	0,023	

D vitamini değeri, normal (>30 ng/ml) ve düşük (≤30 ng/ml) olmak üzere iki kategoriye ayrılıp analiz yapıldığında; D vitamini değeri düşük olanlarda, normal olanlara göre pankreas kanseri riski 4,2 kat daha fazladır. Bu risk 15,7 kata kadar

çıkmaktadır. Yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,023 olarak bulunmuş olup anlamlı çıkmıştır.

Tablo 11. Gruplara göre D vitamini ve yaş arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Korelasayon	p
Kontrol Grubu (n=92)	r=-0,136	0,195
Pankreas Kanseri (n=106)	r=-0,152	0,120

r:Spearman korelasyon katsayısı

Kontrol grubunda D vitamini ile yaş arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,195). Benzer şekilde pankreas kanseri grubunda da D vitamini ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,120).

Tablo 12. Vücut kitle indeksinin gruplara göre karşılaştırılması

	Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	p
Kontrol Grubu (n=92)	27,7 (18,7 – 67,7)	0,507
Pankreas Kanseri (n=106)	28,3 (19,0 – 53,4)	

Ortanca (min-mak)

Gruplara göre ortanca vücut kitle indeksleri arasında farklılık yoktur (p=0,507). Kontrol grubunda ortanca değer 27,7 kg/m² iken; pankreas kanseri grubunda ortanca değer 28,3 kg/m² olarak bulunmuştur.

Tablo 13. Vücut kitle indeksi dağılımlarının gruplara göre incelenmesi

	Vücut Kitle İndeksi Grupları (kg/m²)			p
	18,5-24,99	25 – 29,99	≥30	
Kontrol Grubu (n=92)	28(30,4)	32(34,8)	32(34,8)	0,283
Pankreas Kanseri (n=106)	22(20,8)	44(41,5)	40(37,7)	

Vücut kitle indeksi dağılımları, gruplara göre farklılık göstermemektedir (p=0,283). Kontrol grubundaki hastaların %34,8'inin vücut kitle indeksi 30 ve üzerinde, %34,8'inin vücut kitle indeksi 25-29,99 aralığında ve %30,4'ünün vücut kitle indeksi 18,5-24,99 aralığındadır. Pankreas kanseri grubundaki hastaların %37,7'sinin vücut

kitle indeksi 30 ve üzerinde, %41,5'inin vücut kitle indeksi 25-29,99 aralığında ve %20,8'inin vücut kitle indeksi 18,5-24,99 aralığındadır.

Tablo 14. Pankreas kanseri ve kontrol grubundaki hastaların yaşadığı yerlere göre dağılımı

Yaşadığı İl	Kontrol Grubu		Pankreas Kanseri	
	Şehir Merkezi	Kırsal	Şehir Merkezi	Kırsal
Samsun	39 (73,6)	14 (26,4)	33 (52,4)	30 (47,6)
Ordu	11 (68,8)	5 (31,2)	8 (57,1)	6 (42,9)
Giresun	1 (100)	-	4 (66,7)	2 (33,3)
Amasya	5 (71,4)	2 (28,6)	3 (33,3)	6 (66,7)
Tokat	1 (33,3)	2 (66,7)	4 (66,7)	2 (33,3)
Çorum	-	1 (100)	2 (50,0)	2 (50,0)
Sinop	6 (66,7)	3 (33,3)	2 (66,7)	1 (33,3)
Trabzon	2 (100)	-	-	1 (100)

Frekans (Yüzde)

Samsun'da yaşayan kontrol grubundaki hastaların %73,6'sı şehir merkezinde yaşarken; pankreas kanseri grubundaki hastaların %52,4'ü şehir merkezinde yaşamaktadır. Ordu'da yaşayan kontrol grubundaki hastaların %68,8'i şehir merkezinde yaşarken; pankreas kanseri grubundaki hastaların %57,1'i şehir merkezinde yaşamaktadır. Giresun'da yaşayan kontrol grubunda 1 hasta vardır ve şehir merkezinde yaşamaktadır. Giresun'da yaşayan pankreas kanseri grubundaki hastaların %66,7'si şehir merkezinde yaşamaktadır. Amasya'da yaşayan kontrol grubundaki hastaların %71,4'ü şehir merkezinde yaşarken; pankreas kanseri grubundaki hastaların %33,3'ü şehir merkezinde yaşamaktadır. Tokat'ta yaşayan kontrol grubundaki hastaların %33,3'ü şehir merkezinde yaşarken; pankreas kanseri grubundaki hastaların %66,7'si şehir merkezinde yaşamaktadır. Çorum'da yaşayan kontrol grubunda 1 hasta vardır ve de kırsalda yaşamaktadır. Çorum'da yaşayan pankreas kanseri grubundaki hastaların %50'si şehir merkezinde yaşamaktadır. Sinop'ta yaşayan kontrol grubu ve pankreas kanseri grubundaki hastaların %66,7'si şehir merkezinde yaşamaktadır. Trabzon'da yaşayan kontrol grubunda 2 hasta vardır ve de şehir merkezinde yaşamaktadırlar. Pankreas kanseri grubunda ise 1 hasta vardır ve kırsalda yaşamaktadır.

Tablo 15. Yaşanılan yerin gruplara göre dağılımı

	Kontrol Grubu (n=92)	Pankreas Kanseri (n=106)
Şehir Merkezi	65 (70,7)	56 (52,8)
Kırsal	27 (29,3)	50 (47,2)
OR (%95 Güven Aralığı)	2,1 (1,2-3,9)	
p	0,011	

Frekans (Yüzde)

Pankreas kanseri olanların %47,2'si kırsalda yaşamaktadır. Kontrol grubunda bu oran %29,3'tür. Kırsalda yaşayanlarda pankreas kanseri riski 2,1 kat daha fazla olup bu risk 3,9 kata kadar çıkmakta; 1,2 kata kadar da düşmektedir. Yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,011 bulunmuş olup anlamlı çıkmıştır.

Tablo 16. Gruplara göre meslek dağılımı

	Kontrol Grubu (n=92)	Pankreas Kanseri (n=106)
Çiftçi	20 (21,7)	32 (30,2)
Diğer	72 (78,3)	74 (69,8)
OR (%95 Güven Aralığı)	1,6 (0,8-2,9)	
p	0,179	

Frekans (Yüzde)

Pankreas kanseri olan hastaların %30,2'si çiftçi iken; kontrol grubunda olanların %21,7'si çiftçidir. Çiftçilikle uğraşanlarda pankreas kanseri riski 1,6 kat daha fazla gibi görünse de yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,179 çıkmış olup anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 17. Kırsalda yaşayan ve çiftçilikle uğraşanlarda pankreas kanseri riskinin diğer bireylere göre değerlendirilmesi

	Kontrol Grubu (n=92)	Pankreas Kanseri (n=106)
Kırsalda Yaşayan, Çiftçi	17 (18,5)	31 (29,2)
Diğer	75 (81,5)	75 (70,8)
OR (%95 Güven Aralığı)	1,8 (0,9 – 3,6)	
P	0,08	

Frekans (Yüzde)

Tablo 17’de gösterildiği üzere pankreas kanseri olan hastaların %29,2’si kırsalda yaşayıp çiftçilikle uğraşmaktadır. Kırsalda yaşayıp çiftçilikle uğraşmanın pankreas kanseri için risk faktörü olup olmadığı incelenmiştir. Kırsalda yaşayıp, çiftçilikle uğraşanlarda pankreas kanseri riski 1,8 kat daha fazla gibi görünse de yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,08 bulunmuş olup anlamlı çıkmamıştır.

Tablo 18. Pankreatik adenokarsinom tanısı alan hastalarda rezektabilitenin değerlendirilmesi

	Frekans	Yüzde
Unrezektable pankreas adenokanseri tanısı alan ve cerrahiye gitmeyen	47	44,33
Laparotomi yapılan ve unrezektable kabul edilip cerrahi sonlandırılan	10	9,43
Preop unrezektable ancak by-pass amaçlı ameliyat edilen	4	3,77
Preop unrezektable ancak doku tanısı amaçlı ameliyat edilen	6	5,67
Unrezektable Pankreas Kanseri	67	63,2
Rezekttable pankreas adenokanseri olan; Whipple yapılan	29	27,35
Rezekttable pankreas adenokanseri mevcut ancak hasta ameliyatı reddetmiş	5	4,72
Rezekttable pankreas adenokanseri mevcut ancak hasta çok düşük olduğu için cerrahi kararı alınmamış	5	4,72
Rezekttable Pankreas Kanseri	39	36,8
Toplam	106	100

Pankreatik adenokarsinom tanısı alan hastaların %63,2’si unrezektable iken; %36,8’i rezekttable çıkmıştır. Rezekttable pankreas kanserine sahip 39 hastadan 29’una Whipple ameliyatı yapılırken; 5 hasta ameliyatı kabul etmemiş, 5 hastada ise genel durum düşünlüğü göz önünde bulundurularak ameliyat kararı alınmamıştır. Tüm pankreas kanserli hastalar değerlendirildiğinde hastaların %9,43’ü ameliyat öncesi rezekttable olarak değerlendirilmiş ancak laparotomi yapıldıktan sonra tümörün unrezektable olduğu kanısına varılmıştır. Hastaların %5,67’si doku tanısı amaçlı ameliyat edilirken %3,77’si palyatif amaçlı ameliyat edilmiştir.

Tablo 19. Tüm risk faktörlerini içeren tablo

	Kontrol Grubu	Pankreas Kanseri	OR (%95 GA)	p
Yaş				
≤50	19 (20,7)	11 (10,4)	Referans	0,014
51-65	33 (35,9)	33 (31,1)	1,3 (0,4 - 4,1)	
>65	40 (43,5)	62 (58,5)	3,5 (1,2 - 10,2)	
Cinsiyet				
Erkek	52 (56,5)	63 (59,4)	Referans	0,616
Bayan	40 (43,5)	43 (40,6)	0,9 (0,4 - 2,2)	
Serum D Vitamini Düzeyi (ng/ml)				
Normal (>30, 80)	10 (10,9)	3 (2,8)	Referans	0,001
Yetersiz (20, ≤30)	15 (16,3)	6 (5,7)	3,4 (0,5 - 25,4)	
Eksik (<20)	67 (72,8)	97 (91,5)	10,2 (2 - 52,6)	
Sigara Kullanımı				
Kullanmamış	52 (56,5)	51 (48,1)	Referans	0,242
Halen kullanmakta ya da kullanmış-bırakmış	40 (43,5)	55 (51,9)	1,6 (0,7 - 3,8)	
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)				
18,5 – 24,99 (normal)	28(30,4)	22(20,8)	Referans	0,757
25 – 29,99 (fazla kilolu)	32(34,8)	44(41,5)	1,7 (0,7 - 4,3)	
≥30 (şişman)	32(34,8)	40(37,7)	1,3 (0,5 - 3,6)	
Diyabet Öyküsü				
Yok	73 (79,3)	65 (61,3)	Referans	0,001
Var	19 (20,7)	41 (38,7)	1,2 (0,4 - 3,1)	
Diyabet Süresi (yıl)				
Yok	73 (79,3)	65 (61,3)	Referans	0,003
Yeni Tanı Diyabet (<2 yıl)	2 (2,2)	23 (21,7)	19,5 (3 - 127,3)	
Uzun Dönem Diyabet (≥2 yıl)	17 (18,5)	18 (17,0)	1,2 (0,6 – 2,5)	
Ailede Pankreas Kanseri Öyküsü				
Yok	89 (96,7)	96 (90,6)	Referans	0,041
Var	3 (3,3)	10 (9,4)	4,3 (0,8 - 22,3)	
Alkol Kullanımı				
Yok	77 (83,7)	88 (83,0)	Referans	0,796
Var	15 (16,3)	18 (17,0)	0,9 (0,3 - 2,6)	
Yaşadığı Yer				
Kırsal	27 (29,3)	50 (47,2)	2 (0,9 - 4,3)	0,054
Şehir Merkezi	65 (70,7)	56 (52,8)	Referans	

Kronik Pankreatit Öyküsü				
Yok	91 (98,9)	104 (98,1)	Referans	0,814
Var	1 (1,1)	2 (1,9)	0,7 (0,1 - 32,4)	
H. Piloni				
Yok	85 (92,4)	93 (87,7)	Referans	0,310
Var	7 (7,6)	13 (12,3)	1,5 (0,5 - 5,3)	
Folik Asit Düzeyi (ng/ml)				
0, <4,6 (düşük)	18 (19,6)	9(8,5)	Referans	0,099
4,6 – 18,7 (normal)	69 (75,0)	91(85,8)	3,7 (1,2 - 11,5)	
>18,7 (yüksek)	5 (5,4)	6(5,7)	2,8 (0,5 - 15,1)	
Kan Grubu				
O	32 (34,8)	30 (28,3)	Referans	0,835
A	36 (39,1)	56 (52,8)	1,5 (0,7 - 3,4)	
B	19 (20,7)	14 (13,2)	0,6 (0,2 - 1,8)	
AB	5 (5,4)	6 (5,7)	1,1 (0,2 - 5,4)	
Rh Durumu				
rh+	69 (75,0)	91 (85,8)	Referans	0,006
rh-	23 (25,0)	15 (14,2)	0,3 (0,1 - 0,8)	
Atopi/Alerji Öyküsü				
Yok	82 (89,1)	99 (93,4)	Referans	0,453
Var	10 (10,9)	7 (6,6)	0,6 (0,1 - 2,3)	
Kolesistektomi Öyküsü				
Yok	83 (90,2)	91 (85,8)	Referans	0,466
Var	9 (9,8)	15 (14,2)	1,6 (0,5 - 5,3)	
Gastrektomi Öyküsü				
Yok	90 (97,8)	102 (96,2)	Referans	0,926
Var	2 (2,2)	4 (3,8)	1,1 (0,2 - 8,2)	

Tüm risk faktörleri bir arada değerlendirildiğinde pankreas kanseri üzerine **yaş, diyabet varlığı, diyabet süresi, D vitamini düzeyi, ailede pankreas kanseri öyküsü, rh durumunun** etkisi olduğu görülmüştür.

50 yaş ve altındaki bireyler referans alındığında, 65 yaş üzerinde pankreas kanseri riski 3,5 kat daha fazla çıkmıştır. Bu risk 10,2 kata kadar çıkabildiği gibi 1,2 kata kadar da düşmekte olup yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,014 hesaplanmış olup anlamlıdır.

Serum D vitamini düzeyi eksik olan bireylerde (<20 ng/ml), D vitamini normal olan bireylere göre (≥ 30) pankreas kanseri riski 10,2 kat daha fazla olup bu risk 52,6 kata kadar çıkıp 2 kata kadar düşmektedir. Yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,001 hesaplanmış olup anlamlıdır.

Diyabet varlığı olan bireylerde pankreas kanseri riski normal bireylere göre 1,2 kat daha fazla çıkmıştır. Yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,001 hesaplanmış olup anlamlıdır.

Diyabet süresi dikkate alındığında 2 yıldan daha az diyabetik olan bireyler yeni tanı diyabet olarak sınıflandırılmıştır. Yeni tanı diyabetiklerde pankreas kanseri riski diyabetik olmayanlara göre 19,5 kat daha fazla çıkmışken uzun dönem diyabetiklerde (≥ 2 yıl) bu risk 1,2 kat daha fazla bulunmuştur. Yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,003 hesaplanmış olup anlamlıdır.

Ailede pankreas kanseri öyküsü olanlarda, ailede pankreas kanseri öyküsü olmayanlara göre pankreas kanseri riski 4,3 kat daha fazladır. Yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,041 hesaplanmış olup anlamlıdır.

Rh durumuna göre pankreas kanseri riski değerlendirilmiş olup rh+ hastalar referans alındığında rh- kan grubuna sahip bireylerde pankreas kanseri riski %70 daha az çıkmıştır. Yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,006 hesaplanmış olup anlamlıdır.

LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ

Bağımlı değişken olarak seçilen pankreas kanseri olup-olmama durumu, iki düzeyli kategorik bir değişken olduğu için karar ağaçlarına alternatif olarak ikili lojistik regresyon analizi ile model oluşturulmuştur. Bağımlı değişkeni etkileyen bağımsız değişken sayısı fazla olduğundan, değişken seçimi uygulanmıştır. Değişken seçimi algoritmalarından ileriye doğru seçim yöntemi kullanılmıştır. İleriye doğru seçim aşaması Wald tekniği, olabilirlik tekniği ve koşullu seçim tekniği ile gerçekleştirilmiştir.

Tablo 20. Lojistik regresyon analizine ilişkin regresyon katsayıları istatistikleri

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Yaş (≤ 50)			6,555	2	,038			
Yaş (51-65)	,149	,518	,082	1	,774	1,160	,421	3,201
Yaş (> 65)	,986	,491	4,021	1	,045	2,679	1,023	7,021
D Vitamini normal ($> 30, 80$ ng/ml)			10,808	2	,004			
D Vitamini yetersiz ($20, \leq 30$ ng/ml)	1,135	,955	1,412	1	,235	3,110	,479	20,211
D Vitamini eksik (< 20 ng/ml)	2,191	,797	7,562	1	,006	8,941	1,876	42,609
Diyabet yok			10,874	2	,004			
Diyabet < 2 yıl	3,050	,928	10,814	1	,001	21,125	3,429	130,134
Diyabet ≥ 2 yıl	,375	,449	,697	1	,404	1,455	,603	3,511
Ailede pankreas kanseri öyküsü pozitif	1,785	,797	5,019	1	,025	5,960	1,250	28,408
Kırsalda yaşamak	,820	,346	5,626	1	,018	2,271	1,153	4,472
Rh	-1,189	,435	7,460	1	,006	,305	,130	,715
Constant	-2,865	,911	9,897	1	,002	,057		

Tablo 20’de lojistik regresyon analizine ilişkin parametre tahminleri ve istatistikler gösterilmektedir. İleriye doğru değişken seçimi için kullanılan üç farklı teknik de aynı modeli seçmiştir. Seçilen modele göre yaş, D vitamini düzeyi, diyabet süresi, ailede pankreas kanseri öyküsü, kırsalda yaşamak, rh değişkenleri pankreas kanseri riski üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkiye sahiptir. Değerlendirmeler, istatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlara göre yapılmıştır.

65 yaş üzerinde pankreas kanseri riski 2,67 kat daha fazla çıkmıştır. Serum D vitamini düzeyi yetersiz olan bireylerde ($20, \leq 30$ ng/ml), D vitamini normal olan bireylere göre (≥ 30) pankreas kanseri riski 3,11 kat daha fazladır. Serum D vitamini düzeyi eksik olan bireylerde (< 20 ng/ml), D vitamini normal olan bireylere göre (≥ 30)

pankreas kanseri riski 8,94 kat daha fazladır. Yeni tanı diyabetiklerde pankreas kanseri riski normal bireylere göre 21,12 kat artmışken; uzun dönem diyabetiklerde bu risk 1,45 kat artmıştır. Ailede pankreas kanseri öyküsü olanlarda pankreas kanseri riski, ailede pankreas kanseri olmayanlara göre 5,96 kat artmıştır. Tüm risk faktörlerinin birarada değerlendirildiği Tablo 19’da kırsalda yaşamak pankreas kanseri riskini 2 kat arttırmış gibi görünse de p değeri 0,054 hesaplanmış olup anlamlı bulunmamıştır. İstatiksel olarak anlamlı sonuçlar seçilerek yapılan regresyon analizinde kırsalda yaşamamanın pankreas kanseri riskini 2,27 kat arttırdığını saptamaktayız. Rh- bireylerde pankreas kanseri riski rh+ bireylere göre % 70 daha az çıkmıştır.

Tablo 21. Lojistik regresyon analizine ilişkin sınıflama tablosu

		Predicted		
		pnkca		Percentage Correct
		kontrol grup	pankreas kanseri	
pnkca	kontrol grup	66	26	71,7
	pankreas kanseri	25	81	76,4
Overall Percentage				74,2

Tablo 21’de lojistik regresyon modeline ilişkin sınıflama tablosu gösterilmektedir. Lojistik regresyon modeline göre, kurulan modelin doğru sınıflama oranı % 74,2’dir.

5. TARTIŞMA

2016 yılında yapılan bir çalışmada pankreas kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde kanser ilişkili ölümlerin 4., Avrupa Birliği ülkelerinde 5., Çin'de 7. en sık nedenidir (126). Günümüzde pankreas kanserinin etyolojisi yeterince bilinmemektedir. Pankreas kanserinin etyolojisini saptamak için çok sayıda çalışma yapılmış olup çevresel ve genetik faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülmüştür. Sigara, diyabet, genetik faktörler, aile öyküsü gibi kanıtlanmış risk faktörleri mevcuttur. Pankreas kanserine bağlı klinik bulgular ortaya çıktığı anda çoğunlukla hastalık ileri evrededir. Kötü prognozu nedeniyle sağkalım düşüktür. Amerikan Kanser Derneği verilerine göre 1 yıllık sağkalım %27 iken; 5 yıllık sağkalım %6'dır (127). Pankreas kanserinin erken tespiti için kullanılabilir bir görüntüleme planı ya da kullanılabilir başka bir metod henüz yoktur. Pankreas kanserinde sağkalımın düşük olması, kanserin erken evrede saptanamaması nedeniyle birincil koruma önemlidir. Bu yüzden risk faktörlerinin belirlenmesi, etyolojinin daha iyi anlaşılması gerekmektedir (128).

Pankreas kanseri daha çok 70 yaş üzeri bireylerde görülmekte olup hastaların %90'ı 55 yaşından sonra tanı almaktadır (129-131). Amerika Birleşik Devletleri'nde pankreas kanserlerin % 10'u, 50 yaşın altında olup; yaşla birlikte kanser riskinin arttığı belirtilmiştir. Çalışmamızda Tablo 2'de belirtildiği üzere pankreas kanserli hastaların %10,4'ü 50 yaş ve altındaki kişilerden oluşmaktadır. Hastaların %86,6'sı 50 yaşından sonra tanı almakla birlikte 65 yaşından sonra tanı alan hastaların oranı %58,5'tir. Pankreas kanserli hastalar 36-89 yaş aralığında dağılım göstermekle birlikte yaş ortalaması 65 olarak hesaplanmıştır (Tablo 3). Tüm risk faktörlerinin bir arada değerlendirildiği Tablo 19'da, 50 yaş ve altındaki kişiler referans alındığında pankreas kanseri riski 65 yaşından büyüklerde 3,5 kat daha fazladır. Yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,014 hesaplanmış olup anlamlıdır. Tablo 19'daki anlamlı risk faktörleri ele alınarak yapılan regresyon analizinde gösterildiği üzere 65 yaşından büyüklerde pankreas kanseri riskinin 2,67 kat daha fazla olduğu; bu riskin 7,02 kata kadar çıkıp 1,02 kata kadar da düştüğü görülmüştür (Tablo 20). Artan yaş ile birlikte pankreas kanseri riskinin arttığını görmekteyiz. Özellikle ileri yaşlı bireylerde ortaya çıkan

epigastrik ağrı ve benzeri nonspesifik dispeptik yakınmaların varlığında aklımızın bir köşesinde muhakkak pankreas kanseri olmalıdır.

Pankreas kanseriyle ilgili yapılan birçok çalışmada cinsiyetler arasında belirgin bir fark saptanmamıştır (132, 133). Yapılan bazı çalışmalarda pankreas kanseri çevresel ve mesleki nedenlere bağlı olarak az da olsa erkeklerde daha fazla bulunmuştur (32-34). Çalışmamızda pankreas kanseri olan hastaların %40,6'sı bayan, %59,4'ü erkektir. Tablo 4'te gösterildiği üzere, kontrol grubu ile karşılaştırılarak yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,679 hesaplanmış olup cinsiyetler arasında pankreas kanseri riski açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Tablo 19'da tüm risk faktörleri içerisinde cinsiyetin tekrar değerlendirildiğini görmekteyiz. Yine burada da yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,616 çıkmış olup anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda cinsiyetlere göre pankreas kanseri riski üzerinde farklılık saptanmamıştır.

Pankreas kanserlerinin %5-10'nunun kalıtsal nedenlere bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir (134, 135). Aile öyküsünün pankreas kanseri riskini arttırabileceği söylenmektedir. Bir çalışmada en az 2 tane 1. derece yakınlarında (anne, baba, kardeşler) pankreas kanseri öyküsü olan kişilerde pankreas kanseri riski, aile öyküsü olmayan bireylere göre 2 kat daha fazladır denmiştir (136). Başka bir pankreas kanseriyle ilgili yapılan toplum kaynaklı vaka-kontrol çalışmasında, pankreas kanserli hastaların %7,8'sinde aile öyküsü varken, kontrol grubunda bu oran %0,6 olarak bulunmuştur (38). Çalışmamızda tüm risk faktörlerinin bir arada değerlendirildiği Tablo 19'da gösterildiği üzere pankreas kanserli hastaların %9,4'ünde aile öyküsü mevcuttur. Kontrol grubunda bu oran %3,3 olarak bulunmuştur. Ailede pankreas kanseri öyküsü olan bireylerde kanser riski 4,3 kat daha fazla çıkmıştır. Yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,041 hesaplanmış olup anlamlı bulunmuştur. Tablo 19'daki anlamlı risk faktörleri ele alınarak yapılan regresyon analizinde gösterildiği üzere aile öyküsü olan bireylerde pankreas kanseri riskinin 5,96 kat daha fazla olduğu; bu riskin 28,4 kata kadar çıkıp 1,25 kata kadar da düştüğü görülmüştür (Tablo 20). Çalışmamızda, ailede pankreas kanseri öyküsünün kanser riskini arttırdığını görmekteyiz.

Toplum kaynaklı 13 çalışma incelendiğinde, atopik/alerjik bireylerde pankreas kanseri riskinin %30 daha az olduğu söylenmiştir (39). Pankreas kanseri ve alerji/atopi öyküsü arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların ortak kanısı ileri çalışmalara ihtiyacın olduğudur. Çalışmamızda Tablo 19’da gösterildiği üzere pankreas kanserli hastaların %6,6’sında alerji/atopi öyküsü varken kontrol grubunda bu oran %10,9 olarak bulunmuştur. Alerji/atopi öyküsü olanlarda pankreas kanseri riskinin azalıp azalmadığını belirlemek için yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,453 bulunmuş olup alerji/atopi öyküsüyle pankreas kanseri riski arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.

ABO kan grupları ve pankreas kanseri riski üzerine yapılan 2 meta-analiz çalışmada, O kan grubu dışında kan grubuna sahip bireylerde, pankreas kanseri riski %30-40 artmış bulunmuştur. 224 pankreas kanserli hastada kan gruplarıyla ilgili olarak yapılan başka bir çalışmada ise B kan grubuna sahip bireylerde, diğer kan grubuna sahip bireylere göre risk 1,5 kat fazla bulunmuş olup; O kan grubuna sahip bireylerde risk düşük hesaplanmıştır (137). Çalışmamızda Tablo 19’da gösterildiği üzere pankreas kanserli hastaların %28,3’ü O; %52,8’i A; %13,2’si B; %5,7’si AB kan grubuna sahiptir. Kontrol grubunda ise hastaların %34,8’i O; %39,1’i A; %20,7’si B; %5,4’ü AB kan grubuna sahiptir. Kan gruplarıyla pankreas kanseri riski arasındaki ilişkinin belirlenmesi açısından yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,835 hesaplanmış olup anlamlı çıkmamıştır. Çalışmamızda rh antijeni taşıyıp taşıyamama durumuna göre pankreas kanseri riskinde farklılık olup olmadığı da araştırılmıştır. Tablo 19’da gösterildiği üzere pankreas kanserli hastaların %85,8’i rh antijeni taşımaktayken %14,2’si rh antijeni taşımamaktadır. Kontrol grubundaki hastaların %75’i rh antijeni taşıırken %25’i rh antijeni taşımamaktadır. Rh pozitif ya da negatif kan grubuna sahip olmaya bağlı olarak pankreas kanseri riskinde farklılık olup olmadığını değerlendirmek için yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,006 hesaplanmış olup anlamlı bulunmuştur. Rh negatif bireylerde pankreas kanseri riski %70 daha az çıkmıştır. Tablo 19’daki anlamlı risk faktörleri ele alınarak yapılan regresyon analizinde gösterildiği üzere benzer şekilde rh negatif bireylerde pankreas kanseri riskinin daha az olduğu saptanmıştır (Tablo 20). Tüm dünyada yaşayan insanların ABO ve rh kan grubu dağılımındaki ve kan gruplarıyla ilgili mevcut çalışmalardaki farklılıklar göz önüne alındığında, kan

gruplarıyla pankreas kanseri riski arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemek için ileri çalışmalara ihtiyacın olduğunu düşünmekteyiz.

Geçirilmiş cerrahiye bağlı olarak pankreas kanseri riskinde artış olup olmadığı araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada pankreas kanseri riskini, kolesistektomi öyküsünün %23; gastrektomi öyküsünün ise %50 arttırdığı söylenmiştir (43, 44). Çalışmamızda Tablo 19’da gösterildiği üzere pankreas kanserli hastaların %14,2’sinde kolesistektomi öyküsü varken bu oran kontrol grubunda %9,8 olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,466 hesaplanmış olup kolesistektomi öyküsüyle pankreas kanseri riski arasında bir ilişki saptanmamıştır. Pankreas kanserli hastaların %3,8’inde gastrektomi öyküsü varken bu oran kontrol grubunda %2,2 olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,926 hesaplanmış olup gastrektomi öyküsü ile pankreas kanseri riski arasında bir ilişki saptanmamıştır. Literatürdeki mevcut çalışmalarda kolesistektomi ya da gastrektomi öyküsü ile pankreas kanseri riski arasındaki ilişki yeterince belirgin değildir. Bizim çalışmamızda da benzer sonuç çıkmıştır.

Diyabet, pankreas kanseri için risk faktörü olduğu gibi; pankreas kanserinin ortaya çıkış bulgusu ya da cerrahi sonrası oluşabilecek bir durum da olabilir. Everhart ve Wright tarafından 1995 yılında yapılan 20 çalışmayı barındıran bir meta-analizde; diyabetik bireylerde pankreas kanserine yakalanma riski, diyabetik olmayanlara göre 2 kat daha fazla bulunmuştur (2). Çalışmamızda diyabet varlığı, diyabet süresi, sigara ve alkol kullanımının pankreas kanseri riskiyle olan ilişkisinin incelendiği Tablo 6’da, diyabetik bireylerde pankreas kanseri riski diyabetik olmayan bireylere göre 2,4 kat daha fazla bulunmuştur. Yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,0067 hesaplanmış olup anlamlı çıkmıştır. Tüm risk faktörlerinin bir arada değerlendirildiği Tablo 19’da, diyabetik bireylerde pankreas kanseri riski diyabetik olmayanlara göre 1,2 kat daha fazla bulunmuştur. Yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,001 hesaplanmış olup anlamlı çıkmıştır. Ancak Tablo 19’daki anlamlı risk faktörleri ele alınarak yapılan regresyon analizinde, diyabetik olanlarda olmayanlara göre pankreas kanseri riskinin arttığı gösterilememiştir (Tablo 20).

1428 pankreas kanserli ve 1528 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada, pankreas kanserli kişilerde diyabet oranı %27,6 iken kontrol grubundaki kişilerde diyabet oranı %9,9 olarak bulunmuştur. Pankreas kanseri ve aynı zamanda diyabetik

olan hastaların %76,2'si yeni tanı almış diyabet olup bu oran kontrol grubundan belirgin yüksek hesaplanmıştır (53). Çalışmamızda Tablo 6'da gösterildiği üzere pankreas kanserli kişilerde diyabet oranı %38,7 iken kontrol grubunda bu oran %20,7'dir. Pankreas kanseri ve aynı zamanda diyabetik olan hastaların %56,1'i yeni tanı almış diyabet olup bu oran kontrol grubunda %10,5 olarak bulunmuştur. 2 yıldan daha az diyabetik olanlar, yeni tanı diyabet olarak sınıflandırılmış olup yeni tanı diyabet ve uzun tanı diyabet pankreas kanseri riski açısından karşılaştırılmıştır. Yeni tanı konulmuş diyabet varlığında pankreas kanseri riskinin daha yüksek olduğu söylenmiştir (138). Benzer çalışmada yeni tanı diyabet varlığında, pankreas kanseri riski uzun dönem diyabete göre 4,43 kat daha fazla bulunmuştur. Çalışmamızda diyabet varlığı, diyabet süresi, sigara ve alkol kullanımının pankreas kanseri riskiyle olan ilişkisinin incelendiği Tablo 6'da yeni tanı diyabette pankreas kanseri riski, uzun dönem diyabete göre 10,9 kat daha fazla çıkmıştır. Yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,003 olarak hesaplanmış olup anlamlı çıkmıştır. Tüm risk faktörlerinin bir arada değerlendirildiği Tablo 19'da, diyabetik olmayanlar referans alındığında; yeni tanı diyabet varlığında (<2 yıl) pankreas kanseri riski 19,5 kat daha fazla bulunurken uzun dönem diyabeti olanlarda (≥ 2 yıl) pankreas kanseri riski 1,2 kat daha fazla bulunmuştur. Tablo 19'daki anlamlı risk faktörleri ele alınarak yapılan regresyon analizinde, yeni tanı diyabetiklerde pankreas kanseri riski normal bireylere göre 21,12 kat daha fazla iken uzun dönem diyabetiklerde bu risk 1,45 kat daha fazladır (Tablo 20).

Çalışmamızda Tablo 2'de gösterildiği üzere hastaların % 86,6'sı 50 yaşından sonra tanı almıştır. Bazı araştırmacılar 50 yaşından sonra diyabet tanısı alanlarda kilo kaybı da varsa pankreas kanseri için uyanık olunmalıdır demektirler (139). Fakat ileri yaşta diyabet tanısı alan bireylerin büyük çoğunluğu aşırı kilolu olup verilen kilo göze batmayabilir. 50 yaşından sonra diyabet tanısı almış ve dispeptik yakınmaları olan hastalarda, pankreas kanseri olasılığının aklımızın bir köşesinde durmasını belirtmekteyiz. Çalışmamızda, tüm risk faktörlerinin bir arada değerlendirildiği Tablo 19'da, diyabet varlığında pankreas kanseri riskinin diyabetik olmayanlara göre 1,2 kat arttığını söylemiştik. Bununla birlikte regresyon analizinin yapıldığı Tablo 20'de 65 yaş üzerinde pankreas kanseri riskinin 2,67 kat daha fazla olduğunu belirtmiştik. Bu verilerden yola çıkarak diyabetik bireylerde, ilerleyen yaşla birlikte kan şekeri

regulasyonunda zorluk ve dispeptik yakınmalar mevcutsa pankreas kanseri açısından uyanık olunmalıdır demektir.

Kronik pankreatit, pankreas dokusunun uzun dönem enflamasyonu ile karakterize olup artmış pankreas kanseri riskiyle ilişkilendirilmektedir. Kronik pankreatitte duktal epitel hücrelerde hiperplazi, metaplazi ve displazi olmaktadır. Bununla beraber kişide k-ras mutasyonu da mevcutsa onkojenik basamak tamamlanmış olup kanser ihtimali yükselmekte denilmektedir. Kronik pankreatit hastalarının %4'ünde pankreas kanseri geliştiği düşünülmektedir (140, 141). Kişide ailesel pankreatit öyküsü varsa risk 50-60 kat artmaktadır (142). Pankreas kanserlerinin %1,34'ünün etyolojisinde kronik pankreatit suçlanmaktadır (143). Çalışmamızda Tablo 19'da gösterildiği üzere pankreas kanserli hastaların %1,9'unda kronik pankreatit öyküsü mevcuttur. Kronik pankreatitin pankreas kanseri riski üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla kontrol grubu ile karşılaştırılarak yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,814 hesaplanmış olup anlamlı çıkmamıştır. Çalışmamızda kronik pankreatitin, pankreas kanseri üzerine anlamlı risk faktörü olduğu gösterilememiştir.

Sigara kullanımı, pankreas kanseriyle ilişkili bilinen en önemli risk faktörüdür. Sigaranın bırakılması ile riskin azalacağı vurgulanmıştır. Yapılan bir çalışmada sigara içmekte olanlarda, hiç sigara içmeyenlere göre pankreas kanseri riski 2 kat daha fazla bulunmuştur. Bu riskin, kullanılan sigaranın miktarı ve içilen süreyle birlikte doğru orantılı olarak artacağı söylenmiştir (30). Çalışmamızda diyabet varlığı, diyabet süresi, sigara ve alkol kullanımının pankreas kanseri riskiyle olan ilişkisinin incelendiği Tablo 6'da pankreas kanseri riski; halen sigara kullanmakta ya da kullanmış bırakmış olanların yer aldığı grupta, hiç sigara kullanmayanlara göre 1,4 kat daha fazla gibi görünse de yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,238 hesaplanmış olup anlamlı çıkmamıştır. Çalışmamızda, tüm risk faktörlerinin bir arada değerlendirildiği Tablo 19'da sigara kullanımıyla pankreas kanseri arasındaki ilişki tekrar incelenmiştir. Pankreas kanseri riski, halen sigara kullanmakta ya da kullanmış bırakmış olanların yer aldığı grupta hiç sigara kullanmayanlara göre 1,6 kat daha fazla gibi görünse de yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,242 hesaplanmış olup yine anlamlı çıkmamıştır.

Yapılan farklı bir çalışmada, sigara içen hastalarda pankreas kanserinin ortalama başlangıç yaşı 68 iken; sigara içmeyen hastalarda pankreas kanserinin ortalama başlangıç yaşı 69 olarak hesaplanmıştır (22). Çalışmamızda, halen sigara kullanmakta ya da kullanmış bırakmış olanların yer aldığı grupta pankreas kanserinin ortalama başlangıç yaşı 64,4 olarak bulunurken; sigara içmeyen hastalarda pankreas kanserinin ortalama başlangıç yaşı 69,8 olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,06 hesaplanmış olup anlamlı çıkmıştır. Buradan, sigara kullananlarda pankreas kanseri daha erken yaşta ortaya çıkar sonucuna varabiliriz.

Diyabet ve sigara öyküsünün birlikte pankreas kanseri riski üzerine etkisini incelediğimiz Tablo 7’de, diyabet öyküsü olan fakat sigara içmeyenlerde pankreas kanseri riski; diyabet öyküsü olmayan ve sigara içmeyenlere göre 2,4 kat daha fazla bulunmuştur. Diyabet ve sigara öyküsü olanlarda pankreas kanseri riski; diyabet öyküsü olmayan ve sigara içmeyenlere göre 3,5 kat daha fazla bulunmuştur. Tek başına diyabet, riski 2,4 kat arttırırken; bu riskin sigara kullanım öyküsüne bağlı olarak 3,5 kata çıktığını görmekteyiz.

Pankreas kanserli grupta sigara öyküsü olanların oranı % 51,9 iken kontrol grubunda sigara öyküsü olanların oranı % 43,5 olup oranlar birbirine yakındır. Çalışmamızdaki hasta sayısı da göz önünde bulundurulduğunda sigaranın pankreas kanseri üzerinde kanıtlanmış riski arttıran etkisine ulaşamadık. Ancak her iki grup arasında pankreas kanserinin ortalama başlangıç yaşı irdelendiğinde; sigara kullananlarda pankreas kanserinin daha erken yaşta ortaya çıktığı sonucuna vardık. Ayrıca Tablo 7’de tek başına diyabet varlığına oranla diyabetik olan ve sigara kullanım öyküsü olanlarda pankreas kanseri riskinin daha fazla artmış olduğunu düşünürsek; çalışmamızda sigaranın pankreas kanseri üzerine etkisinin olduğunu varsayabiliriz. Sigaranın pankreas üzerine kanıtlanmış kanserojen etkisini belirtmekle birlikte sigarayla mücadelenin pankreas kanseri riskini azaltacağını vurgulamaktayız.

Son meta-analizler genel ve abdominal obezitenin artmış pankreas kanseri riskiyle ilişkili olduğunu söylemektedir (139). Amerikan Kanser Derneği çalışmalarına dayandırılarak VKİ ≥ 30 olanlarda, VKİ < 25 olanlara göre pankreas kanseri riski 2.08 kat daha fazladır denmiştir (144). Çalışmamızda vücut kitle endeksleri değerlendirildiğinde, Tablo 12’de gösterildiği üzere pankreas kanseri grubunda ortanca

değer 28,3 bulunurken; kontrol grubunda ortanca değer 27,7 olarak bulunmuştur. Tablo 13'de vücut kitle indeksi dağılımları gruplara göre incelenmiş olup pankreas kanseri grubundaki hastaların %41,5'i, 25-29,99 aralığında iken; kontrol grubundaki hastaların %34,8'i, 25-29,99 aralığında bulunmuştur. Vücut kitle indeksi Tablo 19'da tüm risk faktörleri içerisinde değerlendirildiğinde VKİ ≥ 30 olanlarda, VKİ < 25 olanlara göre pankreas kanseri riski 1,3 kat artmış gibi görünse de yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,757 hesaplanmış olup anlamlı çıkmamıştır. Çalışmamızda artan vücut kitle indeksine bağlı olarak pankreas kanseri riskinde artış tespit edilmemiştir.

Çalışmamızdaki ve mevcut literatürdeki bilgileri değerlendirdiğimizde pankreas kanseri ve obezite arasında, diğer bilinen kanıtlanmış güçlü risk faktörlerine nazaran daha zayıf bir ilişki olabilir. VKİ ve pankreas kanseri riski arasındaki ilişkinin belirlenmesi için başta hasta sayısının daha fazla olduğu ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Literatür bilgileri ışığında, düşük ve orta düzeyde alkol kullanımı ile pankreas kanseri arasında ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte yüksek oranda alkol kullanımının, pankreas kanseri riskini arttırabileceği düşünülmektedir. Çalışmalarda çıkan sonuçlar çelişkilidir. Pankreatik Kanser Kohort Konsorsiyumu kaynaklı 1530 pankreas kanserli hasta ve 1530 sağlıklı birey, vaka-kontrol çalışmasıyla değerlendirilmiştir. Günde >0 , <5 gram alkol alanlar ile ≥ 60 gram alkol alanlar kıyaslandığında, belirgin bir istatistiksel fark saptanmamıştır. Başka bir çalışmada günlük 40 gram alkol kullanımının pankreas kanseri riskini 1,45 kat arttırdığı, bu riskin 1,62 kata kadar çıkabileceği raporlanmıştır (145). Çalışmamızda pankreas kanserli hastaların %17'si alkol kullanırken kontrol grubunda bu oran %16,3 çıkmıştır (Tablo 19). Yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,796 çıkmış olup anlamlı değildir. Alkol kullanımının pankreas kanseri riskini arttırdığı çalışmamızda gösterilememiştir. Yoğun alkol kullanımı, direkt olarak pankreas üzerinde kanserojen etki oluşturabilir. Etanolün ana metaboliti asetaldehit, pankreatik hasarı indükleyebilir. Yoğun alkol kullanımına bağlı olarak kronik pankreatit ve diyabet gelişimi ihtimal dahilinde olup pankreas kanseri riski dolaylı olarak artabilir. Tüm bunlar bir arada düşünüldüğünde alkol ve pankreas kanseri riski arasında kanıtlanmış güçlü bir ilişki olmamasına rağmen alkolün pankreas üzerine mevcut toksik etkilerinden dolayı kullanımını önermemekteyiz.

Pankreas kanserinin düşük sosyoekonomik düzeye sahip, kentsel yerleşim merkezlerinde yaşayan bireylerde daha sık görüldüğünü belirten yazılar mevcuttur. Çalışmamızda, pankreas kanseri olanların %52,8'i şehir merkezinde yaşarken; %47,2'si kırsalda yaşamaktadır. Kontrol grubundaki hastaların %70,7'si şehir merkezinde yaşarken; %29,3'ü kırsalda yaşamaktadır. Kliniğimizde pankreas kanseri tanısı alan hastalar, şehirlere göre değerlendirildiğinde 63 hasta ile Samsun en üst sırada yer almaktadır. Samsun'da yaşayan pankreas kanseri grubundaki hastaların %52,4'ü şehir merkezinde yaşarken; %47,6'sı kırsal kesimde yaşamaktadır (Tablo 14). Yaşanılan yerin pankreas kanseri riskini etkileyip etkilemediğini belirlemek için yaptığımız istatistiksel incelemede, kırsalda yaşayanlarda pankreas kanseri riski 2,1 kat daha fazla bulunmuştur. Bu risk 3,9 kata kadar çıkabildiği gibi 1,2 kata kadar da düşmektedir. Yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,011 bulunmuş olup anlamlı çıkmıştır (Tablo 15). Çalışmamızda, tüm risk faktörlerinin bir arada değerlendirildiği Tablo 19'da kırsalda yaşayanlarda pankreas kanseri riski 2 kat daha fazla görülmektedir. Yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,054 bulunmuş olup anlamsız gibi görünse de Tablo 19'daki anlamlı risk faktörleri kullanılarak yapılan regresyon analizi tablosunda, kırsalda yaşamının pankreas kanseri riskini 2,27 kat arttırdığını ortaya koymaktayız. Bu risk 4,47 kata kadar çıkarken 1,15 kata kadar da düşebilir (Tablo 20).

Çalışmamızda dikkat çeken bir diğer unsur araştırmaya dahil edilen pankreas kanserli 106 hastadan 32'sinin çiftçilik yapıyor olmasıdır. Pankreas kanseri olan hastaların %30,2'si çiftçi iken; kontrol grubunda bu oran %21,7 olarak hesaplanmıştır (Tablo 16). Kırsalda yaşayıp, çiftçilikle uğraşmanın pankreas kanseri için risk faktörü olup olmadığı incelenmiştir. Kırsalda yaşayıp, çiftçilikle uğraşanlarda pankreas kanseri riski 1,8 kat daha fazla gibi görünse de yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,08 bulunmuş olup anlamlı çıkmamıştır. Bölgemizde tarımsal alanların fazla; meslek grupları içerisinde çiftçilerin yoğunlukta olduğunu görmekteyiz. Kırsaldaki mevcut yaşam koşulları, mesleki maruziyet (tarım ilacı vb.) gibi nedenlerin pankreas kanseri ve diğer kanserler üzerine etkisini araştıran daha kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı, helicobakter piloriyi kanıtlanmış karsinojen olarak sınıflamaktadır. Bu ajanın, midenin asidik ortamında yaşayıp gastrit ve mide kanserine yol açtığı bilinmektedir. Helicobakter pilorinin pankreas kanserine

yol açabileceği konusunda herhangi bir kanıt var mıdır sorusuna cevap aranmıştır. Günümüzde yapılmış 4 çalışmada pankreas kanseri ile helicobakter pilori arasında olası bir ilişki mevcut ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır denilmiştir (83). Çalışmamızda Tablo 19'da gösterildiği üzere pankreas kanserli hastalarda h.pilori oranı %12,3 iken kontrol grubunda bu oran %7,6 olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel incelemede p değeri 0,310 çıkmış olup anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda h.pilori, pankreas kanseri için risk faktörü olarak çıkmamıştır. H.pilori ve pankreas kanseri ilişkisinin değerlendirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Serumdaki Vitamin D düzeyinin en temel göstergesi 25-hidroksivitamin D3'tür. Bu düzeyi, diyetle alınan D vitamini ve maruz kalınan güneş ışınları belirler. Ulusal Tıp Akademisi, 25 (OH) D3'ün ≤ 20 ng/ml olmasını eksiklik kabul ederken; Endokrin Cemiyeti, 25 (OH) D3'ün ≤ 30 ng/ml altında olmasını eksiklik kabul etmektedir. D vitamini düzeyinin 30 ng/ml üzeri olması normal kabul edilir. D vitamini değerinin 20, ≤ 30 ng/ml arası olması D vitamini yetersizliği; < 20 ng/ml altında olması D vitamini eksikliği olarak tanımlanır. Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketinin sonuçlarına göre 2005-2006 yıllarında ABD'deki D vitamini eksikliği (< 20 ng/ml) prevalansı %41,6 olarak tespit edilmiştir (146). Serum D vitamini düzeyinin yaş, ırk, VKİ ve hastalıklara bağlı olarak değişebileceği belirtilmekle birlikte birçok popülasyonda güneş ışınları, D vitamini düzeyine katkı sağlayan ana unsurdur (147). Çalışmamızda D vitamini düzeyinin yaşa bağlı olarak değişip değişmediği incelenmiş olup yapılan istatistiksel incelemede D vitamini ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 11). Bölgemiz coğrafi konum itibarıyla değerlendirildiğinde kuzeyde yer aldığı ve iklim koşullarına bağlı olarak güneş ışınlarının güneyde kalan diğer bölgelerimize göre daha az yoğunlukta olduğu düşünülecek olursa bu faktörlerin serum D vitamini düzeyini etkileyebileceği düşünülebilir. Pankreas kanseri riski, ekvatorдан uzak enlemlere doğru gidildiğinde düşük ultraviyole ışınlarla bağlı olarak artmakta denmiştir (96). Bazı ekolojik çalışmalarda güneş ışığına maruziyet, pankreas kanserli hastalarda daha düşük ölüm oranlarıyla ilişkilendirilmiştir. Skaaby ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada FLG (filaggrin) geninde mutasyon nedeniyle oluşan fonksiyon kaybına bağlı olarak cilt-bariyer bütünlüğünde bozulma saptanmıştır. Güneş ışınlarının absorpsiyonu artmış olup serum vitamin D3 düzeyi %10 daha fazla bulunmuştur. Bu gen mutasyonuna sahip bireyler, düşük kanser riskiyle ilişkilendirilmiştir (97).

Deneysel ve toplumsal kaynaklı çalışmalar diyetle, vitamin takviyesiyle ya da alınan güneş ışınlarına bağlı olarak serum D vitamini optimal düzeyinin sağlanması durumunda, pankreas kanseri riskinin azalabileceğini öngörmektedir. Bununla birlikte klinik çalışmalar yetersiz olup bazı çelişkili veriler mevcuttur. Bunlardan birisinde artan serum 25 (OH) D₃ düzeyi ile pankreas kanseri riskinde artış olabileceği öne sürülmüştür. Ancak araştırmanın sonunda bu durumun çalışılan popülasyonun hasta ve kontrol grubu analizlerindeki farklılıktan ya da D vitamini serum düzeyini ölçmek için kullanılan metod farklılığından olabileceği düşünülmüştür (108).

Kasiappan ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel fare model çalışmasında yüksek yağlı diyetle, D vitamini analoglarının etkisi değerlendirilmek istenmiştir. Yüksek yağlı diyetin, leptin ürünlerinin sentezini uyardığı ve buna bağlı olarak tümör büyümesinin, migrasyonunun, invazyonunun ve anjiogenezinin arttığı düşünülmüştür. Tümöre sahip olan bir grup fareye, 30 gün boyunca yüksek yağlı diyet verilirken; tümöre sahip olan diğer gruba ise yüksek yağlı diyet ve beraberinde D vitamini analogu olan Seacalcitol (EB1089) verilmiştir. İki grup kıyaslandığında, beraberinde D vitamini analogu Seacalcitol almayan farelerde tümör büyümesi %50'den daha fazla bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca Seacalcitol'un miR-498 ekspresyonunu arttırdığı; buna bağlı olarak kanser hücre replikasyonunu sağlayan telomeraz uzama faktörünün inhibisyonuna uğradığı vurgulanmıştır (148).

Meeker ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada iki farklı fare grubu oluşturulup birine düzenli olarak 5 IU Vitamin D/g diyet, diğerine ise 1 IU Vitamin D/g diyet verilmiş. Takiplerinde 5 IU Vitamin D/g diyet verilen grupta, 1 IU Vitamin D/g diyet verilen gruba göre daha az kanser gelişmiştir (149).

ABD'de 5 kanser tedavi merkezinin dahil olduğu çalışmada, melanomatöz olmayan deri kanseri ve serviks in situ kanseri dışında başka bir kanser tanısı olmayan daha önce tedavi almamış 627 pankreas kanserli hastada, 25-hidroksivitamin D'nin pankreas kanserinde progresyon ve sağkalıma etkisi incelenmiştir. Median D vitamini değeri 27 ng/ml olarak hesaplanmıştır. D vitamini için <20 ng/ml, eksik; 20-39 ng/ml, yetersiz; 40-59 ng/ml, yeterli; ≥60 ng/ml, optimal olmak üzere 4 grup oluşturulmuştur. Hastaların %30'nun D vitamini değeri 20 ng/ml'den küçük bulunurken; optimal D vitamini düzeyi %4 hastada tespit edilmiştir. Araştırmanın sonucunda serum D vitamini

düzeşinin etnisite ve VKİ'nden etkilendiği yönünde anlamlı istatikselse sonuç elde edilmiş ancak serum D vitamini düzeyi ile pankreas kanseri progresyonu ve sağkalımı arasında bir ilişki kurulamamıştır (150).

Pankreas kanserleri rezektable, lokal ileri ve metastatik olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır. Lokal ileri ve metastatik pankreas kanserlerine kemoterapi +/- radyoterapi önerilmektedir. Araştırmacılar, kalsitriol analoglarının rezektable pankreas kanserli hastalarda cerrahi sırasında tümör yayılımını engelleyebileceğini söylemektedirler. Ayrıca kalsitriol analoglarının kullanımına bağlı olarak tümör invazyonunun azaltılabileceği görüşü mevcuttur (151). Rezektable pankreas tümörlü hastaların yanı sıra lokal ileri ya da metastatik hastalığa sahip bireylerde kemoterapötik ajanla D vitamininin kombine edilmesi önerilmiştir (152).

Klinik çalışmalar, D vitaminin pankreas kanseri dahil bir çok kanserle ilişkisinin olduğunu düşündürmektedir. D vitamini ve meme kanseri arasındaki ilişki açık olarak ifade edilememekle birlikte serum vitamin D düzeyinin düşük olmasının meme kanserine bağlı ölüm riskini arttırabileceği görüşü mevcuttur. Birçok çalışma düşük D vitamini düzeyi ile artmış kolorektal kanser riskini işaret etmektedir.

Çalışmamızda Tablo 8'de D vitamini değeri gruplara göre karşılaştırılmıştır. Ortanca D vitamini değerinin, gruplara göre farklılık gösterdiği yapılan istatikselse incelemede belirlenmiştir ($p < 0,001$). Kontrol grubunda ortanca değeri 13,4 ng/ml iken; pankreas kanseri grubunda ortanca değeri 9 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Tablo 9'da D vitamini dağılımı, gruplara göre incelendiğinde pankreas kanserli hastaların %91,5'inde D vitamini eksik iken; kontrol grubundaki hastaların %72,8'inde D vitamini eksik bulunmuştur. Pankreas kanserli hastaların %2,8'inde D vitamini normal iken; kontrol grubundaki hastaların %10,9'unda D vitamini normal bulunmuştur. Yapılan istatikselse incelemede p değeri 0,002 hesaplanmış olup gruplar arasında D vitamini düzeylerinde anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. D vitamininin pankreas kanseri riski üzerine etkisi Tablo 10'da değerlendirilmiş olup D vitamini değeri düşük olanlarda, normal olanlara göre pankreas kanseri riski 4,2 kat daha fazla çıkmıştır. Yapılan istatikselse incelemede p değeri 0,023 olarak bulunmuş olup anlamlıdır. Tablo 19'da tüm risk faktörleri bir arada değerlendirildiğinde serum D vitamini düzeyi eksik olan bireylerde (< 20 ng/ml), D vitamini normal olan bireylere göre (≥ 30) pankreas kanseri riski 10,2 kat daha fazla

olup yapılan istatistiksel incelemede p değeri anlamlı bulunmuştur (p=0,001). Tablo 19'daki anlamlı risk faktörleri kullanılarak yapılan regresyon analizinde Serum D vitamini düzeyi eksik olan bireylerde (<20 ng/ml), D vitamini normal olan bireylere göre (≥ 30) pankreas kanseri riski 8,94 kat daha fazla çıkmıştır.

Tüm bu çalışmalardan elde edilen bilgiler bir araya getirilip değerlendirildiğinde D vitamini desteği ile kanser oluşumunun engellenebileceği konusunda yeterli veriler yoktur. Preklinik çalışmalar, D vitamini desteği ile kanser riskinin azalacağı yönünde veriler içermekteyken; klinik çalışmalar bunu yeterince ifade edememektedir. Bu ilişki belki gerçekten zayıf belkide belirli bazı kanserlerde mevcuttur. D vitamini serum düzeyinin, pankreas kanseri riskiyle ya da sağkalımla olan ilişkisi ortaya konulmalıdır. D vitamini takviyesinin, bu riski ya da sağkalımı değiştirip değiştirmediği bilinmelidir. Pankreas kanserli hastalarda D vitamini analogları kullanılacaksa toksik olmayan uygun doz belirlenmeli ve kemoterapi ile kombine edilmelidir. Kendi çalışmamız da dahil olmak üzere mevcut tüm çalışmalardan yola çıkarak D vitamini ve pankreas kanseri arasındaki ilişkinin belirlenmesi için ileri çalışmalar gerektiğini vurgulamaktayız.

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı, folat içeren gıdaların pankreas kanserine karşı koruyucu olabileceğini önermiştir (114). Yüksek folat kullanımı ile pankreas kanseri riskinin azalacağı görüşü ortaya atılmıştır. 319716 erkek ve 542948 bayanın yer aldığı, 14 prospektif kohort çalışmayı içeren bir değerlendirmede, folat kullanımı ve pankreas kanseri ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmanın üzerinden geçen 7-20 yıllık süreçte 2195 pankreas kanseri tespit edilmiştir. Diyetle en yüksek folat alımı olan %15'lik çeyrekle, en düşük folat alımı olan %15'lik çeyrek kıyaslandığında; folat alımı ve pankreas kanseri riski arasında ilişki saptanmamıştır. Başka bir meta-analiz çalışmada, diyetle alınan 100 µg/gün folatın, pankreas kanseri riskinde %7 azalma yapabileceği söylenmiştir (25). Mevcut literatürde, diyetdeki folat miktarı ve serum folat düzeyi ile pankreas kanseri riski arasında tutarsız bulgular gözlemlenmiştir. Çalışmamızda elde edilen verilerde folik asit düzeyi ve pankreas kanseri riski arasında ilişki kurulamamıştır. Pankreas kanserli hastaların % 85,8'inin folik asit düzeyi normal bulunmuştur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

106 pankreas adenokanserli hasta ve 92 kişilik kontrol grubunun yer aldığı, Orta ve Doğu Karadeniz Bölgesi'nde pankreas adenokanserli hastalarda risk faktörlerinin değerlendirildiği bu çalışmamızda 65 yaş üzerinde pankreas kanseri riski 2,67 kat daha fazla çıkmıştır. Serum D vitamini düzeyi yetersiz ($20, \leq 30$ ng/ml) olan bireylerde, serum D vitamini normal ($\geq 30, 80$) olan bireylere göre pankreas kanseri riski 3,11 kat daha fazla çıkarken; serum D vitamini düzeyi eksik (< 20 ng/ml) olan bireylerde, serum D vitamini normal ($\geq 30, 80$) olan bireylere göre pankreas kanseri riski 8,94 kat daha fazla çıkmıştır. Yeni tanı diyabetiklerde pankreas kanseri riski normal bireylere göre 21,12 kat daha fazla bulunurken uzun dönem diyabetiklerde bu risk 1,45 kat daha fazla bulunmuştur. Ailede pankreas kanseri öyküsü olanlarda pankreas kanseri riski, aile öyküsü olmayanlara göre 5,96 kat daha fazla hesaplanmıştır. Çalışmamızda yaşanan yerleşim alanı değerlendirildiğinde, kırsalda yaşamının pankreas kanseri riskini 2,27 kat arttırdığını saptamış bulunmaktayız. Bir diğer sonuç olarak rh negatif kan grubuna sahip bireylerde pankreas kanseri riski, rh pozitif kan grubuna sahip bireylere göre % 70 daha az çıkmıştır. Çalışmamızda sigaranın pankreas kanseri riskini arttıran kanıtlanmış etkisi istatistiksel olarak gösterilememiştir Ancak halen sigara kullanmakta olan ya da kullanmış bırakmış olanlarda, hiç sigara kullanmayanlara göre pankreas kanserinin daha genç yaşta ortaya çıktığı bulunmuştur.

Pankreasın retroperitoneal bir organ olmasından dolayı kanser varlığında erken bulgular belirsizdir. Tipik bulgular oluşmadan önce uzun süre hastalık sessiz kalıp ilerlemeye devam eder. Çoğu hastada başlangıçta epigastriumda belli belirsiz bir ağrı mevcuttur. Zamanla hastalık ilerledikçe ağrı sırta, üst torakal ve lomber bölgeye doğru yayılır. İlerleyen hastalıkla birlikte kişilerin büyük çoğunluğu ağrı, sarılık, kilo kaybı şikayetleriyle doktora başvururlar. Pankreas kanseri tedavisinde temel yaklaşım cerrahidir ancak hastaların sadece %10-%20'si cerrahi şansına sahiptir. Pankreas kanserinde asıl sorun, hastalığın erken dönemde tespit edilememesi; tanı konulduğunda çoğu zaman hastalığın ileri evrede olmasıdır. Pankreas kanserinde sağkalımın düşük olması ve tanının erken evrede konamaması nedeniyle birincil koruma önemlidir. Bu yüzden risk faktörlerinin belirlenmesi, etyolojinin daha iyi aydınlatılması gerekmektedir. Pankreas kanseri nedenlerini saptamak için çok sayıda çalışma yapılmış

olup etyolojide çevresel ve genetik faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülmüştür. Risk faktörleri, değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri olarak ikiye ayrılmıştır. Değiştirilebilir risk faktörlerinden kaçınılması; bu risk faktörlerine karşı koruyucu sağlık hizmetlerinin geliştirilmesi, pankreas kanseri riskini azaltabilir.

50 yaşından sonra ortaya çıkan epigastrik ağrı ve benzeri nonspesifik dispeptik yakınmaların varlığında aklımızın bir köşesinde muhakkak pankreas kanseri olmalıdır. Bu kişilerde yakın zamanda belirgin kilo kaybı olup olmadığı, sigara kullanıp kullanmadığı, yakın zamanda diyabet tanısı alıp almadığı, ailede pankreas kanseri öyküsü olup olmadığı mutlaka sorgulanmalıdır. Bu hastalarda serum D vitamini düzeylerine bakılması kanıtlanmış olmamakla birlikte yol gösterici olabilir. Ayrıca bölgemizde özellikle kırsalda yaşayanlarda pankreas kanseri riskinin daha fazla saptandığı ve kanserli hastaların yaklaşık üçte birinin çiftçilikle uğraştığı düşünülürse; yaşanan yer ve yapılan meslek mutlaka sorgulanmalıdır. Bu risk faktörlerinin bir veya birkaçının varlığında aklımızın bir köşesinde olan pankreas kanseri şüphesi kuvvetlenmelidir.

Bölgemizde kırsaldaki mevcut yaşam koşulları, mesleki maruziyet (tarım ilacı vb.) gibi nedenlerin pankreas kanseri ve diğer kanserler üzerine etkisini araştıran daha kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır. Bölgemiz coğrafi konum itibarıyla değerlendirildiğinde kuzeyde yer alması ve iklim koşullarına bağlı olarak güneş ışınlarının güneyde kalan diğer bölgelerimize göre daha az yoğunlukta olması düşünülecek olursa serum D vitamini düzeyinin etkilenebileceği akılda tutulmalıdır. Serum D vitamini düzeyinin, pankreas kanseri riskiyle olan ilişkisi ortaya konulmalıdır. D vitamini takviyesinin, bu riski değiştirip değiştirmediği bilinmelidir. Kendi çalışmamız da dahil olmak üzere mevcut D vitaminiyle ilgili yapılan tüm çalışmalardan yola çıkarak; D vitamini ve pankreas kanseri arasındaki ilişkinin belirlenmesi için ileri çalışmalar gerektiğini vurgulamaktayız.

Günümüzde pankreas kanserleri için etkin bir tarama testi bulunmamakla birlikte kansere yakalanma riski yüksek olan kişilerin belirlenerek bu kişilerde görüntüleme ile tarama programlarının oluşturulması; hastalığın erken evrede tespit edilmesine fırsat sağlayıp, sağkalım süresini arttırabilir.

KAYNAK

1. World Cancer Report 2014. <<http://www.iarc.fr/en/publications/books/wcr/wcr-order.php>>.
2. Huxley R, Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005; 92: 2076-83.
3. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Eng J Med* 2010; 362: 1605-17.
4. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(2): 87-100.
5. Zhang YH, Zhang CW, Hu ZM, Hong DF. Pancreatic cancer: Open or minimally invasive surgery? *World J Gastroenterol* 2016; 22: 7301-10.
6. Asbun HJ, Stauffer JA. Laparoscopic vs open pancreaticoduodenectomy: overall outcomes and severity of complications using the Accordion Severity Grading System. *J Am Coll Surgery* 2012; 215: 810-19.
7. Kimura Y, Hirata K, Mukaiya M, Mizuguchi T, Koito K, Katsuramaki T. Hand-assisted laparoscopic pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for pancreas head disease. *Am J Surg* 2005; 189: 734-37.
8. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology. 9th Ed. Appleton & Lange 1998.
9. Şeftalioğlu A. Genel & Özel İnsan Embriyolojisi. Üçüncü Baskı. 1998.
10. Koçar İH, Mas R, Ünal MT, Özütemiz Ö. Pankreatitte Yeni Ufuklar. Ankara 2004, p. 1-5.
11. Arıncı K, Elhan A. Anatomi (Cilt 1). Güneş Kitabevi, Ankara, 1995.
12. Postier RG. Past, present, and future of pancreatic surgery. *Am J Surg* 2001; 182(6): 547-51.
13. Sancak B, Cumhuri M. Fonksiyonel Anatomi (Baş-Boyun ve İç Organlar). METU Press, Ankara, 2002.
14. Pour PM, Pandey KK, Batra SK. What is the origin of pancreatic adenocarcinoma? *Mol Cancer* 2003; 22: 13.
15. Richards ML, Gauger PG, Thompson NW, et al. Pitfalls in the surgical treatment of insulinoma. *Surgery* 2002; 132: 1049.
16. Howard TJ, Stabile BE, Zinner MJ, et al. Anatomic distribution of pancreatic endocrine tumors. *Am J Surg* 1990; 159: 258.
17. Wilentz RE, Hruban RH. Pathology of cancer of the pancreas. *Surg Oncol Clin North Am* 1998; 7: 43.

18. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol* 2006; 20: 197-209.
19. Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Spencer E. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 519-23.
20. Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, et al. Cancer mortality in the European Union, 1970-2003, with a joinpoint analysis. *Ann Oncol* 2008; 19(4): 631-40.
21. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46(4): 756-81.
22. Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol* 2009; 170(4): 403-13.
23. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
24. Ghadirian P, Lynch HT, Krewski D. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Cancer Detection and Prevention* 2003; 27: 87-93.
25. Bramhall S, Allum W, Jones A, Allwood A, Cummins C, Neoptolemos J. Treatment and survival in 13560 patients with pancreatic cancer, and incidence of the disease, in the West Midlands: an epidemiological study. *Br J Surg* 1995; 82: 111-5.
26. Nkondock A, Ghadirian P, Johnson KC, Krewski D. Dietary intake of lycopene is associated with reduced pancreatic cancer risk. *The Journal of Nutrition* 2005; 135: 592-7.
27. Faivre J, Forman D, Esteve J, Obradović M, Stant M. Survival of patients with primary liver cancer, pancreatic cancer and biliary tract cancer in Europe. *European Journal of Cancer* 1998; 34: 2184-90.
28. Guo S, Al FL. Clinical analysis of prognostic relevant factors of surgical treatment for pancreatic cancer. *Chinese Journal of Operative Procedures of General Surgery* 2012; 6(3): 301-6.
29. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(19): 1407-27.
30. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 535-45.
31. Ansary-Moghaddam A, Huxley R, Barzi Federica, Lawes C, Ohkubo T, Fang X, Ha Jee S, Woodward M and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. The effect of modifiable risk factors on pancreatic cancer mortality in populations of the Asia-Pacific Region. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(12): 2435-40.

32. Ahlgren JD. Epidemiology and risk factors in pancreatic cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 241-50.
33. Gold EB, Goldin SB. Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin North Am* 1998; 7: 67-91.
34. Boyle P, Hsied CC, Maisonneuve P, et al. Epidemiology of pancreas cancer. *Int J Pancreatol* 1989; 5: 327-46.
35. Haenstel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants: mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1968; 40: 43-68.
36. Jean ME, Lowy AM, Chiao PJ, et al: The molecular biology of pancreatic cancer, in Evans DB, Pisters PWT, Abbruzzese JL (eds): M.D. Anderson Solid Tumors Oncology Series-Pancreatic Cancer. New York: Springer-Verlag, 2002, p 15.
37. Ghadrian P, Baillargeon J, Simard A, Perret C. Food habits and pancreatic cancer: a case-control study of the Francophone community in Montreal, Canada. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1995; 4: 895-9.
38. Ghadrian P, Boyle P, Simard A, et al. Reported family aggregation of pancreatic cancer with a population-based case-control study in Francophone community in Montreal, Canada. *Int J Pancreatol* 1991; 10: 183-95.
39. Ross AH, Smith MA, Anderson JR, et al. Late mortality after surgery for peptic ulcer. *New Engl J Med* 1982; 307: 519-22.
40. Iodice S, Maisonneuve P, Botteri E et al. ABO blood group and cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46: 3345-50.
41. Risch HA, Lu L, Wang J et al. ABO blood group and risk of pancreatic cancer: a study in Shanghai and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 1326-37.
42. Wolpin BM, Kraft P, Gross M et al. Pancreatic cancer risk and ABO blood groups alleles: result from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Res* 2010;70: 1015-23.
43. Gong Y, Zhou Q, Zhou Y et al. Gastrectomy and risk of pancreatic cancer: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Causes Control* 2012; 23: 1279-88.
44. Bosetti C, Lucenteforte E, Bracci PM et al. Ulcer, gastric surgery and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2013; 24: 2903-10.
45. van de Poll-Franse LV, Houterman S, Janssen-Heijnen ML, et al. Less aggressive treatment and worse overall survival in cancer patients with diabetes: a large population based analysis. *Int J Cancer* 2007; 120(9): 1986-92.
46. Ben Q, Cai Q, Li Z, Yuan Y, Ning X, Deng S, Wang K. The relationship between new-onset diabetes mellitus and pancreatic cancer risk: A case-control study. *Eur J Cancer* 2011; 47(2): 248-54.

47. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* 2008; 134(1): 95-101.
48. Pannala R, Basu A, Petersen GM, Chari ST. New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *Lanset Oncol* 2009; 10(1): 88-95.
49. Pannala R, Leibson CL, Rabe KG, et al. Temporal association of changes in fasting blood glucose and body mass index with diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(9): 2318-25.
50. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273(20): 1605-9.
51. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129(2): 504-11.
52. Gupta S, Vittinghoff E, Bertenthal D, et al. New-onset diabetes and pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(11): 1336-72.
53. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, et al. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008; 134(4): 981-7.
54. Wang F, Gupta S, Holly EA. Diabetes mellitus and pancreatic cancer in a population-based case-control study in the San Francisco Bay Area, California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(8): 1458-63.
55. Lowenfels AB, Maisonneuve P & Lankisch PG. Chronic pancreatitis and other risk factors for pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28(3): 673-85.
56. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Greenhalf W, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(6): 442-46.
57. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(3): 252-61.
58. Silverman DT, Dunn JA, Hoover RN, et al. Cigarette Smoking and pancreas cancer: a case control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(20): 1510-1516.
59. Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of cigarette smoking and risk of pancreatic cancer. *Arch Intern Med.* 1996; 156(19):2255-2260.
60. Muscat JE, Stellman SD, Hoffmann D, et al. Smoking and pancreatic cancer in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997; 6(1): 15-9.
61. US Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General.* Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2004.

62. Jiao L, Silverman DT, Schairer C, et al. Alcohol use and risk of pancreatic cancer: the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 1043-1051.
63. Villeneuve PJ, Johnson KC, Mao Y & Hanley AJ. Environmental tobacco smoke and the risk of pancreatic cancer: findings from Canadian population-based case-control study. *Can J Public Health* 2004; 95(1): 32-37.
64. Jiao L, Berrington de Gonzalez A, Hartge P, et al. Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts. *Cancer Causes Control* 2010; 21(8): 1305-14.
65. Lin Y, Fu R, Grant E, et al. Association of body mass index and risk of death from pancreas cancer in Asians: findings from the Asia Cohort Consortium. *Eur J Cancer Prev* 2103; 22(3): 244-50.
66. World Research Fund. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research; 2007.
67. Sand J, Lankisch PG, Nordback I. Alcohol consumption in patients with acute or chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2007; 7: 147-56.
68. Spainer BW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 45-63.
69. van de Wiel A. Diabetes mellitus and alcohol. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20: 263-7.
70. Whitcomb DC. Inflammation and Cancer V. Chronic Pancreatitis and pancreatic cancer. *American journal of physiology* 2004; 287: G315-9.
71. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis* 2002; 20: 32-7.
72. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Risk factors for pancreatic cancer. *J Cell Biochem* 2005; 95: 649-56.
73. Wang F, Herrington M, Larsson J, Permet J. The relationship between diabetes and pancreatic cancer. *Mol Cancer* 2003; 2 : 4
74. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 599-612.
75. Michaud DS, Vrieling A, Jiao L, et al. Alcohol intake and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 1213-1225.
76. Lucenteforte E, La Vecchia C, Silverman D, Petersen GM, et al. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2012; 23: 374-82.

77. Howe GR, Ghadrian P, Bueno de Mesquita HB, et al. A collaborative case-control study of nutrient intake and pancreatic cancer within the SEARCH program. *Int J Cancer* 1992; 51: 365-72.
78. Ghadrian P, Simard A, Baillargeon J, et al. Nutritional factors and pancreatic cancer in the Francophone community in Montral, Canada. *Int J Cancer* 1991;47: 1-6.
79. Michaud DS, Skinner HG, Wu K, et al. Dietary patterns and pancreatic cancer risk in men and women. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(7): 518-24.
80. Mack TM. Pancreas. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. *Cancer epidemiology and prevention*. London (UK): Saunders; 1982, p. 638-77.
81. Dorn HG, Culter SJ. *Mortality from cancer in the United States, (USA): US DHEW, US Government Printing Office; 1959.*
82. Ernster VL, Sacks ST, Selvin S, et al. Cancer incidence by marital status: US Third National Cancer Survey. *J Natl Cancer Inst* 1979; 63: 567-85.
83. Bulajic M, Maisonneuve P, Schneider-Brachert W, et al. Helicobacter pylori and the risk of benign and malignant biliary tract disease. *Cancer* 2002; 95(9): 1946-1953.
84. Ness RA, Miller DD, Li W. The role of vitamin D in cancer prevention. *Chin J Nat Med* 2015; 13(7): 481-97.
85. Ross AC, Menson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the institute of medicine: What clinicians need to know. *Clin Endocr Met* 2011; 96(1): 53-58.
86. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocr Met* 2011; 96(7): 1911-1930.
87. Hobaus J, Thiem UM, Hummel D, et al. Role of calcium, vitamin D and the extrarenal vitamin D hydroxylases in carcinogenesis. *Anti-cancer Agent Me*, 2013; 13(1): 20-35.
88. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. *Diabetes* 2008; 57: 2619-2625.
89. Steddon SJ, Schroeder NJ, Cunningham J. Vitamin D analogues: how do they differ and what is their clinical role? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1965-1967.
90. Lehmann B. The vitamin D3 pathway in human skin and its role for regulation of biological processes. *Photochem Photobiol* 2005; 81: 1246-51.
91. Vuolo L, Di Somma C, Faggiano A, Colao A. Vitamin D and cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012; 3: 58.

92. Grant WB. An ecologic study of cancer mortality rates in Spain with respect to indices of solar UVB irradiance and smoking. *Int J Cancer* 2007; 120(5): 1123-1128.
93. Boscoe FP, Schymura MJ. Solar ultraviolet-B exposure and cancer incidence and mortality in the United States, 1993-2002. *BMC Cancer* 2006; 6: 264.
94. Mizoue T. Ecological study of solar radiation and cancer mortality in Japan. *Health Phys* 2004; 87(5):532-538.
95. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 2002; 94(6): 1867-1875.
96. Genkinger JM, Wang M, Li R, Albanes D, Anderson KE, Bernstein L, et al. Dairy products and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of 14 cohort studies. *Ann Oncol* 2014; 25: 1106-15.
97. Skabby T, Husemoen LL, Thyssen JP, et al. Filaggrin loss-of-function mutations and incident cancer: a population-based study. *Brit J Dermatol* 2014; 171(6): 1407-14.
98. Anderson LN, Cotterchio M, Knight JA, Borgida A, Gallinger S, Cleary SP. Genetic variants in vitamin D pathway genes and risk of pancreas cancer; results from a population-based case-control study in Ontario, Canada. *PLoS ONE* 8 (2013) e66768.
99. Arem H, Yu K, Xiong X, Moy K, Freedman ND, Mayne ST, et al. Vitamin D metabolic pathway genes and pancreatic cancer risk. *PLoS ONE* 10 (2015) e0117574.
100. Bland R, Markovic D, Hills CE, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90(1-5): 121-25.
101. Zehnder D, Bland R, Williams MC, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(2): 888-894.
102. Schwartz GG, Eads D, Rao A, et al. Pancreatic cancer cells express of 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase and their proliferation is inhibited by the prohormone 25-hydroxyvitamin D3. *Carcinogenesis* 2004; 25(6): 1015-26.
103. Zugmaier G, Jager R, Grage B, et al. Growth-inhibitory effects of vitamin D analogues and retinoids on human pancreatic cancer cell. *Br J Cancer* 1996; 73(11): 1341-1346.
104. Schwartz GG, Eads D, Naczki C, et al. 19-nor-1 α ,25-dihydroxyvitamin D2 (paricalcitol) inhibits the proliferation of human pancreatic cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Biol Ther* 2008; 7(3): 430-436.
105. Kawa S, Yoshizawa K, Tokoo M, et al. Inhibitory effect of 22-oxa-1,25-dihydroxyvitamin D3 on the proliferation of pancreatic cancer cell lines. *Gastroenterology* 1996; 110(5): 1605-13.
106. Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Chari S, et al. Insulin, glucose, insulin resistance and pancreatic cancer in male smokers. *JAMA* 2005; 294(22): 2872-2878.

107. Henning R, Ding XZ, Adrian TE. On the role of islets of Langerhans in pancreatic cancer. *Histol Histopathol* 2004; 19(3): 999-1011.
108. Stolzenberg-Solomon RZ, Jacobs EJ, Arslan AA, Qi D, Patel AV, Helzlsouer KJ, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol* 2010; 172: 81-93.
109. Petterson F, Colston KW, Dagleish AG. Differential and antagonistic effects of 9-cis-retinoic acid and vitamin D analogues on pancreatic cancer cells in vitro. *Br J Cancer* 2000; 83: 239-45.
110. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 684-700.
111. Choi SW, Mason JB. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *Journal of Nutrition* 2000; 130(2): 129-32.
112. Kim YI. Folate and DNA methylation: a mechanistic link between folate deficiency and colorectal cancer? *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2004; 13(4): 511-9.
113. Blount BC, Mack MM, Wehr GM, MacGregor JT, Hiatt RA, Wang G, Wickramasinghe SN, Everson RB, Ames BN. Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1997; 94(7): 3290.
114. World Cancer Research Fund American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Washington (DC): AICR; 2007.
115. Freeny PC, Traverso LW, Ryan JA. Diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma with dynamic computed tomography. *Am J Surg* 1993; 165(5): 600-606.
116. Pappas NT, Fuente SG. Palliative Therapy for pancreatic cancer. In: Current surgical therapy, edited by John L Cameron, Mosby Elsevier, USA 2008; pp 514-519.
117. Shah RJ, Howell DA, Desilets DJ, et al. Multicenter randomized trial of the spiral Z-stent compared with the Wallstent for the malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2003; 830: 57.
118. Singh SM, Reber HA. Surgical palliation for pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 1989; 599: 69.
119. Ohtsuka T, Yamaguchi K, Ohuchida J, et al. Comparison of quality of life after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy and Whipple resection. *Hepatogastroenterology* 2003; 846: 50.
120. Sperti C, Pasquali C, Piccoli A, et al. Recurrence after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *World J Surg* 1997; 21: 195-200.

121. Yermilow I, Bentrem D, Sekeris E, et al. Readmissions following pancreaticoduodenectomy for pancreas cancer: a population-based appraisal. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 554-61.
122. Yamashita S, Sakamoto Y, Kaneko J, Tamura S, et al. Resection of the second portion of the duodenum sacrificing the minor papilla but preserving the pancreas for a recurrent duodenal adenocarcinoma: report of a case. *Biosci Trends* 2012; 6: 44-47.
123. Flattet Y, Yamaguchi T, Andrejevic-Blant S, Halkic N. Pancreatic adenocarcinoma: the impact of preneoplastic lesion pattern on survival. *Biosci Trends* 2015; 9: 402-406.
124. Hong D, Cheng J, Wang Z, Shen G, et al. Comparison of two laparoscopic splenectomy plus pericardial devascularization techniques for management of portal hypertension and hypersplenism. *Surg Endosc* 2015; 29: 3819-26.
125. Wu W, Wang X, Wu X, Li M, et al. Total mesopancreas excision for pancreatic head cancer: analysis of 120 cases. *Chin J Cancer Res* 2016; 28(4): 423-8.
126. American Cancer Society. Cancer facts & figures. The Society, 2014 (www.cancer.org)
127. Anderson KE, Mack TM, Silverman DT. Cancer epidemiology and prevention, 3rd edd. New York Oxford: University Press, 2006: 721-763.
128. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22(44): 9694-9705. Review.
129. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2016.
130. Hidalgo M, Cascinu S, Kleeff J, et al. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes. *Pancreatology* 2013; 15: 8-18.
131. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, et al. European cancer mortality predictions for the year 2016 with focus on leukaemias. *Ann Oncol* 2016; 27: 725-731.
132. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
133. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2013. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2013.
134. Parkin DM, Boyd L, Walker LC. 16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer* 2011; 105 Suppl 2: 77-81.
135. Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyles changes. *Pharm Res* 2008; 25: 2097-2116.

136. Greer JB, Whitcomb DC, Brand RE. Genetic predisposition to pancreatic cancer: a brief review. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2564-2569.
137. Annese V, Minervini M, Gabbriellini A, et al. ABO blood groups and cancer of the pancreas. *Int J Pancreatol* 1990; 6(2): 81-88.
138. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, et al. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008; 134(4): 981-987.
139. Aune D, Greenwood DC, Chan DS, et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2011; 23(4): 843-852.
140. Lüttges J, Klöppel G. Precancerous conditions of pancreatic carcinoma. *J Hepatol Bil Pan Surg* 2000; 7(6): 568-574.
141. Kudo Y, Kamisawa T, Anjiki H, et al. Incidence of and risk factors for developing pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 609-611.
142. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *Med Clin North AM* 2000; 84: 565-73.
143. Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2012; 23: 2964-2970.
144. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-38.
145. Farrow DC, Davis S. Risk of pancreatic cancer in relation to medical history and the use tobacco, alcohol and coffee. *Int J Cancer* 1990; 45(5): 816-820.
146. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011; 31(1): 48-54
147. Vashi PG, Edwin P, Popiel B, Gupta D. The relationship between circulating 25-hydroxyvitamin D and survival in newly diagnosed advanced non-smallcell lung cancer. *BMC Cancer* 2015; 15(1).
148. Kasiappan R, Sun Y, Lungchukiet P, et al. Vitamin D suppresses leptin stimulation of cancer growth through microRNA. *Cancer Res* 2014; 74(21): 6194-6204.
149. Meeker S, Seamons A, Paik J, et al. Increased dietary vitamin D suppresses MAPK signaling, colitis, and colon cancer. *Cancer Res* 2014; 74(16): 4398-4408.
150. McGovern EM, Lewis ME, Niesley ML, Huynh N, Hoag JB. Retrospective analysis of the influence of 25-hydroxyvitamin D on disease progression and survival in pancreatic cancer. *Nutr J* 2016; 15:17.

151. Vogel L, Kruger U, Marxsen J, Soeth E. Disseminated tumour cells in pancreatic cancer patients detected by immunocytology; a new prognostic factor. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 593-99.

152. Evans TR, Colston KW, Lofts FJ, et al. A phase II trial of the Vitamin D analogue Seocalcitol (EB1089) in patients with inoperable pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2002; 86: 680-85.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Murat DEREBEY

Doğum Yeri: Bafra

Doğum Tarihi: 18.10. 1986

Medeni Hali: Evli

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce, Almanca

Eğitim Durumu: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2005-2011

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl: Alaçam Devlet Hastanesi, 2011

E-posta: mderebey@gmail.com