

**T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PANKREAS KANSERİ TANILI OLGULARIN DEMOGRAFİK
VERİLERİNİN, RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEMELERİNİN VE
KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Furkan KILIÇ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet YALNIZ**

**ELAZIĞ
2020**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet YALNIZ _____ Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

_____.
_____.
_____.
_____.
_____.

TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca bana bilimsel bir çalışma ortamı sunan, benden yardım ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Yalnız'a, ayrıca çalışmama katkılarından dolayı Prof. Dr. Hakan Artaş'a ve Dr. Hasan Aslan'a teşekkür ederim.

Eğitimime verdikleri katkıdan dolayı tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, iş yoğunluğunu ve sıkıntısını paylaştığımız asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız tüm hemşire arkadaşlarımıza,

Hayatımın her döneminde desteklerini esirgemeyen anneme, babama, kardeşlerime teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Pankreas kanseri, dünyada kanserlerden ölümün 4. en sık sebebidir. Hastalığın erken evrelerinde belirti ve bulguların az görülmesi nedeniyle tanı alması oldukça güçtür. Hastaların 5 yıllık sağkalımı %5'den azdır. Sigara, obezite, erkek cinsiyet, aile öyküsü, diyabet ve kronik pankreatitin pankreas kanserini artırdığına dair çalışmalar mevcuttur. Visseral ve subkutan yağlanma ile sarkopeninin pankreas kanserinde kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda Ocak 2011-Mayıs 2019 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Bölümüne başvurmuş olup pankreas kanseri tanısı olan 18 yaş üstündeki tüm hastaların verileri retrospektif olarak taranmıştır. Gastroenteroloji polikliniğine farklı şikayetlerle Ocak 2019-Mayıs 2019 tarihleri arasında başvurmuş olup; malignite, safra taşı, pankreatiti olmayan 40 sağlıklı hasta random olarak seçilmiştir. Hastaların cinsiyeti, tanı yaşı, biyokimyasal ve serolojik parametreleri, tanı tarihleri, ölüm tarihleri, cerrahi operasyon geçirip geçirmediği, kemoterapi veya radyoterapi alıp almadıkları, tümör lokalizasyonu, tümör çapı, perinöral ve lenfovasküler invazyon varlığı taranmıştır. Bilgisayarlı tomografide visseral ve subkutan yağ dokusu, pankreatik yağlanma oranı, sarkopeni düzeyi ölçülmüştür. Sağlıklı bireyler ile pankreas kanseri tanısı alan hastalar arasındaki pankreatik yağlanma, visseral ve subkutan adipoz doku, sarkopeni düzeyi farklılıkları incelenmiştir.

Çalışmamızda CA 19-9 düzeyi arttıkça hastaların cerrahi olma oranlarının ve sağkalımlarının azaldığını saptadık. Cerrahi olan hastalar, kemoterapi alan hastalara göre daha uzun sağkalıma sahiptir. Pankreatik yağlanması olanlarda pankreas kanserinin anlamlı olarak daha fazla görüldüğünü saptadık.

Sonuç olarak pankreas kanserinde günümüzde en etkin tedavi cerrahidir, CA 19-9 düzeyi prognostik belirteç olarak kullanılabilir. Karaciğer yağlanması ve obezite kadar pankreatik yağlanmanın da malignite üzerinde etkisi vardır ve dikkate alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Pankreas kanseri, pankreatik yağlanma

ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE DEMOGRAPHICS, RADIOLOGIC STUDIES AND CLINICAL FEATURES OF THE PANCERATIC CANCER CASES

Pancreatic cancer is the 4th most common cancer related cause of death in the world. The diagnosis is fairly difficult due to lack of signs and symptoms in the early stages of the disease. 5 year survival rate is lower than 5%. There are plenty of studies suggesting that cigarette smoking, obesity, male gender, family history, diabetes and chronic pancreatitis are related with increased risk of developing pancreatic cancer. It is shown that visceral and subcutaneous steatosis and sarcopenia are considered as bad prognostic factors.

In our study, we retrospectively screened the Firat University Hospital, database for the patients who are over 18 years of age and referred to the gastroenterology clinics between January 2011 and May 2019 with pancreatic cancer diagnosis. 40 healthy subjects were randomly selected among patients who were referred to the gastroenterology clinics for variety of complaints between January 2019 and May 2019, and patients with malignancy, biliary stones or pancreatitis were excluded from this group. Patient database was screened for gender, age at diagnosis, biochemical and serological parameters, date of diagnosis, date of death, history of surgery, history of chemotherapy or radiotherapy, localization of the tumor, diameter of the tumor, and the presence of perineural and lymphovascular invasion. Visceral and subcutaneous adipose tissue, level of pancreatic steatosis and the level of sarcopenia were evaluated in the radiological studies. The differences in pancreatic steatosis, visceral and subcutaneous tissue and level of sarcopenia were compared between the healthy subjects and the pancreatic cancer patients.

The level of CA 19-9 is highly correlated with the resectability rates and a longer patient survival. Patients who underwent surgery, has higher survival rates compared to the patients who received chemotherapy. Patients who had higher pancreatic steatosis, had higher rates of incidence of pancreatic cancer. In conclusion, the most effective treatment for pancreatic cancer today is surgery, and the CA 19-9 levels can be used as a prognostic indicator. Effect of pancreatic steatosis on malignancy should also be taken into account with the hepatic steatosis and obesity.

Keywords: Pancreatic cancer, pancreatic steatosis

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Pankreas Anatomisi	1
1.2. Pankreasın Fizyolojisi	2
1.3. Pankreatik Kansere Patofizyolojisi	3
1.4. Pankreas Tümörleri	4
1.5. Pankreas Kanseri Epidemiyoloji	4
1.6. Pankreas Kanseri Etiyolojisi	5
1.7. Hepatit B Ve Pankreas Kanseri	7
1.8. Visceral Adipoz Doku (VAT) ve Subkutan Adipoz Doku (SAT) Değeri	8
1.9. Sarkopeni	9
1.10. Pankreatik Yağlanma	9
1.11. Pankreas Kanseri Tanı	10
1.11.1. Klinik Belirtiler	10
1.11.2. Laboratuvar İncelemeleri	12
1.11.3. Görüntüleme	13
1.11.3.1. Ultrasonografi	14
1.11.3.2. Bilgisayarlı Tomografi	14
1.11.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme	15
1.11.3.4. Pozitron Emisyon Tomografi (PET)	15
1.11.3.5. Endoskopik Ultrasonografi	15
1.11.4. Patolojik Değerlendirme	16
1.12. Pankreas Tümörlerinin Derecelendirilmesi Ve Evrelendirilmesi	17
1.13. Pankreas Kanseri Tedavi	18

1.13.1. Kemoterapi	18
1.13.2. Cerrahi Tedavi	19
1.13.3. Palyatif Tedavi	20
1.14. Prognoz	21
2. GEREÇ ve YÖNTEM	23
2.1. İstatistiksel Analiz	24
3. BULGULAR	25
4. TARTIŞMA	43
5. KAYNAKLAR	47
6. ÖZGEÇMİŞ	57



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Pankreas kanseri ilişkili genler ve kanser sendromları	7
Tablo 2.	Nöroendokrin tümörlerin birlikte görüldüğü genetik sendromlar	7
Tablo 3.	Pankreas Tümörlerinin Evrelendirilmesi	17
Tablo 4.	Hastaların Laboratuvar Değerleri (n=268)	25
Tablo 5.	Hastaların Tümör Belirteçlerinin Değeri	26
Tablo 6.	Hastaların Tümör Belirteçlerinin Sınır Değerler ile Gösterilmesi*	26
Tablo 7.	Hastaların Tümörleri ile İlgili Özellikler	27
Tablo 8.	Metastaz olma durumuna göre tümörün yerleşim yeri ve tümör belirteçleri	30
Tablo 9.	Hastaların Serolojik Testlerinin Durumu	31
Tablo 10.	Hastaların Tedavi Türü, İnvazyon Durumları ve Tümör Çapı*	32
Tablo 11.	Hastaların KCFT ve Tümör Yerleşim Alanlarının Karşılaştırılması	34
Tablo 12.	Hastaların Tümör Belirteçlerine Göre Sağkalım Durumları	35
Tablo 13.	Vaka ve Kontrol Grubunun SAT, VAT, Sarkopeni ve Yağlanma Düzeyleri	37
Tablo 14.	Vaka ve Kontrol Grubunun Yağlanma Olma Durumlarının Karşılaştırılması	38
Tablo 15.	Tümör çapı ile uygulanan tedavi türü ilişkisi	38
Tablo 16.	Hastaların Tümör Çapına Göre Sağkalım Durumları	39
Tablo 17.	Metastaz ve cerrahi olma durumu ile pankreatik yağlanma arasındaki ilişki	39
Tablo 18.	Hastaların pankreatik yağlanmalarına göre sağkalım durumları	40
Tablo 19.	Metastaz ve cerrahi olma durumu ile SAT, VAT ve sarkopeni ilişkisi	40
Tablo 20.	Hastaların SAT, VAT ve sarkopeni durumlarına göre sağkalım durumları	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Pankreas anatomisi ve topografik komşulukları.	1
Şekil 2.	Pankreatik kanser gelişiminde oluşan genetik mutasyonlar.	3
Şekil 3.	Hastaların Cinsiyetleri	25
Şekil 4.	Tümörlerin Yerleşim Yerlerinin Dağılımı (%)	28
Şekil 5.	Hastalarda Metastaz Durumu (%)	28
Şekil 6.	Yapılan Cerrahi Operasyon Türü (%)	29
Şekil 7.	Hastaların Tümörlerinin Patolojik Özellikleri (%)	29
Şekil 8.	Metastaz olma durumuna göre CA19-9 düzeyleri	30
Şekil 9.	Metastaz olma durumuna göre CEA düzeyleri	31
Şekil 10.	Hastalara Uygulanan Tedavi Çeşitleri	32
Şekil 11.	Lenfovasküler ve perinöral invazyon durumu	33
Şekil 12.	Çalışmaya katılan hastaların genel sağkalım durumu	35
Şekil 13.	Hastaların CA 19-9 Kategorilerine Göre Sağkalım Analizlerinin İncelenmesi	36
Şekil 14.	Hastaların Cerrahi olma Durumuna Göre Sağkalım Analizlerinin İncelenmesi	37
Şekil 15.	Vaka ve Kontrol Grubunun Yağlanma Olma Durumlarının Karşılaştırılması	38
Şekil 16.	Hastaların tümör çapına göre sağkalım durumları	39
Şekil 17.	Hastaların pankreatik yağlanmalarına göre sağkalım durumları	40
Şekil 18.	Hastaların SAT değerlerine göre sağkalım durumları	41
Şekil 19.	Hastaların VAT değerlerine göre sağkalım durumları	42
Şekil 20.	Hastaların sarkopeni olma durumuna göre sağkalım durumları	42

KISALTMALAR LİSTESİ

AJCC	: American Joint Committee On Cancer
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin amino transferaz
Anti HbC IgG	: Hepatit B yüzey antijeni antikoru
AST	: Aspartat amino transferaz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CA 19-9	: Karbonhidrat antijen 19-9
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
DM	: Diabetes mellitus
ERCP	: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi
EUS	: Endoskopik ultrasonografi
GGT	: γ -glutamilttransferaz
HbsAg	: Hepatit B surface antijen
HBV	: Hepatit B virüsü
HCC	: Hepatosellüler karsinom
IPMN	: İntraduktal papiller müsinöz neoplazm
MDBT	: Çok kesitli bilgisayarlı tomografi
MEN1	: Multipl endokrin neoplazi 1
MRCP	: Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi
OPN	: Osteopontin
PanIN	: Pankreatik intraepitelyal neoplazi
PET	: Pozitron emisyon tomografi
PNET	: Pankreatik nöroendokrin tümör
SAT	: Subkutan adipoz doku
SMA	: Superior mezenterik arter
SMV	: Superior mezenterik ven
TNM	: Tümör-lenf nodu-metastaz
USG	: Ultrasonografi
VAT	: Visseral adipoz doku
VKİ	: Vücut kitle indeksi

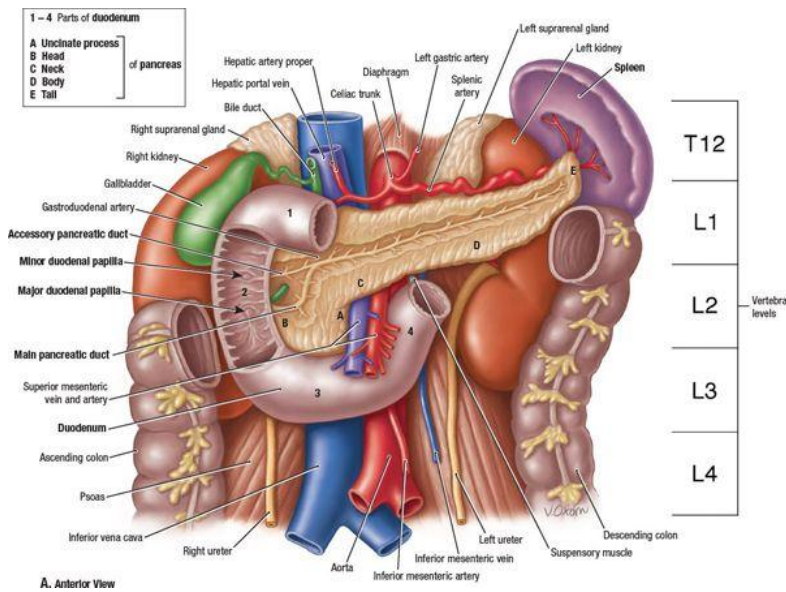
1. GİRİŞ

1.1. Pankreas Anatomisi

Pankreas yaklaşık 15-20 cm uzunluğunda, 75-100 gram ağırlığında retroperitoneal bir organdır. Normal bir pankreas lobüle görünümlü ve sarı renklidir (1). Makroskopik olarak pankreas; baş, gövde ve kuyruk olmak üzere üç ana bölüme ayrılabilir. Bu bölümler arasında belirgin bir sınır yoktur. Superior mezenterik arter (SMA), genellikle baş ve gövde arasındaki sınır olarak kabul edilir. Gövdenin ve kuyruğun tamamının orta noktası ise gövde ve kuyruk arasındaki sınır olarak kabul edilir (2). Superior mezenterik arterin aşağısındaki bölüm unsinat proçes, üzerindeki bölüm ise ince boyun bölgesidir. Bazı yazarlar, anatomik olarak genellikle pankreas başının parçası olarak kabul edilen unsinat proçes ve ince boyun bölgesini pankreasın dördüncü ve beşinci bölümü olarak isimlendirirler (3).

Pankreas başı, C şeklinde duodenum ile çevrelenmiş olarak inferior vena kava ve sol renal venin önünde yer alır. Unsinat proçes ise pankreas başı alt yarısının, portal veni arkadan saracak şekilde vücudun soluna doğru büyümesi ile oluşur. Pankreas boynu, pankreasın 1.5-2 cm'lik bir parçasıdır ve SMV'nin ve SMA'nın üzerini örter (4).

Gövde bölümü pankreasın en geniş kısmıdır, önünde mide yer alır ve peritonla kaplıdır. Arka yüzü ise karın duvarına tutunur. Kuyruk ise dalak hilusuna kadar uzanır ve splenorenal ligamanın yaprakları arasında yer alır.



Şekil 1. Pankreas anatomisi ve topografik komşulukları (5).

Pankreasın arteriyel kanlanması temel olarak iki bölüme ayrılır. Pankreas başı, pankreatikoduodenal arter tarafından; gövde ve kuyruk bölümü ise inferior pankreatik arter tarafından sağlanır. Pankreasın venöz kanı, arter trasesini takip eder ve portal dolaşıma dökülerek karaciğere ulaşır (6)

Pankreas başının lenfatik akışı, pankreatikoduodenal lenf nodlarına, hepatoduodenal ligaman içi lenf nodlarına, prepilorik ve postpilorik lenf nodlarına doğrudur. Pankreasın retroperitoneal lokalizasyonu ve zengin lenfatik ve venöz drenajı nedeni ile kanserleri çok hızlı yayılmaktadır. Pankreasın gövdesinin ve kuyruğunun lenfatik drenajı ise orta kolik, hepatik ve splenik arter çevresindeki lenf nodlarına olmaktadır. Lenfatik drenaj son noktada, çölyak, superior mezenterik, para aortik ve aorta-kaval lenf nodlarına erişir (7).

1.2. Pankreasın Fizyolojisi

Pankreas; fizyolojik olarak hormon salgılayan endokrin pankreas ve sindirim enzimi salgılayan ekzokrin pankreas olarak ikiye ayrılabilir. Ekzokrin doku pankreasın yaklaşık %95'ini oluştururken, kalan %5'i endokrin ve bağ doku oluşturur.

Ortalama bir insan pankreasında, tüm beze yayılmış olan yaklaşık 1 milyon langerhans adacığı bulunur. Her adacıkta yaklaşık 5000 endokrin hücresi bulunur. İnsülin salgılayan β hücreleri (endokrin hücrelerin yaklaşık %68'i), glukagon salgılayan α hücreleri (yaklaşık %20 oranında), somatostatin salgılayan hücreler (yaklaşık %10 oranında), ve pankreatik polipeptit salgılayan hücreler (yaklaşık %2 oranında) olmak üzere 4 temel endokrin hücresi vardır (8).

Ekzokrin pankreas; sindirimde rol alan zimojenleri salgılayan asiner hücreler, zimojenleri nötralize eden aköz elektrolit içeren sekresyon salgılayan duktal epitel hücrelerinden oluşur (9). Asiner hücrelerin sitoplazmalarının apikal bölgelerinde, pankreatik enzim içeren zimojen granülleri bulunur. Temel olarak endopeptidazlar (tripsinojen, kimotripsinojen ve proelastaz) ve ekzopeptidazlar (prokarboksipeptidaz A ve B) salgılanır. Diğer başlıca salgılanan enzimler amilaz, lipaz ve kolipazdır.

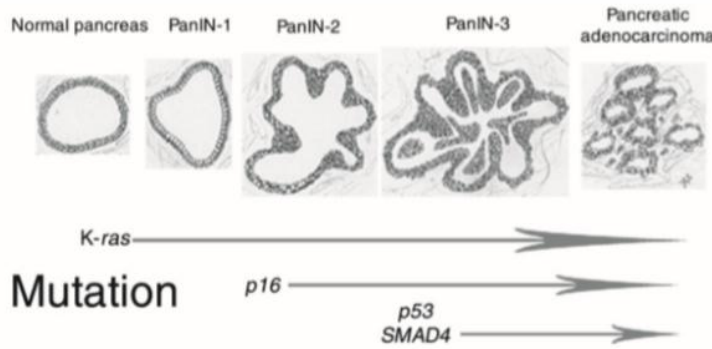
Tüm peptidazlar duktal asinüslerden inaktif prekürsör olarak salgılanır. Duodenal mukozal enterokinaz ile inaktif olan tripsinojen, tripsine dönüştürülür. Tripsin, diğer peptidazları aktiveleştirir. Peptidazların aksine; amilaz ve lipaz, duktal sisteme aktif formlarında salgılanırlar.

Pankreatik enzimler en iyi nötral veya hafif alkali pH'da etki ederler. Pankreas sıvısında mideden duodenuma geçen asidik kimusu nötralize eden bikarbonat bol miktarda bulunur. Pankreas sıvısındaki bikarbonat konsantrasyonu, plazmadakinin yaklaşık beş katıdır. Ekzokrin pankreatik salgıları temel olarak duodenuma gelen kimusun aktive ettiği kolesistokininin ve sekretin düzenler. Kolesistokininin asiner hücrelerden sindirim enzimlerinin salgılanmasını; sekretin ise duktal hücrelerden bikarbonat ve elektrolitlerden zengin sıvı salgılanmasını sağlar.

1.3. Pankreatik Kanser Patofizyolojisi

Pankreatik kanser teriminden genel olarak ekzokrin pankreastaki duktal epitelden oluşan duktal adenokarsinomu anlarız. Tüm pankreasın neoplazmalarının %85'i duktal adenokarsinomdur. Pankreas kanserinin sebepleri hakkında hala çok az bilgiye sahibiz. Sigara kullanımı, obezite, aile öyküsü varlığı, diyabetes mellitus (DM), kronik pankreatit ve pankreas kistlerinin varlığı en sık bildirilen risk faktörlerindendir (10).

Pankreatik kanserler genellikle klasik preneoplastik lezyon olan pankreatik intraepitelyal neoplazilerden (PanIN) köken alırlar. Daha nadir olarak intraduktal papiller müsinöz neoplazmlar (IPMN) ve müsinöz kistik neoplazmlardan köken alabilirler (11).



Şekil 2. Pankreatik kanser gelişiminde oluşan genetik mutasyonlar.

Duktal adenokarsinomların birçoğunda, tümör süpresör gen olan p53 inaktive olmuştur. K-ras tarafından PanIN oluşumunun başlatılmasındaki en önemli engelleyici p53'tür (12).

Onkogenler, amplifikasyon ve nokta mutasyonlar dahil olmak üzere farklı mekanizmalarla aktif hale gelmektedir. Ras onkogen mutasyonu pankreas

kanserlerinin %90'ından fazlasında tespit edilmiştir. Pankreas kanserlerinin yaklaşık %80-90'ında K-ras geninin 12, 13 ve 61. kodonlarında mutasyon tespit edilmiştir. Tp53, CDKN2A VE SMAD4 tümör süpresyon genlerinde oluşan inaktivasyonun da pankreas kanseri gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (13).

1.4. Pankreas Tümörleri

Pankreas tümörleri endokrin ve ekzokrin olmak üzere iki başlık altında incelenebilirler. Pankreasın nöroendokrin tümörleri; tüm pankreas tümörlerinin yaklaşık %1-2'sini oluştururlar. Hormon üretimine ve diferansiasyon derecesine göre farklı davranış gösterirler. Pankreatik nöroendokrin tümörlerin (PNET) yaklaşık %50'si fonksiyoneldir. En sık insülinoma, daha nadir olarak gastrinoma, glukagonoma, somatostatinoma ve çok nadir olarak serotonin salgılayan nöroendokrin tümör görülebilir. Pnet'ler herhangi bir yaşta görülebilirler, ancak sporadik tümörlerin 5. dekatta görülme sıklığı artmaya başlar ve 8. dekatta görülme sıklığı pik yapar. Tanı anında pnet'lerin yaklaşık %60'ında nodal metastaz, %30'unda karaciğer metastazı mevcuttur. PNET'lilerin ortalama sürvisi 99 aydır. 5 yıllık sürvi lokalize hastalığı olan hastalarda %60-100, lokal metastazı olan hastalarda %40, metastatik hastalarda %25'tir (14).

Pankreas kanseri denildiğinde ilk olarak aklımıza pankreasın duktal adenokarsinomu gelir. Alt tipleriyle beraber pankreas kanserlerinin yaklaşık %85'i pankreatik duktal adenokarsinomdur. Daha kapsayıcı bir terim olan ekzokrin pankreatik neoplazmlar; pankreasın duktal, asiner ve bunların kökhücrelerinden (pankreablastoma dahil) köken alan tüm tümörleri kapsar (14).

1.5. Pankreas Kanseri Epidemiyoloji

Pankreas kanseri dünyada en sık görülen 14. Malignite iken; kanser kaynaklı mortalitenin en sık görülen 4. nedenidir. Globocan çalışmasına göre 2018 yılında dünya genelinde 458918 yeni hasta pankreas kanseri tanısı almıştır ve 432242 hasta pankreas kanseri nedeniyle ölmüştür. En yüksek pankreas kanseri insidansı Batı Avrupa ve Kuzey Amerikada görülürken en düşük insidans Afrika ve Güney Orta Asyadadır (15). Hem kadınlarda hem de erkeklerde daha yüksek gelişmişlik seviyesine sahip ülkelerde, pankreas kanseri insidansı daha yüksektir (16).

Yaşı göre 1973 ile 2014 yılları arasında standardize edilmiş insidans hesaplaması yapıldığında pankreas kanseri insidasının yıllık %1.03 oranında arttığı görülmüştür. Bu hesaplama göre 2030 yılına gelindiğinde pankreas kanseri kaynaklı ölümlerin, Amerika Birleşik Devletleri'nde kanser kaynaklı ölüm nedenleri arasında 4. sıradan 2. sıraya yükselmesi öngörülmektedir (17).

1.6. Pankreas Kanserin Etyolojisi

Pankreas kanseri tipik olarak yaşlıların hastalığıdır. 30 yaşından önce pankreas kanseri tanısı alınması oldukça nadirdir, yeni tanı alan hastaların %90'ından fazlası 55 yaşından büyüktür (18).

Dünya genelinde pankreas kanseri insidansı erkeklerde kadınlardan daha fazladır. Yapılan çalışmalarda östrojen fazlalığının, gebelik durumunun veya oral kontraseptif kullanımının pankreas kanseri riskini azalttığı gösterilememiştir (19). Erkeklerin daha fazla tütün kullanımına bağlı olarak pankreas kanserine daha fazla yakalandığı düşünülmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde Afrika kökenlilerin beyazlara göre %50-90 oranında daha fazla pankreas kanserine yakalandığı gösterilmiştir. Asya kökenli Amerikalılarda ise pankreas kanseri insidansı en düşüktür. Etnisite ile pankreas kanseri görülme sıklığı arasındaki ilişkinin sebebi net olarak anlaşılamamakla birlikte; daha fazla tütün ve alkol kullanımı, diyabet görülme sıklığının fazla olması olabilir (20).

Kan grubu ile pankreas kanseri görülme sıklığı arasında ilişki mevcuttur. A, B ve AB kan grubundaki kişilerde pankreas kanseri, O kan grubu olanlara göre daha sık görülür (21). Eritrositlerin yüzeyinde ABO kan grup antijenleri bulunmaktadır. Gastrik kanser ve A kan grubu arasında bulunan ilişki nedeniyle, pankreatik kanserin de kan grupları ile ilişkisi incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda O kan grubu dışındaki kan gruplarında, özellikle de A kan grubuna sahip olanlarda daha sık pankreas kanseri görüldüğü ve gelişen kanserin daha agresif ilerlediği gösterilmiştir (22).

Çeşitli çalışmalarda barsak mikrobiyotası ve pankreas kanseri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Neisseria elongate ve Streptococcus mitis'in barsaklarda daha az miktarda bulunmaları ve Porphyromonas gingivalis ve Granulicatella adiacens'in barsaklarda daha yüksek oranda bulunmaları artmış pankreas kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur (23).

Tip 1 ve tip 2 diyabetlilerde pankreas kanseri görülme riski artmıştır. Her ne kadar diyabet pankreas kanseri riskini artırabilse de, pankreas kanserinin ilk bulgusunun yeni ortaya çıkan diyabet olabileceği unutulmamalıdır (24).

Sigara tüketimi pankreas kanseri oluşumunda değiştirebilir riskler arasında ilk sırada yer almaktadır. 82 çalışmanın yer aldığı bir meta analizde, hiç sigara içmeyenlere göre, aktif olarak sigara içenlerde %74, sigara içmeyi bırakmış kişilerde %20 oranında pankreas kanseri görülme riski artmıştır. Kanser görülme riski, sigara içmeyi bıraktıktan sonra en az 10 yıl daha yüksek seyretmeye devam eder (25).

Alkol ile pankreas kanseri arasındaki ilişki tam olarak gösterilememiştir. 2187 hastanın olduğu 14 kohort çalışmasının yer aldığı bir çalışmaya göre günde 30 gramdan fazla alkol tüketimi pankreas kanseri riskinde artışa yol açar (26). 19 prospektif çalışmanın yer aldığı bir meta analize göre, düşük ve orta düzeyde alkol alımı pankreas kanseri riskini artırmaz. Yüksek düzeyde alkol alımı pankreas kanseri riskini %15 oranında artırır. Özellikle likör içilmesi pankreas kanseri riskini artırır (24).

Kronik pankreatit; pankreasta ilerleyici inflamatuvar durum nedeniyle gelişen fibrozisin asiner ve adacık hücre kaybına yol açmasıyla karakterizedir. Kronik pankreatitli hastalar hayatları boyunca %5 oranında pankreas kanserine yakalanma riski altındadırlar. Normal hastalara göre 13 kat daha fazla risk altındadırlar (27). Kronik pankreatitli hastaların görece düşük insidanslı olması ve kanser geliştirme risklerinin yüksek olması nedeniyle pankreas kanseri taranması yapılabilir.

Obezite pankreas kanseri riskini artırır. Beden kitle indeksi 30'un üzerinde olanlarda görülme sıklığı belirgin olarak artmıştır. Obezlerde fiziksel aktivitenin, pankreas kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (28).

Kırmızı et ve işlenmiş gıdalar ile pankreas kanseri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların kanıt düzeyi düşüktür. Fazla tüketilen kırmızı et ve işlenmiş gıdaların DNA hasarı oluşturarak karsinojen etki gösterdiği düşünülmektedir. Fruktoz ve satüre yağ asitlerinin pankreas kanseri riskini artırdığına dair çalışmalar mevcuttur (29).

Eğer 2 veya daha fazla 1. dereceden akrabada pankreas kanseri varsa, hastalık ailesel kabul edilir. Yeni tanı koyulan pankreas kanserlerinin %5-10'u aileseldir (30). Ailesel pankreas kanseri öyküsü olanlarda, aile öyküsü olmayanlara göre pankreas kanseri riski 9 kat artmıştır. 3 veya daha fazla 1. Derecede akrabada pankreas kanseri

varsa, risk 32 kata kadar artar (31). Ailesel pankreas kanseri sendromlarının yalnızca küçük bir kısmı tanımlanmıştır.

Tablo 1. Pankreas kanseri ilişkili genler ve kanser sendromları (32).

Sendrom	Gen	Hayat boyu pankreas kanseri görülme riski %
Peutz-jeghers sendromu	STK11/LKB1	11-36
Familyal multipl mol melanom	CDKN2A/P16	17
Hereditör meme kanseri	BRCA1	Artmış
	BRCA2	3.5-5.9
	PALB2	Artmış
	ATM	Artmış
Lynch sendromu	HNPCC	3.7
Familyal polipozis	APC	1.7
Hereditör pankreatit	PRSS1	25-40

Nöroendokrin tümörler çeşitli genetik hastalıklarla birlikte görülürler. Bu genetik hastalıklar tümör süpresör genlerin kaybıyla ortaya çıkarlar. En önemli genetik hastalık multipl endokrin neoplazi tip 1'dir.

Tablo 2. Nöroendokrin tümörlerin birlikte görüldüğü genetik sendromlar (33)

Sendrom	Genetik mutasyonun yeri	NET görülme sıklığı
MEN 1	11q13	%80-100 oranında mışkroskopik PNET gelişir, klinik olarak %20-80 oranında gelişir (sıklık sırasına göre nonfonksiyone > gastrinoma > insülinoma)
Von hippel Lindau hastalığı	3q25	%12-17 oranında PNET gelişir (hemen her zaman nonfonksiyonedir)
Vonreklinghausen hastalığı (nörofibromatozis tip 1)	17q11.2	%0-10 oranında PNET gelişir (genellikle duodenal somatostinoma, nadiren insülinoma ve gastrinoma)
Tuberoz skleroz	9q34	Nadiren PNET gelişir (nonfonksiyone, insülinoma ve gastrinoma)

1.7. Hepatit B Ve Pankreas Kanseri

Hepatit B virusunun hepatosellüler kanser (HCC) üzerindeki etkisi uzun zamandır bilinmektedir. Hepatit B sadece HCC'ye yol açmakla kalmaz aynı zamanda oluşan HCC'nin klinik ve patolojik özelliklerini ve prognozunu da etkilemektedir.

Hepatit B hepatotropik bir virüs olmak üzere pankreas dahil olmak üzere karaciğer dışı dokularda da çoğalabilmektedir. Bu nedenle Hepatit B virusunun HCC dışı malignitelerle ilişkisi olduğu da düşünülmektedir. Ancak Hepatit B'nin karaciğer dışı dokulardaki çoğalmasının güç olması bu konuda yapılan çalışmaları

kısıtlamaktadır. Dokuda HBV DNA'nın varlığının gösterilmesi en doğru sonucu vermektedir. İlginç olarak, hepatit B'nin pankreatik duktal kanserli hastaların sadece pankreas dokusunda değil, tümör dokusunda da çoğaldığı saptanmıştır. Hassan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre Anti HBc IgG pozitifliği, anti HBs pozitifliğinden bağımsız olarak Pankreatik duktal adenokarsinom riskini arttırmaktadır (34). Ben ve ark. (35) yaptığı çalışmada HBsAg pozitifliği pankreatik duktal adenokarsinom riskini arttırmaktadır (35).

Hepatit B virusunun pankreatik duktal adenokarsinom gelişimindeki onkojenik etkisinin varlığı bilinmekle birlikte mekanizması tam olarak net değildir. Karaciğer ve pankreasın erken ortak embriyolojik kökenden geldiği ve HCC gelişimine benzer moleküler yollarla Hepatit B virusunun pankreatik duktal adenokarsinom gelişiminde rol oynadığı ile ilgili hipotezler mevcuttur. HBsAg ve HBV DNA pankreatik dokuda ve pankreatik sıvıda bulunmaktadır ve kronik inflamasyona yol açmaktadır. Karaciğerde kronik inflamasyon ile maligniteye dönüşüme yol açan hepatit B virüsü aynı şekilde pankreasta da etki gösterebilir. Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu epidemiyolojik çalışmalar olmakla birlikte Hepatit B virusunun pankreatik duktal adenokarsinom gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (36).

1.8. Visseral Adipoz Doku (VAT) ve Subkutan Adipoz Doku (SAT) Değeri

Vücuttaki yağ doku visseral (intraabdominal) ve subkutan (ciltaltı) olmak üzere ikiye ayrılır. Son zamanlarda obezite ve kanser arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda genel vücut yağlanmasına göre visseral yağlanmanın daha önemli olduğu ortaya koyulmuştur (37). Visseral adipoz doku; adipokin, sitokin ve kemokin salgılayan endokrin bir organ olarak tanımlanmıştır (38). Leptin ve adipokin, fizyolojik durumda inflamasyon, enerji alımı ve metabolizmanın düzenlenmesinde rol oynarlar. Obezite; proinflamasyon ve protümorojenik etki ortaya çıkaran disfonksiyone adipositlerin üretimini artırır. Obezlerde leptin düzeyi yükselir ve bunun sonucunda pankreas, akciğer, prostat, over, meme ve kolorektal hücrelerde proliferasyon artar, apoptoz baskılanır (39). Attoub ve ark. (40), kolorektal kanserlerde, leptinin fosfotidil inozitol 3 kinaz yolağıyla hücre invazyonunu arttırdığını göstermişlerdir (40).

Yapılan alışmalar, obezitenin pankreas kanseri riskini arttırdığını göstermektedir. Santral obezite, VKİ' nden bağımsız olarak pankreas kanseri riskini arttırmaktadır (41).

Yaş, kanser tipi, evre, performans durumu, sarkopeni varlığından bağımsız olarak düşük subkutan adipoz dokuya sahip olmak tanı koyulduktan sonra prognozu olumsuz yönde etkiler. Yüksek subkutan adipoz dokuya sahip hastaların daha uzun srviye ve daha düşük mortaliteye sahip oldukları gösterilmiştir. Yüksek visseral adipoz dokuya sahip olmak ise mortaliteyi artırır.

Kadınlarda ve erkeklerde visseral ve subkutan yağ doku oranları farklıdır. Metabolik olarak da VAT ile SAT farklı davranırlar. VAT, adipokin ve inflamatuvar sitokinler salgılar. SAT ise temel olarak insülin duyarlılığı, glukoz ve lipit metabolizması üzerine olumlu etkileri olan leptini salgılar. Bu metabolik farklılıklar nedeniyle vücut kitle indeksi veya toplam yağ oranı yerine VAT ve SAT ayrı ayrı değerlendirilmelidir (42).

1.9. Sarkopeni

Son 10 yılda pankreatik kanser ile sarkopeni arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda artış yaşanmıştır. Sarkopeni sadece yaşlanma ile değil sistemik inflamasyon, fiziksel inaktivite ve yetersiz beslenme ile de ilişkilidir. Pankreatik kanserin en etkin tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Ancak tanı anında hastaların yalnızca %20'si rezektabl tümöre sahiptir (43). Cerrahi rezeksiyon yapılan hastalar unrezektabl hastalardan daha uzun srviye sahiptir. Hastanın düşük performans durumu, komorbid hastalıkların eşlik etmesi, tümörün yerleşimi ve evresi rezektabilitiyi etkilemektedir. Pankreas kanserli hastalarda azalmış oral alım, malign hücreler nedeniyle artmış katabolizma, başı veya ekzokrin pankreatik yetmezlik sonucu malabsorpsiyon oluşması sonucu kaşeksi ve sarkopeni gelişir. Sarkopeni ve kaşeksi ile hastanın performans durumu kötüleşir ve cerrahi olma şansı azalır. Çeşitli çalışmalarda pankreas kanserlilerde sarkopeni oranı %30-65 arasında değişmektedir. Sarkopeni genel olarak kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (44).

1.10. Pankreatik Yağlanma

Obezite gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde global bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Obezite ile karaciğer ve pankreas gibi parenkimz organlarda yağlanma

oluşmaktadır. Obezitesi ve diyabeti olanlarda %40-70 arasında non-alkolik steatohepatit görülmektedir. Karaciğer yağlanması ile ilgili çok fazla çalışma yapılmış olmasına rağmen, son yıllara kadar pankreatik yağlanma ile ilgili çalışmalar oldukça azdır. Derin retroperitoneal yerleşimi nedeniyle, pankreas non invaziv olarak çalışılması zor bir organdır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), proton manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi (BT) gibi gelişmiş görüntüleme yöntemleri sayesinde intrapankreatik yağlanma non invaziv olarak ölçülebilmektedir. Non-alkolik yağlı pankreas ya da yağlı pankreas, pankreas parenkiminde anormal yağlanma ile karakterizedir. Yağlı pankreasın obezite, metabolik sendrom, tip 2 diyabet, pankreatik kanser ile ilişkisi ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Klinik pratikte, yağlı karaciğerin aksine, insidental olarak yağlı pankreas tespit edilemediği için prevalansı net olarak bilinmemektedir (45).

Pankreatik yağlanma; VKİ artışıyla, insülin direnciyle, metabolik sendromla, karaciğer yağlanmasıyla yakından ilişkilidir. İleri yaş, hastada günlük 14 gramdan daha fazla alkol tüketmek, hemokromatoz, viral enfeksiyonlar (hepatit B, reovirus, HIV), malnutrisyon durumları (kwashiorkor), ilaçlar (gemtadin, rosiglitazon), konjenital sendromlar (kistik fibroz, Schwachman-Diamond sendromu, Johanson-Blizzard sendromu) pankreatik yağlanmaya sebep olabilirler (46).

Obezite ve diyabetes mellitustan bağımsız olarak pankreatik yağlanmanın, pankreatik duktal adenokarsinom ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Pankreatik yağlanması olan hastalarda duktal adenokarsinomlu hastalarda daha fazla lenf nodu tutulumu olduğu ve daha kötü prognoza sahip oldukları görülmüştür (47).

1.11. Pankreas Kanseri Tanı

1.11.1. Klinik Belirtiler

Pankreastan kaynaklanan kanserlerin %95'inden fazla ekzokrin pankreas kökenlidir. Endokrin pankreastan kaynaklanan kanserler %5'in altındadır. Ekzokrin pankreatik kanserlerin en sık görülen semptomları ağrı, sarılık ve kilo kaybıdır. Hastaların ortalama %86'sı asteni, %85'i kilo kaybı, %83'ü anoreksi, %79'u abdominal ağrı, %71'i epigastrik ağrı, %59'u idrar renginde koyulaşma, %56'sı sarılık, %51'i bulantı, %49'u bel ağrısı, %44'ü ishal, 33'ü kusma, %25'i yağlı dışkılama, 3'ü tromboflebit ile başvurmuştur. En sık görülen bulgular ise %55 sarılık,

%39 hepatomegali, %15 sağ üst kadranda kitle, %13 kaşeksi, %13 Courvoisier bulgusu, %9 epigastrik kitle ve %5 oranında asittir (48).

Pankreas kanserinin başlangıç belirtisi tümörün yerleşimine göre değişmektedir. Ekzokrin pankreatik kanserlerin yaklaşık %60-70'i başta, %20-25'i gövde ve kuyrukta, kalanlar da tüm organ yerleşimlidir (49). Gövde ve kuyruk yerleşimli tümörlerle karşılaştırıldığında, pankreas başında yerleşimli olan tümörlerde sarılık, yağlı dışkılama ve kilo kaybı daha çok görülür (48). Ağrı en sık görülen semptomlardan biridir. 2 cm'den küçük olan tümörlerde dahi ağrı çok sık görülür. Ağrı genellikle sinsi başlangıçlıdır ve hastalığın tanı almasından birkaç ay önce ortaya çıkar (50). Ağrı visseral karakterdedir ve genellikle epigastrik bölge yerleşimlidir, sırta ve yanlara doğru yayılır. Aralıklı olarak ağrı devam eder, yemekle veya supin pozisyonda artabilir. Bele vuran ağrı daha çok gövde ve kuyruk yerleşimli tümörlerde görülür. Nadiren, tümörün ana pankreatik kanalı tıkamasıyla akut pankreatit kliniğiyle ortaya akut ağrılar çıkabilir (51).

İlerleyici sarılık kliniği görülebilir. Genellikle pankreas başındaki kitlenin ana pankreatik kanala bası yapmasıyla ortaya çıkar. Kaşıntı, idrar renginde koyulaşma, dışkı renginde açılma görülebilir. Karakteristik olarak hiperbilirubinemi kolestatik tiptedir, bilirubinin konjuge olan fraksiyonu artmıştır. Sarılık, pankreas kanserinin erken ortaya çıkan bulgularındandır, hastalığın erken tespit edilebilmesine olanak sağlayıp prognoza olumlu etki eder. Pankreas başı yerleşimli tümörler ağrısız sarılık kliniği ile başvururken, gövde ve kuyruk yerleşimli tümörlerde sarılık daha geç dönemlerde ortaya çıkar (52).

Nedeni bilinmeyen yüzeysel tomboflebit vakaları, pankreas kanserindeki hipervisköz durum nedeniyle oluşabilir. İleri evredeki hastalarda arteriyel ve venöz tromboembolik olaylar yüksek insidansa sahiptir. Non bakteriyel trombotik endokardit, pankreas kanserinin bulgusu olabilir. Tromboembolik komplikasyonlar daha çok gövde ve kuyrukta oluşan tümörler nedeniyle oluşur (53).

Pankreatik nöroendokrin tümörler (PNET), pankreas duktal epitelin köken alan ve nadir görülen neoplazmlardır. PNET'ler genellikle non fonksiyoneldir ancak nadiren hormon salgılayarak klinik bulgu verebilirler. Nonfonksiyone PNET'ler daha çok bası bulguları ile veya rastlantısal olarak bulunurlar. Fonksiyone PNET ler çok daha nadir görülürler ve salgıladıkları hormona göre semptom verirler. Hem

fonksiyone hem de nonfonksiyone PNET'ler çeşitli peptitler salgılayabilirler. Nonfonksiyone PNET'ler genellikle birden fazla peptit salgırlar ancak bu peptidler özel bir sendroma yol açmazlar. Pankreatik peptit, kromogranin A, nöron spesifik enolaz, ghrelin ve nörotensin nonfonksiyone PNET'lerden salgılanabilirler. Fonksiyone PNET'lerin altgruplarında insülinoma, gastrinoma, glukagonoma, VIPoma, somatostatinoma, büyüme hormonu salgılayan PNET, karsinoid sendroma yol açan PNET vardır.

En sık görülen fonksiyone PNET, insülinomadır. %90'ından fazlası benigndir ve sporadik olarak görülür. İnsülin salgırlar ve hipoglisemiye bağlı konfüzyon, görme bozuklukları, amnezi, koma, bilinç bozukluğu, davranış değişiklikleri, baş ağrısı, nöbet geçirme, terleme, çarpıntı, parestezi ve açlık hissiyle klinik belirti verebilirler. İkinci en sık görülen fonksiyone PNET gastrinomadır. Gastrinomalar %60 oranında malignlerdir ve yüksek düzeyde gastrin salgılanmasına bağlı oluşan Zollinger-Ellison sendromu ile ortaya çıkarlar. Peptik ülser, gastroözofageal reflü, karın ağrısı, ishal, kanama ve kilo kaybı görülebilir. Glukagonoma oldukça nadir görülen fonksiyone PNET'lerdendir. Genellikle tümör çapı 5 cm'den büyüktür ve yaklaşık %60 oranında maligndir. Kilo kaybı, yeni gelişen DM, ishal, kabızlık, karın ağrısı, anoreksi, ataksi, depresyon, optik atrofi, proksimal kas güçsüzlüğü görülebilir. Nekrolitik migratuvar eritem olarak adlandırılan dermatit, glukagonomalı hastaların %90'ında görülür. VIPoma lar, Verner-Morrison sendromu olarak da adlandırılan sulu ishal, hipokalemi ve aklorhidri bulguları ile ortaya çıkarlar. Somatostatinomalar daha çok tümör kitlesine bağlı bası bulguları ile ortaya çıkarlar. Pankreatik karsinoidler serotonin veya taşikinin salgırlar, abdominal ağrı ve diyareye yol açarlar (54).

Metastatik pankreas kanseri en sık sırasıyla karaciğeri, peritonu, akciğeri ve daha nadir olarak kemik dokuyu etkiler. Abdominal kitle, asit, sol supraklavikular lenfadenopati, palpe edilebilen periumblikal kitle ile ortaya çıkabilirler (55).

1.11.2. Laboratuvar İncelemeleri

Hastalarda hafif anemi saptanabilir. %10-20 oranında glukozüri, hiperglisemi, bozulmuş glukoz toleransı ve yeni gelişen DM görülebilir. Pankreatit gelişmesi ile amilaz ve lipaz değerlerinde artış olabilir. Karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği tıkayıcı sarılık durumunu gösterebilir. Sarılık yokluğunda yağlı dışkılama oldukça

nadir görülür. Gaytada gizli kan pozitifliği ampulla vateri tümörlerinde görülür (biliyer tıkanma ve kanama birlikteliği gaytaya gümüş rengine boyar). CA19-9 %87 spesifite ve %70 sensitiviteye sahiptir, pankreas kanserinin erken tanısında etkinliği ispatlanmamıştır. Yükselmiş CA19-9 düzeyleri akut ve kronik pankreatitte veya kolanjitte de görülebilir (56).

Preoperatif CA19-9 düzeyi, tümörün evresiyle koreledir. Rezeksiyon sonrası CA19-9 düzeyinin takiplerde ve prognozu belirlemede yeri vardır. Tamamen çıkarılmış tümörlerin asemptomatik rekürrenslerini belirlemede kullanılabilir. İleri düzey hastaların kemoterapiye cevapları da CA19-9 düzeyine göre kontrol edilebilir (57). CA19-9 Lewis kan grubu antijeni grubundandır ve sağlıklı bireylerin %5-10'unda Lewis antijenleri bulunmadığı için serum belirteci olarak CA19-9 kullanılamayabilir (58).

Karsinoembriyonik antijen son 20 yıl boyunca CA 19-9 gibi yüksek tanısal performansı ile kullanıldı. Bu biyobelirtecın ana problemi %25-56 gibi düşük sensitiviteye ve %82 gibi yüksek spesifiteye sahip olmasıdır. Yüksek veya düşük tanısal performansa sahip yaklaşık 35 protein pankreas kanseri için potansiyel serum belirteci olarak değerlendirilmiştir. Makrofaj inhibitör sitokin 1'in sensitivitesi %90 ve spesifitesi %94'tür. Osteopontin (OPN) tümörigenezis ve metastazda görev alan bir fosfoglikoproteindir. Pankreas kanserli hastalarda OPN gen ekspresyonu normal popülasyona göre 7.9 kat artmıştır. OPN'nin pankreas kanseri için sensitivitesi %80 ve spesifitesi %97'dir (59).

Pozitron Emisyon Tomografiler hormon üretimine ve farklılaşma dercesine göre farklı biyolojik davranışlar gösterirler. İnsülinomada tanı, kan şekerinin düşük olmasına karşın, kan insülin ve C-peptit düzeylerinin yüksek olması ile konulur. Gastrinoma tanısında serum gastrin düzeyi bakılır. Plazma kromogranin A düzeyleri PNET'lerde %88-100 oranında yüksek bulunur (60).

1.11.3. Görüntüleme

Her ne kadar opere edilmiş pankreas kanserli hastaların ortalama yaşam süreleri 12-20 ay olsa da, hastalığın agresif karakteri nedeniyle nüksler oldukça sık görülür. Temel tedavi, primer tümörün tamamen rezeke edilmesidir (61).

Pankreas kanserinin cerrahi ve onkolojik tedavi seçenekleri arttıkça, sadece hastalığın ilk tanısında değil; kitlenin rezektabilitesinin değerlendirilmesi ve tedaviye cevabın takibinde de görüntüleme yöntemlerinin önemi artmıştır (62).

Dünya genelinde çok kesitli bilgisayarlı tomografi (MDBT) pankreas kanserinin tanısında ve değerlendirilmesinde en çok tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografi, endoskopik ultrasonografi, MRG ve MRCP bazen daha detaylı ve tamamlayıcı bilgi verseler de MDBT'den daha az kullanılırlar. Görüntüleme yöntemleri ile tümörün tanımlanması, lokal rezektabilite, uzak metastaz ve tedavinin takibi hedeflenir. Her görüntüleme yönteminin avantajları ve dezavantajları vardır.

1.11.3.1. Ultrasonografi

Non invaziv olması nedeniyle karın ağrısı ve sarılık semptomları ile başvuran hastalar genellikle ilk olarak USG ile değerlendirilirler. Hipoekoik kitle, pankreas kanalında ve biliyer kanalda genişleme pankreas başı tümörünün tipik USG görüntüsüdür. Ancak; biliyer genişlemenin yokluğu, mide ile transvers kolondaki gaz varlığı nedeniyle pankreas gövde ve kuyruk tümörlerini tespit etmek güçtür.

Yapan kişinin tecrübesine ve bilgisine bağımlı olması, hastanın vücut yapısına göre (obezite, gaz) görüntü kalitesinin değişmesi dezavantajlarıdır. Bu nedenle pankreas kanserinde USG sesitivitesi %50-90 arasındadır (63).

Standart USG'de benzer bulguları verdikleri için, kontrast madde kullanılmazsa; pankreas kanserini nöroendokrin tümör veya pankreatitten ayırt etmek güçtür. Tümörün lokal yayılımdan daha çok karaciğer metastazlarını saptamada etkindir.

1.11.3.2. Bilgisayarlı Tomografi

Günümüzde birçok sağlık kuruluşunda BT, pankreas kanseri şüpheli hastalarda tercih edilen ilk görüntüleme yöntemidir. Hem lokal hastalık durumunu hem de uzak metastazları kapsayan geniş bir anatomik lokalizasyonu göstermede etkindir.

Tümör rezektabilitesini belirlemede en önemli faktör olan vasküler yapı invazyonunu en iyi gösteren görüntüleme yöntemidir. Pankreas kanserinin rezektabilitesini tahmin etmede pozitif prediktif değeri %89, sensitivitesi %100, spesifitesi %72'dir. Kemoterapi veya cerrahi tedavi sonrası hastalık takibinde en sık

BT kullanılır. Karaciğer ve peritondaki küçük metastazlar BT’de saptanamayabilir. Küçük olan primer pankreas kitlesi de saptanamayabilir (64).

1.11.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Geçtiğimiz yıllarda MRG teknolojisinde yaşanan gelişmeler sonucunda, MRG’de görüntü kalitesi ve tanısal değer artmıştır. MRG ve MRCP, pankreatik hastalıklarda sıklıkla kullanılırlar. MRG, BT’ye görüntü yumuşak dokuyu daha iyi gösterir. Küçük tümörlerde, hipertrofiye pankreas başı varlığında, izoatenüye pankreas kanseri varlığında, pankreas parankiminde yağlanma varlığında MRG, BT’ye göre daha iyi sonuçlar verir (65).

1.11.3.4. Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

Pozitron Emisyon Tomografi BT, en sık bir glukoz analogu olan 18-florodeoksiglukozun radyoizotop olarak kullanıldığı moleküler bir görüntüleme yöntemidir. Pankreas kanserinin saptanmasında sensitivitesi %46-71, spesifitesi %63-100’dür (66).

Kemoradyoterapi sonrası tedavi takibinde ve cerrahi rezeksiyon sonrası nüksleri saptamada BT’ye göre daha duyarlıdır. Tüm vücudu tarayabilmesi ve muhtemel metastazları yakalayabilmesi avantajlarıdır, yanlış pozitiflik oranının yüksekliği de en önemli dezavantajıdır (67).

1.11.3.5. Endoskopik Ultrasonografi

Günümüzde pankreatik kitleleri belirlemede en sensitif yöntem endoskopik ultrasonografi (EUS)’dir. Bir çok pankreatik kitle heterojen ve hipoekoik olarak görülür. Yapılan çalışmalarda pankreatik kitleleri görüntülemede EUS’un BT ve MRG’den daha üstün olduğu gösterilmiştir. Yüksek çözünürlüğü sayesinde küçük kitleleri görüntülemede EUS çok yararlıdır. BT’nin ve MRG’nin özellikle 3 cm’nin altındaki büyüklükteki kitleleri yakalamadaki sensitivitesi düşüktür. Lokal evrelemede, damar invazyonunu göstermede ve tümörün rezektabilitesini saptama ve gerektiğinde biyopsi alınabilmesi EUS’un diğer üstünlükleridir. Kullanıcı deneyimine bağımlı olması ise EUS’un en önemli dezavantajıdır (68).

1.11.3.6. Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi

Bilgisayarlı tomografi ve MRG teknolojilerindeki gelişmeler ile pankreatit ve perforasyon gibi komplikasyonlar nedeniyle günümüzde pankreas kanserinin tanısında endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) daha az sıklıkla kullanılmaktadır. Pankreas başı kanserinde biliyer drenajın sağlanmasında ve invaziv pankreas kanserinde biliyer ve pankreatik kanaldan fırçalama yöntemi ile sitolojik tanı elde edilmesinde kullanılır. ERCP sırasında elde edilen pankreatogram ile pankreatik kanal stenozu ve obstrüksiyonu, ana pankreatik kanalın daralması ve anormal dallanmaları, ana biliyer kanal obstrüksiyonları gösterilebilir. ERCP'nin en önemli avantajı işlem sırasında safra yollarına biliyer stent takılmasına olanak sağlamasıdır (69).

1.11.4. Patolojik Değerlendirme

Pankreasın malign neoplazmlarının sınıflandırması güncel olarak neoplastik tümörlerin makroskopik görünümleri (solid veya kistik) ve neoplastik hücrelerin farklılaşma yönlerine (duktal, asiner veya nöroendokrin) göre yapılmaktadır. Pankreatik duktal adenokarsinomlar tüm pankreas neoplazmlarının yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. Geriye kalanları en sık nöroendokrin tümör olmak üzere, solid psödopapiller neoplazm, asiner hücreli karsinom ve pankreatoblastom oluşturmaktadır. Birbirinden histolojik olarak farklı olan bu tümörlerin yeni bulunan genetik ve epigenetik yapıları, bu tümörlerin ortak oluşum yollarını ve tümör spesifik genetik yapılarını göstermektedir. Genetik özellikler tanıya yardımcı olduğu gibi genetik hedefli yeni tedavilerde de kullanılmaktadır. Pankreatik duktal karsinomlar makroskopik olarak sınırları belirsiz beyaz-sarı renkli kitlelerdir. Genellikle atrofi izlenir ve ana pankreatik kanal dilatedir. Pankreatik duktal intraduktal neoplazi (PanIN) veya müsinöz kistik neoplazmdan (MCN) köken alabilirler. Pankreatik nöroendokrin tümörler (PNET) pankreasın 2. en sık görülen malign tümörleridir. Makroskopik olarak yumuşak, beyaz veya kırmızı renkli ve iyi sınırlı kitlelerdir. İmmun histokimyasal olarak PNET'lerde sinaptofizin ve kromogranin A eksprese edilir. Solid psödopapiller tümör tüm pankreas malignitelerinin %1-2'sini oluşturur. Genellikle genç kadınlarda görülür. Makroskopik olarak kistik dejenerasyon gösteren, hemorajik ve nekrotik alanlar içeren kitle olarak görülür. Asiner hücreli

neoplazmlar tüm pankreas malignitelerinin %1'inden azını oluşturur. Makroskopik olarak yumuşak ve iyi sınırlı kitleler olarak görülürler (70).

1.12. Pankreas Tümörlerinin Derecelendirilmesi Ve Evrelendirilmesi

Hastanın ne kadar süre yaşayacağını öngörebilmek ve tümörün vücuttaki dağılımını anlayabilmek için kanser evrelemesi yapılır. Evreleme klinik, radyolojik veya patolojik olarak yapılabilir. The American Joint Committee on Cancer (AJCC), tümör boyutu (T), tümörün lenf nodu tutulum durumu (N) ve uzak metastaz durumunu (M) belirleyerek solid organ tümörlerinin evrelemesi için ortak bir yaklaşım geliştirmiştir. Evreleme ile hastalık prognozu ve tedavi seçimi hakkında bilgi sahibi olunması amaçlanır (71).

T primer tümör

T1 tümör çapı 2 cm'den küçüktür

T2 tümör çapı $>2 \leq 4$ cm arasındadır

T3 tümör çapı 4 cm den büyüktür

T4 primer tümör çölyak aks veya süperior mezenterik arteri tutar (in op primer tümör)

N: Bölgesel lenf nodları

N0: bölgesel lenf noldu metastazı yok,

N1: 1-3 bölgesel lenf nodu metastazı mevcuttur,

N2: 4 veya daha fazla bölgesel lenf nodu tutulmuştur.

M: Uzak metastaz durumu

M0: uzak metastaz yok,

M1: uzak metastaz var.

Tablo 3. Pankreas Tümörlerinin Evrelendirilmesi (72)

EVRE 1A	T1N0M0
EVRE 1B	T2N0M0
EVRE 2A	T3N0M0
EVRE 2B	T1-3 N1M0
EVRE 3	T1-3N2M0
	T4N0-1M0
EVRE 4	T1-4N0-1M1

1.13. Pankreas Kanserinde Tedavi

Amerika Birleşik Devletleri'nde pankreas kanserinin 5 yıllık sürvisi yalnızca %5'tir. Cerrahi olarak total rezeksiyon yapılmış olup kemoradyoterapi alan hastalarda dahi 5 yıllık sürvi ancak %20'ye ulaşmaktadır (73).

1.13.1. Kemoterapi

Rezektabl pankreas kanserinde cerrahi operasyon sonrası standart olarak adjuvan kemoterapi verilmektedir. Adjuvan kemoterapi ile nüks oranlarının düştüğü ve sürvinin arttığı gösterilmiştir. Metastatik veya unrezektabl pankreas kanserli hastalara palyatif kemoterapi veya kemoradyoterapi uygulanır. Semptomlara veya hastanın genel durumuna göre gemitabin, paklitaksel veya FOLFIRINOX (5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin) kemoterapi rejimleri tercih edilebilmektedir (74).

Cerrahi öncesi uygulanan kemoterapi, neoadjuvan kemoterapi olarak adlandırılmaktadır. Pankreas kanseri cerrahisinin komplikasyon oranının yüksekliği ve irrezekeabilite oranının yüksekliği nedeniyle, pankreas kanserlilerde neoadjuvan kemoterapi uygulanma oranı artmaktadır. Neoadjuvan kemoterapi, adjuvan kemoterapiye göre daha kolay tolere edilir ve cerrahi komplikasyon oranlarını düşürür. Neoadjuvan kemoterapi sırasında hastanın beslenme durumunda iyileşme görülür. Tümör çapında küçülme sağlayarak irrezekeabl hastalığı rezektabl hastalığa dönüştürebilir. Neoadjuvan kemoterapinin toksik etkileri ve neoadjuvan tedavi sırasında hastalığın ilerleme olasılığı dezavantajlarıdır (75).

Cerrahi operasyon sonrasında uygulanan kemoterapi adjuvan kemoterapi olarak adlandırılmaktadır. Cerrahiden 4-12 hafta sonra adjuvan kemoterapi uygulanır. Cerrahi sonrası nüks oranlarının düşmesinde etkilidir ve ortalama sürvinin artmasını sağlar. Gemitabinin neoadjuvan ajan olarak kullanıldığı bir çalışmada; tedavi alan grupta cerrahi sonrası hastalıksız ortalama yaşam süresi 13.4 ay iken, neoadjuvan tedavi almayan grupta 6.9 ay olarak bulunmuştur. Tümör hücrelerinin tamamen çıkarıldığı hastalarda ve cerrahi sınırın pozitif olduğu hastaların hepsinde neoadjuvan kemoterapinin etkinliği gösterilmiştir (76).

1.13.2. Cerrahi Tedavi

Gelişmiş görüntüleme teknikleri sayesinde günümüzde pankreas kanserinin rezektabl olup olmadığını anlamak için çok nadir olarak eksploratif cerrahi uygulanmaktadır. Cerrahi öncesi incelemede detaylı hikaye, fizik muayene (fonksiyonel performans durumu incelemesi dahil), göğüs görüntülemesi, CEA ve CA 19-9 dahil laboratuvar incelemeleri, kontrastlı batin tomografisi olmalı ve komorbid hastalıkların varlığı araştırılmalıdır. Kontraslı BT ile tümörün superior mezenterik arter, superior mezenterik ven, superior mezenterik ven ile portal ven birleşimi, çölyak arter ve hepatik arter ile ilişkisi detaylı olarak incelenebilmektedir. BT ile ayrıca arteriyel ve venöz vasküler anomaliler ile potansiyel pankreas dışı metastazlar ve lenf nodu tutulumları görüntülenebilmektedir. Radyolojik görüntülemeye göre hastalık rezektabl, borderline rezektabl, lokal ileri ve metastatik olmak üzere 4 alt gruba ayrılır. Cerrahi öncesi evreleme deneyimleri arttıkça, rezektabl hastalık ile lokal ileri evre hastalık arasında kalan büyük bir hasta grubu olduğu farkedildi. Neoadjuvan kemoterapinin kullanılmasıyla bu hastaların cerrahi tedaviden fayda gördükleri gösterilmiştir. Bu hastalar borderline rezektabl hasta grubu olarak sınıflandırılmışlardır. Borderline rezektabl hastalar, rezektabl hastalardan farklı olarak vasküler rezeksiyonun ve rekonstrüksiyonun yer aldığı daha kompleks cerrahi olurlar, tümörün vasküler yapılara teması dolayısıyla farkedilmeyen metataza sahip olmaları ve cerrahi sınır pozitif olma olasılıkları daha yüksektir. Bu nedenle borderline rezektabl hastalara daha uzun süre neoadjuvan kemoterapi verilmektedir. Lokal ileri evre pankreas kanseri sistemik kemoradyoterapi sonrası cerrahi olabilecek olan lokal ileri evre A grubu ve cerrahi şansı olmayan lokal ileri evre B grubu olmak üzere 2 alt gruba ayrılır (77).

Tümörün anatomik yerleşimine göre pankreatiko-duodenektomi (Whipple operasyonu), distal veya total pankreatektomi tercih edilen cerrahi operasyonlardır. Cerrahi operasyonlarda hedef cerrahi sınırın negatif olduğu ve tüm tümör dokusunun rezeke edildiği R0 rezeksiyondur. R0 rezeksiyon ile hastaların sağkalımları belirgin ölçüde artmaktadır. Neoadjuvan kemoterapi ve vasküler rezeksiyon ile mikroskopik hastalığın ortadan kaldırılması hedeflenmektedir. R1 rezeksiyon, kanser hücrelerinin cerrahi olarak tam olarak çıkarılamadığı operasyonlara denir (78).

Pankreatik tümörün çevre vasküler yapılarla ilişkisi, rezektabiliteyi gösteren en önemli belirteçtir. Tümörün süperior mezenterik arter veya çölyak trunkus invazyonu göstermesi rölatif kontrendikasyon oluşturur (79).

1.13.3. Palyatif Tedavi

Palyatif tedavi, dünya sağlık örgütü tarafından, küratif tedaviye cevap vermeyen hastanın bütüncül aktif bakımı olarak tanımlanır. Fizyolojik, ruhsal ve sosyal destek sağlanması ve ağrı kontrolü palyatif tedavinin temelini oluşturur. Hastanın ve ailesinin hayat kalitesinin yükseltilmesi en büyük hedeftir. Erken sağlanan palyatif destek ile, standart tedavi alan hastalara göre hastaların ortalama yaşam süresi artabilmektedir (80).

Unrezektabl pankreas kanserli hastaların %51-72'sinin başlangıç semptomu sarılıktır ve hastalık süresince hastaların %80'inden fazlasında sarılık gelişir. Obstrüktif sarılık sonucu kaşıntı ve yağ malabsorpsiyonu gelişir. Safra asitlerinin duodenuma salgılanmalarının azalması ile yağ malabsorpsiyonu ve bunun sonucunda anoreksi ve kaşeksi gelişir. Yağ malabsorpsiyonu ayrıca K vitamini dahil yağda çözünen vitaminlerin emilimini azaltır. Bunun sonucunda koagülopati oluşur ve kanamaya eğilim artar (81). Artan kolestaz ile karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyen karaciğer disfonksiyonu görülebilir. Ayrıca biliyer obstrüksiyonu olan hastalar kolanjit riski altındadır. Kolestazı olan ve palyatif tedavi almayan hastaların %38'inde kolanjit geliştiği gösterilmiştir (82).

Tarihsel olarak lokal ileri unreektabl pankreas kanserinde entero-biliyer bypass tedavisi uygulanırdı. En sık hepatiko- koledokojejunostomi (roux en Y operasyonu) tercih edilirdi. Biliyer kanal kisti oluşma riskinin yüksekliği, zaman içinde tümörün büyümesiyle gastrik veya duodenal çıkış obstrüksiyonunun oluşması ve mideye safra reflüsü olma ihtimali nedeniyle daha az tercih edilmektedir. 1990'lı yıllardan itibaren sarılık nedeniyle oluşan biliyer obstrüksiyonda endoskopik işlemler daha sık uygulanır hale gelmiştir. Günümüzde unrezektabl veya metastatik pankreas kanserine bağlı obstrüktif sarılığı olanlarda ERCP ile stent yerleştirilmesi işlemi uygulanmaktadır. Biliyer-enterik bypass operasyonlarına göre ERCP ile stent uygulanması işlemi daha az morbidite ve mortalite görülmektedir. ERCP ile kolanjit, akut pankreatit, kanama ve nadiren perforasyon oluşma riski bulunmaktadır (83).

Pankreas kanserli hastaların %10-25'inde hastalık tanısından hastanın ölümüne kadar geçen süreçte müdahale gerektiren gastrik çıkış sendromu görülmektedir. Hastalarda bulantı, kusma, oral alım azlığı, elektrolit dengesizlikleri, malnütrisyon ve kaşeksi görülebilir. Hastanın hayat kalitesinin korunabilmesi için müdahale gerektiren bir durumdur. Tarihsel olarak gastrik çıkış sendromunun tedavisi gastrojejunostomi oluşturulmasıdır (84). Günümüzde endoskopik tekniklerdeki gelişmeler sayesinde, gastrik çıkış sendromunda kendi kendine genişleyen endoskopik stentler kullanılmaktadır. Stent takılan hastaların %73-93'ünde oral alımda artış sağlanmaktadır. Katı gıdalar ile stentlerde tıkanıklık meydana gelebilmektedir. Kanama, perforasyon, aspirasyon pnömonisi, ana safra kanalına basıya bağlı kolanjit, stent takılmasına bağlı görülebilen komplikasyonlardır (83).

Pankreas kanserli hastaların %75'i abdominal ve bel ağrısı, %80'i çölyak pleksusun invazyonuna bağlı şiddetli ağrı hissetmektedirler. Birçok hasta oral ve transdermal analjezik kullanmakla birlikte erken yapılan çölyak plexus ganglion blokajının hayat kalitesini arttırdığına dair araştırmalar mevcuttur. Çölyak gangliyon blokajı operasyonu ile opiyat kullanımında azalma ve bunun sonucunda opiyat yan etkilerinde azalma elde edilir. Çölyak plexus operasyonuna bağlı, üriner retansiyon, bel ağrısı, diyare, vazodilatasyona sekonder hipotansiyon, geçici veya kalıcı parapleji gelişebilmektedir (85).

Pankreas kanserli hastalar; iştahsızlık, malnütrisyon ve hiperkatabolizma nedeniyle kaşektik olurlar. Kaşeksi sonucunda güçsüzlük, halsizlik, hayat kalitesinde düşme meydana gelir. Ekzokrin pankreas yetmezliği kaşeksiye yol açan düzeltilebilecek faktörlerdendir. Pankreas kanserlilerin %65'inde yağ malabsorpsiyonu, %50'sinde protein malabsorpsiyonu görülür. Pankreatik enzim replasmanı ile malabsorpsiyonda, ishalde ve bulantıda azalma sağlanır, kilo kaybı engellenir (86).

1.14. Prognoz

Pankreas kanserli hastaların 5 yıllık sağkalımları %5'i geçmemektedir. Tanısal yöntemlerdeki gelişmelere ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemeye rağmen, hastaların çoğunun tanı anında ileri evre olmaları veya cerrahi sonrası sık görülen nüksler nedeniyle hastalığın prognozu kötüdür. Tatmin edici derecede olmasa da palyatif

kemoterapinin, ileri pankreas kanserli hastalarda ortalama yaşam süresinin uzattığı gösterilmiştir. Ancak hastanın ortalama yaşam süresini ve prognozunu belirlemek klinisyenin doğru kararı belirlemesine yardımcı olacaktır (87). Hastanın performans skoru, tümörün evresi, tümörün grade'i, lenf nodu metastazı olup olmadığı, lokal yayılım, vasküler ve perinöral invazyon durumu, CA 19-9 düzeyi, CEA düzeyi, nötrofil/lenfosit oranının prognozu etkilediğine dair çalışmalar mevcuttur. Hastanın cerrahi olup olmadığı ve olduysa tam rezeksiyonun yapılıp yapılmadığı da prognozu etkilemektedir (88).



2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 2011-Mayıs 2019 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvurmuş pankreas kanseri tanısı olan 18 yaş üstündeki tüm hastaların verileri retrospektif olarak taranmıştır. Histopatolojik olarak ve/veya en az bir görüntüleme yöntemi ile pankreas kanseri tanısı alan 268 olgu çalışmaya dahil edildi. Yine gastroenteroloji polikliniğine farklı şikayetlerle Ocak 2019-Mayıs 2019 tarihleri arasında başvurmuş olup; malignite, safra taşı, pankreatiti olmayan 40 sağlıklı hasta random kontrol grubu olarak seçilmiştir. Hastaların cinsiyeti, tanı yaşı, biyokimyasal, serolojik parametrelerinden hastane kayıtlarında yer alan; aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), total bilirubin, direkt bilirubin, albümin, beyaz küre sayımı (WBC), hemoglobin (HGB), platelet değeri (PLT), CA 19-9, CEA, AFP, HbA1c, HBsAg, anti HBc IgG düzeyleri taranmıştır. Hastaların tanı tarihleri, ölüm tarihleri, cerrahi operasyon geçirip geçirmediği, kemoterapi veya radyoterapi alıp almadıkları, tümör lokalizasyonu, tümör çapı, perinöral invazyon varlığı, lenfovasküler invazyon varlığı taranmıştır.

Yine hastane kayıtlarında yer alan radyolojik görüntülemelerde visseral adipöz doku, subkutanöz adipöz doku, pankreatik yağlanma oranı, sarkopeni düzeyi ölçülmüştür. Sağlıklı bireyler ile pankreas kanseri tanısı alan hastalar arasındaki pankreatik yağlanma, visseral adipöz doku, subkutanöz adipöz doku, sarkopeni düzeyi farklılıkları incelenmiştir.

Bilgisayarlı tomografi taramaları GE 128 kesit BT cihazı (GE Medical Systems) ile gerçekleştirilmiştir. Olguların batin bt taramaları diyafragma ile pelvis tabanını içermektedir. Bilgisayarlı tomografi çekimlerinde kesit kalınlığı 0,3 mm; atım, kVp 120, mAs 150–200 değerinde; FOV, hastanın boyutlarına göre değişmek üzere 300mm ve pitch değeri 1-1.5 mm arasında idi. Tüm incelemeler supin pozisyonda alındı. Çok kesitli BT görüntüleri Osirix programına aktarıldı (Geneva, İsviçre). VAT ve SAT ölçümleri, sarkopeni ölçümleri Osirix programında umblikus düzeyinden geçen tek kesit üzerinden yapıldı. Pankreatik yağlanma, VAT, SAT ve sarkopeni ölçümleri Osirix'te bulunan programla ile çizilerek yağ doku ve kas doku alanları cm² olarak hesaplandı.

Bilgisayarlı tomografide pankreatik yağlanmayı ölçmek için çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Kim SY ve arkadaşları, kontrastsız BT’de pankreas başı, gövdesi ve kuyruğunda 1 cm²’lik alanlar seçerek pankreatik yağlanmayı ölçmüşler. 36 Hounsfield ünite (HU)’nin altındaki ölçümleri yağlanma olarak kabul etmişler. HU değeri düştükçe pankreasın yağlanma oranı artmaktadır (89). moon HC ve arkadaşları VAT, SAT ve sarkopeni ölçümlerinde L3 vertebra ve umblikus düzeyinden geçen 2 ardışık kesitte ölçüm yapmışlar (90). Yapılan çalışmalarda umblikus ve l3 vertebradan yapılan VAT, SAT ve sarkopeni ölçümlerinden genel vücut VAT, SAT ve sarkopeni oranı ile korele olduğu gösterilmiştir (91). Çalışmamızda pankreas parankiminde yaygın atrofinin olduğu, pankreasın tamamının kitle ile kaplı olduğu hastalarda radyolojik ölçümler yapılamamıştır.

Hastaların yine dosya bilgilerinden ve arşiv sisteminden çalışmaya alınan hastaların varsa biyopsi (histo-sitopatoloji) ve cerrahi patoloji sonuçları incelendi. Biopsiler perkütan olarak Radyoloji bölümünde veya EUS eşliğinde ince iğne aspirasyon şeklinde Gastroenteroloji Kliniğinde uygulanmıştır. Patoloji verileri pankreas kanseri ile uyumlu olan hastalar çalışmaya alındı. Diğerleri dışlandı. Patolojik tanısı olmayan veya biyopsi yapılamayan ancak görüntülemelerle pankreas kanseri tanısı konan hastalarda çalışmaya alınmıştır.

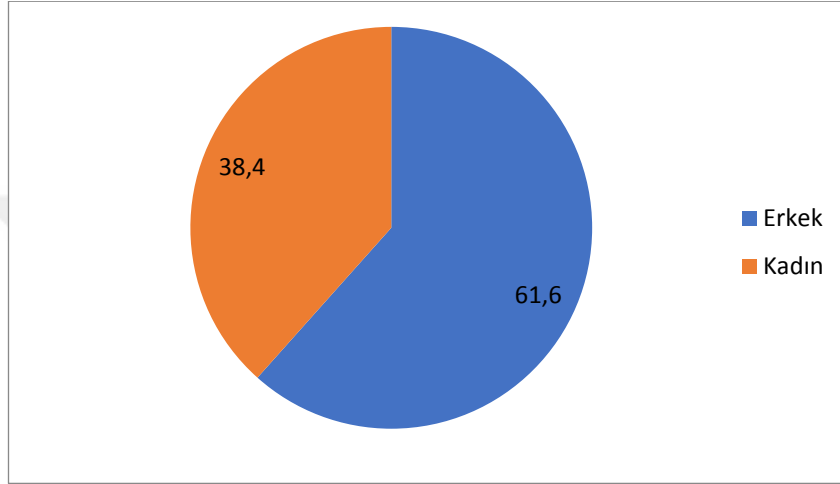
Hastaların toplam sağkalım süreleri (Overall survival) ve ölüm nedenleri hastane kayıtları, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ölüm Bildirim Sistemi incelenerek kaydedilmiştir.

2.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmelerde değişkenlerin özelliklerine göre yüzde, ortalama, t testi ve One-Way ANOVA testleri, anlamlılığının hangi gruptan kaynaklandığının belirlenmesinde ise Tukey testi kullanılmıştır. Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier analizi yapılmıştır. Sağkalım analizi gruplar arası karşılaştırmalarda Log Rank istatistiği kullanılmıştır. Ortalamalar standart sapma ile birlikte verilmiş (ort±SS), p<0.05 istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 103 (%38,4)'ü kadın ve 165 (%61,6)'i ise erkektir (Erkek/kadın=1,6) (Şekil 3). Tüm hastaların ortalama tanı alma yaşı $65,6 \pm 12,5$ (16-95) olarak bulunmuştur. Kadınların tanı alma yaşı ortalaması $66,1 \pm 14,4$ (16-94), erkeklerin tanı alma yaşı ortalaması ise $65,3 \pm 11,1$ (27-95) olarak bulunmuştur. Cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).



Şekil 3. Hastaların Cinsiyetleri

Hastaların AST ortalaması $80,6 \pm 99,5$ olarak ALT ortalaması da $101,8 \pm 139,5$ şeklinde bulunmuştur. Hastaların Laboratuvar testlerinin ortalamaları Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların Laboratuvar Değerleri (n=268)

	Ort±SS	Min- Mak
AST (5-40 u/L)	80,6±99,5	10,0-828,0
ALT (5-40 u/L)	101,8±139,5	7,0-848,0
GGT (0-55 u/L)	303,3±396,1	5,0-1906,0
ALP (30-120 u/L)	256,7±243,3	27,0-1631,0
T.Bil (0-1,1 mg/dL)	3,8±5,7	0,2-25,7
D.Bil (0-0,35 mg/dL)	2,6±4,4	0,1-22,1
Albumin (3,5-5,3 g/dL)	3,9±,6	2,3-5,1
WBC (3800-8600 $10^3/uL$)	8141,5±3468,0	2670,0-37600,0
Hgb (kadın:12-16 g/dL, erkek:14-16,5 g/dL)	12,9±1,8	7,1-17,0
Plt (140000-360000 $10^3/uL$)	259349,4±131248,9	302,0-1840000,0
HbA1C (4,8-5,9 %)	7,8±2,4	3,9-15,0

Hastaların Tümör belirteçlerinden CA19-9 ortalaması 6479,5±22916,9 şeklinde, CEA ortalaması 61,9±359,6 ve AFP ortalaması ise 2,63±2,3 olarak bulunmuştur (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların Tümör Belirteçlerinin Değeri

	Ort±SS	Minimum- Maksimum
CA19-9 (0-33 u/ml)	6479,5±22916,9	0,0-140000,0
CEA (0-5 u/ml)	61,9±359,6	0,0-5194,0
AFP (0-8,2 ng/ml)	2,63±2,3	0,1-9,0

Hastaların tümör belirteçleri sınır değerleri ile kategorik hale getirilmiştir. Bu belirteçlerin cinsiyete göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların Tümör Belirteçlerinin Sınır Değerler ile Gösterilmesi*

		Toplam		Kadın		Erkek		p
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
CA19 9	1. Grup (≤ 100)	101	40,9	36	37,5	65	43,0	0,338
	2. Grup (100-500)	57	23,1	20	20,8	37	24,5	
	3. Grup (≥ 501)	89	36,0	40	41,7	49	32,5	
CEA	≤ 5	150	61,2	64	66,7	86	57,7	0,161
	> 5	95	38,8	32	33,3	63	42,3	
AFP	$\leq 8,2$	193	97,5	76	97,4	118	97,5	0,652
	$> 8,2$	5	2,5	2	2,6	3	2,5	

*Bakılmayanlar dışlanmıştır

CA19-9: Karbon antijen 19-9, CEA: Karsinoembriyonik antijen, AFP: Alfa Feto Protein

CA 19-9 değerleri gruplamasına göre;

1. Grubun yaş ortalaması; 66,1±14,1

2. Grubun yaş ortalaması; 70,3±10,7

3. Grubun yaş ortalaması; 72,2±11,2 olarak bulunmuş olup gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p=0,003$). Bu farklılık 1. Grup ile 2. Gruptan kaynaklanmaktadır.

CA 19-9 düzeyine göre; bu gruplar arasında tümör lokalizasyonu açısından yapılan değerlendirmede; 1.grupta tümörlerin 63 (%64,9)'ü, 2.grupta 37 (%64,9)'si, 3.grupta da 49 (%55,7)'u pankreasın baş kısmında bulunmuştur. Tümör yerleşimi ile CA 19-9 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

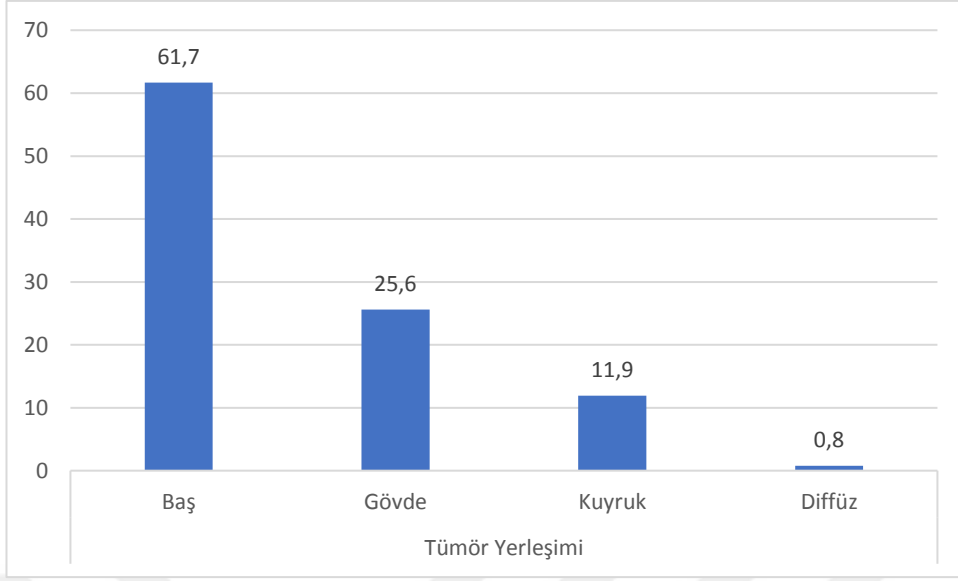
Hastaların pankreas tümörleri en fazla baş bölgesinde yerleşmektedir (Şekil 4). Hastaların 181 (%83,8)'inde metastaz bulunmaktadır (Şekil 5). Hastaların 83 (%31,0)'üne cerrahi yapılmıştır. Yapılan cerrahiler arasında en fazla Whipple operasyonu yapılmıştır (Şekil 6). Hastalarda görüntüleme yöntemi olarak en fazla BT kullanılmıştır. Patoloji sonuçlarına göre en fazla duktal adenokarsinom tanısı konulmuştur (Şekil 7). Hastaların Tümörleri ile ilgili özellikleri Tablo 7'te gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların Tümörleri ile İlgili Özellikler

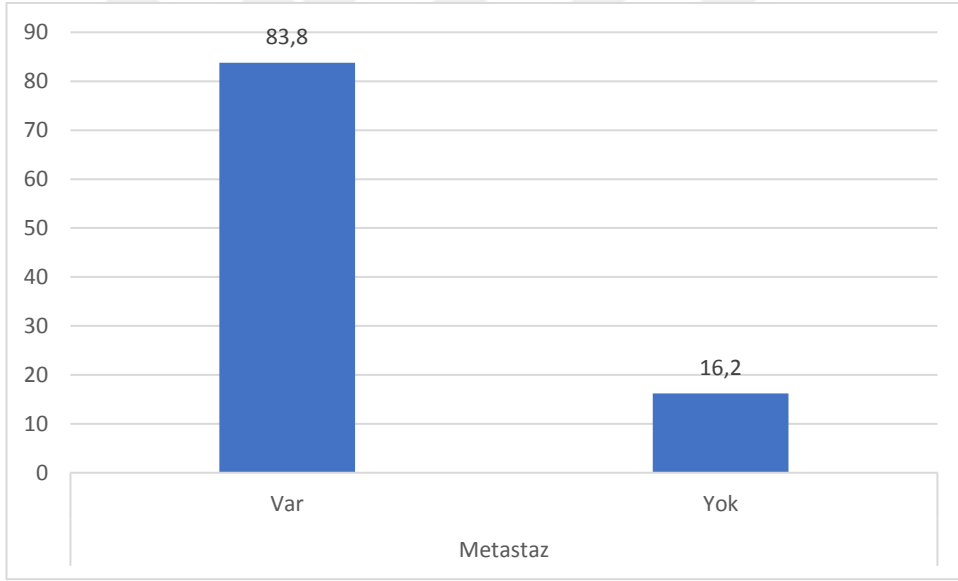
		Sayı	%
Yerleşim*	Baş	161	61,7
	Gövde	67	25,6
	Kuyruk	31	11,9
	Diffüz	2	0,8
Metastaz*	Var	181	83,8
	Yok	35	16,2
Cerrahi olma durumu	Var	83	31,0
	Yok	185	69,0
Cerrahi türü (n=83).	Whipple	65	78,3
	Pankreatektomi	13	15,7
	Distal Pankreatektomi	5	6,0
BT**	Var	226	84,3
	Yok	42	15,7
EUS**	Var	54	20,1
	Yok	214	79,9
MR**	Var	67	25,0
	Yok	201	75,0
USG**	Var	221	82,4
	Yok	47	17,6
Patoloji	Duktal adenokarsinom	185	69,0
	Müsinöz adenokarsinom	9	3,4
	Nöroendokrin tm	13	4,9
	Pankreas Ca	55	10,5
	Solid psödopapiller neoplazi	6	2,2

*Görüntüleme yönteminde yeri belirlenemeyenler ve metastaz varlığı tespit edilemeyenler dışlanmıştır.

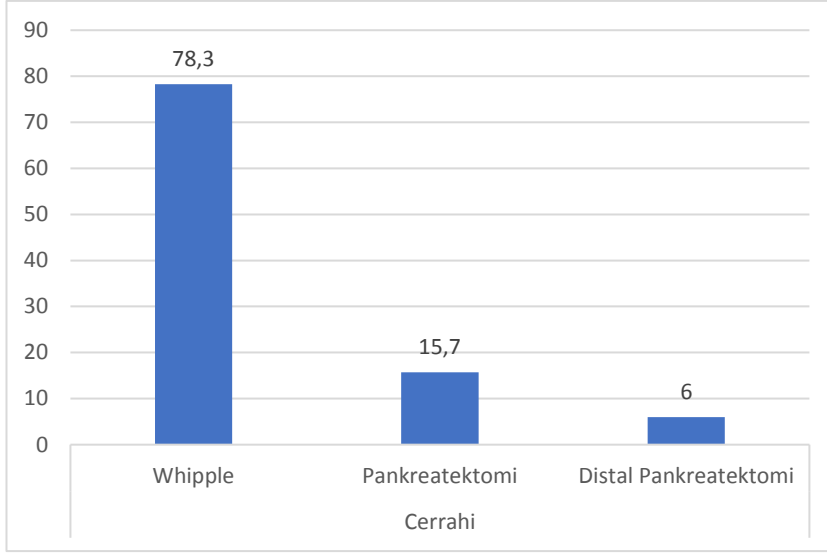
**Birden fazla görüntüleme yöntemi kullananlar bulunmaktadır.



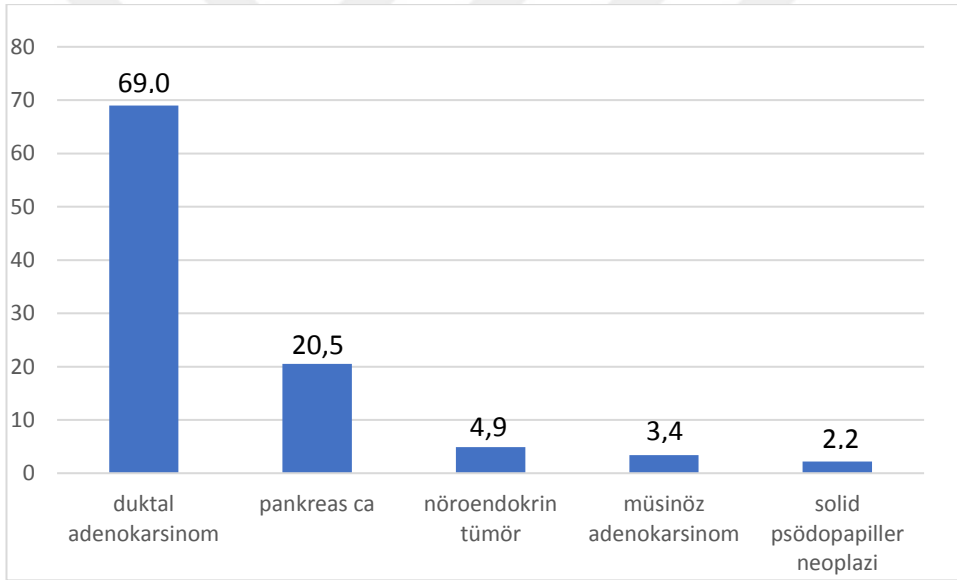
Şekil 4. Tümörlerin Yerleşim Yerlerinin Dağılımı (%)



Şekil 5. Hastalarda Metastaz Durumu (%)



Şekil 6. Yapılan Cerrahi Operasyon Türü (%)



Şekil 7. Hastaların Tümörlerinin Patolojik Özellikleri (%)

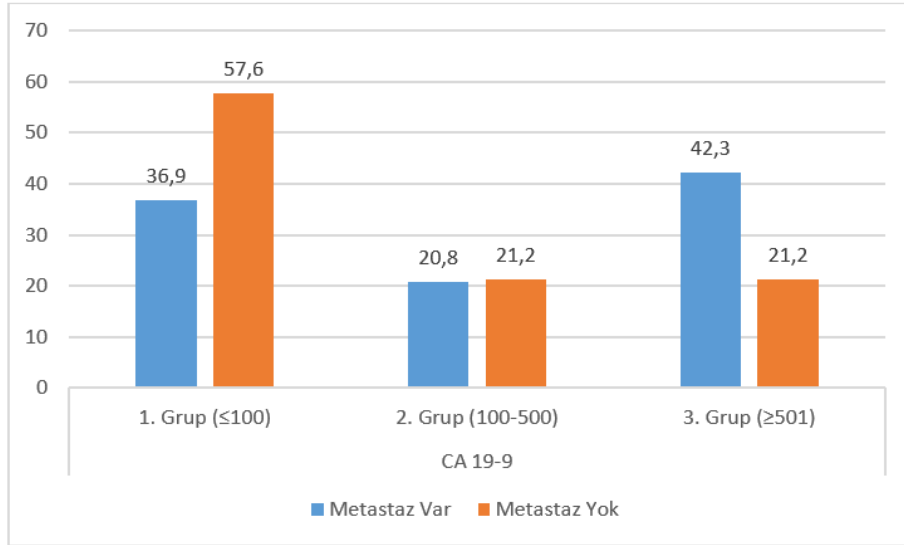
Tümörün yerleşim yeri ile hastalığın metastaz yapması arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır. En fazla metastaz CA19-9 düzeyi 500'ün üzerinde olan gruptaki hastalarda görülürken, en az metastaz CA19-9 düzeyi 100'ün altındaki hastalarda görülmüştür ($p<0,05$). CEA>5 grubunda olan hastalarda metastaz, CEA<5 olan hastalara göre daha sık görülmüştür ($p<0,001$).

Metastaz olan ve olmayan hastalarda en fazla baş kısmında yerleşmektedir. İki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Metastaz olan grupta en fazla 3. Grupta iken olmayanlar ise en fazla 1. Grupta bulunmuştur ($p<0,05$). Aynı şekilde metastaz

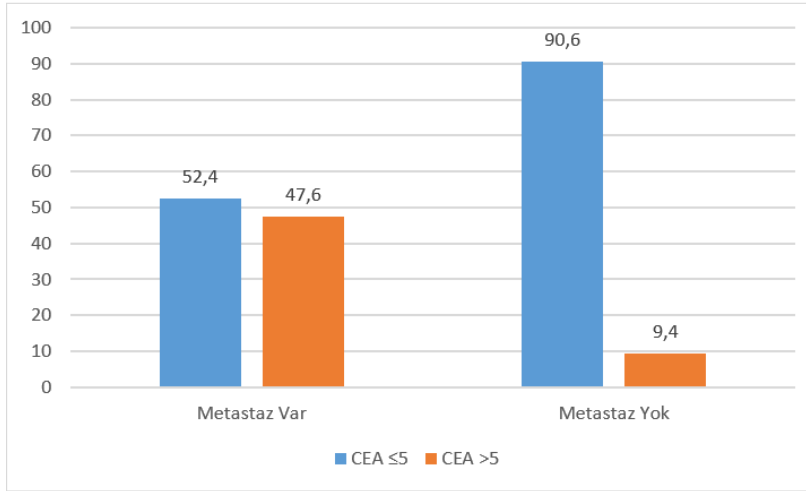
olanların CEA>5 grubunda olma sıklığı olmayanlardan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo 8, Şekil 8,9).

Tablo 8. Metastaz olma durumuna göre tümörün yerleşim yeri ve tümör belirteçleri

		Metastaz Var		Metastaz Yok		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Yerleşim	Baş	98	55,4	23	69,7	0,573
	Gövde	53	29,9	7	21,2	
	Kuyruk	24	13,6	3	9,1	
	Diffüz	2	1,1	0	0	
CA19 9	1. Grup (≤ 100)	62	36,9	19	57,6	0,048
	2. Grup (100-500)	35	20,8	7	21,2	
	3. Grup (≥ 501)	71	42,3	7	21,2	
CEA	≤ 5	88	52,4	29	90,6	<0,001
	> 5	80	47,6	3	9,4	
AFP	$\leq 8,2$	136	97,1	26	100,0	1,000
	$> 8,2$	4	2,9	0	0	



Şekil 8. Metastaz olma durumuna göre CA19-9 düzeyleri



Şekil 9. Metastaz olma durumuna göre CEA düzeyleri

Serolojisine bakılan hastaların HBS Ag pozitiflik oranı %6,2 olarak, Anti HBC IgG pozitiflik oranı %55,0 olarak bulunmuştur (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların Serolojik Testlerinin Durumu

		Sayı	%*
HBS Ag	Pozitif	16	6,2
	Negatif	243	93,8
Anti HBC IgG	Pozitif	66	55,0
	Negatif	54	45,0
Anti HCV	Pozitif	2	,8
	Negatif	250	99,2
HBV DNA	Pozitif	9	81,8
	Negatif	2	18,2

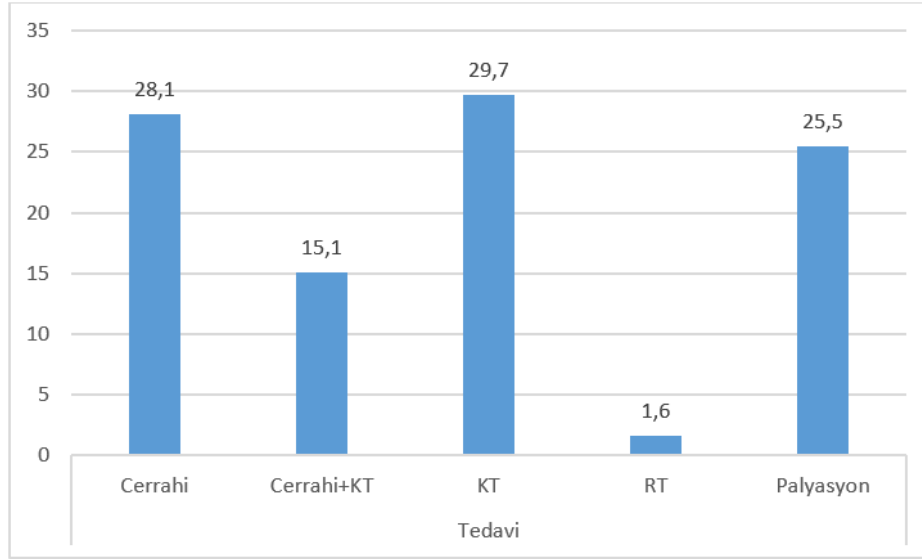
*Serolojisine bakılmayan hastalar dışlanmıştır.

Hastalar en fazla KT tedavisi almış olup %90,1 oranında lenfovasküler invazyon ve %92,6 oranında perinöral invazyon bulunmuştur. Tüm hastaların tümör çapı ortalaması ise $3,7 \pm 2,1$ olarak bulunmuştur (Tablo 10).

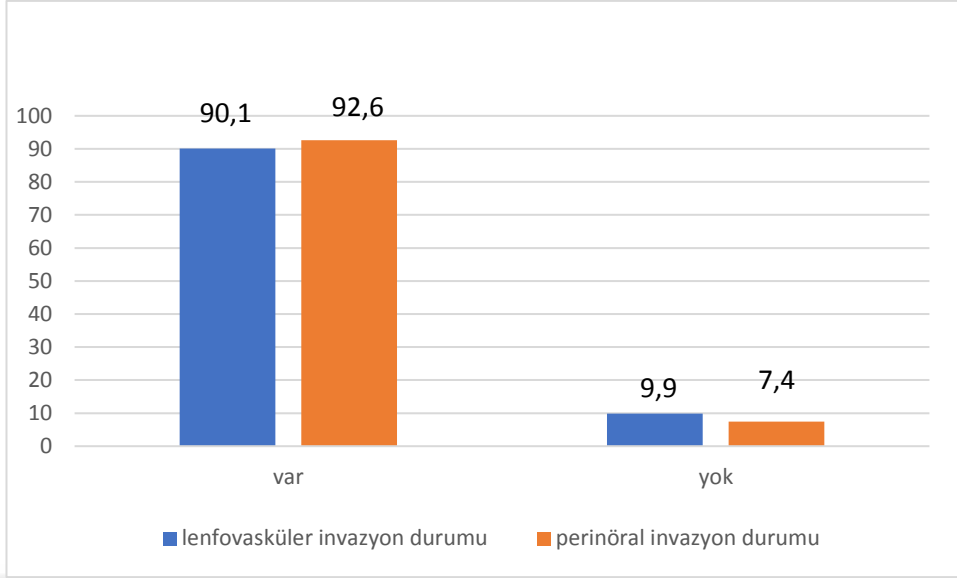
Tablo 10. Hastaların Tedavi Türü, İnvazyon Durumları ve Tümör Çapı *

		Sayı	% *
Tedavi	Cerrahi	54	28,1
	Cerrahi+KT	29	15,1
	KT	57	29,7
	RT	3	1,6
	Palyasyon	49	25,5
Lenfovasküler invazyon	Yok	20	9,9
	Var	182	90,1
Perinöral invazyon	Yok	15	7,4
	Var	188	92,6
Tümör çapı (ort±SS, min-maks).		3,7±2,1	(0,0-15,5)

*Verilerine ulaşamayan hastalar dışlanmıştır.

**Şekil 10.** Hastalara Uygulanan Tedavi Çeşitleri

Hastaların tanı anında %90,1’inde lenfovasküler invazyon , %92,6’sında perinöral invazyon vardır (Şekil 11).



Şekil 11. Lenfovasküler ve perinöral invazyon durumu

Çalışmamızdaki toplam 268 olgunun çap ortalaması; $3,7 \pm 2,1$ cm olarak bulunmuştur. CA 19-9 düzeyine göre belirlenen gruplar arasında tümör boyutu açısından yapılan değerlendirmede;

- 1.grupta(≤ 100) tümör çapı ortalaması; $3,6 \pm 2,3$ cm,
- 2.grupta(100-500) tümör çapı ortalaması; $4,1 \pm 1,9$ cm,
- 3.grupta(≥ 500) tümör çapı ortalaması; $3,8 \pm 1,9$ cm olarak bulunmuştur.

Ancak bu gruplar arasında tümör çapı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

CEA düzeylerinin tümör çapı ile ilişkisi incelendiğinde;

≤ 5 olan grubun tümör çap ortalaması; $3,6 \pm 2,1$ cm

> 5 olanların tümör çap ortalaması; $4,0 \pm 1,9$ cm olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

AFP düzeylerinin tümör çapı ile ilişkisi incelendiğinde;

$\leq 8,2$ olan grubun tümör çap ortalaması; $3,7 \pm 2,1$ cm

$> 8,2$ olanların tümör çap ortalaması; $5,2 \pm 2,3$ cm olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Cerrahi olan hastaların CA 19-9 ortalaması ($536,9 \pm 1507,0$) ve CEA düzeyleri ($12,5 \pm 61,1$) olmayanların CA 19-9 düzeyleri ($9171,2 \pm 27204,2$) ve CEA düzeylerinden ($84,6 \pm 430,8$) anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Cerrahi

olan hastaların AFP düzeyleri ($3,1\pm2,1$) ile olmayanların AFP düzeyleri ($2,5\pm1,8$) arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Karaciğer fonksiyon testleri sonuçlarının tümörün yerleşimine göre karşılaştırılması yapıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu ve bu farklılığın da AST, ALT, GGT ve ALP için baş ile gövde arasındaki ve baş ile kuyruk arasından kaynaklandığı bulunmuştur (Tablo 11).

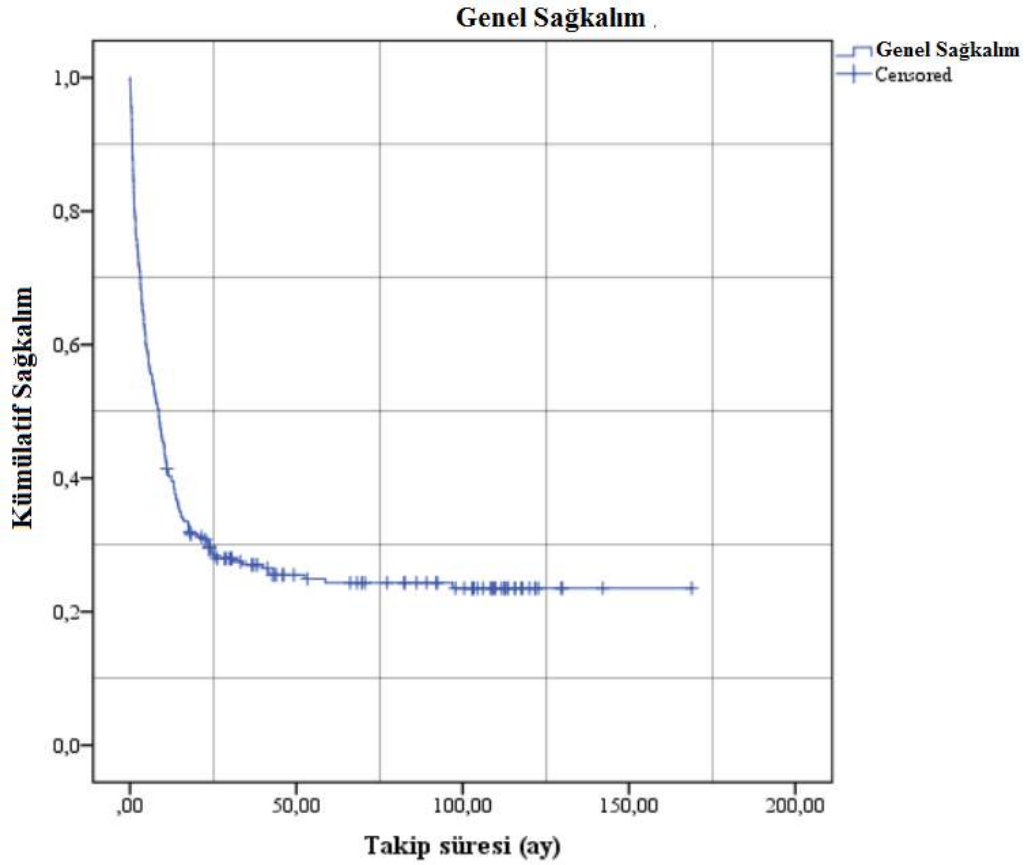
Tablo 11. Hastaların KCFT ve Tümör Yerleşim Alanlarının Karşılaştırılması

	Baş	Gövde	Kuyruk	Diffüz	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
AST(u/L)	101,0±113,6	48,9±52,2	36,2±22,6	17,5±3,5	<0,001
ALT(u/L)	135,7±159,6	47,6±59,5	37,9±45,0	12,0±0	<0,001
GGT(u/L)	374,2±437,0	177,6±274,9	175,2±226,8	39,0±21,2	<0,001
ALP(u/L)	301,0±269,0	186,5±169,5	150,0±140,4	148,0±59,4	<0,001

Cerrahi operasyon olanların yaş ortalaması ($62,0\pm13,4$) olmayanlarınkinden ($72,8\pm10,6$) anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($<0,001$). Cerrahi operasyon olanların tümör çapı ($3,5\pm2,4$) ile olmayanların çapı ($3,9\pm1,9$) arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Whipple ameliyatı olan hastaların 35 (%67,3)'inde lenfovasküler invazyon ve 43 (%81,1)'ünde perinöral invazyon olmuştur. Hastaların cerrahi operasyon türleri ile lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon olma durumları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çalışmaya katılan tüm hastaların genel sağkalım analizi yapılmıştır. Çalışmaya alınan 268 hastanın 200 (%74,6)'ü kaybedilmiş olup, 3 aylık sağkalım oranı %70,9 ve 6 aylık sağkalım oranı ise %55,6 olarak saptanmıştır. Genel sağkalım ortancası $8,6\pm1,2$ olarak bulunmuştur. Hastaların genel sağkalım durumu Şekil 12'de görülmektedir.

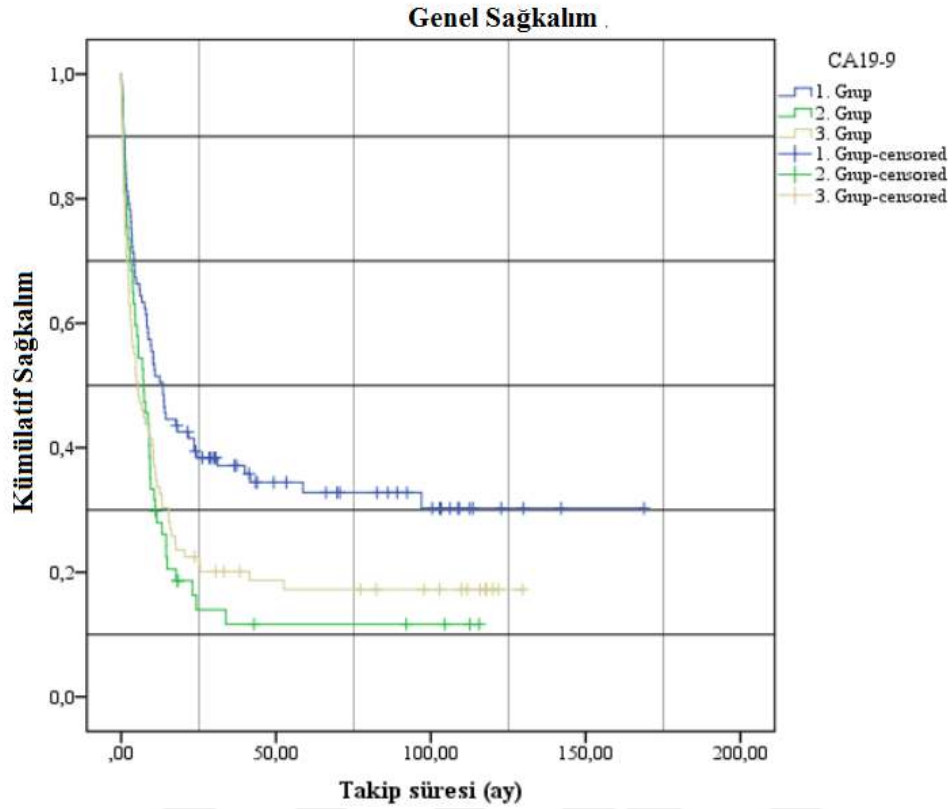


Şekil 12. Çalışmaya katılan hastaların genel sağkalım durumu

Çalışmaya katılan tüm hastalar tümör belirteçlerine göre sağkalım analizi yapıldığında sadece CA 19-9 belirtecinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu farklılık 1. Grup(≤ 100) ile 2. Grup(100-500) ve 1. Grup ile 3. Gruptan (≥ 500) kaynaklanmaktadır (Tablo 12, Şekil 13).

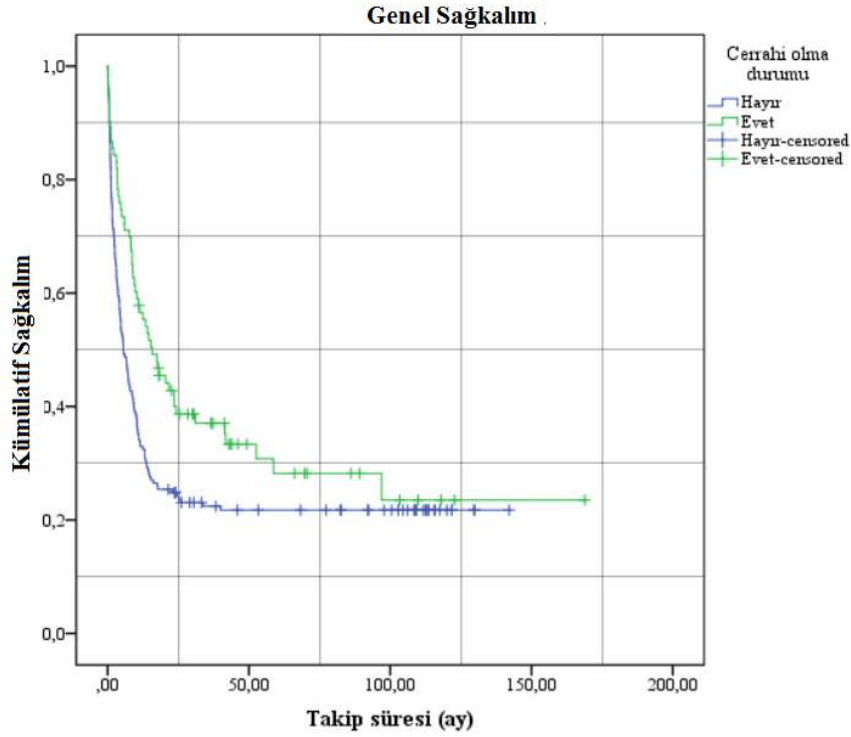
Tablo 12. Hastaların Tümör Belirteçlerine Göre Sağkalım Durumları

		Ölüm	3 aylık sağkalım %	6 aylık sağkalım %	Sağkalım ortancası(ay)	p
CA 19-9	1. Grup	67 (%65,3)	78,2	64,4	13,4 $\pm$ 2,1	0,003
	2. Grup	49 (%86,0)	68,4	54,4	7,3 $\pm$ 1,7	
	3. Grup	73 (%72,0)	60,7	46,1	5,4 $\pm$ 1,6	
CEA	≤ 5	115 (%76,7)	76,0	60,7	9,1 $\pm$ 0,9	0,226
	> 5	74 (%87,9)	60,0	46,3	5,5 $\pm$ 1,8	
AFP	$\leq 8,2$	151 (%88,2)	70,5	56,0	8,2 $\pm$ 1,5	0,882
	$> 8,2$	5 (%83,3)	66,7	50,5	5,4 $\pm$ 3,6	



Şekil 13. Hastaların CA 19-9 Kategorilerine Göre Sağkalım Analizlerinin İncelenmesi

Cerrahi olan hastaların 56 (%67,5)'sı olmayan hastaların ise 144 (%77,8)'i kaybedilmiştir. Cerrahi olan hastaların 3 aylık sağkalım oranı %84,3 ve 6 aylık sağkalım oranı ise %70,0 olarak bulunmuş olup sağkalım süresi ortancası $5,6 \pm 1,0$ şeklinde tespit edilmiştir. Cerrahi olmayan hastaların 3 aylık sağkalım oranı %64,9 ve 6 aylık sağkalım oranı ise %49,2 olarak bulunmuş olup sağkalım süresi ortancası $15,8 \pm 3,9$ şeklinde tespit edilmiştir. İki grup arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (Şekil 14).



Şekil 24. Hastaların Cerrahi olma Durumuna Göre Sağkalım Analizlerinin İncelenmesi

Vaka grubunun SAT ve yağlanma düzeyleri kontrol grubunda bulunanlardan anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur. Fakat VAT ve sarkopeni açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır (tablo13).

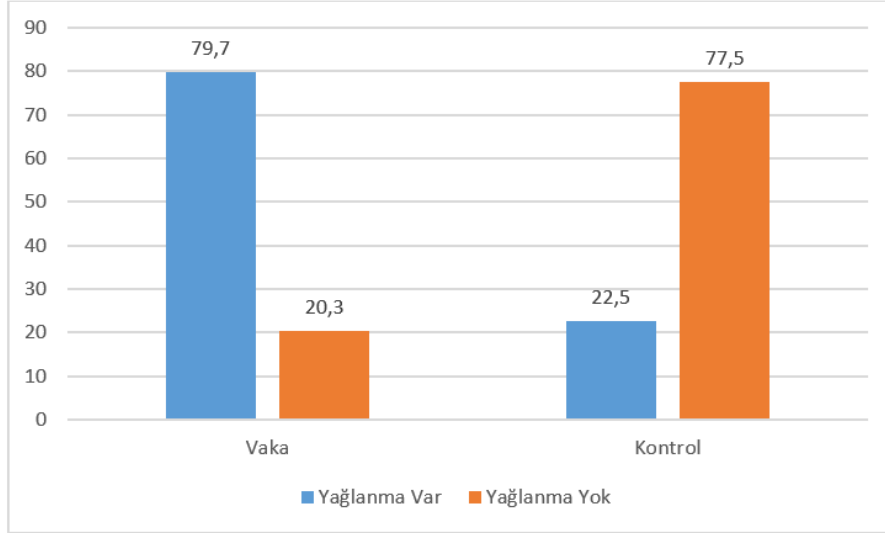
Tablo 13. Vaka ve Kontrol Grubunun SAT, VAT, Sarkopeni ve Yağlanma Düzeyleri

	Vaka (n=59)	Kontrol (n=40)	p
	Ort±SS	Ort±SS	
SAT (cm²)	172,92±85,53	230,78±112,03	0,004
VAT (cm²)	119,17±63,59	101,47±64,60	0,180
Sarkopeni (cm²)	113,72±25,13	928,36±3350,84	0,132
Yağlanma (HU)	23,56±17,59	39,70±10,10	<0,001

Vaka grubunda bulunanların %79,7'sinde yağlanma bulunurken kontrol grubunda bulunanların ise %22,5'inde yağlanma bulunmuştur. Vaka grubunda yağlanma olma oranı kontrol grubunda bulunanlardan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$)(tablo 14,şekil 15).

Tablo 14. Vaka ve Kontrol Grubunun Yağlanma Olma Durumlarının Karşılaştırılması

		Vaka		Kontrol		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Yağlanma	Var	47	79,7	9	22,5	<0,001
	Yok	12	20,3	31	77,5	

**Şekil 15.** Vaka ve Kontrol Grubunun Yağlanma Olma Durumlarının Karşılaştırılması

Tümör çapı ile hastalara uygulanan tedavi türü arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (Tablo15).

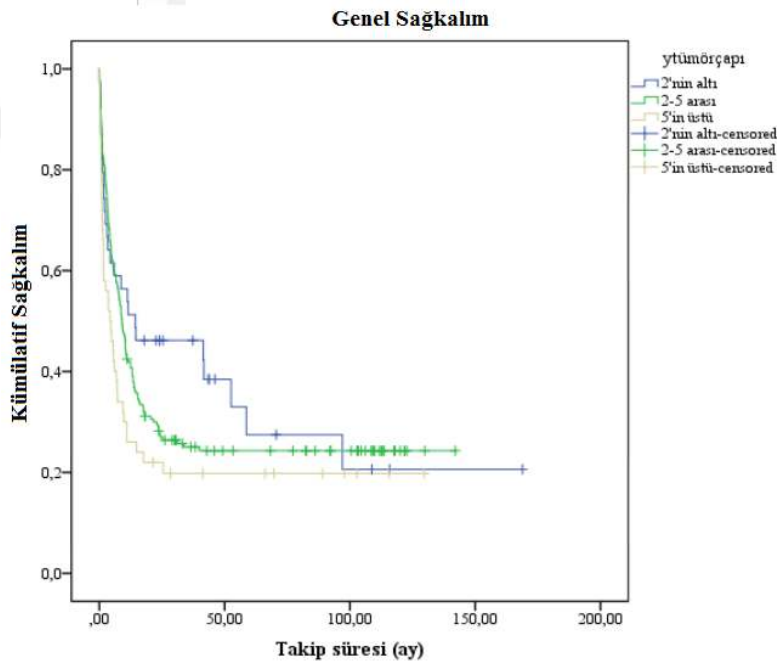
Tablo 15. Tümör çapı ile uygulanan tedavi türü ilişkisi

		Ortalama tümör çapı	Standart sapma	p
Tedavi	Cerrahi	3,50	1,83	0,231
	Cerrahi+KT	3,45	3,18	
	KT	4,27	1,79	
	RT	3,40	2,95	
	Palyasyon	4,05	1,74	

Hastaların tümör çaplarına göre sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo16, Şekil 16).

Tablo 16. Hastaların Tümör Çapına Göre Sağkalım Durumları

		Ölüm	3 aylık sağkalım %	6 aylık sağkalım %	Sağkalım ortancası	p
Tümör çapı (cm)	2'nin altı	26 (%66,7)	69,2	59,0	14,43±18,63	0,081
	2-5 arası	134 (%74,9)	75,4	59,2	9,03±0,91	
	5'in üstü	40 (%80,0)	56,0	40,0	4,26±1,76	

**Şekil 16.** Hastaların tümör çapına göre sağkalım durumları

Metastatik olma durumu ile pankreatik yağlanma arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.031$). Cerrahi olma durumu ile pankreatik yağlanma arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 17).

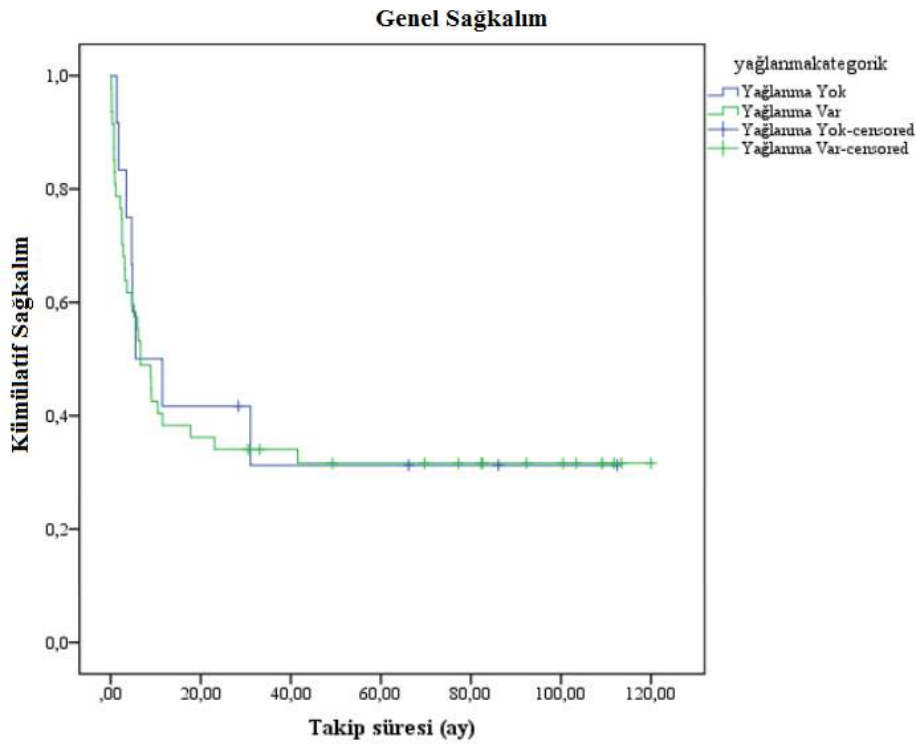
Tablo 17. Metastaz ve cerrahi olma durumu ile pankreatik yağlanma arasındaki ilişki

		Ortalama	Standart sapma	p
Metastaz	Var	22,32	19,79	0,031
	Yok	33,00	12,45	
Cerrahi olma durumu	Hayır	20,32	18,36	0,176
	Evet	30,94	13,41	

Hastaların pankreatik yağlanmaları ile sağkalımları arasında ilişki bulunamamıştır (Tablo 18, Şekil 17).

Tablo 18. Hastaların pankreatik yağlanmalarına göre sağkalım durumları

		Ölüm	3 aylık sağkalım %	6 aylık sağkalım %	Sağkalım ortancası	p
Pankreatik yağlanma	Var	32 (%68,1)	68,1	55,3	6,63±5,77	0,778
	Yok	8 (%66,7)	83,3	50,0	5,53±5,77	



Şekil 17. Hastaların pankreatik yağlanmalarına göre sağkalım durumları

Hastaların metastaz olma durumları ve cerrahi olma durumları ile SAT, VAT ve sarkopeni değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 19).

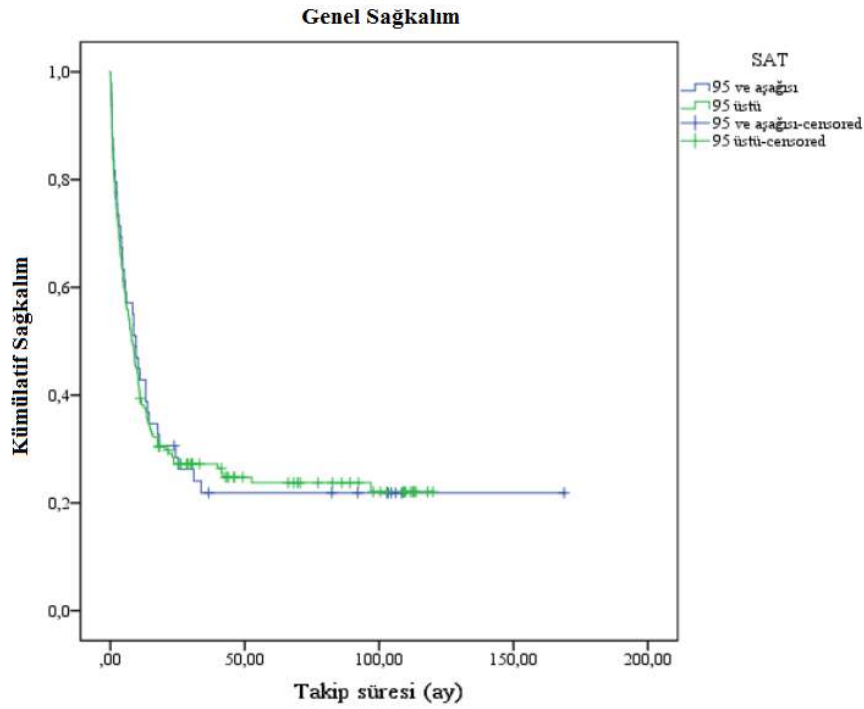
Tablo 19. Metastaz ve cerrahi olma durumu ile SAT, VAT ve sarkopeni ilişkisi

		SAT		VAT		Sarkopeni	
		Ort±SS	p	Ort±SS	p	Ort±SS	p
Metastaz	Var	165,36±142,75	0,864	114,12±109,65	0,630	107,09±31,93	0,328
	Yok	170,04±116,91		104,25±66,54		113,17±25,89	
Cerrahi olma durumu	Hayır	159,78±96,01	0,059	112,07±65,47	0,350	106,10±32,51	0,120
	Evet	195,50±182,48		125,29±143,70		113,14±30,13	

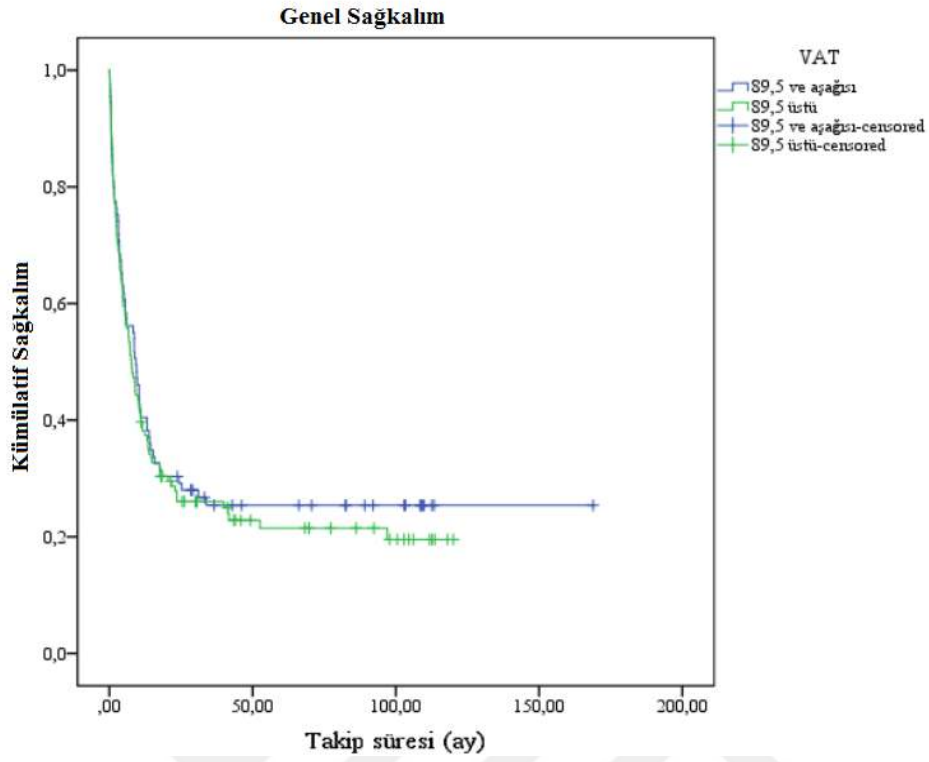
Hastaların SAT, VAT ve sarkopeni durumlarına göre sağkalımları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 20, Şekil 18-20).

Tablo 20. Hastaların SAT, VAT ve sarkopeni durumlarına göre sağkalım durumları

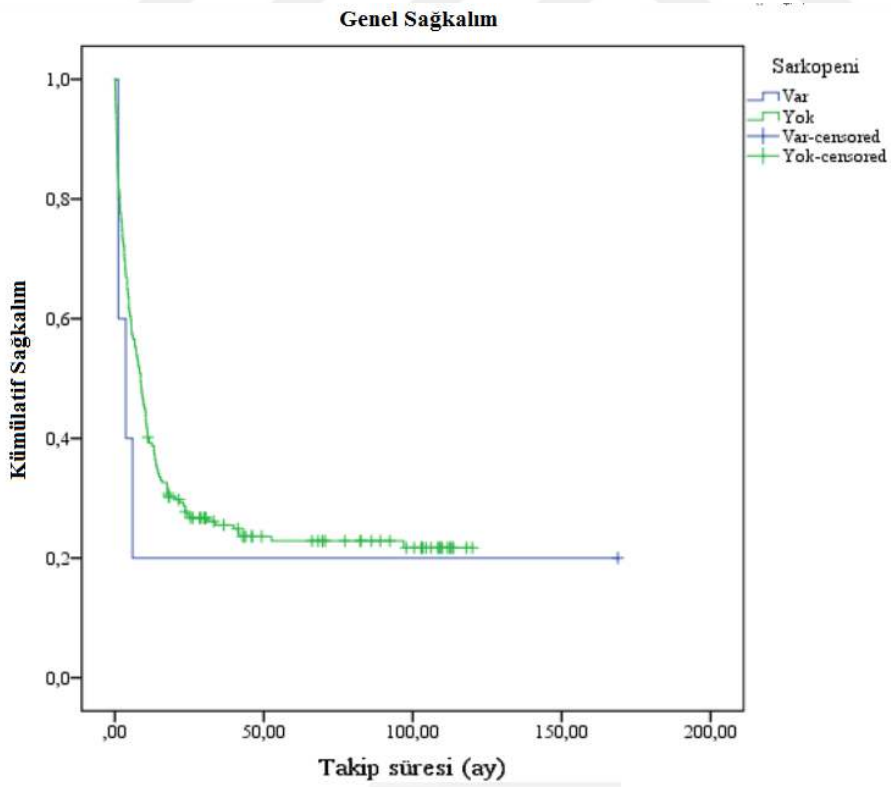
		Ölüm	3 aylık sağkalım %	6 aylık sağkalım %	Sağkalım ortancası	p
SAT	≤95	38 (%77,6)	73,5	57,1	9,53±1,44	0,912
	>95	128 (%75,3)	71,8	56,5	7,97±1,24	
VAT	≤89,5	66 (%74,2)	75,3	56,2	9,26±0,97	0,587
	>89,5	101 (%77,1)	70,2	56,5	7,67±1,15	
Sarkopeni	Var	4 (%80,0)	60,0	20,0	3,70±2,77	0,495
	Yok	163 (%76,2)	72,4	57,0	8,66±1,05	



Şekil 18. Hastaların SAT değerlerine göre sağkalım durumları



Şekil 19. Hastaların VAT değerlerine göre sağkalım durumları



Şekil 20. Hastaların sarkopeni olma durumuna göre sağkalım durumları

4. TARTIŞMA

Maligniteler dünyada da ülkemizde de kardiyovasküler hastalıklardan sonra 2. en sık ölüm nedenidir. Pankreas kanseri, maligniteler arasında mortalitenin en sık 4. nedenidir ve ortalama yaşam süresi artması, batı tipi beslenme alışkanlığının yaygınlaşması ve obezite sıklığının artması sebebiyle görülme sıklığı artmaktadır. Hepatik yağlanmanın malignite üzerine etkisini araştıran çok fazla çalışma olmakla birlikte, pankreatik yağlanma üzerinde yeterince çalışılan bir konu değildir. Biz çalışmamızda pankreas kanserli olguların demografik verileri ile birlikte pankreatik yağlanmanın, VAT, SAT ve sarkopeninin pankreas kanserli hastalardaki sıklığını ve ortalama sağkalım üzerine etkisini inceledik.

Çalışmamızdaki toplam 268 hastayı retrospektif olarak inceledik. Hastaların ortalama yaşı 65,6'ydı. Yaş ortalaması farklılığı açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızdaki yaş ortalaması dünyadaki verilere benzer bulundu. Pankreas kanseri tipik olarak yaşlıların hastalığıdır. 30 yaşından önce tanı alan hastalar çok nadirdir, yeni tanı alan hastaların büyük çoğunluğu 55 yaşından büyüktür. Bizim çalışmamızda erkek/kadın hasta oranı 1,6 olarak bulunmuştur. Dünyada da pankreas kanseri insidansı erkeklerde kadınlardan daha yüksektir (92).

Karbonhidrat antijen 19-9 pankreas kanserinde en sık kullanılan tümör belirteçidir. Yapılan çalışmalarda CA 19-9 düzeyi; prognoz, TNM evrelemesi ve tümör çapı ile korele bulunmuştur. CA 19-9 düzeyi unrezektabl hastalarda oldukça yüksek bulunmuştur (93). Bizim çalışmamızdaki hastaların CA 19-9 düzeyleri ortalaması $6479 \pm 22916,9$ U/mL olarak saptanmıştır. Hastaları tümör belirteç düzeylerine göre 100 U/mL ve altında olanlar, 100-500 U/mL arasında olanlar ile 500 U/mL'nin üzerinde olanlar olmak üzere 3 gruba ayırarak inceledik. Hastaların %40,9'unun CA 19-9 düzeyi 100 u/mL'nin altında bulundu. %23,1'inde 100-500 U/mL arasında, %36'sında ise 500 U/MI'nin üzerindeydi. Birinci grubun yaş ortalamasının ($66,1 \pm 14,1$), 2. grup ($70,3 \pm 10,7$) ve 3. gruba ($72,2 \pm 11,2$) göre daha küçük olduğu görüldü. Tümör yerleşimi ile CA 19-9 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Tümör çapı ve CA 19-9 düzeyleri arasındaki ilişki arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Qian ve ark. (94)'ları çalışmalarında 120 hasta incelenmiş. Bizim çalışmamızda olduğu gibi tümör çapı ve CA 19-9 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlar (94).

Cerrahi olan hastaların CA 19-9 düzeyi ortalaması olmayanların ortalamasından anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur. Pandiaraja J ve arkadaşlarının yaptığı 30 pankreas başı kanserli hastanın yer aldığı prospektif çalışmada CA 19-9 seviyeleri ile pankreas kanseri rezektabilitesi arasında ilişki bulunamamış. CA 19-9 seviyesi ile tümörün vasküler invazyonu ve karaciğer metastazı arasında anlamlı ilişki bulunamamış (95). Alexakis ve ark. (96) yaptığı 136 pankreas başı kanserli hastanın yer aldığı prospektif çalışmada CA 19-9 seviyeleri ve tümör çapının rezektabilite ile ilişkisi incelenmiş. CA 19-9 seviyesi ile rezektabilite arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş ancak tümör çapı ile cerrahi rezektabilite arasında anlamlı ilişki bulunamamış.

Karbonhidrat antijen 19-9 düzeyi 100 U/mL'nin altında olan hastaların 3 aylık sağkalım oranı %78,2, 100-500 U/mL arasında olan hastaların 3 aylık sağkalım oranları %68,4, 500 U/mL'nin üzerinde olan gruptaki hastaların sağkalım oranları %60,7 olarak bulundu. 6 aylık sağkalım oranları sırasıyla %64,4, %54,4 ve %46,1 olarak bulunmuştur. Hastaların CA 19-9 düzeyleri ile sağkalımları arasında anlamlı bir ters korelasyon bulunmuştur ($p=0,003$). Asaoka ve ark. (97) 2016 yılında pankreatik duktal adenokarsinomu olan 46 hastalık retrospektif çalışmalarında da yüksek CA 19-9 düzeyine sahip hastaların daha kısa yaşam süresine sahip olduklarını saptamışlar. Song ve ark. (98) 2018 yılında 59 metastatik pankreas kanserli hastanın yer aldığı çalışmalarında yüksek CA 19-9 düzeyinin kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermişler. Usón ve ark. (99) 2018 yılında yayımladıkları çalışmada metastatik adenokarsinomlu 64 hasta incelemişler. Metastatik adenokarsinomlu hastalardaki CA 19-9 düzeyindeki her 1000 U/mL'lik yükselişin ölüm riskini %9 oranında arttırdığını saptamışlar.

Çalışmamızdaki hastaların %61,2'sinin CEA düzeyi 5 ng/mL'nin altında, %97'sinin AFP düzeyi 8,2 IU/mL'nin altında bulunmuştur. CEA ve AFP düzeyleri ile tümör çapı boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. CA 19-9 düzeyi ve cerrahi olabilen hastalar arasında ilişki mevcut iken; AFP ve CEA düzeyleri ile hastaların cerrahi olmaları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($P>0,05$). CEA düzeyi 5 ng/mL'nin altında olan hastaların 3 aylık sağkalım oranı %76, 6 aylık sağkalım oranı %60,7 iken CEA düzeyi 5 ng/mL'nin üzerinde olan hastalarda 3 aylık sağkalım oranı %60, 6 aylık sağkalım oranı %46,3'tür. Sağkalım ile CA 19-9 düzeyi

arasında ilişki mevcut iken; AFP ve CEA düzeyleri ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki mevcut değildir.

Çalışmamızdaki hastaların %69'u herhangi bir cerrahi tedavi almamıştır. %31'i cerrahi tedavi almıştır. Cerrahi tedavi alanların %78,3'ü whipple operasyonu, %15,7'si total pankreatektomi, %6'sı distal pankreatektomi olmuştur. Cerrahi operasyon olanların yaş ortalaması cerrahi olmayanlardan anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Cerrahi operasyon olanların tümör çapı ile olmayanların çapı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Takahashi C ve arkadaşlarının yaptığı 11.707 pankreas kanserli hastanın olduğu araştırmada tümör çapının patolojik evre ve sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuş. Tümör çapının 2 cm'den küçük olduğu hastalar ortalama 30.6 ay yaşarken tümör çapı 2 cm'den büyük olanlar yaklaşık 20,5 ay yaşamışlardır. Tümör çapı 2 cm'den büyük olan hastalarda kemoterapi ve kemoradyoterapi alma oranlarının daha yüksek olduğu ve 90 günlük mortalitenin daha yüksek olduğu bulunmuş (100). Bizim çalışmamızda tümör çapı ile hastaların aldıkları tedavi arasında ve ortalama sağkalım süreleri arasında ilişki bulunamamıştır.

Cerrahi olan hastaların 3 aylık sağkalım oranı %84,3 ve 6 aylık sağkalım oranı ise %70,0 olarak bulunmuş olup sağkalım süresi ortancası $15,8 \pm 3,9$ ay şeklinde tespit edilmiştir. Cerrahi olmayan hastaların 3 aylık sağkalım oranı %64,9 ve 6 aylık sağkalım oranı ise %49,2 olarak bulunmuş olup sağkalım süresi ortancası $5,6 \pm 1,0$ ay şeklinde tespit edilmiştir. İki grup arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu farklılık cerrahi için uygun olan hastaların daha genç olması ve erken evre hastalığa sahip olmalarında kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızdaki hastaların %37,3'ü sadece kemoterapi, %21,5'i sadece cerrahi, %11,3'ü hem kemoterapi hem cerrahi, %3'ü radyoterapi ve %28,2'si sadece palyatif tedavi almıştır.

Çalışmamızdaki hastaların %6,2'sinde HBsAg pozitif bulunmuştur. Anti HBc IgG pozitiflik oranı ise %55 olarak bulunmuştur. Hastaların HBsAg ve Anti HBc IgG pozitifliklerine göre sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Wang ve ark. (101) yaptığı çalışmada pankreatik duktal adenokarsinom olan HBsAg pozitif hastaların Hepatit B virüsü ile hiç karşılaşmayan pankreatik duktal adenokarsinomlu hastalara göre daha genç oldukları ve erkek

cinsiyet oranının daha yüksek olduğunu bulmuşlar. Tümörün evresi veya derecesi arasında anlamlı fark bulunmamış. HBsAg pozitifliğinin sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığını göstermişler. Chen ve ark. (102) 2016 yılında pankreatik duktal adenokarsinomlu hastalarda yaptıkları çalışmada HBsAg pozitif ve negatif hastalar arasında tümör evresi, vasküler invazyon, perinöral invazyon ve lenf nodu pozitifliği arasında fark bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda vaka grubunda bulunan hastaların %79,7'sinde yağlanma bulunurken, kontrol grubunda bulunan hastaların %22,5'inde yağlanma bulunmuştur. Vaka grubunda yağlanma kontrol grubunda bulunanlara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Cosmas RA Lesmana ve ark.(103)'nın 162 hastanın yer aldığı çalışmalarında, pankreatik yağlanmanın pankreas kanseri için risk faktörü olduğunu saptamışlar. Tomita ve ark. (104) 67 pankreatik duktal adenokarsinom nedeniyle opere olan hasta ile 98 pankreas karsinomu dışı sebeple otopsi olan vakanın histolojik verilerini karşılaştırmışlar. Hasta grubunda yağlanma oranı %72 iken kontrol grubunda %44 olarak saptamışlar. Sonuç olarak pankreatik inflamasyonun ve pankreatik yağlanmanın pankreatik duktal adenokarsinom için predispozan faktör olduğunu bulmuşlar.

Bizim çalışmamızda metastatik olan hastalarda yağlanma oranı metastatik olmayanlara göre daha yüksek bulundu. Hori M ve ark'nın yaptığı çalışmada da pankreatik yağlanması olan hastalarda daha fazla lenf nodu pozitifliği saptanmış (47). Cerahi olan ve olmayan hastalar arasında pankreatik yağlanma açısından farklılık saptanmamıştır.

Günümüzde diyabet ve obezite endemisi mevcuttur. Her ikisinde de ortak yolak olan insülin direnci ve karaciğer yağlanması birçok kanserin etyolojisinde suçlanmaktadır. Hem obezlerde hem de diyabetlilerde insülin direnci ve karaciğer yağlanması arasındaki ilişki net olarak bilinmektedir. Pankreas yağlanması son zamanlarda önemi farkedilmeye başlanan bir durumdur. Biz çalışmamızda pankreas kanseri tanısı almış hastalarda pankreatik yağlanmanın saptanmasının önemli olduğunu göstermek istedik.

5. KAYNAKLAR

1. Fisher W, Andersen D, Bell R, Saluja A, Brunicaardi F: Pancreas. Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J (eds). Schwartz's Principles Of Surgery. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 2009.
2. Suda K, Nobukawa B, Takase M, Hayashi T. Pancreatic segmentation on an embryological and anatomical basis. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2006; 13(2): 146-148.
3. Dolenšek J, Rupnik MS, Stožer A. Structural similarities and differences between the human and the mouse pancreas. Islets 2015; 7 (1): 1024405.
4. Gray H. Lewis WH (eds). Gray's Anatomy of the Human Body. 20th ed. New York: NY, 2000.
5. Agur AMR, Dalley AF (eds). Grant's Atlas of Anatomy. 12th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
6. Ibukuro K. Vascular anatomy of the pancreas and clinical applications. Int J Gastrointest Cancer 2001; 30 (1-2): 87-104.
7. Abbasoğlu O. Pankreas Hastalıkları. Dünya Tıp Kitabevi, 2010: 6-8.
8. Chen N, Unnikrishnan IR, Anjana RM, Mohan V, Pitchumoni CS. The complex exocrine-endocrine relationship and secondary diabetes in exocrine pancreatic disorders. J Clin Gastroenterol 2011; 45(10): 850-861.
9. Aimée BP, Katharina S, Heiko L, Mostafa B. Cellular and molecular mechanisms coordinating pancreas development. Development 2017; 144: 2873-2888.
10. Poruk KE, Firpo MA, Adler DG, Mulvihill SJ. Screening for pancreatic cancer: why, how, and who? Ann Surg 2013; 257: 17-26.
11. Kleeff J, Korc M, Apte M, La Vecchia C, Johnson CD, Biankin AV, et al. Pancreatic cancer. Nat Rev Dis Primers 2016; 2: 16022.
12. Aho U, Zhao X, Lohr M, Andersson R. Molecular mechanisms of pancreatic cancer and potential targets of treatment. Scand J Gastroenterol 2007; 42: 279-296.

13. Aguirre AJ, Collisson EA. Advances in the genetics and biology of pancreatic cancer. *Cancer J* 2017; 23(6): 315-320.
14. Young K, Iyer R, Morganstein D, Chau I, Cunningham D, Starling N. Pancreatic neuroendocrine tumors: a review. *Future Oncol* 2015; 11 (5): 853-864.
15. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer, Global Cancer Observatory 2018; Available from: URL: <http://gco.iarc.fr/> Erişim Tarihi 26.11.2019.
16. Wong MCS, Jiang JY, Liang M, Fang Y, Yeung MS, Sung JJY. Global temporal patterns of pancreatic cancer and association with socioeconomic development. *Sci Rep* 2017; 7: 3165.
17. Saad AM, Turk T, Al-Husseini MJ, Abdel-Rahman O. Trends in pancreatic adenocarcinoma incidence and mortality in the United States in the last four decades; a SEER-based study. *BMC Cancer* 2018; 18: 688.
18. Midha S, Chawla S, Garg PK. Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: a review. *Cancer Lett* 2016; 381: 269-277.
19. Wahi MM, Shah N, Schrock CE, Rosemurgy AS, Goldin SB. Reproductive factors and risk of pancreatic cancer in women: a review of the literature. *Ann Epidemiol* 2009; 19(2): 103-111.
20. Silverman DT, Hoover RN, Brown LM, Swanson GM, Schiffman M, Greenberg RS, et al. Why do Black Americans have a higher risk of pancreatic cancer than White Americans? *Epidemiology* 2003; 14: 45-54.
21. Rizzato C, Campa D, Giese N, Werner J, Rachakonda PS, Kumar R, et al. Pancreatic cancer susceptibility loci and their role in survival. *PLoS One* 2011; 6 (11): 27921.
22. Li X, Xu H, Gao P. ABO blood group and diabetes mellitus influence the risk for pancreatic cancer in a population from China. *Med Sci Monit* 2018; 24: 9392–9398.

23. Memba R, Duggan SN, Chonchubhair HM, Griffin OM, Bashir Y, O'Connor DB, et al. The potential role of gut microbiota in pancreatic disease: a systematic review. *Pancreatology* 2017; 17: 867-874.
24. Wang YT, Gou YW, Jin WW, Xiao M, Fang HY. Association between alcohol intake and the risk of pancreatic cancer: a doseresponse meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer* 2016; 16: 212.
25. 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: 535-545.
26. Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, Bergkvist L, Bernstein L, van den Brandt PA, et al, Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 765-776.
27. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 349-358.
28. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001; 286 (8): 921-929.
29. WCRFI. Pancreatic cancer statistics World Cancer Research Fund International. 2015; Available from: URL: <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/pancreatic-cancerstatistics>.
30. Hruban RH, Canto MI, Goggins M, Schulick R, Klein AP. Update on familial pancreatic cancer. *Adv Surg* 2010; 44: 293-311.
31. Becker AE, Hernandez YG, Frucht H, Lucas AL. Pancreatic ductal adenocarcinoma: risk factors, screening, and early detection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11182-11198.
32. Welinsky S, Lucas AL. Familial Pancreatic Cancer and the Future of Directed Screening. *Gut Liver* 2017; 11(6): 761-770.

33. Fuicci K, Longo H, Loscolzo J. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. Robert TJ (ed). Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th Edition, 113. Chapter, Harrison's TM is a Trademark of McGraw-Hill Education, 2010: 562.
34. Hassan MM, Li D, El-Deeb AS, Wolff RA, Bondy ML, Davila M, et al. Association between hepatitis B virus and pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(28): 4557-4562.
35. Ben Q, Li Z, Liu C, Cai Q, Yuan Y, Wang K, et al. Hepatitis B virus status and risk of pancreatic ductal adenocarcinoma: a case-control study from China. *Pancreas* 2012; 41(3): 435-440.
36. Dumitrascu T, Pineau P. Is hepatitis b virus a player in pancreatic cancer? *Chirurgia* 2018; 113 (3): 344-352.
37. Donohoe CL, Doyle SL, Reynolds JV. Visceral adiposity, insulin resistance and cancer risk. *Diabetol Metab Syndr* 2011; 3: 12-14.
38. Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 547–566.
39. Garofalo C, Surmacz E. Leptin and cancer. *J Cell Physiol* 2006; 207: 12–22.
40. Attoub S, Noe V, Pirola L. Leptin promotes invasiveness of kidney and colonic epithelial cells via phosphoinositide 3-kinase-, Rho, and Rac-dependent signaling pathways. *FASEBJ* 2000; 14: 2329–2338.
41. Patel AV, Rodriguez C, Bernstein L, Chao A, Thun MJ, Calle EE. Obesity, recreational physical activity, and risk of pancreatic cancer in a large U.S Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 459-466.
42. Ebadi M, Martin L, Ghosh S. Subcutaneous adiposity is an independent predictor of mortality in cancer patients. *Br J Cancer* 2017; 117(1): 148–155.
43. Chen LK, Lee WJ, Peng LN, Liu LK, Arai H, Akishita M. Recent advances in sarcopenia research in Asia: 2016 update from the Asian working group for sarcopenia. *J Am Med Assoc* 2016; 317(8): 767-768.

44. Chan MY, Chok KSH. Sarcopenia in pancreatic cancer-effects on surgical outcomes and chemotherapy. *World J Gastrointest Oncol* 2019; 11(7): 527–537.
45. Singh RG, Yoon HD, Wu LM, Lu J, Plank LD, Petrov MS. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Metabolism* 2017; 69: 1-13.
46. Tariq H, Nayudu S, Akella S, Glandt M, Chilimuri S. Non-Alcoholic fatty pancreatic disease: a review of literature. *Gastroenterology Res* 2016; 9(6): 87-91.
47. Hori M, Takahashi M, Hiraoka N, Yamaji T, Mutoh M, Ishigamori R, et al. Association of pancreatic fatty infiltration with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Transl Gastroenterol* 2014; 5: 53.
48. Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, de Miguel A, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol* 2005; 7(5): 189-197.
49. Modolell I, Guarner L, Malagelada JR. Vagaries of clinical presentation of pancreatic and biliary tract cancer. *Ann Oncol* 1999; 10: 82-84.
50. Furukawa H, Okada S, Saisho H, Ariyama J, Karasawa E, Nakaizumi A, et al. Clinicopathologic features of small pancreatic adenocarcinoma: a collective study. *Cancer* 1996; 78(5): 986-990.
51. Mujica VR, Barkin JS, Go VL. Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. Study Group Participants. *Pancreas* 2000; 21(4): 329-332.
52. Kalser MH, Barkin J, MacIntyre JM. Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical presentation. *Cancer* 1985; 56(2): 397-402.
53. Chen L, Li Y, Gebre W, Lin JH. Myocardial and cerebral infarction due to nonbacterial thrombotic endocarditis as an initial presentation of pancreatic adenocarcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128(11): 1307-1308.
54. Anderson CW, Bennett JJ. Clinical Presentation and diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2016; 25(2): 363-374.
55. Galvañ VG. Sister Mary Joseph's nodule. *Ann Intern Med* 1998; 128(5): 410-412.

56. Papadakis M, Mcphee SJ. Current Medical Diagnosis and Treatment. 55 edition McGraw-Hill Education Medical, 2016; 39: 1600.
57. Kasper DL, Fauci A. Pancreatic cancer. Harrison's Principles Of Internal Medicine. 2010; 19(112): 555.
58. Duffy MJ, Sturgeon C, Lamerz R, Haglund C, Holubec VL, Klapdor R, et al. Tumor markers in pancreatic cancer: a European group on tumor markers (EGTM) status report. Ann Oncol 2010; 21(3): 441-447.
59. Örmeci N, Abbasoğlu O. Pankreas Hastalıkları, Ekzokrin Tümörler. Dünya Tıp Kitabevi, 2016; 7: 180.
60. Örmeci N, Abbasoğlu O. Pankreas Hastalıkları. Nöroendokrin Tümörler. Dünya Tıp Kitabevi, 2016; 723: 151-155
61. Bhat K, Wang F, Ma Q, Li Q, Mallik S, Hsieh TC, Wu E. Advances in biomarker research for pancreatic cancer. Curr Pharm Des 2012; 18: 2439–2450.
62. Shrikhande SV, Barreto SG, Goel M, Arya S. Multimodality imaging of pancreatic ductal adenocarcinoma: a review of the literature. HPB (Oxford) 2012; 14: 658–668.
63. Miura F, Takada T, Amano H, Yoshida M, Furui S, Takeshita K. Diagnosis of pancreatic cancer. HPB (Oxford) 2006; 8: 337–342.
64. Lee ES, Lee JM. Imaging diagnosis of pancreatic cancer: a state-of-the-art review. World J Gastroenterol 2014; 20 (24): 7864–7877.
65. Raman SP, Horton KM, Fishman EK. Multimodality imaging of pancreatic cancer-computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. Cancer J 2012; 18: 511–522.
66. Kauhanen SP, Komar G, Seppänen MP, Dean KI, Minn HR, Kajander SA, et al. A prospective diagnostic accuracy study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. Ann Surg 2009; 250: 957–963.

67. Yoshioka M, Sato T, Furuya T, Shibata S, Andoh H, Asanuma Y, et al. Role of positron emission tomography with 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose in evaluating the effects of arterial infusion chemotherapy and radiotherapy on pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2004; 39: 50–55.
68. Kitano M, Yoshida T, Itonaga M, Tamura T, Hatamaru K, Yamashita Y. Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2019; 54(1): 19-32.
69. Zhang L, Sanagapalli S, Stoita A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2010; 24(19): 2047–2060.
70. Hackeng WM, Hruban RH, Offerhaus GJ, Brosens LA. Surgical and molecular pathology of pancreatic neoplasms. *Diagn Pathol* 2016; 11(1): 47-50.
71. Ergüney, S. *Kanser Evreleme Atlası. AJCC TNM Sistemi*, 8. Baskı, Türkiye Kanserle Savaş Vakfı, Nobel Tıp Kitapları, 2013.
72. Allen PJ, Kuk D, Castillo CF. Multi-institutional validation study of the American joint commission on cancer. Changes for T and N staging in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 2017; 265(1): 185–191.
73. Mohammed S, Van Buren G, Fisher WE. Pancreatic cancer: advances in treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (28): 9354-9360.
74. Heestand GM, Murphy JD, Lowy AM. Approach to patients with pancreatic cancer without detectable metastases. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1770–1778.
75. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11–20.
76. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 267–277.
77. Evans DB. What makes a pancreatic cancer resectable? *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018; 38: 300-305.

78. Kim KS, Kwon J, Kim K, Chie EK. Impact of resection margin distance on survival of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Res Treat* 2017; 49: 824-833.
79. Yu XZ, Li J, Fu DL, Di Y, Yang F, Hao SJ, Jin C. Benefit from synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreaticoduodenectomy for cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40(4): 371-378.
80. Perone JA, Riall TS, Olino K. Palliative care for pancreatic and periampullary cancer. *Surg Clin North Am* 2016; 96(6): 1415–1430.
81. Nakakura EK, Warren RS. Palliative care for patients with advanced pancreatic and biliary cancers. *Surg Oncol* 2007; 16(4): 293–297.
82. Stark A, Hines OJ. Endoscopic and operative palliation strategies for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol* 2015; 42(1): 163-176.
83. Maire F, Sauvanet A. Palliation of biliary and duodenal obstruction in patients with unresectable pancreatic cancer: endoscopy or surgery? *J Visc Surg* 2013; 150: 27–31.
84. Sohn TA, Lillemoe KD, Cameron JL, Huang JJ, Pitt HA, Yeo CJ. Surgical palliation of unresectable periampullary adenocarcinoma in the 1990s. *J Am Coll Surg* 1999; 188(6): 658–666.
85. Arcidiacono PG, Calori G, Carrara S, McNicol ED, Testoni PA. Celiac plexus block for pancreatic cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(3): CD007519.
86. Runo MJ, Haverkort EB, Tijssen GP, Tytgat GN, van Leeuwen DJ. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region. *Gut* 1998; 42(1): 92–96.
87. Ueno H, Okada S, Okusaka T. Prognostic factors in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma receiving systemic chemotherapy. *Oncology* 2000; 59(4): 296–301.

88. Kou T, Kanai M, Yamamoto M. Prognostic model for survival based on readily available pretreatment factors in patients with advanced pancreatic cancer receiving palliative chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2016; 21: 118–125.
89. Kim SY, Kim H, Cho JY, Lim S, Cha K, Lee KH, et al. Quantitative assessment of pancreatic fat by using unenhanced CT: pathologic correlation and clinical implications. *Radiology* 2014; 271: 104–112.
90. Choi MH, Yoon SB, Lee K. Preoperative sarcopenia and post-operative accelerated muscle loss negatively impact survival after resection of pancreatic cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9(2): 326–334.
91. Chan MY, Chok KSH. Sarcopenia in pancreatic cancer-effects on surgical outcomes and chemotherapy. *World J Gastrointest Oncol* 2019; 11(7): 527–537.
92. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol* 2018; 24(43): 4846-4861.
93. Santucci N, Facy O, Ortega-Deballon P, Lequeu JB, Rat P, Rat P. CA 19-9 predicts resectability of pancreatic cancer even in jaundiced patients. *Pancreatol* 2018; 18(6): 666-670.
94. Dong Q, Yang XH, Zhang Y, Jing W, Zheng LQ, Liu YP, Qu XJ. Elevated serum CA19-9 level is a promising predictor for poor prognosis in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma: a pilot study. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 171.
95. Pandiaraja J, Viswanathan S, Antony TB, Thirumuruganand S, Kumaresan DS. The role of CA19-9 in predicting tumour resectability in carcinoma head of pancreas. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(3): 6-9.
96. Alexakis N, Gomatos IP, Sbarounis S, Toutouzas K, Katsaragakis S, Zografos G, Konstandoulakis MM. High serum CA 19-9 but not tumor size should select patients for staging laparoscopy in radiological resectable pancreas head and peri-ampullary cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41(2): 265-269.

97. Asaoka T, Miyamoto A, Maeda S, Tsujie M, Hama N, Yamamoto K, et al. Prognostic impact of preoperative NLR and CA19-9 in pancreatic cancer. *Pancreatology* 2016; 16(3): 434-440.
98. Song JY, Chen MQ, Guo JH, Lian SF, Xu BH. Combined pretreatment serum CA19-9 and neutrophil-to-lymphocyte ratio as a potential prognostic factor in metastatic pancreatic cancer patients. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(4): 9707.
99. Usón Junior PLS, Callegaro-Filho D, Bugano DDG, Moura F, Maluf FC. Predictive value of serum carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) for early mortality in advanced pancreatic cancer. *J Gastrointest Cancer* 2018; 49(4): 481-486.
100. Takahashi C, Shridhar R, Huston J, Meredith K. Correlation of tumor size and survival in pancreatic cancer. *J Gastrointest Oncol* 2018; 9(5): 910-921.
101. Wang DS, Wang ZQ, Zhang L, Qiu MZ, Luo HY, Ren C, et al. Are risk factors associated with outcomes in pancreatic cancer? *PLoS One* 2012; 7(7): 41984.
102. Chen Y, Bai X, Zhang Q, Wen L, Su W, Fu Q, et al. The hepatitis B virus X protein promotes pancreatic cancer through modulation of the PI3K/AKT signaling pathway. *Cancer Lett* 2016; 380(1): 98-105.
103. Lesmana CRA, Gani RA, Lesmana LA. Non-alcoholic fatty pancreas disease as a risk factor for pancreatic cancer based on endoscopic ultrasound examination among pancreatic cancer patients: a single-center experience. *JGH Open* 2017; 2(1): 4–7.
104. Tomita Y, Azuma K, Nonaka Y, Kamada Y, Tomoeda M, Kishida M, Tanemura M, Miyoshi E. Pancreatic fatty degeneration and fibrosis as predisposing factors for the development of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2014; 43(7): 1032-1041.

6. ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında İstanbul'da doğdum. İlköğretim ve lise eğitimimi İstanbul'da tamamladım. 2005-2011 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesinde eğitimimi tamamladım. 2012 yılında Marmara Üniversitesi'nde acil tıp asistanlığı, 2013 yılında Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi'nde pratisyen hekimlik yaptım. 2014 yılında Diyarbakır/Hani'de 1 yıl süreyle askerlik görevimi yerine getirdim. Şubat 2016 yılından itibaren Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

