



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**C-REAKTİF PROTEİN-ALBÜMİN-LENFOSİT(CALLY)
İNDEKSİNİN, PANKREATİKODUODENEKTOMİ
YAPILAN PANKREAS BAŞI
ADENOKARSİNOMLARINDAKİ PROGNOZ TAYİNİNE
YARARLILIĞI**

Dr. Kubilay Furkan IŞIKER

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç Dr Ahmet Gökhan SARITAŞ

ADANA-2025



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**C-REAKTİF PROTEİN-ALBÜMİN-LENFOSİT(CALLY)
İNDEKSİNİN, PANKREATİKODUODENEKTOMİ
YAPILAN PANKREAS BAŞI
ADENOKARSİNOMLARINDAKİ PROGNOZ TAYİNİNE
YARARLILIĞI**

Dr. Kubilay Furkan IŞIKER

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç Dr Ahmet Gökhan SARITAŞ**

ADANA-2025

TEŞEKKÜR

Genel cerrahinin zorlu eğitimi boyunca, yeri geldiğinde birer abi olarak gördüğüm, yıllar boyu yapacağım mesleği öğrenmemde emekleri ve katkıları olan, başta tez danışmanım Doç. Dr. Ahmet Gökhan SARITAŞ olmak üzere, cerrahi ve sosyal hayatta hep bir idol olarak gördüğüm Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda görev yapan anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Gürhan SAKMAN' a, tez sürecinde desteklerini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Uğur TOPAL ve diğer tüm hocalarıma, abilerime;

Yeri geldiğinde ailemden çok gördüğüm, acı tatlı anılar biriktirdiğim, üzerimde emeği olan ya da üzerinde emeğim geçmiş tüm araştırma görevlisi abilerim ve kardeşlerime;

5 yıldır ikinci bir evim gibi olan genel cerrahi servis, yoğun bakım, poliklinik ve ameliyathanede yardımlarını esirgemeyen tüm hemşire, tekniker ve yardımcı personellere;

Beni bugünlere kadar getiren, yetiştiren, hayatımda, eğitimimde her zaman maddi manevi destek olan emeklerini ömür boyu ödeyemeyeceğim annem Nigar IŞIKER ve babam Velit IŞIKER' e ve her zaman yanımda olduğunu bildiğim abime;

Genel cerrahi eğitimine başladığım ilk günden itibaren, mesleğimin zorluklarını bilerek benimle bu yolda yürümeye karar veren, her koşulda desteğini esirgemeyen, sevgisi ve varlığıyla bana güç veren kıymetli eşim Melike IŞIKER' e ve doğduğu andan itibaren hayatıma tarifsiz bir mutluluk, enerji ve anlam katan sevgili oğlum Aslan IŞIKER' e

Sonsuz teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Pankreas Embriyolojisi, Anatomisi, Histoloji ve Fiyolojisi.....	2
2.1.1. Pankreas Embriyolojisi	2
2.1.2. Pankreas Anatomisi.....	2
2.1.3. Pankreas Histolojisi ve Fizyolojisi.....	4
2.2. Pankreas Adenokarsinomu	5
2.2.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	5
2.2.2. Klinik Bulgular	7
2.2.3. Tarama.....	9
2.2.4. Tanı Yöntemleri.....	10
2.2.4.1. Ultrasonografi (US)	10
2.2.4.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	11
2.2.4.3. MRG ve Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi (MRCP)	11
2.2.4.4. Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatikografi (ERCP)	11
2.2.4.5. Endoskopik Ultrasonografi (EUS).....	11
2.2.4.6. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)	12
2.2.4.7. Biyopsi.....	12
2.2.5. Evreleme	13
2.2.6. Tedavi.....	14
2.2.6.1. Cerrahi Tedavi.....	14

2.2.6.2. Kemoradyoterapi	15
2.2.6.3. Palyatif Tedavi	15
2.2.7. Prognoz	15
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	17
3.1. Prognozda CALLY indeksi	17
3.2. Metod	18
3.3. İstatiksel Analiz.....	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	37
KAYNAKÇA	38

TABLO LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. Pankreas başı tümörlerinde klinik belirti ve bulgular	9
Tablo 2. Serum CA 19-9 değerini yükselten malign ve benign durumlar	10
Tablo 3. Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC)'ne göre pankreas ekzokrin kanser TNM sınıflaması	13
Tablo 4. CALLY indeksinin sağkalım için cut-off değeri	22
Tablo 5. CALLY indeksi demografik ve preoperatif bulgular	23
Tablo 6. CALLY indeksinin preoperatif laboratuvar parametreleri ile ilişkisi	24
Tablo 7. CALLY indeksi preoperatif, intraoperatif ve postoperatif özellikleri	25
Tablo 8. CALLY indeksinin biyokimyasal kaçak ilişkisi	26
Tablo 9. CALLY indeksinin patoloji ile ilişkisi	27
Tablo 10. CALLY indeksinin postoperatif bulgular ve prognoz belirteçleri ile ilişkisi	28
Tablo 11. CALLY indeksi ile total sağkalım ilişkisi	29

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. Pankreasın anatomisi	4
Şekil 2. Dünya çapında pankreas kanseri için yaşa göre standartize edilmiş tahmini insidans ve mortalite oranlarını hem cinsiyetler hem de tüm yaşlar dahil olmak üzere gösteren 2020 yılında yayınlanan haritalar	6
Şekil 3. AJCC'ye göre 2020 yılında pankreas kanseri nedeniyle cerrahi yapılan olgu evrelerinin, genel sağkalım ile ilişkisi	16
Şekil 4. CALLY indeksinin sağkalım için ROC eğrisi analizi	21
Şekil 5. CALLY indeksi ile gruplara göre total sağkalım arasındaki ilişki	29

KISALTMALAR

CALLY	: C-reaktif protein-albumin-lenfosit
WBC	: White Blood Cell
HGB	: Hemoglobin
HCT	: Hematokrit
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
USG	: Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi
MRCP	: Magnetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
HALP skoru	: Hemoglobin, albümin, lenfosit ve trombosit skoru
TNM	: Tümör, lenf nodu, metastaz sınıflaması
CA19-9	: Karbonhidrat Antijeni 19-9
CEA	: Karsinoembriyogenik Antijen
PET	: Pozitron Emisyon Sintigrafisi
ASA	: Amerikan Anestezistler Derneği
BMI	: Body Mass Index

ÖZET

C-reaktif protein-Albümin-Lenfosit(CALLY) indeksinin, pankreatikoduodenektomi yapılan pankreas başı adenokarsinomlarındaki prognoz tayinine yararlılığı

Giriş-Amaç: Vücut inflamasyon yanıtı, kanserin belirgin özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir. Artan kanıtlar, vücut inflamasyon yanıtının kanserin gelişiminde, ilerlemesinde ve metastazında önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Çeşitli preoperatif inflamasyon tabanlı prognostik belirteçler kanser hastalarında uzun dönem sağ kalımı tahmin etmek için bildirilmiştir. Biz de bu çalışmada pankreatikoduodenektomi yapılan pankreas başı adenokarsinom hastalarında CALLY indeksinin prognostik ilişkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada pankreas başı adenokanseri nedeniyle 2010-2021 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesinde pankreatikoduodenektomi yapılan 101 hastanın prospektif tutulan verilerini retrospektif olarak inceledik. Hastaların demografik verileri, intraoperatif ve postoperatif sonuçları, patolojik özellikleri, prognostik faktörleri ve sağkalımları değerlendirildi.

Bulgular: Hastalar ROC analizine göre oluşturulan cut-off değerine göre 2 gruba ayrıldı. Cut-off değeri 1,38 olarak bulundu. CALLY indeksi düşük olan grup 58 hasta, yüksek olan grup 43 hastadan oluştu. Yaş faktörü CALLY indeksi yüksek olan grupta anlamlı olarak daha düşük olarak saptandı($p=0,04$). ASA skoru, BMI, CEA ve CA19-9 değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı($p>0,05$). Preoperatif ERCP ile stent varlığı, preoperatif perkütan drenaj, intraoperatif transfüzyon ihtiyacı, postoperatif transfüzyon ihtiyacı, tümör çapı, çıkarılan toplam lenf nodu sayısı ve metastatik lenf nodu sayısında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı($P>0,05$). İntraoperatif ve postoperatif komplikasyon, re-operasyon ihtiyacı, plansız hastane başvurusu, operasyon sonrası 30-90 günlük mortalite değerlerine bakıldığında CALLY indeksi düşük olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olarak bulundu($p<0,05$). 3 yıllık sağkalım ise CALLY indeksi düşük olan grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur($p<0,05$).

Sonuç: Serum CRP, albümin ve lenfosit sayısını kullanarak hesaplanan CALLY indeksi, pankreas başı adenokanseri nedeniyle pankreatikoduodenektomi yapılan hastalarda uzun vadeli sonuçların öngörülmesinde faydalı olabilir. Bulgularımız, CALLY indeksinin bu hastaların prognoz tayini için umut verici bir sınıflama aracı olarak işlev görebileceğini gösterebilmekle beraber bu konuda daha fazla hasta popülasyonlarını içeren ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: CALLY, Pankreas adenokanseri, Pankreatikoduodenektomi, Prognoz

ABSTRACT

The Utility of the C-Reactive Protein-Albumin-Lymphocyte (CALLY) Index in Prognostic Assessment of Pancreatic Head Adenocarcinomas Undergoing Pancreaticoduodenectomy

Introduction and Objective: The systemic inflammatory response is widely recognized as a hallmark of cancer. Increasing evidence suggests that the systemic inflammatory response plays a critical role in cancer development, progression, and metastasis. Various preoperative inflammation-based prognostic markers have been reported to predict long-term survival in cancer patients. In this study, we aimed to investigate the prognostic significance of the CALLY index in patients with pancreatic head adenocarcinoma undergoing pancreaticoduodenectomy.

Materials and Methods: In this study, we retrospectively analyzed the prospectively collected data of 101 patients who underwent pancreaticoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma between 2010 and 2021 at Çukurova University Faculty of Medicine, Balcalı Hospital. The patients' demographic data, intraoperative and postoperative outcomes, pathological characteristics, prognostic factors, and survival rates were evaluated.

Results: Patients were divided into two groups based on the cut-off value determined by ROC analysis, which was identified as 1.38. The low CALLY index group included 58 patients, while the high CALLY index group comprised 43 patients. Age was significantly lower in the high CALLY index group ($p = 0.04$). No significant differences were observed between the groups in terms of ASA score, BMI, CEA, and CA19-9 levels ($p > 0.05$). Additionally, there were no significant differences between the groups concerning the presence of preoperative ERCP with stent placement, preoperative percutaneous drainage, intraoperative transfusion requirements, postoperative transfusion needs, tumor size, total number of lymph nodes removed, or the number of metastatic lymph nodes ($p > 0.05$). However, intraoperative and postoperative complications, reoperation needs, unplanned hospital visits, and 30- and 90-day postoperative mortality rates were significantly higher in the low CALLY index group ($p < 0.05$). Three-year survival was also significantly lower in the low CALLY index group ($p < 0.05$).

Conclusion: The CALLY index, calculated using serum CRP, albumin, and lymphocyte count, may be useful in predicting long-term outcomes in patients with pancreatic head adenocarcinoma undergoing pancreaticoduodenectomy. Our findings suggest that the CALLY index could serve as a promising prognostic tool for stratifying these patients. However, further studies involving larger patient populations and multicenter trials are needed to validate its utility.

Keywords: CALLY, Pancreatic adenocarcinoma, Pancreatoduodenectomy, Prognosis

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Pankreas kanseri, dünya genelinde en kötü prognozlu kanser türlerinden biri olarak kabul edilmektedir ve pankreas başı bölgesinde yerleşen adenokanserler, hastaların çoğunluğunda ciddi semptomlara ve erken metastazlara yol açarak yaşam sürelerini önemli ölçüde azaltmaktadır.¹ Pankreas adenokanseri, sıklıkla ileri evrelerde tanı alır çünkü hastalık erken aşamalarda belirgin semptomlar vermeyebilir. Bu nedenle, pankreas kanseri hastalarının tedavi süreci genellikle zordur ve tedaviye yanıt, hastanın genel durumu, tümörün evresi ve tedavi yaklaşımlarına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Pankreas başı adenokanserinin cerrahi tedavisinde, pankreatikoduodenektomi (Whipple operasyonu) en sık başvurulmuş yöntemlerden biridir. Ancak, pankreatikoduodenektomi sonrası hastaların prognozu, birçok faktöre bağlı olarak değişir ve bu süreçte hastaların demografik özellikleri, tümörün evresi, cerrahi marjin durumu gibi faktörler önemli rol oynamaktadır.^{2,3}

Kanser gelişimi ve seyrinde hücre bazında farklı reaksiyonlar olduğu bilinmektedir. Bu reaksiyonların başında inflamasyon gelmektedir. Birçok solid kanser türünün gelişiminde lokal ve sistemik inflamatuvar yanıtın ciddi rol oynadığı gösterilmiş ve kanserle ilişkili inflamatuvar yanıtın sağkalımı etkileyen önemli bir faktör olduğu ortaya konmuştur. Dolayısıyla hücre bazında kansere karşı gösterilen inflamatuvar yanıt, hastalığın seyri için oldukça önemlidir.⁴

Son yıllarda, prognostik ve prediktif göstergelerin belirlenmesi, pankreas kanseri tedavisinde de büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda, C-reaktif protein-albümin-lenfosit (CALLY) indeksi, çeşitli klinik parametrelerin birleştirilmesiyle elde edilen ve kanser hastalarının prognozunu tahmin etmede kullanılan yeni bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. CALLY indeksi, çeşitli biyokimyasal parametrelerin birleştirilmesiyle oluşturulan bir skora sistemidir ve pankreas kanseri hastalarının cerrahi sonuçları, tedaviye yanıtlarını, prognozu ve sağkalımı değerlendirmede önemli bir rol oynayabilir.

Bizim çalışmamızın amacı, pankreas başı adenokarsinom nedeniyle pankreatikoduodenektomi yapılan hastaların prognozunu değerlendirmesinde CALLY indeksinin potansiyelini araştırmak ve bu indeksin klinik karar destek sistemlerine katkı sağlayıp sağlamayacağını belirlemektir. Böylece, cerrahiden sonra izleme ve tedavi süreçlerinde daha doğru ve bireyselleştirilmiş yaklaşımlar geliştirilmesine olanak tanınması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas Embriyolojisi, Anatomisi, Histoloji ve Fiyolojisi

2.1.1. Pankreas Embriyolojisi

Pankreasın anatomik açıdan organ olarak ilk kez tanımlanması 2000 yıl öncesine anatominin babası olarak kabul gören Herphilus Chalcedona'a dayanır. Fonksiyonlarını ise Claude Bernard'ın 19. yüzyılda pankreatik enzimler ve sindirim üzerine çalışmalarından sonra anlaşılabilmektedir.⁵ Pankreas embriyolojisi 4 evrede gerçekleşir. Birinci evrede 4. hafta sonunda, ortalama 26. günde, duodenum dorsalinden dorsal pankreatik primordium ortaya çıkar. İkinci evrede ventral primordium hepatik divertülden 32. günde oluşur. Üçüncü evrede duodenum ve pankreasın rotasyonu gerçekleşir, böylelikle dorsal ve ventral primordiumlar birleşir. Dördüncü evrede 3. ay sonunda Langerhans adacıkları gelişir.⁶

2.1.2. Pankreas Anatomisi

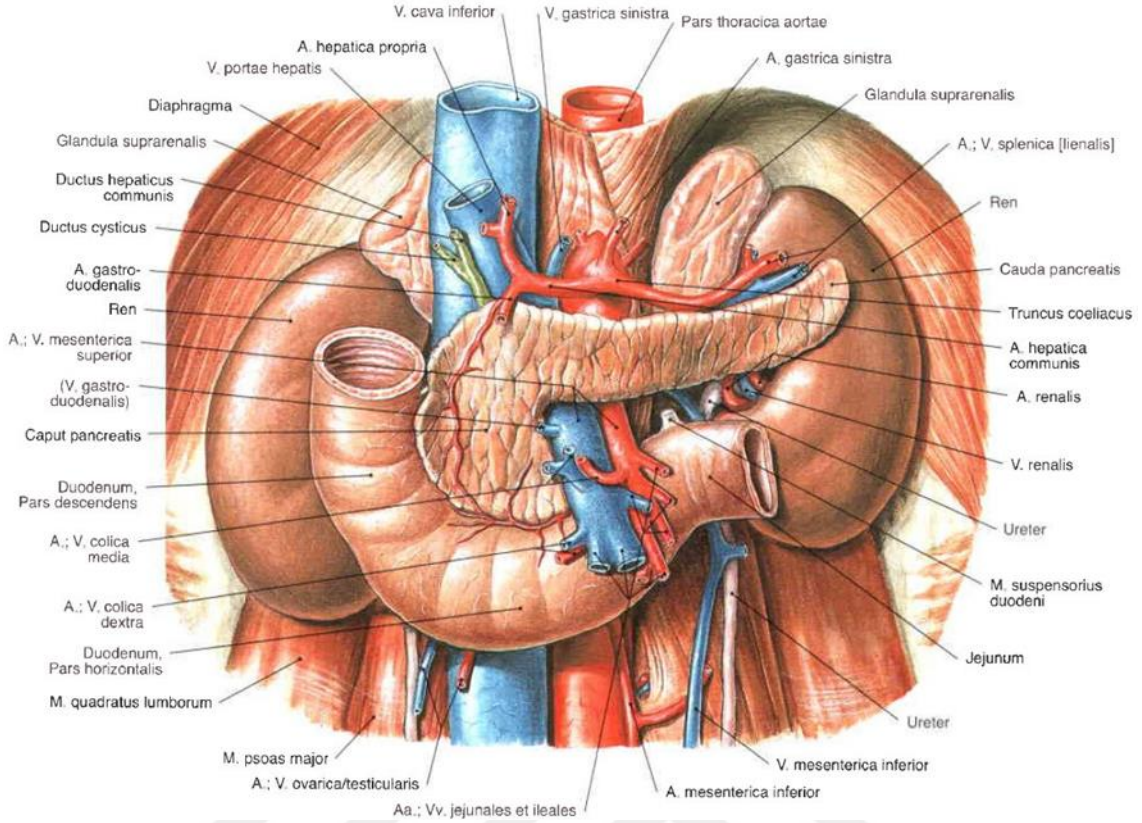
Pankreas, epigastrik ve sol hipokondriyak bölgede küçük omentum arkasında, 1 ve 2. lumbar vertebraların önünde bulunur. Pankreasın normal uzunluğu 12-18 cm olup ortalama 15 cm'dir. Baş kısmı pankreasın en kalın bölümü olup çapı 2-3 ile 5 cm arasındadır. Ön-arka çap pankreas boynunda 1,5-2,5 cm, gövdede 2-3 cm ve kuyrukta 1-2 cm'dir. Pankreasın ana posterior vasküler belirleyici yapıları aorta ve vena kava inferiordur. Bez duodenumun ikinci kısmı ve splenik hilus arasında, horizontale yakın oblik seyirlidir.⁷

Pankreas baş, unsinat process, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere beş bölüme ayrılmıştır. Pankreasın başı superior mezenterik arterin sağında yer alır. Unsinat process, retropankreatik damarların arkasından ve alt vena kava ve aortanın önünden geçen başın posterolateral uzantısıdır. Boyun, bezin superior mezenterik damarların üzerindeki kısmı olarak tanımlanır. Gövde ve kuyruk mezenterik damarların solunda bulunur. Kuyruğun dalağın hilusuna yakın olması dışında gövde ile kuyruk arasında anlamlı bir anatomik bölünme yoktur.

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

Pankreasın lenfatik drenajı kompleks bir yapıya sahiptir. Bu yapıların bilinmesi pankreatik kanserlerin yayılımını öngörmeye önemlidir.⁸ Genellikle lenfatik yapılar vasküler yapılara eşlik ederler. Pankreasın lenfatik drenajı için kullanılan bir sınıflandırma bulunmamaktadır. Literatürde En çok bilinen ve kullanılan sınıflama Cubilla ve ark. yaptığı 5'e ayrılan sınıflandırmadır.⁹ Bu sınıflandırmada pankreatik lenfatik yapılar pankreas komşuluklarına göre superior, inferior, anterior, posterior ve splenik nodlar şeklinde gruplandırılmışlardır. Standring ve ark. sınıflandırmalarında ise pankreatik lenfatikler temelde baş/boyun ve korpus/ kuyruk lenf nodları olarak 2 temel grupta incelenmektedir. Korpus ve kuyruk kesimde lenf nodları daha çok pankreatikosplenik lenf nodlarına drene olurken bir kısmı direkt olarak preaortik lenf kanallarına drene olmaktadır. Baş ve boyun kesimi ise daha geniş bir drenaja sahiptir. Bu kısımdan başlayan lenfatik kanallar pankreatikoduodenal, superior mezenterik ve hepatik arter uzanımı boyunca seyrederler. Lenf kanalları içerisinde yer alan kapakçıklar ile kuyruk lenfatik drenajı baş kısmına doğru olurken, baş kesimin drenajı kuyruk kısmına doğru olmaz.¹⁰

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



Şekil 1. Pankreasın anatomisi (Sobotta Atlas of Human Anatomy, 14th edition - 2006)

2.1.3. Pankreas Histolojisi ve Fizyolojisi

Pankreasın ilk mikroskopik incelemesi 1869 yılında Langerhans tarafından yapılmıştır. Pankreasın dışında belirgin bir fibröz kapsül bulunmaz. Lobüler dokudan uzanım gösteren gevşek bağ dokusu ile kaplıdır. Kan damarları, lenfatik yapılar, sinirler ve ekstremitar kanallar pankreatik lobüllere septalar boyunca giriş-çıkış yaparlar. Her lobül değişken miktarda asinüsten oluşmaktadır. Her asinüs tek katlı piramidal hücreler ile örtülüdür. Her piramidal hücrede polarize stoplazma mevcuttur. Çekirdek sento-bazal kesimde bulunurken, apekte pankreasın ekzokrin salgısını oluşturan diğer ismi zimojen granülleri de olan sekretuar granüller yer almaktadır. Işık mikroskopunda bazal kesimi belirgin bazofilik boyanma gösterir. Golgi kompleksi supranükleer bölgede bulunur ve eozinofilik olarak gözükür.¹¹

Pankreas, sindirim enzimleri üreten ekzokrin pankreas ve hormon üreten endokrin pankreas olarak iki bölümde incelenebilir. Ekzokrin pankreas, pankreas hacminin yaklaşık %85'ini oluştururken; endokrin pankreas, pankreas hacminin yaklaşık %2'sini oluşturur. %13'lük geride kalan kısmı, ekstraselüler matriks ve vasküler yapılar oluşturur.

Pankreasın fizyolojik olarak incelenen her iki kısmı, sindirim enzimi ve hormon sekresyonunu düzenlemek için ortaklık içerisinde çalışır.

Ekzokrin fonksiyon; günlük 1,5-2 litre pankreatik sıvı salgısı yapma hacmine sahip asiner hücreler tarafından yerine getirilir. Bu hücreler kese benzeri kümeler (asini) halinde dizilime sahiptir ve küçük ara kanallar aracılığıyla büyük boşaltıcı kanallara bağlıdır. Boşaltıcı kanallar bir veya iki kanal oluşturacak şekilde birleşip pankreasın ekzokrin sekresyonunu duodenuma taşır. Pankreatik salgı içerisinde sindirime yardımcı olan enzimler; yağları sindiren lipaz, karbonhidratları sindiren amilaz, proteinleri sindiren karboksipeptidaz, tripsin, kimotripsin ve nükleik asitleri sindiren nükleaz bulunur.

Endokrin fonksiyon; pankreasın endokrin fonksiyonu Langerhans adacık hücreleri tarafından yerine getirilir. Adacıklardaki özelleşmiş hücreler alfa, beta ve delta olarak adlandırılır. Beta hücreleri en yaygın hücrelerdir ve insülin üretiminden sorumludur. İnsülin, karaciğerde glukozdan glikojen üretilmesini sağlar. Aynı zamanda insülin reseptörleri aracılığıyla hücrelerin glukoz alımını sağlayarak kan şekerini düşürür. Alfa hücreleri, vücudun ihtiyaç duyduğu enerjinin karşılanması için hücrelerden glukoz salınımını sağlayan glukagon hormonunu üretir. Glukagon, kan şeker seviyesini artırmak için karaciğerde glikojen glukoz dönüşümünü uyarır. Delta hücreleri pankreatik endokrin dokunun en küçük bileşenidir ve somatostatin üretir. Somatostatin, glukagon ve insülin üretimini inhibe eder.¹²

2.2. Pankreas Adenokarsinomu

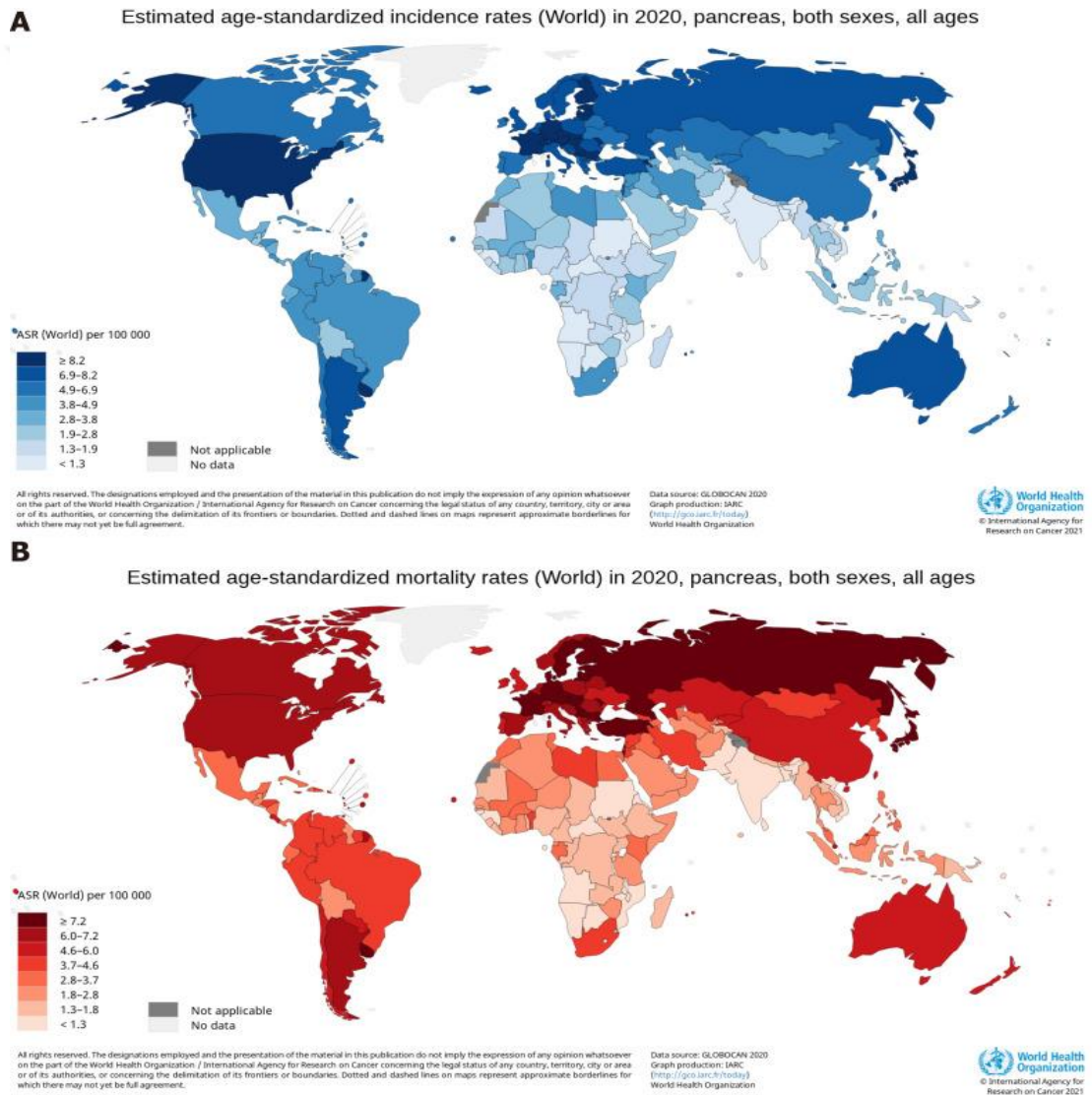
2.2.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Kanserler dünyada ve Türkiye’de kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sıradaki ölüm sebebidir.¹ Pankreas kanseri, gastrointestinal sistem kanserleri içerisinde 12. sıklıkla görülen kanser çeşididir. Pankreas tümörleri %85-90 oranında duktal adenokarsinomlardan oluşmaktadır¹³.

Pankreas adenokarsinomu erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir. Yapılan son araştırmalarda, kadınlardaki riski de sigaranın 20. yüzyılın ikinci yarısından sonra kullanımının artması ile artmıştır¹. Dünya genelinde görülme sıklığı; gelişmiş ülkelerde, Afrika ve Asya ülkelerine göre daha fazladır. Bu durumun çevresel faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Amerikanlarda görülme sıklığı Afrikalılara göre daha fazladır. Bu da pankreas kanseri etyolojisinde çevresel faktörlerin genetik faktörlere

kıyasla daha güçlü olduğunu göstermektedir. 40 yaş sonrası pankreas kanseri görülme ihtimali on yılda bir 2-3 kat arttığı bildirilmiştir. Hastaların çoğunda 6. ve 7. dekatta görülmektedir. 30 yaş altında oldukça nadir görülür.¹⁴

2014 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde 46,000 yeni tanı alan hasta belirtilmiştir ve bu hasta sayısı tüm yeni tanıli maligniteli olguların %2.8'ini oluşturmaktadır. Bu oran düşük olmasına rağmen pankreas kanseri 5 yıllık survi %7.2 civarında belirtilmiş olup en kötü prognoza sahip malignitelere bir tanesidir. Belirtilen bir tahmine göre 2030 yılında kanser ilişkili en sık 2. ölüm nedeni olacağı düşünülmektedir.¹⁵



Şekil 2. Dünya çapında pankreas kanseri için yaşa göre standartize edilmiş tahmini insidans ve mortalite oranlarını hem cinsiyetler hem de tüm yaşlar dahil olmak üzere gösteren 2020 yılında yayınlanan haritalar¹⁶.

Pankreas kanserlerinin risk faktörleri özetle şu şekilde sıralanabilir:

1-Değiştirilemez Risk Faktörleri

- Yaş
- Cinsiyet
- Irk
- Genetik Faktörler
- Aile öyküsü
- Kan grubu
- Geçirilmiş cerrahi öyküsü
- Diyabet
- Kronik pankreatit

2-Değiştirilebilir Risk Faktörleri

- Sigara ve alkol kullanımı
- Obezite
- Diyet faktörleri
- Sosyoekonomik özellikler
- Enfeksiyonlar
- D vitamini ve folik asit eksikliği
- Çevresel karsinojenler

2.2.2. Klinik Bulgular

Pankreas adenokanserinin ilk semptomu tümörün lokalizasyonuna göre değişir. Ekzokrin pankreas kanserlerinin yüzde 60-70'i pankreasın başına lokalizasyonunda, yüzde 20-25'i gövdede veya kuyrukta bulunur. Geri kalanı ise tüm pankreas dokusunu tutar.¹⁷ Pankreas başı tümörleri gövdesindeki ve kuyruğundaki tümörlerle karşılaştırıldığında, daha sık sarılık, steatore ve kilo kaybı ile seyreder.¹⁸⁻²⁰ Pankreas başı lezyonu olan hastaların yaklaşık yüzde 28'inde steatore mevcut olup steatore, pankreasın yağ sindiren enzimleri salgılama kabiliyetinin kaybına veya ana pankreas kanalının tıkanmasına bağlanabilir.

Sarılık, ana safra kanalının pankreas başındaki bir tümöral lezyon tarafından tıkanması ve bilirubin yüksekliğine sebep olmasından dolayı oluşur. Sarılığa kaşıntı, idrarda koyulaşma ve açık renkli gaita eşlik edebilir. Hiperbilirubinemi karakteristik olarak kolestatik tiptedir ve bilirubinin konjuge fraksiyonunda belirgin bir yükseliş vardır.

Ağrı, küçük (<2 cm) pankreas tümörlerinde bile en sık bildirilen şikayetlerden biridir.²¹ Pankreas tümörüyle ile bağlantılı ağrı genellikle sinsidir ve başvuru esnasında birkaç aydır mevcuttur. Tipik bir kemirici viseral tipe sahiptir ve genellikle epigastrik bölgede yoğunlaşır. Yanlara ve / veya doğrudan arkaya doğru yayılır. Aralıklı olabilir. Yemek yemekle veya sırtüstü yatmakla ağrı şiddetlenir. Geceleri genellikle ağrının şiddeti artar. Kıvrılmış veya cenin pozisyonunda yatmak ağrıyı azaltabilir.²²

Yakın zamanda bir diabetes mellitus başlangıcı pankreas kanserinin belirtisi olabilir.²³⁻²⁵ Diyabet, pankreas kanserinin ortaya çıktığı yaş grubunda yaygındır, fakat yüzde 25'e varan oranlarda hastalık yeni başlangıçlı (iki yıl veya daha az) diyabet ile bağlantılı olabilir.

Akut pankreatit, mekanik gastrointestinal obstrüksiyon nedeniyle ortaya çıkan bulantı, kusma semptomları ise nadir görülen pankreas kanseri belirtileri arasında yer almaktadır.

Başvuru sırasında metastatik hastalık belirtileri de olabilir. Metastatik hastalık en sık karaciğeri, peritonu, akciğerleri ve daha düşük sıklıkla kemik dokuları etkiler. Metastatik hastalık belirtileri şunları içerir:

- Abdominal kitle
- Karaciğer metastazları
- Batın içi Asit
- Sol supraklaviküler lenfadenopati (Virchow nodülü)
- Metastatik hastalığı olan bazı hastalarda ele gelen periumblikal kitle (Rahibe Mary Joseph nodülü) mevcuttur. Pankreas kanseri, vakaların yüzde 7 ila 9'unda umblikusa cilt metastazı olabilir.²⁶

Tablo 1. Pankreas başı tümörlerinde klinik belirti ve bulgular

PANKREAS BAŞINDA TM
Kilo kaybı (%92)
Sarılık (%82)
Ağrı (%72)
İştahsızlık (%64)
İdrarda koyulaşma (%63)
Gaita renginde açılma (%62)
Bulantı (%37)
Kusma (%37)
Halsizlik (%35)
Kaşıntı (%24)

2.2.3. Tarama

Ailel risk faktörleri ya da bilinen risk faktörü oluşturan genetik sendromları olan olgularda pankreas adenokanser insidansı tüm hastaların %10'unu oluşturmakta olup tarama için ilk başta bu grup içerisindeki hastalar hedeflenmelidir. Bu risk grubunda taramaya başlama yaşı tartışmalıdır. PRSS1 mutasyon taşıyıcılarında ise tarama 40 yaşından itibaren başlanabilir.²⁷ Hastalığın başlangıcı ortalama 65 yaş olduğundan diğer risk grubundaki vakalarda taramanın 50 yaşından itibaren yapılması önerilmektedir²⁸.

Pankreas adenokanseri taraması için geçerli bir tanı aracı henüz bulunmamaktadır. Tarama amacıyla en sık periferik kanda bakılan CA19-9 (Karbonhidrat Antijeni 19-9) düzeyinden faydalanılmaktadır. Rutin kullanılmamakla beraber yüksek risk gruplarında tarama için endoskopik ultrasonografi (EUS) ve magnetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) gibi görüntüleme yöntemleri tercih edilebilir.^{29,30}

Karbonhidrat Antijeni 19-9 (CA 19-9)- Pankreas kanseri için CA 19-9'un bildirilen duyarlılık ve özgüllük oranları sırasıyla yüzde 70 ila 92 ve yüzde 68 ila 92 arasında değişmektedir.^{31,32} CA 19-9 düzeyleri özellikle sarılıklı hastalarda düşük özgüllüğe sahiptir. Hiperbilirubinemiye neden olan safra yolu tıkanıklığı CA 19-9 serum düzeyini yükseltir ve bu sebeple bir tümör belirteci olarak CA 19-9 hiperbilirubinemi olan olgularda tarama ve tanıya yardımcı olmayabilir. CA 19-9, pankreas kanseri dışındaki kanserler ve çeşitli benign pankreatikobilyer hastalıklarda da yükselebilir.

Tablo 2. Serum CA 19-9 değerini yükselten malign ve benign durumlar

MALİGN	BENİGN
Pankreas kanseri	Akut kolanjit
Biliyer kanserler (Safra kesesi kanseri, kolanjiyokarsinom, ampuller kanser)	Akut pankreatit
Hepatosellüler kanser	Siroz ve diğer kolestatik hastalıklar
Mide, over ve kolorektal kanser	
Akciğer, meme ve uterus kanseri	

2.2.4. Tanı Yöntemleri

Sarılık veya epigastrik ağrı ile başvuran tüm hastaların, hemogram tetkiki, kolestaz olup olmadığını belirlemek için serum aminotransferazlar, alkalen fosfataz, gama-glutamil transferaz ve bilirubin değerleri görülmelidir. Ek olarak, epigastrik ağrısı olan hastalar serum lipaz ve amilaz değerleri ile akut pankreatit açısından değerlendirilmelidir. Serum CA 19-9 değeri de tanısıl amaçlı labaratuvar tetkiklerine eklenecek bir diğer parametredir.

Hastanın değerlendirmesinde bir sonraki adım abdominal görüntülemedir. Batın görüntüleme seçenekleri hastaların demografik özelliklerine ve semptomlarına göre değişkenlik gösterebilir.

2.2.4.1. Ultrasonografi (US)

Sarılık ve epigastrik ağrı semptomları olan hastalar için non-invaziv, kolay ulaşılabilir ve düşük maliyetli tanı yöntemidir. Ultrasonografinin pankreas tümörlerini tanımlaması %50-70 olarak bilinmektedir.³³ %75 sensivite, %85 spesifitesi mevcuttur. Sınırları irregüler hipoekojen kitle varlığı, koledok ve wirsung kanal dilatasyonu pankreas başı adenokarsinomunun ultrasonografik bulguları arasında gösterilebilir.³⁴ Abdominal artmış gaz yoğunluğu ve yapan kişi bağımlı olması ultrasonografinin eksikliklerini oluşturmaktadır. Bu nedenlerle hastalığın tanısında ve evrelemesinde genellikle bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi ek abdominal görüntüleme yöntemleri gerekmektedir.³⁵

2.2.4.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Pankreas adenokanser tanısında en sık kullanılan ve en değerli olan abdominal görüntüleme yöntemi BT'dir. BT ile pankreas adenokarsinomlarının tanı değeri kontrast madde kullanımı ve kesit sayısına göre değişmekle beraber %89 ile %97 aralığına kadar çıkmaktadır.³⁶ Pankreas adenokarsinomunun BT görüntü özellikleri lokal kitle, komşu organ yayılımı, bölgesel lenfadenopati, koledok ve wirsung kanalında genişleme, pankreasta atrofi veya pankreatit, damar invazyonu ve metastazlardır.

Genellikle tıkanma sarılığı bulunan hastalarda USG ve BT ile tanı konulabilir. Tanı koyma konusunda MR'ın BT'ye üstünlüğü gösterilememiştir. BT, tümör boyutu 2 cm ve altında olan pankreas kitlelerini göstermede yetersiz kalabilir. Bu durumda abdominal MRG tercih edilebilir.³⁷

2.2.4.3. MRG ve Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi (MRCP)

MR, güçlü bir manyetik alan ve radyo dalgaları kullanarak vücuttaki hidrojen protonlarının hareketini izleyen ve bu sinyalleri işleyerek yüksek çözünürlüklü organ ve doku görüntüleri oluşturan görüntüleme yöntemidir. Pankreas kanseri tanısında BT'ye olan üstünlüğü 2 cm'den küçük kitlelerin evreleme ve tümör rezektabilitesinin daha iyi değerlendirilmesidir.³⁸

MRCP, pankreatikobiliyer ağacın üç boyutlu bir görüntüsünü oluşturmak için manyetik rezonans teknolojisini kullanır. MRCP, safra kanalları ve pankreas kanalının anatomisini tanımlamak için BT'den daha iyidir, kitleye sekonder oluşan darlığın hem üstündeki hem de altındaki safra kanallarını değerlendirme yeteneğine sahiptir.

2.2.4.4. Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatikografi (ERCP)

ERCP, pankreas başı adenokanser tanısı koymada %92'lik bir duyarlılık ve %96'lık özgüllük içerir.³⁹ İnvaziv bir tanı yöntemidir. Patolojik bir tanı koymak için doku örnekleri alma olanağı sağlar. Kitleye sekonder darlık nedeniyle oluşan hiperbilirinemi durumunda sfinkterotomi, balon dilatasyon ve stentleme gibi işlem imkanları mevcuttur.

2.2.4.5. Endoskopik Ultrasonografi (EUS)

Küçük kitlelerin tanısında BT, MRG'a göre daha yüksek duyarlılığı olduğu bildirilmiştir.⁴⁰

EUS eşliğinde doku örnekleme, doku tanısı elde etmek için en iyi yöntemdir. Bu prosedürün, tümörün intraperitoneal yayılımına sebep olma olasılığı daha düşüktür, çünkü örnek perkütan olarak değil, bağırsak duvarından elde edilir. EUS kılavuzluğunda biyopsinin duyarlılığı ve özgüllüğü, pankreas kanseri tanısı için yüzde 90'ın üzerindedir.^{41,42}

2.2.4.6. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Bu görüntüleme yöntemi kanser hücrelerinde artmış glukoz metabolizması ile ilişkilidir. Pankreas kanseri tanısında rutin olarak kullanılmaz. Metastatik hastalık değerlendirilmesinde diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha anlamlı olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur.

2.2.4.7. Biyopsi

Perkütan ve endoskopik olarak pankreas başında bulunan şüpheli lezyonlardan biyopsi alınabilmektedir. EUS ve BT eşliğinde alınan biyopsilerin sonuçları benzer olup işlemlerin duyarlılığı yaklaşık olarak %57-96 civarındadır.

Şüpheli pankreas başı malignitelerinde, neoadjuvan tedavi planlanacaksa, cerrahi rezeksiyon mümkün değilse ya da metastatik hastalık mevcutsa onkolojik tedavi planı açısından tanısal biyopsi önerilir. Obstrüktif sarılığa yol açan, malignite şüphesi yüksek olan pankreas başı lezyonlarının cerrahi olarak rezeksiyon imkânı var ise ameliyat öncesi tanısal biyopsi gerekli olmayabilir. Malign gelen bir biyopsi şüpheli tanıyı doğrularken, benign bir sonuç malignitenin varlığını dışlamayacaktır.

2.2.5. Evreleme

Tablo 3. Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC)’ne göre pankreas ekzokrin kanser TNM sınıflaması

T Evresi	T kriterleri
TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinom <i>in situ</i> . Bu, yüksek dereceli pankreatik intraepitelyal neoplazi (PanIn-3), yüksek dereceli displazili intraduktal papiller müsinöz neoplazmi, yüksek dereceli displazili intraduktal tubulopapiller neoplazmi ve yüksek dereceli displazili müsinöz kistik neoplazmi içerir.
T1	Tümör (en büyük boyut) ≤ 2 cm
T1a	Tümör (en büyük boyut) ≤ 0.5 cm
T1b	Tümör (en büyük boyut) >0.5 ve <1 cm
T1c	Tümör (en büyük boyut) >1 ve <2 cm
T2	Tümör (en büyük boyut) >2 ve ≤ 4 cm
T3	Tümör (en büyük boyut) >4 cm
T4	Tümör, büyüklüğünden bağımsız olarak çölyak eksenini, superior mezenterik arteri ve/veya ortak hepatik arter invazyonunu içerir
Bölgesel lenf düğümleri (N)	
N evresi	N kriterleri
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bir ila üç bölgesel lenf nodunda metastaz
N2	Dört veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz

Tablo 3. Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC)’ne göre pankreas ekzokrin kanser TNM sınıflaması (devamı)

Uzak metastaz (M)			
M evresi	M kriterleri		
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz var		
Prognostik evre grupları			
T	N	M	Evre
T1s	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T1	N1	M0	IIB
T1	N2	M0	III
T2	N0	M0	IB
T2	N1	M0	IIB
T2	N2	M0	III
T3	N0	M0	IIA
T3	N1	M0	IIB
T3	N2	M0	III
T4	Herhangi bir N	M0	III
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	IV

2.2.6. Tedavi

2.2.6.1. Cerrahi Tedavi

Cerrahi rezeksiyon, tedavi seçenekleri arasında potansiyel olarak bakıldığında tek küratif yöntem olarak görülmektedir ancak hastaların tanı esnasında yalnızca % 15-20’sinin rezeksiyon şansı mümkündür. Pankreas başı veya unsinat prosesindeki

adenokanserler için standart işlem pankreatikoduodenektomidir. Operasyon ilişkili morbiditeyi azaltmak veya postoperatif sonuçları iyileştirmek amacıyla klasik pankreatikoduodenektomi (Whipple prosedürü) ve pilor koruyucu pankreatikoduodenektomiyi içerir. Mevcut veriler, uygun vakalarda pilor koruyucu yöntemin kullanımıyla perioperatif morbidite, mortalitenin ve uzun süreli sağkalımın etkilenmediğini öne sürmektedir.^{2,3}

Cerrahi imkanına sahip olgularda adenokanserin tedavisi ve prognozun iyi olması için en önemli kısımlardan biri R0 rezeksiyondur. Yapılan bir çalışmada pankreatikoduodenektomi sonrası %20-86 arasındaki oranlarda R0 rezeksiyon sağlanamamıştır.^{43,44} R0 rezeksiyonun sağlanabilmesi için total mezopankreatik eksizyon yapılmasını öneren çalışmalar da mevcuttur. Total mezopankreatik eksizyon yapılan hastalarda, 5 yıllık sağkalım daha fazla olduğunu bildiren yayınlar vardır.⁴⁵

2.2.6.2. Kemoradyoterapi

Pankreas başı adenokanserlerde kemoradyoterapi genellikle 3 durumda tercih edilir. Lokal ileri veya erken evre tümörlerde cerrahi rezeksiyona hazırlık için neoadjuvan tedavi olarak, cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan tedavi olarak ve metastatik hastalıklarda sağkalımı uzatmak amacıyla kemoradyoterapi tercih edilebilir.

2.2.6.3. Palyatif Tedavi

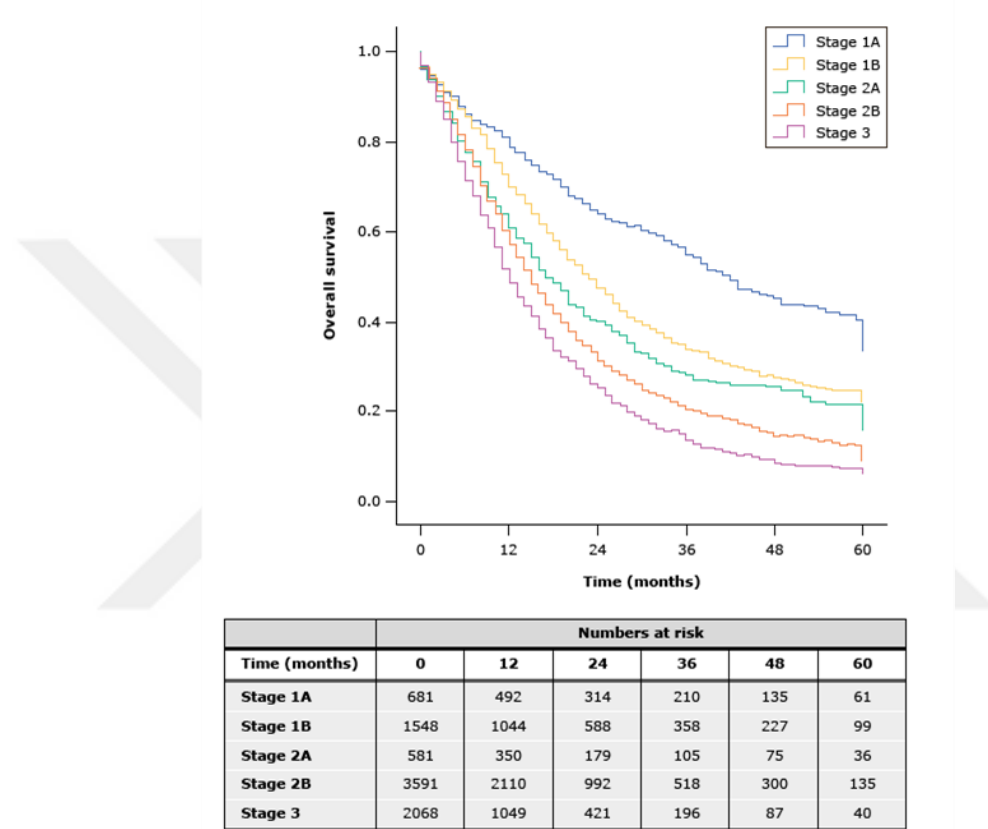
Palyatif tedavi hastanın semptomalarını hafifletmek ve yaşam kalitesini artırmak amacıyla uygulanır. Ağrı palyasyonu için parasetamol, non-steroid antiinflatuar ve opioid ağrı kesiciler kullanılabilir. Çölyak pleksusa yapılan sinir blokajı da ağrıyı hafifletmede kullanılan bir yöntemdir.

Kitle basısına bağlı oluşan hiperbilirubinemi durumu için ERCP ile stentleme işlemi yapılabilir. Endoskopik olarak işlem yapılması mümkün olmayan hastalar için perkütan biliyer drenaj tek alternatiftir.

2.2.7. Prognoz

Pankreas adenokarsinomları için en önemli prognostik gösterge tümörün evresidir.⁴⁶ R0 cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda ise en önemli prognostik faktör nodal durumdur. Pankreatikoduodenektomi sonrası beş yıllık sağkalım, lenf nodu pozitif olan

hastalar için yaklaşık %10'dur (sadece bir düğüm pozitif olsa bile).⁴⁷ Lenf nodu negatif olan hastalar için yaklaşık %30'dur.⁴⁸ Pozitif olan lenf nodu sayısı da önemlidir. Pozitif lenf nodu sayısı arttıkça sağkalım oranlarının düştüğü görülmektedir. R0 cerrahi rezeksiyon yapılmış ve lenf nodu metastazı olmayan olgularda bile hastaların çoğu pankreas kanseri nedeniyle ex olmaktadır.



Şekil 3. AJCC'ye göre 2020 yılında pankreas kanseri nedeniyle cerrahi yapılan olgu evrelerinin, genel sağkalım ile ilişkisi

Kolon ve mide kanserinde olduğu gibi incelenen lenf nodu sayısı da prognostik öneme sahiptir. Rezeksiyon spesmeni içerisinde en az 15 lenf nodunun patolojik olarak incelenmesi gerekmektedir.⁴⁹

Evre dışında prognozu etkileyen faktörler de bulunmaktadır. Pankreatikoduodenektomi sonrası prognozu etkileyen diğer faktörler cerrahi sınırların durumu (R0-R1-R2), tümör farklılaşması ve tümör içinde lenfatik invazyonun varlığı veya yokluğu, hem preoperatif hem de postoperatif serum CA 19-9 seviyeleri ve sigara içimidir. Bu faktörlerde hastalığın seyri açısından önemlidir.⁵⁰⁻⁵⁷

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Prognozda CALLY indeksi

Pankreas adenokarsinomu pankreasın en yaygın kanser türüdür. Hastaların çoğu tanı anında irrezektabl olarak görülür. Küratif pankreatikoduodenektomi yapılan hastalarda bile belli zaman sonra nüks veya metastaz gelişecektir. Bu sebeple prognoz olarak kötü seyredecek ve bireyselleştirilmiş tedaviden fayda görebilecek olan olguların seçiminde biyobelirteçlerin tanımlanması önem arz etmektedir.⁵⁸

Vücudun bağışıklık veya beslenme durumu hakkında bilgi veren çeşitli hematolojik parametrelerin, serum albümini, hemoglobin, lenfosit, nötrofil ve platelet gibi kanser prognozu ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir ve bu parametrelere klinik pratikte kolaylıkla ulaşılabilir.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda birçok kanser türünün prognoz ve sağkalımının biyobelirteçlerle ilişkili olduğu saptanmıştır. Örneğin; kanser-inflamasyon prognostik indeksi (CIPI)'nin, hemoglobin (g/L) x albümin (g/L) x lenfosit ($10^9/L$) / trombosit ($10^9/L$) olarak hesaplanan yeni bir bileşik indeks olan HALP'in kolorektal kanserli hastaların hayatta kalması ile ilişkilendirilmiştir. Yine nötrofil-lenfosit oranını (NLR)'nin, trombosit-lenfosit oranı (PLR)'nin ve C-reaktif protein-albumin oranı (CAR)'nin bazı kanser türlerinde prognoz tayinine yararlılığı da gösterilmiştir.

C-reaktif protein-albumin-lenfosit (CALLY) indeksi, yeni bir inflamasyon tabanlı biyomarker olarak geliştirilmiş ve ilk olarak Lida ve arkadaşları tarafından önerilmiştir.⁵⁹ Bu indeks oluşturulurken hastaların beslenme durumu ve karaciğer fonksiyonunun göstergesi olarak serum albumin değeri, immün durumun göstergesi olarak lenfosit sayısı ve hastaların inflamasyon düzeyinin göstergesi olarak CRP değeri kullanılmıştır.⁵⁹ Albümin, karaciğerde sentezlenen birincil bir proteindir. Nispeten uzun yarı ömrü nedeniyle, yalnızca beslenme durumunu değerlendirmek için değil, aynı zamanda karaciğer fonksiyonunu değerlendirmek için de yaygın olarak kullanılmaktadır.^{60,61} Lenfosit sayısı, lenfositlerin karsinogenezi baskılamak için tümör bağışıklığında rol oynaması nedeniyle, bir immün yeterlilik indeksi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır.⁶² CRP, IL-6 tarafından stimülasyona yanıt olarak hepatositler tarafından üretilen proteindir.

Kanser, enfeksiyon veya fiziksel travma nedeniyle vücutta inflamasyon meydana geldiğinde akut faz yanıtı ismi verilen bir reaksiyon oluşur. Bu yüzden kanser inflamasyon yanıtında CRP değerinde artış görülür. Lida ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada CALLY indeksi, hepatosellüler kanser için prognozu yansıtmada faydalı olarak görülmüş olup literatürde buna benzer birkaç çalışmada daha CALLY indeksinin prognoz ve sağkalım tayini için yararlı olduğu bildirilmiştir.

3.2. Metod

Çukurova Üniversitesi Araştırma Etik Kurulu'ndan 06.09.2024 tarih ve 31 sayılı karar ile etik ve bilimsel açıdan onay alınmasıyla beraber tek merkez retrospektif olacak şekilde başlandı. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Ocak 2010 – Ocak 2021 tarihleri arası pankreas başı adenokanseri nedeniyle pankreatikoduodenektomi yapılan hastalar belirlendi. Hastaların verilerine ulaşmak için hastanemizin elektronik ortam hasta bilgi yönetim sistemi ve hasta dosyası arşiv biriminden yararlanıldı. Hastane dijital veri tabanı, hasta dosyaları, hemşire takip gözlem formları ve patoloji verileri prospektif olarak oluşturulmuş olup bu veri setinden retrospektif analiz yapıldı.

Gebe hastalar, 18 yaş altında olanlar, palyatif amaçlı opere edilenler, neoadjuvan tedavi alan hastalar, kronik inflamatuvar, otoimmün, hematolojik hastalığı olanlar, patoloji sonucu pankreas başı adenokarsinom dışı olanlar ve verilerine ulaşılamayanlar çalışma dışı bırakıldı. Bu kriterleri sağlayan toplam 101 hasta üzerinden analiz yapıldı.

CALLY indeksi; $\text{albümin(g/L)} \times \text{lenfosit}(10^9/\text{L}) / \text{CRP(mg/L)} \times 10^4$ formülü kullanılarak hesaplandı. Bu analiz için kullanılan kan değerleri hastaların preoperatif dönemdeki hastane yatışında veya poliklinik başvurusu esnasında alınmıştır. Operasyon öncesi son 7 gün içerisindeki kan değerlerini kapsamaktadır.

CALLY indeksi cut-off değerine göre belirlenen 2 grup oluşturuldu. Grup 1 CALLY düşük grup, grup 2 CALLY yüksek grup olarak belirlendi.

Gruplarda preoperatif demografik verileri, vücut kitle indeksi, ASA skoru, laboratuvar değerleri, intraoperatif komplikasyon, preoperatif ERCP stent varlığı, preoperatif perkütan drenaj, intraoperatif transfüzyon ihtiyacı, postoperatif komplikasyonlar, postoperatif transfüzyon ihtiyacı, postoperatif yatış süresi, reoperasyon durumu, readmisyon durumu, patoloji verileri ve sağkalım süreleri karşılaştırıldı.

Taburcu olduktan sonraki ilk 30 gün içinde planlanmamış hastaneye yatış readmisyon olarak kabul edildi. Reoperasyonu ise Amerikan Cerrahlar Koleji-Ulusal Cerrahi Kalite İyileştirme Programı(ACS NSQIP) tanımlamasına uygun olarak Patoloji sonuçlarına dayanan takip prosedürleri hariç herhangi bir nedenle asıl yapılan operatif prosedürün 30 günü içerisinde genel, spinal veya epidural anestezi altında cerrahi bir prosedür olarak kabul edilmiştir.

Yara enfeksiyonu, Hastalık Kontrol Merkezlerinin (CDC) tanımına göre, cerrahi yarada meydana gelen yüzeysel veya derin insizyonel cerrahi alan enfeksiyonu olarak tanımlanmıştır.⁶³

İntraoperatif transfüzyon ihtiyacı belirlenirken; operasyon esnasında bakılan kan gazı tetkikinde hgb(hemoglobin)< 8 g/dl olan veya operasyon önceki hemoglobin değerinden 3g/dl düşürecek kadar hemoraji olan hastalar dikkate alınmıştır.

Pankreatikoduodenektomi hastanemizde aynı ekip tarafından yapılmış olup klasik ve pilor koruyucu olarak uygulanmıştır. Çalışmadaki tüm hastalara insizyon tipi olarak reverse L insizyon tipi uygulanmıştır. Organ rezeksiyonlarını takiben tüm hastalara ducto-mukozal pankreatikojejünostomi, hepatikojejünostomi ve gastroenterostomi yapılmıştır.

Postoperatif eritrosit süspansiyonu ise postoperatif hemogram sonucunda hgb<9 g/dl olan veya postoperatif aktif hemorajisi olan hastalara verilmiştir.

Hastalığın patolojik değerlendirilmesi Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) evreleme kılavuzunun 8. baskısına göre yapılmıştır.

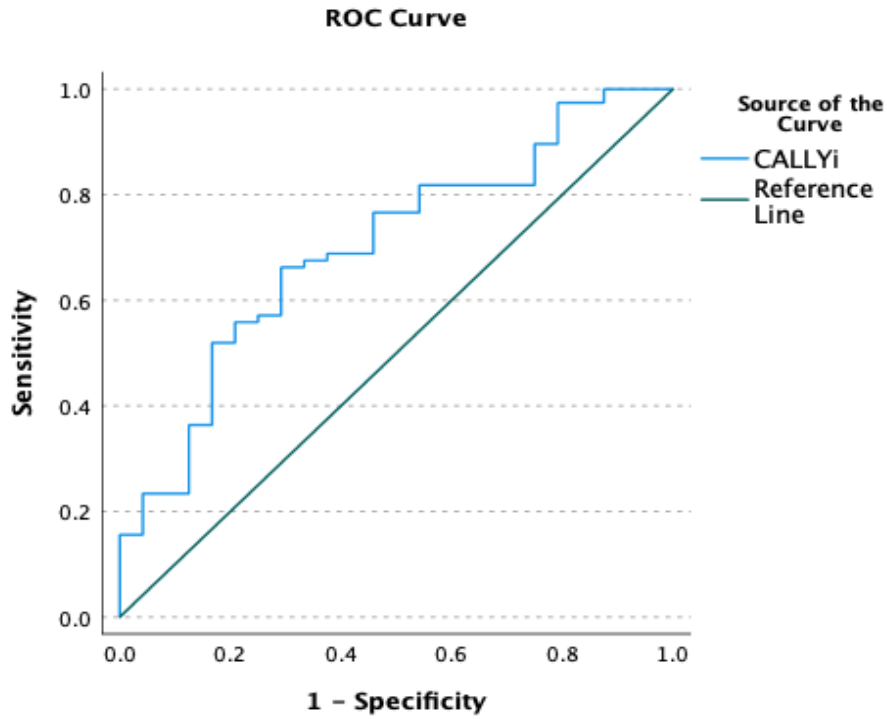
Reoperasyon ihtiyacı değerlendirilirken hastanemizde yatış esnasında veya operasyon sonrası ilk 30 gün içerisinde yapılan, pankreatikoduodenektomiye sekonder oluşan komplikasyon nedeniyle opere edilen hastalar dikkate alınmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS 30.0 paket programı kullanılmıştır. CALLY indeksinin sağkalım üzerindeki prediktif değeri ROC analizi ile değerlendirilmiş ve en uygun kesim noktası bu analize göre belirlenmiştir. Belirlenen cut-off değerine göre, CALLY indeksi düşük olanlar ve yüksek olanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Kategorik veriler yüzde (sayı) olarak sunulurken, sürekli değişkenler normal dağılım göstermeleri durumunda ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde, normal dağılıma uymayanlar ise medyan (interkuartil aralık) olarak ifade edilmiştir. Gruplar arasındaki farklar, kategorik değişkenler için ki-kare testi, normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için bağımsız örneklem t testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak değerlendirilmiş ve eğriler üzerinden analiz gerçekleştirilmiştir. Tüm istatistiksel testlerde anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

CALLY değeri için bir eşik değeri (cut-off) oluşturabilmek için ROC analizi ve ROC eğrisi oluşturuldu. Sağkalıma göre iki gruba ayrıldı ve bu gruplara göre roc analizi yapıldı. ROC analizi sonucunda ROC eğrisi altında kalan kısım %70,1 olarak hesaplandı. Yani elde edilen cut off değeri %70,1 oranında doğru cevap vermektedir. CALLY indeksindeki cut-off değeri 1,38 olarak hesaplandı. CALLY indeksinin <1,38 olması sağkalımı %66,2 sensitivite ve %70,8 spesifite ile tahmin edebilmektedir. (Tablo 4, Şekil4)



Şekil 4. CALLY indeksinin sağkalım için ROC eğrisi analizi

Tablo 4. CALLY indeksinin sağkalım için cut-off değeri

ROC	0.701
P değeri	0.001
Cut-off değeri	1.38
Sensitivite	%66.2
Spesifite	%70.8
PPV	%88
NPV	%40
LR+	0.92
LR-	1.14

Çalışmaya dahil edilen toplam 101 hasta, düşük CALLY (n=58) ve yüksek CALLY (n=43) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Cut-off değeri 1,38 olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir fark bulunmuştur; düşük CALLY grubunda yaş ortalaması 65.2 ± 8.7 yıl iken, yüksek CALLY grubunda bu değer 60.8 ± 13.2 yıl olarak saptanmıştır ($p=0.04$). Cinsiyet dağılımında ise erkek hastalar düşük CALLY grubunda %56.9, yüksek CALLY grubunda %65.1 oranında temsil edilmiş olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p=0.404$). Hastaların ASA skorları incelendiğinde, ASA 2'nin her iki grupta da baskın olduğu görülmüştür (düşük CALLY: %79.3, yüksek CALLY: %86.0; $p=0.249$). Vücut kitle indeksi (BMI) median değeri düşük CALLY grubunda 25 (23.3-27.3), yüksek CALLY grubunda ise 26.8 (24.1-28.3) olarak hesaplanmış, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.083$). Serum tümör belirteçleri (CEA ve Ca19.9) açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir ($p=0.313$, $p=0.133$) (Tablo5).

Tablo 5. CALLY indeksi demografik ve preoperatif bulgular

		Düşük CALLY (n=58)	Yüksek CALLY (n=43)	P Değeri
Yaş (Ort+ss) (Min-maks)		65.2±8.7	60.8±13.2	0.04
Cinsiyet	Erkek	56.9%(33)	65.1%(28)	0.404
	Kadın	43.1%(25)	34.9%(15)	
Asa skoru	1	3.4%(2)	7.0%(3)	0.249
	2	79.3%(46)	86.0%(37)	
	3	17.2%(10)	7.0%(3)	
BMI (Median-IQR)		25(23.3-27.3)	26.8(24.1-28.3)	0.083
CEA (Median-IQR)		2.59(1.72-4.88)	2.48(1.55-3.41)	0.313
Ca19.9 (Median-IQR)		150.6(46.3-415.0)	103.7(11.7-305.1)	0.133

CALLY Düşük ve CALLY Yüksek grupları arasında, preoperatif beyaz kan hücresi (WBC), platelet (PLT), total bilirubin (T.BİL), amilaz, alkalen fosfataz (ALP), gamma-glutamil transferaz (GGT), C-reaktif protein (CRP), albumin, lenfosit, hemoglobin (HGB) ve hematokrit (HCT) değerlerinin dağılımları incelenmiştir. CRP, Albümin ve lenfosit değerlerinde CALLY Yüksek ve CALLY Düşük grupları arasında anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlenmiştir ($p < 0,05$). Diğer parametrelerde (WBC, PLT, T.BİL, amilaz, ALP, GGT, HGB, HCT) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$)

Aşağıdaki tablo, her bir laboratuvar parametlerinin ortalama değerleri ve standart sapmalarını göstermekte olup, gruplar arasındaki farkları yansıtan p değerlerini de içermektedir (Tablo 6).

Tablo 6. CALLY indeksinin preoperatif laboratuvar parametreleri ile ilişkisi

	CALLY Düşük (n=58)	CALLY Yüksek (n=43)	p değeri
PREOP WBC	7900,0 ± 990,0	7860,0 ± 937,0	0,530
PREOP PLT	289500,0 ± 35000,0	305000,0 ± 38900,0	0,471
PREOP T. BİL	1,96 ± 0,80	1,00 ± 0,57	0,211
PREOP AMİLAZ	66,0 ± 39,0	74,0 ± 51,0	0,154
PREOP ALP	164,0 ± 103,0	135,0 ± 94,0	0,548
PREOP GGT	147,0 ± 44,0	94,0 ± 31,0	0,193
PREOP CRP	15,55 ± 10,30	1,56 ± 0,67	<0,001
PREOP ALBUMİN	31,00 ± 26,00	36,00 ± 32,00	<0,001
PREOP LENFOSİT	1,80 ± 1,20	2,24 ± 1,68	0,009
PREOP HGB	12,2 ± 1,6	12,4 ± 1,5	0,293
PREOP HCT	35,90 ± 4,43	36,72 ± 4,29	0,176

Çalışmamızda, CALLY Düşük ve CALLY Yüksek grupları arasında preoperatif ve peroperatif ve postoperatif bazı parametrelerin karşılaştırılması yapılmıştır. Her iki grup arasındaki farkların istatistiksel anlamlılığı p değerleri ile değerlendirilmiştir. Preoperatif ERCP stent kullanım oranları açısından, CALLY Düşük grupta %56.9 (33) ve CALLY Yüksek grupta %58.1 (25) bulunmuş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.901). Preoperatif perkütan drenaj kullanım oranları da benzer şekilde iki grup arasında fark göstermemiştir. CALLY Düşük grupta %8.6 (5), CALLY Yüksek grupta ise %4.7 (2) oranı gözlemlenmiştir (p = 0.437).

Peroperatif komplikasyonlar açısından, CALLY Düşük grubunda %19 (11) oranında komplikasyon gözlemlenirken, CALLY Yüksek grubunda bu oran %2.3 (1) olarak belirlenmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p = 0.011). Ayrıca, peroperatif transfüzyon gereksinimi açısından, CALLY Yüksek grupta %67.4 (29) oranı ile daha yüksek bir transfüzyon oranı gözlenmişken, CALLY Düşük grubunda bu oran %50 (29) olarak belirlenmiştir (p = 0.08). Postoperatif transfüzyon gereksinimi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. CALLY Düşük grubunda %96.6 (56), CALLY Yüksek grubunda ise %88.4 (38) oranı gözlemlenmiştir (p = 0.110).

Postoperatif komplikasyonlar arasında özellikle CALLY Düşük grupta atoni komplikasyon oranı (%24.1, 14), CALLY Yüksek grupta ise %9.3 (4) ile belirgin bir fark göstermiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.035$). Ayrıca, CALLY Düşük grubunda abse (%6.9, 4) ve kanama (%12.1, 7) gibi komplikasyonlar daha sık gözlenirken, CALLY Yüksek grubunda bu oranlar daha düşüktür.

Tablo 7. CALLY indeksi preoperatif, intraoperatif ve postoperatif özellikleri

		CALLY DÜŞÜK (n=58)	CALLY YÜKSEK(n=43)	p değeri
PREOP STENT	ERCPTVar	56.9%(33)	58.1%(25)	0.901
	Yok	43.1%(25)	41.9%(18)	
PREOP PERKÜTAN DRENAJ	Var	8.6%(5)	4.7%(2)	0.437
	Yok	91.4%(53)	95.3%(41)	
PEROP KOMPLİKASYON	Yok	81%(47)	97.7%(42)	0.011
	Var	19.0%(11)	2.3%(1)	
PEROP TRANSFÜZYON	Yok	50%(29)	67.4%(29)	0.08
	Var	50%(29)	32.6%(14)	
POSTOPERATİF TRANSFÜZYON	Var	96.6%(56)	88.4%(38)	0.110
	Yok	3.4%(2)	11.6%(5)	
POSTOPERATİF KOMPLİKASYON	Apse	6.9(4)	4.7%(2)	0.035
	Atoni	24.1%(14)	9.3%(4)	
	Eviserasyon	1.7%(1)	0	
	İleus	1.7%(1)	0	
	Gastroenterostomikaçağı	3.4%(2)	0	
	Kanama	12.1%(7)	2.3%(1)	
	Yok	50%(29)	83.7%(36)	

Tablo 8. CALLY indeksinin biyokimyasal kaçak ilişkisi

	CALLY Düşük	CALLY Yüksek	P Değeri
Pankreatik fistül	6.9%(4)	0	0.08
Safra Fistülü	13.8%(8)	0	0.011

Pankreatik fistül ve safra fistülü insidanslarında gruplar arasında belirgin farklılıklar gözlenmiştir.

CALLY indeksi düşük olan grupta pankreatik fistül oranı %6.9 (n=4) olarak saptanırken, CALLY indeksi yüksek olan grupta pankreatik fistül vakasına rastlanmamıştır (**p=0.08**). CALLY indeksi düşük olan grupta safra fistülü oranı %13.8 (n=8) olarak tespit edilirken, CALLY indeksi yüksek olan grupta safra fistülü vakası görülmemiştir (**p=0.011**). pankreatik fistül için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamışken, safra fistülü açısından anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

Tablo 9. CALLY indeksinin patoloji ile ilişkisi

	CALLY Düşük (n=58)	CALLY Yüksek (n=43)	p değeri
Tümör Lokalizasyonu			
Pankreas Başı	58 (%100,0)	43 (%100,0)	
Evre			0,687
IA	7 (%12,1)	8 (%18,6)	
IB	15 (%25,9)	8 (%18,6)	
IIA	4 (%6,9)	3 (%7,0)	
IIB	20 (%34,5)	18 (%41,9)	
III	12 (%20,7)	6 (%14,0)	
Cerrahi Rezeksiyon (R0)			0,468
Var	55 (%94,8)	42 (%97,7)	
Yok	3 (%5,2)	1 (%2,3)	
Diferansiyasyon			0,8
Az	9 (%15,5)	3 (%7,0)	
İyi	25 (%43,1)	28 (%65,1)	
Orta	24 (%41,4)	12 (%27,9)	

CALLY düşük ve yüksek gruplarında tümör lokalizasyonu değerlendirildiğinde, tümörlerin her iki grupta da pankreas başında yer aldığı gözlemlenmiştir (%100,0). Gruplar arasında bu açıdan fark bulunmamıştır.

Evre değerlendirmesine göre, CALLY düşük grubunda IA evresinde %12,1 (n=7), IB evresinde %25,9 (n=15), IIA evresinde %6,9 (n=4), IIB evresinde %34,5 (n=20) ve III. evrede %20,7 (n=12) hasta bulunduğu tespit edilmiştir. CALLY yüksek grubunda ise bu oranlar sırasıyla %18,6 (n=8), %18,6 (n=8), %7,0 (n=3), %41,9 (n=18) ve %14,0 (n=6) olarak kaydedilmiştir.

Cerrahi rezeksiyon (R0) durumuna bakıldığında, CALLY düşük grubunda %94,8 (n=55) hastada tam rezeksiyon sağlanırken, %5,2 (n=3) hastada tam rezeksiyon sağlanamamıştır. CALLY yüksek grubunda ise bu oranlar sırasıyla %97,7 (n=42) ve %2,3 (n=1) olarak bulunmuştur.

Diferansiyasyon düzeyleri incelendiğinde, CALLY düşük grubunda hastaların %15,5'i (n=9) az diferansiye, %43,1'i (n=25) iyi diferansiye ve %41,4'ü (n=24) orta derecede diferansiye tümörlere sahipken; CALLY yüksek grubunda bu oranlar sırasıyla %7,0 (n=3), %65,1 (n=28) ve %27,9 (n=12) olarak tespit edilmiştir.

Bu bulgular ışığında, CALLY düşük ve yüksek grupları arasında evre, cerrahi rezeksiyon ve diferansiyasyon düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($P<0,05$).

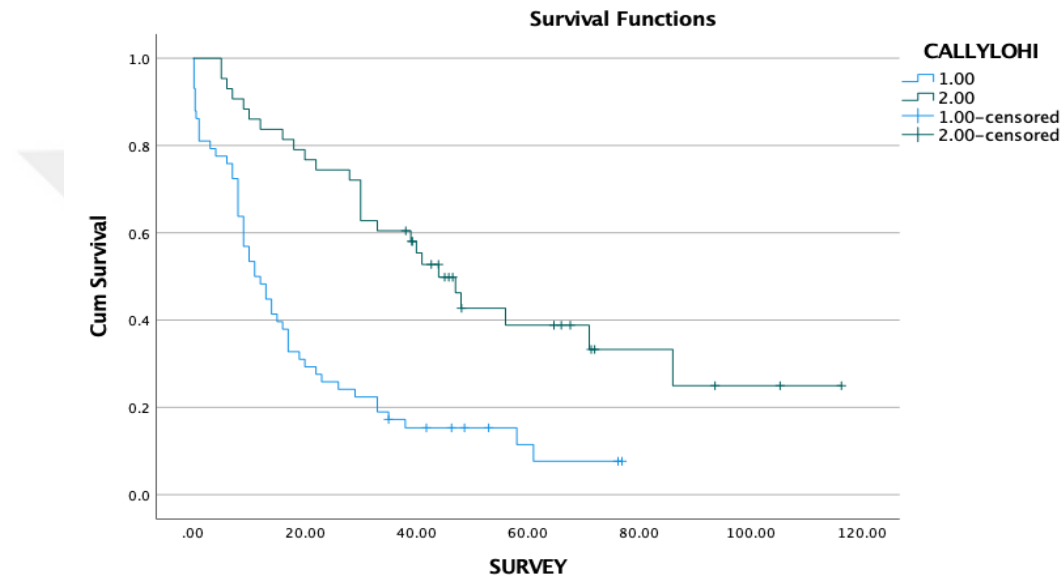
	CALLY DÜŞÜK (n=58)	CALLY YÜKSEK (n=43)	p değeri
Yara Yeri Enfeksiyonu	62.1%(36)	14.0%(6)	<0.001
Reoperasyon İhtiyacı	15.5%(9)	2.3%(1)	0.028
Plansız Başvuru	31.0%(18)	7.0%(3)	0.003
30 günlük mortalite	17.2%(10)	0	0.004
90 günlük mortalite	20.7%(12)	0	0.001
3 yıllık sağkalım	17.2%(10)	60.5%(26)	<0.001

Tablo 10. CALLY indeksinin postoperatif bulgular ve prognoz belirteçleri ile ilişkisi

CALLY düşük ve yüksek grupları arasında yara yeri enfeksiyonu oranı açısından anlamlı bir fark bulunmuştur. CALLY düşük grubunda yara yeri enfeksiyonu oranı %62,1 iken, CALLY yüksek grubunda bu oran %14,0 olarak gözlenmiştir ($p<0,001$). Reoperasyon ihtiyacı da CALLY düşük grubunda %15,5 iken, CALLY yüksek grubunda %2,3 olarak tespit edilmiş ve bu fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,028$). Hastaneye plansız başvuru oranı CALLY düşük grubunda %31,0 iken, CALLY yüksek grubunda %7,0 olarak kaydedilmiş ve bu fark da anlamlıdır ($p=0,003$).

30 günlük mortalite oranı, CALLY düşük grubunda %17,2 iken, CALLY yüksek grubunda mortalite gözlenmemiştir ($p=0,004$). Benzer şekilde, 90 günlük mortalite CALLY düşük grubunda %20,7 olarak bulunmuşken, CALLY yüksek grubunda mortalite izlenmemiştir ($p=0,001$). Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

3 yıllık sağkalım oranları karşılaştırıldığında, CALLY düşük grubunda %17,2 iken, CALLY yüksek grubunda %60,5 olarak kaydedilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Şekil 5).



Şekil 5. CALLY indeksi ile gruplara göre total sağkalım arasındaki ilişki

Tablo 11. CALLY indeksi ile total sağkalım ilişkisi

CALLY	Ortalama sağkalım (%95 CI)	p değeri
Düşük	20,450 (%95 CI 14,553 -26,347)	<0,001
Yüksek	57,273 (%95 CI 43,789 - 70,757)	
Genel	37,879 (%95 CI 29,592 - 46,166)	

CALLY düşük ve yüksek grupları arasında ortalama sağkalım süreleri karşılaştırıldığında, düşük CALLY grubunda sağkalım süresi $20,450 \pm 3,009$ ay olarak hesaplanırken, bu süre yüksek CALLY grubunda $57,273 \pm 6,880$ ay olarak bulunmuştur. Genel sağkalım süresi ise $37,879 \pm 4,228$ ay olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında yapılan analiz sonucunda sağkalım süreleri açısından anlamlı bir fark saptanmış olup, p değeri $<0,001$ olarak bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Pankreas adenokanseri günümüzde kadın ve erkek cinsiyet için dördüncü sıklıkta görülen tüm kanserler içinde en kötü prognoza sahip, beş yıllık sağkalımı %5'in altında olan kanser çeşididir. Yılda 124.000 yeni tanı alan olgu bulunmaktadır. Amerikan Kanser Derneği verilerine göre 1 yıllık sağkalım %27 iken; 5 yıllık sağkalım %6'dır.⁶⁴ Pankreas kanserinin erken tanısı için rutin tarama amaçlı kullanılabilecek geçerli bir görüntüleme planı ya da kullanılabilecek başka bir yöntem henüz bulunmamaktadır. Pankreas kanserinde sağkalımın düşük olması, kanserin erken evrede teşhis edilememesi nedeniyle birincil koruma çok önemlidir. Bu sebepten dolayı risk faktörlerinin belirlenmesi ve etyolojinin daha iyi anlaşılması gerekmektedir.⁶⁵ Pankreas başı adenokanserinde yapılan pankreatikoduodenektomi, tek küratif tedavi yöntemidir. Yine de cerrahi yapılan hastaların büyük bir kısmında, cerrahi tedavilerinin 1. yılında metastaz saptanmaktadır.⁶⁶ Ne yazık ki, hastalığın geç ortaya çıkması nedeniyle, olguların sadece %15- 20'sinin pankreatikoduodenektomi şansı bulunmaktadır. Pankreas kanserinin prognozu, potansiyel olarak rezektabl hastalığı olanlarda bile iyi değildir. Cerrahi teknikler ve adjuvan tedavideki ilerlemeye rağmen, zaman içinde sonuçlardaki iyileşme diğer yaygın kanserlerin gerisinde kalmıştır.⁶⁷

Daha önce yüksek perioperatif morbidite ve mortalite oranları ile ilişkili olmasına rağmen, çoğu güncel seride pankreatikoduodenektomi yapılan hastaların perioperatif mortalite oranı %3'ten azdır.⁶⁸

Son yıllarda pankreas başı adenokanser için yeni tedavi modaliteleri geliştirilmiş olsa da hala istenen seviyelere ulaşmamıştır ve istenen sağkalım süreleri tatmin edici değildir. Hastalığın tedavisinde TNM evrelemesine göre cerrahi tedavi veya kemoradyoterapi uygulanmaktadır. Bu nedenlerden dolayı bireyselleştirilmiş tedavi açısından preoperatif hasta prognozunu önceden tahmin edebilmek ve ona göre tedavi planlanması yapmak önemli hale gelmektedir.

Vücut İnflamatuvar yanıt ve beslenme durumunun kanser olgularının prognozu ile ilişkili olduğu literatürdeki birçok yayında belirtilmiştir.^{58,69-71} CRP, IL-6 tarafından stimülasyona yanıt olarak hepatositler tarafından üretilen proteindir. Kanser, enfeksiyon veya fiziksel travma nedeniyle vücutta inflamasyon meydana geldiğinde akut faz yanıtı ismi verilen bir reaksiyon oluşur.

Bu yüzden kanser inflamasyon yanıtında CRP değerinde artış görülür. Ayrıca CRP tümör mikroçevresi içindeki inflamatuvar etkinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Albümin vücuttaki beslenme durumunu gösteren bir belirteçtir. Kanser tanısı alan olguların metabolik aktivite artışı mevcut olmasından dolayı albümin seviyeleri düşük seyretmektedir. Serum albümini, visseral protein rolünü öngörmek için basit bir metot sağlar. Kısıtlı beslenme ve inflamasyon albümin sentezine engel olur. Çalışmalarda serum albümini bağımsız bir sağkalım ve prognoz belirleyicisi olarak saptanmıştır.^{72,73} Tümör mikro çevresindeki inflamasyon, tümör stromasının yeniden düzenlenmesine, bağışıklık hücrelerinin baskılanmasına ve metastatik süreçlere zemin hazırlar. Lenfositler, adaptif ve doğuştan gelen bağışıklık sisteminin temel unsurları olup, immün gözetim ve immün düzenlemenin hücresel mekanizmalarının merkezinde yer alır.⁷⁴ Tümör mikroçevresine nüfuz eden lenfositlerin, immünolojik antitümör yanıtları başlatmada kritik bir rol oynadığı gösterilmiştir. Özellikle, CD8+ ve CD4+ T-lenfositler arasındaki etkileşimlerin, tümör hücrelerinde apoptoz indükleyerek bağışıklık yanıtını güçlendirdiği belirlenmiştir.⁷⁵ Bunun aksine, düşük lenfosit seviyelerinin, zayıf bir antitümör immün yanıtın göstergesi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, preoperatif lenfosit seviyelerinin sağkalım ile anlamlı bir ilişki gösterdiği birçok çalışma tarafından bildirilmiştir.^{76,77}

Bu göstergelerin önemini kabul ederek ve birleştirerek CRP-albümin-lenfosit (CALLY) indeksi olarak bilinen yeni bir inflamatuvar ve beslenme ile ilgili biyobelirteç geliştirilmiştir. İnflamasyon ve beslenmeye dayalı CALLY indeksinin düşük maliyeti, yüksek erişilebilirliği ve klinik kullanılabilirliği göz önüne alındığında, artan sayıda çalışma kanserde prognostik değerini doğrulamaktadır.⁷⁸ Tsai ve ark. CALLY indeksini ucuz ve preoperatif olarak hesaplanması kolay bulmuşlardır.⁷⁹

Yaptığımız çalışmada pankreas başı adenokanseri nedeniyle pankreatikoduodenektomi yaptığımız hastaların preoperatif bakılan CRP, albümin, lenfosit, değerlerinin kombinasyonu ile oluşturulmuş CALLY indeksinin prognostik önemini araştırdık. Hastalarda CALLY indeksi ile yaş, peroperatif komplikasyon, postoperatif komplikasyon, yara yeri enfeksiyonu, reoperasyon ihtiyacı, hastaneye plansız başvuru, postoperatif 30 ve 90 gün içerisindeki mortalite ve sağkalım arasında ilişki saptadık.

Lida ve ark. 2022 yılında yaptığı hepatosellüler karsinomda hepatektomi sonrası non-invaziv prognostik biyobelirteç olarak CRP-albümin-lenfosit indeksinin (CALLY indeksi) üstünlüğünü araştıran çalışmada CALLY indeksine göre iki grup oluşturulmuştur. CALLY <5 grubundaki hastaların, CALLY $\geq$ 5 grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek oranda TNM Evre III ve IV vakasına sahip olduğunu göstermiştir (p = 0.003). Ayrıca, 5 yıllık sağkalım oranı CALLY <5 grubunda (%46), CALLY $\geq$ 5 grubuna (%71) kıyasla belirgin şekilde daha düşük bulunmuştur (p <0.001).⁵⁹

Zhuang ve ark. yaptığı meme kanseri nedeniyle ameliyat edilen toplam 174 hastada CRP-Albümin-Lenfosit (CALLY) indeksinin prognostik değerini inceleyen çalışmada CALLY indeksinin cut-off değeri 2.285 olarak belirlenmiştir. Cut-off değeri 2.285 olan hastalar CALLY <2.285 olanlar ve CALLY $\geq$ 2.285 olanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. CALLY İndeksi $\geq$ 2.285 daha iyi sağkalım sonuçları ile ilgili olduğu görülmüştür. Hem genel sağkalım hem de hastalıksız sağkalımda CALLY indeksinin prognostik faktör olduğunu göstermiştir.⁸⁰

Tsunematsu ve ark. yaptığı C-reaktif protein-albümin-lenfosit (CALLY) indeksinin pankreatikoduodenektomi sonrası distal kolanjiokarsinomlu hastaların prognozu üzerine etkisini inceleyen çalışmada CALLY indeksi cut-off değeri 3,5 olarak bulunmuştur. Seksen yedi (%61) hastada preoperatif CALLY indeksi <3.5 olduğu görülmüştür. Çok değişkenli analizde, tıkanma sarılığı drenajı (P <0.01), kötü diferansiye tümör (P < 0.01) ve CALLY indeksi <3.5 (P = 0.02) hastalıksız sağkalımın bağımsız belirleyicileri iken, tıkanma sarılığı drenajı (P <0.01), kötü diferansiye tümör (P < 0.01) ve CALLY indeksi <3.5 (P = 0.02) genel sağkalımın bağımsız belirleyicileri olarak bulunmuştur.⁸¹

Zhang ve ark. 2023 yılında yaptığı mide kanserli hastalarda prognostik biyobelirteç olarak CRP-albümin lenfosit indeksinin üstünlüğünü araştıran çalışmada CALLY indeksi cut-off değeri 1,12 olarak bulunmuştur ve cut-off değerine göre 2 gruba ayrılmıştır. Mide kanseri olup CALLY indeksi >1.12 olan hastaların genel sağkalım oranı, indeksi $\leq$ 1.12 olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. (P <0.0001).⁷⁸ Bizim çalışmamızda da pankreas başı adenokanser olan hastalarda iki grup karşılaştırıldığında CALLY yüksek olan grupta genel sağkalım anlamlı olarak daha yüksek bulundu(p<0,01).

Feng ve ark. yaptığı, opere edilen özofagus skuamöz hücreli karsinomu olan 318 hastada preoperatif CALLY indeksinin prognoz tayini için klinik önemini araştıran çalışmada daha büyük bir tümör evresi ve daha kötü bir prognozu olan ESCC hastalarının CALLY indeksinin daha düşük bir değere sahip olduğunu göstermiştir. İkinci olarak, CALLY indeksinin klinik üstünlüğünü belirlemek için CALLY ile diğer klasik indeksler arasındaki prognostik değerleri karşılaştırılmıştır. Dikkat çekici bir şekilde, CALLY, özofagus skuamöz hücreli kanserde prognoz açısından yaygın olarak kullanılan tüm indeksler arasında en güçlü öngörme yeteneğini göstermiştir. Üçüncüsü, CALLY indeksi, rutin laboratuvar testlerinden basit, kullanışlı ve ucuz hesaplama nedeniyle günlük klinik pratiğinde yüksek uygulanabilirliğe sahip olabilmeye ihtimali olduğu görülmüştür. Yeni bir klasifikasyon yapabilmek için bu çalışmada TNM evresi ve CALLY indeksi kombine kullanılmış olup sağkalımın tahmin edilmesindeki doğruluğun büyük ölçüde yükseldiği görülmüştür.⁸² . Bizim çalışmamızda TNM evresi ve CALLY indeksinin kombinasyonu ile oluşan RPA sınıflandırma sistemi ile risk grupları oluşturulmadığı için hangi sistemin daha üstün olduğu konusundaki bilgi edinilememiştir.

Tsai ve ark. yaptığı orofarenks kanseri nedeniyle opere edilen 279 hastanın CRP-Albümin-Lenfosit (CALLY) indeksinin prognostik değerini araştıran çalışmada CALLY indeksinin cut-off değeri 0,65 olarak belirlendi. $0,65 < \text{CALLY indeksi}$, patolojik agresifliğin yanı sıra daha kısa genel ve hastalıksız sağkalım ile anlamlı bir ilişki sergilediği görüldü ($p < 0,001$). Düşük bir CALLY indeksi, kısa genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulundu.⁷⁹

Yue liu ve ark. 2023 yılında yaptığı küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda prognostik biyobelirteç olarak CRP-albümin-lenfosit indeksinin (CALLY) değerini araştıran çalışmada, cinsiyet, TNM evresi, cerrahi tedavi, vücut kitle indeksi ve CALLY indeksinin hastaların prognozu için bağımsız risk faktörleri olduğu görülmüştür. CALLY indeksi düşük olan KHDAK hastaların genel sağkalımı, CALLY indeksi yüksek olan hastalara göre anlamlı olarak daha kötü olduğu bulunmuştur ($P < 0,001$). CALLY tabanlı nomogram, 0.697 C-indeksi ile iyi bir prediktif prognostik güce sahip olduğu görülmüştür. Geleneksel TNM evreleme sistemi ile karşılaştırıldığında, prognostik nomogram 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalımı tahmin etmede daha iyi çözünürlük ve doğruluğa sahip olduğu elde edilmiştir.⁸³

Wang ve ark. yaptığı epitelyal over kanserli hastalarda tedavi öncesi CRP-Albümin-Lenfosit İndeksi (CALLY) indeksinin prognostik sağkalım biyobelirteci olup olmadığını araştıran 310 olguyu içeren bu çalışmada, cut-off değeri 3 olan hastalar $CALLY < 3$ ve $CALLY \geq 3$ gruplarına ayrıldı. $CALLY$ indeksi ≥ 3 olan grup, hem eğitim hem de doğrulama kohortlarında daha iyi sağkalım sonuçları ile ilişkilendirildi. Tek değişkenli ve çok değişkenli COX analizinde FIGO evresi, lenfatik metastaz ve $CALLY$ indeksi hem genel sağkalım hem de hastalıksız sağkalım için prognostik faktörler olarak ortaya çıktığı görüldü.⁸⁴

Müller ve ark. 2021 yılında yaptığı transarteriyel kemoembolizasyon uygulanan hepatosellüler karsinomlu hastalarda immünnutritif skorlama sistemi için $CALLY$ indeksini değerlendiren 280 hastayı içeren çalışmada ortalama genel sağkalım ile ilişkisi için tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizlerinde $CALLY$ indeksi yerleşik risk faktörleriyle karşılaştırılmıştır. Düşük $CALLY$ skoru düşük ortalama sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur. (düşük ve yüksek $CALLY$: 9.0'a karşı 24.0 ay, $p < 0.001$). Yine bu çalışmada yapılan çok değişkenli analizde, $CALLY$ indeksi bağımsız bir prognostik prediktör olduğu görülmüştür ($p = 0.008$).⁸⁵

Yang ve ark. 2023 yılında yaptığı kolorektal kanserli hastalarda C-reaktif protein-albümin-lenfosit ($CALLY$) indeksi ile genel sağkalım arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmada yapılan multivaryant Cox regresyon analizleri, $CALLY$ indeksinin, kolorektal kanser (CRC) hastalarında genel sağkalım (OS) ile bağımsız bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir [Risk oranı (HR) = 0.91, %95 güven aralığı (CI) = 0.87-0.95, $P < 0.001$]. $CALLY$ indeksi, NLR, PLR gibi biyobelirteçler arasında prognostik değer açısından en yüksek başarıyı göstermiştir (C-indeksi = 0.666, %95 CI = 0.638-0.694, $P < 0.001$). Ayrıca, TNM evresine kıyasla daha yüksek bir prognostik değere sahip olduğu görülmüştür.⁸⁶ Bizim çalışmamızda pankreatikoduodenektomi yapılan pankreas başı adenokanserlerinde $CALLY$ indeksi cut-off değeri 1,38 olarak bulundu. TNM evreleri ve diferansiasyon derecesi ile $CALLY$ indeksi arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) fakat $CALLY$ düşük olan grupta TNM sınıflamasına göre evre 2A ve üstü olan hasta sayısının çoğunlukta olduğu görüldü (%62,1). Bu değerler ışığında daha yüksek hasta popülasyonu sağlanması durumunda TNM sınıflaması ile $CALLY$ indeksi arasında anlamlı prediktif değer bulunabileceği öngörülebilir. 3 yıllık sağkalıma bakıldığında ise $CALLY$ düşük grupta anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü ($p < 0,001$).

Takeda ve ark. yaptığı kolorektal kanser cerrahisi geçiren hastalarda C-reaktif protein-albümin-lenfosit (CALLY) indeksi, yeni bir biyobelirteç olarak prognostik değeri açısından taşıdığı önemi araştıran çalışmada CALLY indeksinin cut-off değeri 2 olarak belirlenmiştir. 578 hastanın 175'inin preoperatif CALLY indeksi <2 'ye sahiptir. Multivaryant analizde, preoperatif karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyi ($p = 0.003$), hücresel diferansiyasyon ($p = 0.045$), venöz invazyon ($p = 0.036$), TNM evresi ($p < 0.001$) ve CALLY indeksi <2 ($p = 0.006$), hastalıksız sağkalımın (DFS) bağımsız prediktörleri olarak saptanmıştır. Aynı şekilde, preoperatif karbonhidrat antijen (CA) 19-9 düzeyi ($p = 0.019$), lenfatik invazyon ($p = 0.018$), trombosit düzeyi ($p = 0.037$) ve CALLY indeksi <2 ($p = 0.007$), genel sağkalımın (OS) bağımsız prediktörleri arasında yer almıştır.⁸⁷ Bizim çalışmamızda CALLY indeksi ile preoperatif tümör belirteçleri (CEA, CA19.9) arasında anlamlılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Furukawa ve ark. yaptığı kolorektal karaciğer metastazı için hepatektomi sonrası C-reaktif protein-albümin-lenfosit (CALLY) indeksinin prognoz üzerine etkisini araştıran toplamda 183 hastayı içeren çalışma incelenecek olursa CALLY indeksinin cut-off değeri 4 olarak bulunmuştur. Toplamda 101 (%55) hastada CALLY indeksi düşük olduğu görülmüştür (<4). Tek değişkenli analizde, lenf nodu metastazı ($p = 0.02$), ekstrahepatik lezyonları ($p < 0.01$) ve düşük CALLY indeksi ($p < 0.01$) olan hastalarda genel sağkalım anlamlı olarak daha kötü bulunmuştur. Çok değişkenli analizde, genel sağkalımın bağımsız ve anlamlı belirleyicileri lenf nodu metastazı ($p = 0.04$), ekstrahepatik lezyonlar ($p = 0.03$) ve düşük CALLY indeksi ($p = 0.03$) idi. Düşük CALLY indeksi olan hastalarda, CALLY indeksi yüksek olanlara göre anlamlı olarak daha fazla postoperatif komplikasyon olduğu görülmüştür. (%29'a karşı %11, $p < 0.01$).

Fukuşima ve ark. 2024 yılında yaptığı mide kanseri için preoperatif bakılan C-reaktif protein-albümin-lenfosit (CALLY) indeksinin gastrektomi sonrası sonuçlar üzerine prognostik önemini araştıran 826 hastadan oluşan çalışmada, evre 1-2-3 mide kanseri nedeniyle gastrektomi yapılan olgular incelenmiştir. CALLY indeksinin cut-off değeri 2 olarak görülmüştür. Preoperatif CALLY indeksi <2 olan 147 hasta, CALLY indeksi >2 olanlara göre anlamlı derecede daha kötü genel sağkalım ve nüksüz sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (sırasıyla $P < 0.01$, $P < 0.01$). Çok değişkenli analiz, CALLY indeksi <2 ($P = 0.02$) olan grupta, intraoperatif kan kaybının ($P < 0.01$) ve evre II veya III hastalığın ($P < 0.01$) hastalıksız sağkalımın bağımsız ve anlamlı belirleyicileri

olduğunu göstermiştir. CALLY indeksi <2 ($P = 0.01$), intraoperatif kan kaybı ($P < 0.01$), postoperatif komplikasyonlar ($P = 0.02$) ve evre II veya III hastalık ($P < 0.01$) kötü genel sağkalımın bağımsız ve anlamlı belirleyicileri olduğu görülmüştür.⁸⁸ Bizim çalışmamıza bakılacak olursa CALLY indeksi genel sağkalım açısından bağımsız bir prediktif değerd. Yara yeri enfeksiyonu ($p < 0,001$), intraoperatif komplikasyon ($p = 0,011$), postoperatif komplikasyon ($p = 0,035$), reoperasyon ihtiyacı ($p = 0,028$), postoperatif 30-90 günlük mortalite ($p < 0,05$) ve hastaneye plansız başvuru ($p = 0,003$) gibi prognostik faktörlere bakacak olursak CALLY indeksi düşük olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştur.

Literatürde pankreas kanseri olgularında CALLY indeksi dışındaki bazı yeni tanımlanmış biyobelirteçler ile ilgili çalışmalar mevcuttur. HALP (hemogloblin, albümin, lenfosit ve trombosit) skoru, NLR, PLR, gibi indekslerin prognostik rolünün önemli olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır.

Shuai ve ark. yaptığı HALP skorunun pankreas kanseri cerrahisi sonrası sağkalımı öngördüğünü konu alan çalışmada rezeksiyon yapılan pankreatik adenokarsinom hastalarında, düşük HALP seviyeleri erken nüks [7.3 ay vs. 16.3 ay, nüksüz sağkalım (RFS) için $P < 0.001$] ve kısa sağkalım [11.5 ay vs. 23.6 ay, genel sağkalım (OS) için $P < 0.001$] ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, düşük HALP seviyesi, cinsiyet ve tümör lokalizasyonundan bağımsız olarak erken nüks ve kısa sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur.⁸⁹ Bizim çalışmamızda da düşük CALLY indeksinin kısa sağkalımla ilişkili olduğu görülmüştür ($p < 0.01$).

Yukarıda belirtilen çalışmalar ve literatüre genel olarak bakıldığında ortak kanı CALLY indeksinin intraoperatif, postoperatif komplikasyonlar, postoperatif prognostik belirteçler, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım ile yakın ilişkili olduğu görülmüştür. Yaptığımız çalışmadaki bulgularımız da literatürü destekler nitelikteydi.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında retrospektif ve tek merkezli bir örnekleme dayanması yer almaktadır. Ayrıca, preoperatif dönemde değerlendirilen kan parametrelerinin, kanser dışında mevcut olan diğer hastalıklar veya enfektif durumlar nedeniyle değişkenlik gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. İndeksleri oluştururken yalnızca preoperatif laboratuvar verilerinden yararlanılmıştır. Ancak hem örneklem sayısının artırılması hem de izlem sürecinde tekrar alınacak kan örnekleriyle hesaplanacak indekslerin, farklı ve daha kapsamlı bilgiler sağlayabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırma kapsamında, CALLY indeksi yüksek ve düşük olan gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda, yaş faktörünün yüksek CALLY indeksine sahip hastalarda daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, ASA skoru, BMI, CEA ve CA19-9 değerleri gibi demografik ve klinik özelliklerde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Cerrahi süreçle ilgili komplikasyonlar, re-operasyon ihtiyacı ve postoperatif mortalite oranları açısından, CALLY indeksi düşük olan grupta daha olumsuz sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca, 3 yıllık sağkalım oranının düşük CALLY indeksine sahip hastalarda anlamlı şekilde daha düşük olduğu gözlemlenmiştir.

Elde edilen bu sonuçlar, CALLY indeksinin, pankreas başı adenokarsinomlu hastalarda prognoz tayininde etkili bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini desteklemektedir. Ancak, bu çalışmanın retrospektif tasarımı ve tek merkezli oluşu gibi sınırlamalar göz önüne alındığında, bulguların genellenebilirliğini artırmak için daha geniş hasta popülasyonlarını kapsayan ve çok merkezli olarak yürütülecek ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

CALLY indeksinin klinik uygulamalarda kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi hem tedavi planlaması hem de hastaların postoperatif süreçlerinin yönetimi açısından önemli bir potansiyel sunmaktadır. Bu indeks, maliyet etkin ve kolay erişilebilir bir yöntemle, hastaların bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına yönlendirilmesine katkı sağlayabilir. Ancak, indeksin diğer prognostik faktörlerle kombine edilerek daha kapsamlı modeller oluşturulması, gelecekteki araştırmaların odak noktası olmalıdır.

Sonuç olarak, CALLY indeksinin pankreatikoduodenektomi yapılan pankreas başı adenokarsinom hastalarının uzun dönem prognozunun belirlenmesinde umut verici bir araç olduğu düşünülmekte ve bu konuda daha ileri araştırmaların yapılması önerilmektedir.

KAYNAKÇA

1. **Murat Tuncer ve Arkadaşları.** Türkiye’de Kanser Kontrolü. T.C. Sağlık Bakanlığı,. 35, (2009).
2. **Evans, D. B. et al.** Surgical Treatment of Resectable and Borderline Resectable Pancreas Cancer: Expert Consensus Statement. *Ann Surg Oncol* 16, 1736–1744 (2009).
3. **Hüttner, F. J. et al.** Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, (2016).
4. **Zhou, C. et al.** Association between different types of preoperative anemia and tumor characteristics, systemic inflammation, and survival in colorectal cancer. *PeerJ* 11, e16293 (2023).
5. **Olmsted, J. M. D. Claude Bernard,** 1813-1878: A Pioneer in the Study of Carbohydrate Metabolism. *Diabetes* 2, 162–164 (1953).
6. **Pan, F. C. & Wright, C.** Pancreas organogenesis: From bud to plexus to gland. *Developmental Dynamics* 240, 530–565 (2011).
7. **Çeviri: İ. Ethem Geçim. Arda Demirkan.** Cerrahinin İlkeleri. Seymour Schwartz. Sekizinci Baskı., (2008).
8. **Regoli, M., Bertelli, E., Orazioli, D., Fonzi, L. & Bastianini, A.** Pancreatic lymphatic system in rodents. *Anat Rec* 263, 155–160 (2001).
9. **Cubilla, A. L., Fortner, J. & Fitzgerald, P. J.** Lymph node involvement in carcinoma of the head of the pancreas area. *Cancer* 41, 880–887 (1978).
10. **Deki, H. & Sato, T.** An anatomic study of the peripancreatic lymphatics. *Surgical and Radiologic Anatomy* 10, 121–135 (1988).
11. **Motta, P. M., Macchiarelli, G., Nottola, S. A. & Correr, S.** Histology of the exocrine pancreas. *Microsc Res Tech* 37, 384–398 (1997).
12. **William F. Ganong .Çeviri: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. Tıbbi Fizyoloji. Prentice Hall International Inc.** vol. 20. baskı (2006).
13. **Mills SE.** Sternberg’s Diagnostic surgical pathology. *Lippincott Williams & Wilkins.* vol. 2 (2010).
14. **Abeloff MD, A. J. N. J. C. of the P. Clinical Oncology.** vol. 4 (2008).
15. **Poruk, K. E. & Weiss, M. J.** The current state of surgery for pancreatic cancer. *Minerva Gastroenterol Dietol* 61, 101–15 (2015).
16. **Ferlay J, E. M. L. F. C. M. M. L. P. M. Z. A. S. I. B. F.** Küresel Kanser Gözlemesi: Bugün Kanseri. (2021).
17. **Modolell, I., Guarner, L. & Malagelada, J. R.** Vagaries of clinical presentation of pancreatic and biliary tract cancer. *Ann Oncol* 10 Suppl 4, 82–4 (1999).
18. **Porta, M. et al.** Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol* 7, 189–97 (2005).

19. **Kalser, M. H., Barkin, J. & MacIntyre, J. M.** Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical presentation. *Cancer* 56, 397–402 (1985).
20. **Bakkevold, K. E., Arnesjø, B. & Kambestad, B.** Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater: presenting symptoms, signs, and diagnosis related to stage and tumour site. A prospective multicentre trial in 472 patients. Norwegian Pancreatic Cancer Trial. *Scand J Gastroenterol* 27, 317–25 (1992).
21. **Furukawa, H. et al.** Clinicopathologic features of small pancreatic adenocarcinoma. A collective study. *Cancer* 78, 986–90 (1996).
22. **Mujica, V. R., Barkin, J. S. & Go, V. L.** Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. Study Group Participants. *Pancreas* 21, 329–32 (2000).
23. **Holly, E. A., Chaliha, I., Bracci, P. M. & Gautam, M.** Signs and symptoms of pancreatic cancer: a population-based case-control study in the San Francisco Bay area. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2, 510–7 (2004).
24. **Chari, S. T. et al.** Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 129, 504–11 (2005).
25. **Aggarwal, G., Kamada, P. & Chari, S. T.** Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. *Pancreas* 42, 198–201 (2013).
26. **Galvañ, V. G.** Sister Mary Joseph's nodule. *Ann Intern Med* 128, 410 (1998).
27. **Lin, C.-Z.** PRSS1 intron mutations in patients with pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Mol Med Rep* (2011) doi:10.3892/mmr.2011.684.
28. **Brune, K. A. et al.** Importance of Age of Onset in Pancreatic Cancer Kindreds. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 102, 119–126 (2010).
29. **Brentnall, T. A.** Pancreatic Cancer Surveillance: Learning As We Go. *American Journal of Gastroenterology* 106, 955–956 (2011).
30. **Al-Sukhni, W. et al.** Screening for Pancreatic Cancer in a High-Risk Cohort: An Eight-Year Experience. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 16, 771–783 (2012).
31. **Cwik, G., Wallner, G., Skoczylas, T., Ciechanski, A. & Zinkiewicz, K.** Cancer antigens 19-9 and 125 in the differential diagnosis of pancreatic mass lesions. *Arch Surg* 141, 968–73; discussion 974 (2006).
32. **Ballehaninna, U. K. & Chamberlain, R. S.** The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol* 3, 105–19 (2012).
33. **Rickes, S., Unkrodt, K., Neye, H., Ocran, K. W. & Wermke, W.** Differentiation of Pancreatic Tumours by Conventional Ultrasound, Unenhanced and Echo-Enhanced Power Doppler Sonography. *Scand J Gastroenterol* 37, 1313–1320 (2002).
34. **Karlson, B.-M., Ekbom, A., Lindgren, P. G., Källskog, V. & Rastad, J.** Abdominal US for Diagnosis of Pancreatic Tumor: Prospective Cohort Analysis. *Radiology* 213, 107–111 (1999).
35. **Miura, F. et al.** Diagnosis of pancreatic cancer. *HPB* 8, 337–342 (2006).
36. **Valls, C. et al.** Dual-phase helical CT of pancreatic adenocarcinoma: assessment of resectability before surgery. *AJR Am J Roentgenol* 178, 821–6 (2002).

37. Megibow, A. J. *et al.* Pancreatic adenocarcinoma: CT versus MR imaging in the evaluation of resectability--report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 195, 327–332 (1995).
38. Semelka, R. C., Kelekis, N. L., Molina, P. L., Sharp, T. J. & Calvo, B. Pancreatic masses with inconclusive findings on spiral CT: Is there a role for MRI? *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 6, 585–588 (1996).
39. Niederau, C. & Grendell, J. H. Diagnosis of Pancreatic Carcinoma. *Pancreas* 7, 66–86 (1992).
40. Legmann, P. *et al.* Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *American Journal of Roentgenology* 170, 1315–1322 (1998).
41. Janssen, Q. P. *et al.* Diagnostic performance of endoscopic tissue acquisition for pancreatic ductal adenocarcinoma in the PREOPANC and PREOPANC-2 trials. *HPB* 25, 1161–1168 (2023).
42. Săftoiu, A. & Vilman, P. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Journal of Clinical Ultrasound* 37, 1–17 (2009).
43. Flattet, Y., Yamaguchi, T., Andrejevic-Blant, S. & Halkic, N. Pancreatic adenocarcinoma: the impact of preneoplastic lesion pattern on survival. *Biosci Trends* 9, 402–406 (2015).
44. Yamashita, 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* 6, 44–47 (2012).
45. Wu, W. *et al.* Total mesopancreas excision for pancreatic head cancer: analysis of 120 cases. *Chinese Journal of Cancer Research* 28, 423–428 (2016).
46. Kamarajah, S. K., Burns, W. R., Frankel, T. L., Cho, C. S. & Nathan, H. Validation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th Edition Staging System for Patients with Pancreatic Adenocarcinoma: A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis. *Ann Surg Oncol* 24, 2023–2030 (2017).
47. Kang, M. J. *et al.* Revisiting the Concept of Lymph Node Metastases of Pancreatic Head Cancer: Number of Metastatic Lymph Nodes and Lymph Node Ratio According to N Stage. *Ann Surg Oncol* 21, 1545–1551 (2014).
48. Allen, P. J. *et al.* Multi-institutional Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) Changes for T and N Staging in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg* 265, 185–191 (2017).
49. Tomlinson, J. S. Accuracy of Staging Node-Negative Pancreas Cancer. *Archives of Surgery* 142, 767 (2007).
50. Raut, C. P. *et al.* Impact of Resection Status on Pattern of Failure and Survival After Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg* 246, 52–60 (2007).
51. Benassai, G. *et al.* Survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Chir Ital* 52, 263–70 (2000).
52. Cameron, J. L., Riall, T. S., Coleman, J. & Belcher, K. A. One Thousand Consecutive Pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg* 244, 10–15 (2006).
53. Chang, D. K. *et al.* Margin Clearance and Outcome in Resected Pancreatic Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 27, 2855–2862 (2009).

54. Helm, J. *et al.* Histologic characteristics enhance predictive value of American Joint Committee on Cancer staging in resectable pancreas cancer. *Cancer* 115, 4080–4089 (2009).
55. Kinsella, T. J. *et al.* The Impact of Resection Margin Status and Postoperative CA19-9 Levels on Survival and Patterns of Recurrence After Postoperative High-Dose Radiotherapy With 5-FU—Based Concurrent Chemotherapy for Resectable Pancreatic Cancer. *Am J Clin Oncol* 31, 446–453 (2008).
56. Pelucchi, C. *et al.* Smoking and Body Mass Index and Survival in Pancreatic Cancer Patients. *Pancreas* 43, 47–52 (2014).
57. Yuan, C. *et al.* Cigarette Smoking and Pancreatic Cancer Survival. *Journal of Clinical Oncology* 35, 1822–1828 (2017).
58. Jiang, H. *et al.* Preoperative combined hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet levels predict survival in patients with locally advanced colorectal cancer. *Oncotarget* 7, 72076–72083 (2016).
59. Iida, H. *et al.* Superiority of CRP-albumin-lymphocyte index (CALLY index) as a non-invasive prognostic biomarker after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *HPB* 24, 101–115 (2022).
60. MUTO, Y. *et al.* Overweight and obesity increase the risk for liver cancer in patients with liver cirrhosis and long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules inhibits liver carcinogenesis in heavier patients with liver cirrhosis. *Hepatology Research* (2006) doi:10.1016/j.hepres.2006.04.007.
61. Ichikawa, K. *et al.* Oral supplementation of branched-chain amino acids reduces early recurrence after hepatic resection in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Surg Today* 43, 720–726 (2013).
62. Zini, G. C. L. L. P. A. · M. J. · E. W. *Kan ve Kemik İliği Patolojisi*. vol. 16 (2011).
63. Horan, T. C., Gaynes, R. P., Martone, W. J., Jarvis, W. R. & Emori, T. G. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 13, 606–8 (1992).
64. Anderson KE, M. T. S. D. *Cancer Epidemiology and Prevention*. vol. 3 (2006).
65. Ilic M, I. I. *Epidemiology of Pancreatic Cancer*. *World J Gastroenterol* . vol. 22(44) (2016).
66. Muniraj, T., Jamidar, P. A. & Aslanian, H. R. Pancreatic cancer: A comprehensive review and update. *Disease-a-Month* 59, 368–402 (2013).
67. Benassai, G. *et al.* Survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Chir Ital* 52, 263–70 (2000).
68. Kneuert, P. J. *et al.* Risk of Morbidity and Mortality Following Hepato-Pancreato-Biliary Surgery. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 16, 1727–1735 (2012).
69. Rock, C. L. *et al.* *Nutrition and Physical Activity Guidelines for Cancer Survivors*. *CA Cancer J Clin* . vol. 62 (2012).
70. Lu, H., Ouyang, W. & Huang, C. Inflammation, a Key Event in Cancer Development. *Molecular Cancer Research* 4, 221–233 (2006).
71. McMillan, D. C. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 12, 223–226 (2009).

72. **Boonpipattanapong, T. & Chewatanakornkul, S.** Preoperative Carcinoembryonic Antigen and Albumin in Predicting Survival in Patients With Colon and Rectal Carcinomas. *J Clin Gastroenterol* 40, 592–595 (2006).
73. **Gupta, D. & Lis, C. G.** Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 9, 69 (2010).
74. **Dunn, G. P., Old, L. J. & Schreiber, R. D.** The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting. *Immunity* 21, 137–148 (2004).
75. **Rosenberg, S. A.** Progress in human tumour immunology and immunotherapy. *Nature* 411, 380–384 (2001).
76. **Hoffmann, T. K. et al.** Spontaneous apoptosis of circulating T lymphocytes in patients with head and neck cancer and its clinical importance. *Clin Cancer Res* 8, 2553–62 (2002).
77. **Stotz, M. et al.** The preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcome in patients with stage III colon cancer. *Br J Cancer* 110, 435–440 (2014).
78. **Zhang, H. et al.** Superiority of CRP-albumin-lymphocyte index as a prognostic biomarker for patients with gastric cancer. *Nutrition* 116, 112191 (2023).
79. **Tsai, Y.-T. et al.** Prognostic Value of CRP-Albumin-Lymphocyte (CALLY) Index in Patients Undergoing Surgery for Oral Cavity Cancer. *J Cancer* 13, 3000–3012 (2022).
80. **Zhuang, J., Wang, S., Wang, Y., Wu, Y. & Hu, R.** Prognostic Value of CRP–Albumin–Lymphocyte (CALLY) Index in Patients Undergoing Surgery for Breast Cancer. *Int J Gen Med* Volume 17, 997–1005 (2024).
81. **Tsunematsu, M. et al.** The impact of C-reactive protein-albumin-lymphocyte (<sc>CALLY</sc>) index on the prognosis of patients with distal cholangiocarcinoma following pancreaticoduodenectomy. *Ann Gastroenterol Surg* 7, 503–511 (2023).
82. **Feng, J., Wang, L., Yang, X. & Chen, Q.** Clinical significance of preoperative CALLY index for prognostication in patients with esophageal squamous cell carcinoma undergoing surgery. *Sci Rep* 14, 713 (2024).
83. **Liu, X.-Y. et al.** The value of CRP-albumin-lymphocyte index (CALLY index) as a prognostic biomarker in patients with non-small cell lung cancer. *Supportive Care in Cancer* 31, 533 (2023).
84. **Wang, W. et al.** Pre-Treatment CRP-Albumin-Lymphocyte Index (CALLY Index) as a Prognostic Biomarker of Survival in Patients with Epithelial Ovarian Cancer. *Cancer Manag Res* 14, 2803–2812 (2022).
85. **Müller, L. et al.** Immunonutritive Scoring for Patients with Hepatocellular Carcinoma Undergoing Transarterial Chemoembolization: Evaluation of the CALLY Index. *Cancers (Basel)* 13, 5018 (2021).
86. **Yang, M. et al.** Association between C-reactive protein-albumin-lymphocyte (CALLY) index and overall survival in patients with colorectal cancer: From the investigation on nutrition status and clinical outcome of common cancers study. *Front Immunol* 14, (2023).
87. **Takeda, Y. et al.** Prognostic usefulness of the C-reactive protein-albumin-lymphocyte (CALLY) index as a novel biomarker in patients undergoing colorectal cancer surgery. *Asian J Surg* 47, 3492–3498 (2024).

88. **Fukushima, N. *et al.*** Prognostic significance of the preoperative C-reactive protein-albumin-lymphocyte (CALLY) index on outcomes after gastrectomy for gastric cancer. *Surg Today* 54, 943–952 (2024).
89. **Xu, S.-S. *et al.*** Haemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet predicts postoperative survival in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 26, 828–838 (2020).

