

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PANKREAS ADENOKARSİNOMLARINDA SİSTEMİK
İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Seçkin SOĞUCAK

0000-0001-7642-6858

GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR
EKİM 2023

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PANKREAS ADENOKARSİNOMLARINDA SİSTEMİK İNFLAMASYON
BELİRTEÇLERİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Seçkin SOĞUCAK
0000-0001-9941-5166

GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Cihan AĞALAR
0000-0002-9848-0326

İZMİR
EKİM 2023

ETİK BEYAN

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Tıpta uzmanlık tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Pankreas adenokarsinomlarında sistemik inflamasyon belirteçlerinin prognostik önemi” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

İmza:

Öğrencinin Adı Soyadı: Seçkin SOĞUCAK

Tarih: 22.07.2023

TEŞEKKÜR

Genel cerrahi uzmanlık eğitimim boyunca bana göstermiş, oldukları hoŐgörü, sabır ve katkılarından dolayı Prof. Dr. Seymen BORA, Prof. Dr. Selman SÖKMEN, Prof. Dr. M. Ali KOÇDOR, Prof. Dr. Koray ATİLA, Prof. Dr. A. İbrahim SEVİNÇ, Prof. Dr. Tarkan ÜNEK, Doç. Dr. Mücahit ÖZBİLGİN, Doç. Dr. Tufan EGELİ, Doç. Dr. Z. Serhan DERİCİ, Doç. Dr. Cihan AĞALAR, Öğr. Gör. Uz. Dr. Tayfun BİŐGİN ve Öğr. Gör. Uz. Dr. Berke MANOĞLU'na ayrıca eğitimim sırasında burada bulunup sonradan kurumdan ayrılan değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. İbrahim ASTARCIOĞLU, Prof. Dr. M. Serdar SAYDAM, Prof. Dr. A. Emre CANDA 'ya,

Uzmanlık tezimi hazırlama ve yazma aşamasında değerli zamanını ayırarak bana büyük destekleri olan, eğitimim süresince de cerrahi bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Cihan AĞALAR'A

Birlikte çalışmaktan gurur duyduğum asistan arkadaşlarıma, ameliyathane, servis ve poliklinikteki kıymetli çalışma arkadaşlarıma,

teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	i
TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
GRAFİKLER DİZİNİ	v
SİMGELER VE KISLATMALAR	vi
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	4
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Pankreas	7
2.1.1 Tarihçe	7
2.1.2 Embriyoloji.....	8
2.1.3 Anatomi	8
2.1.4 Fizyoloji ve Histoloji	11
2.2. Pankreas Kanseri	12
2.2.1. Epidemiyoloji	12
2.2.2 Risk Faktörleri	12
2.2.3 Patoloji.....	13
2.2.4 Tanı ve Evreleme	14
2.2.5. Tedavi	20
2.3. Sistemik İnflamasyonun Pankreas Kanseri Prognozuna Etkisi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Araştırmanın Tipi	24
3.2. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı	24

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları.....	24
3.4. Araştırmanın Değişkenleri	24
3.4.1. Veri Toplama Araçları	25
3.5. Verilerin Değerlendirilmesi.....	25
3.6. Araştırmanın Sınırlılıkları	27
3.7. Hastaların Tedavi Yöntemleri ve İzlemi	27
3.8. Etik Kurul Onayı	27
4. BULGULAR	29
4.1. Tanımlayıcı Veriler	29
4.2. Sağkalım Analizleri	33
4.3. Sistemik İnflamasyon Belirteçlerinin Sağkalım Analizi.....	42
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ	59
7. KAYNAKLAR	60

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Pankreas Kanseri T Evrelemesi.....	17
Tablo 2. Pankreas Kanseri Bölgesel Lenf Nodu (N) Evresi	18
Tablo 3. Pankreas Kanseri Uzak Metastaz Evresi	18
Tablo 4. Pankreas Kanseri TNM Evrelemesi.....	19
Tablo 5. Akış Şeması.....	24
Tablo 6. Sistemik inflamasyon belirteçleri formülleri	26
Tablo 7. Hastaların cinsiyet dağılımı	30
Tablo 8. Hastaların ASA skoru oranları	30
Tablo 9. Hastaların komorbidite sayı ve oranları	31
Tablo 10. Hastaların ameliyat prosedürleri	31
Tablo 11. Clavien Dindo Sınıflaması.....	32
Tablo 12. Metastaz/Nüks Oranları	32
Tablo 13. Tümör Boyutu Sağkalım Analizi	36
Tablo 14. Tümör Diferansiyasyon Derecesi/Sağkalım Analizi.....	36
Tablo 15. N Evresi Sağkalım Analizi	38
Tablo 16. TNM ve T evrelerine göre hasta sayıları	40
Tablo 17. TNM evresi sağkalım sonuçları.....	40
Tablo 18. Lenfovasküler invazyon ve Perinöral invazyon istatistikleri	41
Tablo 19. Ameliyat öncesi ilk tanı anında hastaların hematolojik ve biyokimyasal değerlerinin ortalaması ve standart sapması	43
Tablo 20. İnflamasyon belirteçlerinin ortalaması ve standart sapması	43
Tablo 21. Glasgow ve Modifiye Glasgow Prognostik Skoru Dağılımı.....	44
Tablo 22. Prognostik Belirteçlerin Kaplan Meier Analizi (Genel Sağkalım).....	47
Tablo 23. Prognostik Belirteçlerin Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi.....	48
Tablo 24. Çok değişkenli Cox regresyon analizi modeli	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İncelenen Hastalar	29
Şekil 2. Tüm hastaların genel sağkalımı (Kaplan Meier Analizi)	34
Şekil 3. Cerrahi Sınır Genel Sağkalım Analizi	35
Şekil 4. Tümör Diferansiyasyon Derecesi/Sağkalım Analizi	37
Şekil 5. N evresi Kaplan Meier Kümülatif Sağkalım Analizi	39
Şekil 6. CEA (Karsinoembriyjenik Antijen) Genel Sağkalım Analizi	42
Şekil 7. PNI (prognostik nutrisyonel index) Genel Sağkalım Kaplan Meier Analizi	45
Şekil 8. LMR (Lenfosit Monosit Oranı) Genel Sağkalım Kaplan Meier Analizi	46
Şekil 9. Glasgow Prognostik Skoru Hastalıksız Sağkalım Analizi	50
Şekil 10. Modifiye Glasgow Skoru Hastalıksız Sağkalım Analizi.....	51

GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil tablosu ögesi bulunamadı.



SİMGELER VE KISLATMALAR

CA 19-9	: Serum Kanser Antijeni 19-9
PDAK	: Pankreas Duktal Adenokarsinomu
GPS	: Glasgow Prognostik Skoru
mGPS	: Modifiye Glasgow Prognostik Skoru
PNI	: Prognostik N�rtrisyonel İndeks
PLR	: Platelet Lenfosit Oranı
NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı
LMR	: Lenfosit Monosit Oranı
Cox	: receiver operating characteristic curve
CEA	: Karsinoembriyjenik Antijen



ÖZET

PANKREAS ADENOKARSİNOMLARINDA SİSTEMİK İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. Seçkin SOĞUCAK

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı

İnciraltı, İzmir /TÜRKİYE

Tel: +90 232 412 2901

Amaç: Pankreas adenokarsinomu; erken teşhisin genelde mümkün olmadığı ve sağkalım oranlarının düşük seyrettiği bir klinik gidişi karşımıza çıkarmaktadır. Burada hastaların tedavi seçeneğinden fayda göreceğine yönelik öngörü hayati önem arz etmektedir. Ancak bunu sağlayacak prognostik belirteçlerin saptanması ile doğru hasta seçimi yapılabilir. Böylece sağkalımda olumlu ilerlemeler elde edilirken gereksiz cerrahinin mortalite ve morbiditesinden de kaçınılmış olur. Çalışmamızda pankreas duktal adenokarsinomu nedeniyle ameliyat edilen hastalarda sistemik inflamasyon belirteçlerinin prognostik bir değerinin olup olmadığı veriler değerlendirilerek irdelenmiştir.

Yöntem: Ocak 2010 ile Ocak 2022 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Genel Cerrahi Kliniği tarafından pankreas duktal adenokarsinomu nedeniyle total pankreatikoduodenektomi, proksimal pankreatikoduodenektomi ve metastazektomi yapılan 135 hasta retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Kaplan Meier analizinde pronostik nütrisyonel indeks ($p=0,034$) ve lenfosit monosit oranı ($p=0,016$) kümülatif sağkalım açısından, Glasgow prognostik skoru ($p=0,035$) ve modifiye Glasgow prognostik skoru ($p=0,043$) hastalısız sağkalım açısından istatistiki olarak anlamlı değerlerdir. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde yaş (HR: 1,04 % 95 CI: 1,02-1,07 $p<0,001$) ve lenfosit monosit oranı (HR: 0,63 % 95 CI:0,40-0,98 $p=0,044$) istatistiki olarak anlamlı değerler olarak görülmüştür.

Sonuç: Preoperatif hesaplanan prognostik nütrisyonel indeks ve lenfosit monosit oranı küratif cerrahi planlanan pankreas duktal adenokarsinom tanılı hastalarda kümülatif sağkalım açısından prognostik belirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: pankreas duktal adenokarsinomu, pankreatikoduodenektomi, Glasgow prognostik skoru, prognostik nütrisyonel indeks, lenfosit monosit oranı



ABSTRACT

Objective: Pancreatic adenocarcinoma; It presents a clinical course in which early diagnosis is generally not possible and survival rates are low. Here, the prediction that patients will benefit from the treatment option is vital. However, correct patient selection can be made by identifying prognostic markers that will ensure this. Thus, while positive improvements in survival are achieved, the mortality and morbidity of unnecessary surgery is avoided. In our study, we examined whether systemic inflammation markers have a prognostic value in patients who underwent surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma by evaluating the data.

Method: 135 patients who underwent total pancreaticoduodenectomy, proximal pancreaticoduodenectomy and metastasectomy due to pancreatic ductal adenocarcinoma by Dokuz Eylül University General Surgery Clinic between January 2010 and January 2022 were retrospectively examined.

Results: In Kaplan Meier analysis, prognostic nutritional index ($p=0.034$) and lymphocyte monocyte ratio ($p=0.016$) were statistically significant in terms of cumulative survival, and Glasgow prognostic score ($p=0.035$) and modified Glasgow prognostic score ($p=0.043$) were statistically significant in terms of disease-free survival are values. In multivariate Cox regression analysis, age (HR: 1.04 95% CI: 1.02-1.07 $p<0.001$) and lymphocyte monocyte ratio (HR: 0.63 95% CI:0.40-0.98 $p=0.044$) were seen as statistically significant values.

Conclusion: Preoperatively calculated prognostic nutritional index and lymphocyte monocyte ratio can be used as prognostic markers for cumulative survival in patients diagnosed with pancreatic ductal adenocarcinoma who are planned for curative surgery.

Keywords: pancreatic ductal adenocarcinoma, pancreaticoduodenectomy, Glasgow prognostic score, prognostic nutritional index, lymphocyte monocyte ratio

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pankreas kanseri agresif seyri ile gastrointestinal maligniteler arasında prognozu en kötü olan ve dünya çapında görülme sıklığı açısından 12. sırada yer alan malignitedir (1). Kansere bağlı ölümlerde her iki cinste de 7. sırada bulunmaktadır (2). Pankreas kanserinin birçok alt tipi bulunmasına karşın en sık görülen ve genel olarak 'pankreas kanseri' teriminin karşılığı olan pankreas duktal adenokarsinomu, (PDAK) pankreas neoplazilerinin %85-90'nını oluşturur.

Pankreas kanserinde hastanın kür şansını elde edebileceği yegâne tedavi metodu cerrahidir. Cerrahi uygulamaları lezyonun yeri ve onkolojik prensipler göz önüne alındığında pankreatikoduodenektomi, distal pankreatektomi ve total pankreatektomi olarak sıralanabilir.

Pankreas duktal adenokarsinomu nedeniyle rezeksiyon yapılan hastalarda tümör boyutu (3), lenf nodu metastazı (4), cerrahi sınır (5), perinöral invazyon, vasküler invazyon (6) ve serum kanser antijeni 19-9 (CA 19-9) birer prognostik gösterge olarak nitelendirilmektedirler (7).

Yukarıda ifade edilen göstergeler tümör ilişkili prognostik faktörler olarak sınırlandırılmaktadır. Buna mukabil tümörün progresif etkisinin hasta ile ilişkili çeşitli faktörlerden etkilendiği saptanmıştır. İnflamatuar hücrelerin peritümöral invazyonu tümör gelişimi ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır (8). Kronik inflamasyon hem pankreas kanseri gelişimi üzerine etiyolojik bir faktör hem de pankreas kanserinin reaksiyonel bir komponentidir (9) Tümörün gelişimi ve ilerlemesine katkı sağlayan biyolojik süreçleri anlamak ve hasta ile ilişkili prognostik faktörleri belirleyebilmek önem arz etmektedir.

Son yıllarda akciğer, kolorektal, böbrek, özofagus gibi çeşitli maligniteler özelinde geliştirilen hasta ilişkili inflamasyon tabanlı birçok prognostik gösterge (GPS, mGPS, PNI, PLR, NLR, LMR) araştırılmış olsa da pankreas duktal adenokarsinomu nedeniyle opere edilen hastalarda sağkalımı yansıtabilecek en doğru prognostik skor belirlenememiştir (10).

Hasta ilişkili inflamatuvar tabanlı mevcut prognostik faktörlerin hem sadece son on yılda çalışmalarda yer almaları hem de opere edilen pankreas duktal adenokanserlerindeki prognostik göstergeleri ilgilendiren çalışmaların kısıtlı olması benzer çalışmalara olan ihtiyacı ortaya koymaktadır. Preoperatif dönemde ölçülen

prognostik göstergeler ilerde hangi hastalara ya da ne zaman cerrahi uygulanmalı konusunda bilimsel camiaya yardımca olacaktır. Bir başka deyişle tedavi stratejisi açısından karar verme sürecinde inflamatuvar prognostik faktörlerin belirleyici olması ön görülmektedir. Elbette tüm bunlar için geniş hasta popülasyonları içeren çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.





2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas

2.1.1 Tarihçe

Tarihte pankreasın tasviri ilk olarak ‘‘anatomistlerin babası’’ olarak adlandırılan Kalkedon’lu (Kadıköy-İstanbul) Herophilus tarafından milattan önce (M.Ö.) 300’de yapılmıştır. Pankreasın isim babasına baktığımızda ise karşımıza kelimenin tarifini yapmış olan Efes’li Rufus (M.Ö. 100) çıkmaktadır. ‘‘Pan’’ tümüyle anlamında kullanılmakta olup, ‘‘kreas’’ ise taze et manasındadır(11).



Andreas Vesalius (1514-1564) insan anatomisi üzerine yaptığı çalışmalarda pankreası glandülöz bir organ olarak nitelendirmiştir. Johann George Wirsung (1642) ana pankreatik kanalı tanımlamış ve ona kendi ismini vermiştir(11).

Hayvanlar üzerine yaptığı çalışmalarla tanınan John Conrad Brunner, 1682’de yayınladığı çalışmasında; köpeklere yaptığı pankreatektomi sonrası hayvanların ölmediği ancak belirli bir süre sindirimlerinin bozulduğunu ortaya koymuştur (12). 18. yüzyıl ile birlikte pankreasın fizyolojisi de anlaşılmaya başlanmıştır. Albrecht Von Haller (1708-1777) ana pankreatik kanalın safra kanalı ile birleşerek duodenuma açıldığını gözlemlemiş ve pankreas salgısının safrayı seyrelterek yumuşattığını ileri sürmüştür. Aksesuar kanalı 1742’de tanımlayan ve ismini veren Venedik’li anatomist Santorini olmuştur.

Pankreasın sindirimdeki rolüne ilişkin ilk büyük keşfi yapan Claude Bernard (1813-1878) olmuştur. Kendisine kadar sindirimde asıl rolün midede olduğu kanısı hakim oluyorken, Bernard midedeki sindirimin bir hazırlık safhası olduğunu, pankreatik sıvının yağları yağ asidi ve gliserine, nişastayı daha küçük şeker bileşiklerine çevirdiğini göstermiştir. Henüz bir tıp fakültesi öğrencisi olan Paul Langerhans 1869’da adacık hücrelerini mikroskopik anatomi adlı çalışmasında yayınlamıştır (13).

2.1.2 Embriyoloji

Pankreas; endodermden köken alan iki primitif tomurcuğun (ventral ve dorsal parçalar) füzyonu ile oluşur. Dorsal pankreatik primordium 4. haftanın sonunda (26. gün) primitif duodenum dorsal tarafında oluşur. Ventral primordium ise 32. günde hepatik tomurcuğun tabanından gelişir. İki tomurcuğun birleşmesi 37 gün sürmekte olup 6. haftanın sonunda füzyon gerçekleşir. Küçük olan ventral parça pankreas başının inferioru ve unsinat uzantıyı oluştururken, büyük olan dorsal parça pankreas başının yukarı bölümü, gövde ve kuyruk bölümlerini oluşturur. Ventral parçanın kanalı ve dorsal parçanın distal kanalı birleşerek duodenuma açılan ana pankreatik kanalı (Wirsung kanalı) oluşturur. Dorsal parçanın kalan kısımdaki kanalı Santorini kanalı adı verilen aksesuar bir kanal ile duodenuma açılır. Sekretuar asini hücreleri ve Langerhans hücreleri 3. ayda oluşur(14).

2.1.3 Anatomi

Topografik Anatomi

Anatomik olarak pankreas kadar çeşitli sayıda başka organa yakın komşuluk yapan başka bir organ yoktur. Bundan dolayı pankreas kanseri duodenum, mide, sol adrenal bez, transvers kolon, dalak, sol böbrek ve sağ üretere invazyon yapma potansiyeli taşır (15). Pankreas duodenumun C şeklindeki halkasından dalak hilusuna uzanır. Erişkinlerde 75-100 gr ağırlığında ve 15-20 cm uzunluğundadır.

Pankreasın Bölümleri

Anatomik olarak baş, unsinat çıkıntı, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere 5 bölümden oluşur.

Baş:

Pankreas başı yassı bir düzeleme sahip olup, anterior yüzünde pilor ve transvers kolon ile komşuluk gösterir. Anterior pankreatikoduodenal ark duodenuma paralel seyrederek pankreas ön yüzü ile ilişkidir. Posterior pankreatik yüzey sağ böbrek medial sınırından başlayarak, sağ böbrek damarları, vena kava inferior, sağ diafragma

krusu, posterior pankreatikoduodenal damarlar ve sağ gonadal ven ile komşuluk gösterir (16).

Unsinat Çıkıntı:

Unsinat çıkıntı çeşitli boyut ve şekilde olabilen, pankreas başının inferior uzantısı olup sola ve süperiora doğru yönelmektedir. Vena kava inferior ve aorta arasında uzanır, ön yüzü süperior mezenterik damarlar ve portal ven ile komşudur (14).

Boyun:

Pankreas boynu yaklaşık olarak 1.5 – 2 cm uzunluğunda olup anteriorda pilor ile komşuluk gösterir. Posterioda süperior mezenterik ven (SMV) ve splenik venlerin birleşmesi ile vena porta oluşur. Boynun inferiorunda inferior pankreatikoduodenal ven ve sağ gastroepiploik venler SMV'ye drene olurlar (14).

Gövde:

Gövde ön yüzü periton ile örtülüdür. Gövde inferiorundan orta kolik damarlar çıkarak transvers mezokolon içerisinde seyreder. Posterior yüzeyi aorta, süperior mezenterik arter (SMA), diafragma sol krusu, sol böbrek ve damarları, sol adrenal bez ve splenik ven ile ilişkilidir (14).

Kuyruk:

Pankreas kuyruğu görece mobil olup, splenik arter ve venler ile dalak hilusuna uzanır. Splenorenal ligamentin iki yaprağı arasında bulunur (14).

Pankreasın Kanalları

Ana pankreatik kanal pankreas kuyruğunda husule gelir, sonrasında pankreas kuyruğu ve gövdesini takip ederek horizontal olarak seyreder. Burada pankreasın ortasında ancak posteriora genellikle daha yakın olarak seyreder. Ana pankreatik kanal vertebrayı 12. torasik vertebra, 1. lumbar vertebra ya da 2. lumbar vertebra hizasından çaprazlar. Ancak popülasyonun yarısında 1. lumbar vertebra önünden seyreder (17). Kuyruk ve gövde bölümünde takribi 15 ila 20 kadar kısa duktus pankreatik kanala dik bir açı ile açılır. Baş kısmına geldiğinde ana pankreatik kanal kaudo-posterior yöne doğru kıvrılır, ardından majör papilla hizasında tekrar yatay düzeleme oturur.

Aksesuar pankreatik kanal (Santorini kanalı) pankreas başının antero-süperior bölümünü drene eder. Tabii iki kanal birleşmesi olması bazı anatomik varyasyonları doğurabilmektedir. Santorini kanalı % 30 oranda kör uç şeklinde olup duodenuma boşalmaz, % 10 oranında da Wirsung kanalı ile birleşmesinde yetersizlik vardır (14).

Ana pankreatik kanalın duodenuma girmeden koledok kanalı ile birleşmesi ile ampulla vateri oluşur. Ampulla vaterinin duodenuma açıldığı yer papilla vateri ya da majör duodenal papilla olarak isimlendirilir. Papilla vateri duodenum 2. Kıtada posteromedial duvarda bulunur. Nadiren 3. kıtada da bulunabilir. Bunun yaklaşık 2 cm kranialinde ve anteriorunda Santorini kanalının duodenuma açıldığı minör papilla yer alır (14).

Pankreasın Damarları

Arterleri:

Pankreasın kanlanması hem trunkus çöliakus hem de süperior mezenterik arter ile olmaktadır. Pankreas başı süperior ve inferior olarak iki adet pankreatikoduodenal arteriyel arkten beslenmektedir. Süperior pankreatikoduodenal arter gastroduodenal arterin dalı olup, anteriorsüperior pankreatikoduodenal arter ve posteriorsüperior pankreatikoduodenal arter olarak ikiye ayrılır.

Anteriorsüperior pankreatikoduodenal arter pankreas yüzeyinde seyrederken 8 – 10 adet dal duodenuma, 1- 3 adet dal jejenuma ve çok sayıda pankreasa dallar verir. Anteriorinferior pankreatikoduodenal arter pankreas boynu inferior kenarında süperior mezenterik arterden (SMA) çıkar. Posteriorinferior pankreatikoduodenal arter ile beraber bir trunk şeklinde de çıkabilir. Posteriorsüperior pankreatikoduodenal arter gastroduodenal arterden çıkarak posteriorinferior pankreatikoduodenal arter ile ark oluşturur. Posterior pankreatikoduodenal ark anteriora arka göre duodenumdan daha uzakta yer alır.

Splenik arterin ilk büyük dalı olan dorsal pankreatik arter, sol tarafa inferior pankreatik arter dalını verdikten sonra posteriorsüperior arter dalıyla anastomoz yapar. İnfior pankreatik arter pankreas inferoposteriorunda ilerleyerek splenik arterle birkaç defa anastomoz yapar. Bunlar arteria pankreatika magna ile yaptığı anastomoz ve sol gastroepiploik arter ya da splenik arter distal dallarından kaynaklanan kaudal pankreatik arter ile yaptığı anastomozlardır (14).

Venleri:

Pankreasın venleri arterlere paralel olarak seyreder. Venöz drenaj portal ven, splenik ven, süperior ve inferior mezenterik venlere olmaktadır. Anterior-süperior pankreatikoduodenal ven sağ gastroduodenal ven ile birleşerek süperior mezenterik vene drene olur. Posterior süperior ven pankreas süperiorunda portal vene drene olur. Inferior pankreatikoduodenal venler ise birleşerek ya da ayrı ayrı SMV'ye drene olur.

Pankreas boyun, gövde ve kuyruk venöz drenajı pankreas üzerinde splenik vene altında inferior pankreatik vene olmaktadır (14).

Lenfatik Drenajı:

Yaygın bir lenfatik ağı sahip olan pankreasta lenfatik drenaj sentrifugal yönde yayılım göstermektedir. Pankreas baş ve gövde üst yarısında drenaj süperior sınırdaki yer alan suprapankreatik lenf nodlarına olmaktadır. Baş ve gövde alt yarısında drenaj pankreas alt sınırında yer alan inferior pankreatik lenf nodlarına olmaktadır. Buradan da paraaortik ve süperior mezenterik lenf nodlarına olur (15). Pankreas anteriorunda drenajı infrapilorik lenf nodlarına ve anterior pankreatikoduodenal lenf nodlarına olmaktadır. Posteriorunda ise posterior pankreatikoduodenal lenf nodlarına, sağ lateral paraaortik lenf nodlarına, süperior mezenterik lenf nodlarına olmaktadır. Pankreas kuyruğu lenfatik drenajı splenik hilus lenf nodlarına olur (14).

2.1.4 Fizyoloji ve Histoloji

Pankreas; fonksiyonel olarak birbirinden ayrı gibi görülen ancak bir feed-back mekanizmasıyla koordineli olarak çalışan ekzokrin ve endokrin sistemlerinden oluşur. Ekzokrin fonksiyon; en küçük fonksiyonel birim olan lobüllerin tabanında dōşeli asinüs hücrelerinin üretimleri, buna duktusun devamını sağlayarak yardım eden epitel hücreleri olan duktal hücreler ve lobülün kasılmasını sağlayan yıldız hücreler vasıtasıyla olmaktadır (18). Endokrin fonksiyon; asinüs yapıları arasında bulunan küçük kümeler halinde yer alan Langerhans adacıklarının salgıları ile gerçekleşmektedir. Langerhans adacıklarının periferinde α ve δ hücreleri yer alırken merkezlerini β hücreleri oluşturur. Başka hücreler de yer bulunmasına karşılık ağırlıklı olarak bu 3 hücre tipi bulunur. Bunlardan β hücreleri en baskın olandır (adacık hücrelerinin % 65 – 70'i) ve insülin sekresyonundan sorumludur. Ayrıca α hücreleri

glukagon, δ hücreleri ise somatostatin salınımından sorumludur. Bunlar haricinde PP hücreleri pankreatik polipeptit, ϵ hücreleri de ghrelin salınımından sorumludur.

Pankreas günlük olarak alkali vasıfta, bikarbonat (HCO_3) ve kalsiyumca zengin 1500 ml kadar sıvı üretir. Pankreas salgısında yaklaşık 113 mEq/L HCO_3 bulunur. Bu salgının üretilmesi çeşitli endokrin mekanizmalar ile kontrol altındadır (19). Duodenumdan salgılanan sekretin, nörohormonal olarak salınan asetilkolin pankreastan HCO_3 salınımını uyarır ve ince bağırsakta yer alan asidik sıvının nötralizasyonu sağlanır. Ayrıca duodenuma gelen kimüs içeriği ile burada salgılanan kolesistokinin sonucu pankreas asiner hücrelerden sindirim enzimleri salgılanır. Enzimler inaktif formda salgılanır, ancak duodenumda aktif formuna dönüşümünü sağlayan kendisi de inaktif formunda salgılanan tripsinojendir. Tripsinojen duodenumda enterokinaz enzimi aracılığıyla aktif formu olan tripsine çevrilir.

2.2. Pankreas Kanseri

2.2.1. Epidemiyoloji

Pankreas kanserlerinin % 95'inden fazlası ekzokrin pankreas kanserleridir. Dünya üzerinde her iki cins içinde pankreas kanseri 14. en sık görülen kanser olup maligniteye bağlı mortalite sıralamasında 8. sırada yer almaktadır. Hastalık 45 yaş altında nadiren görülmekle beraber erkeklerde insidans 64 – 69 yaş arasında, kadınlarda ise 75 – 79 yaş arasında pik yapar (20).

Pankreas adenokarsinomları çoğunlukla metastatik dönemde tanı aldıklarından dolayı 5 yıllık sağ kalım oranı % 5'in altındadır. Hastaların ancak % 15- 20'sine cerrahi tedavi uygulanabilmektedir (21).

2.2.2 Risk Faktörleri

İleri yaş pankreas kanserinde en önemli risk faktörüdür. Erkeklerde kadınlara oranla daha çok görülmekte olup, buna yol açan primer sebebin tütün kullanımı olduğu ileri sürülmektedir (22). Tütün kullanımı, diyet, alkol tüketimi, yüksek kalori alımı tanımlanmış çevresel risk faktörleridir. Pankreas kanseri ölümlerinin % 11 – 32'sinden tütün kullanımı sorumludur (23).

Birçok çalışma yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) ve düşük fiziksel aktivitenin pankreas kanseri ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Yapılan bir çalışmada VKİ 30 kg/m²'den fazla olanlarda VKİ 23 kg/m²'den az olanlara kıyasla pankreas kanseri riski 1,72 kat daha fazladır (24). Kesin bir ilişki belirtilemese de batı tarzı diyetin pankreas kanseri ile daha yakın ilişkili olduğu gösterilmektedir. Düşük serum likopen seviyesinin ve düşük orandaki selenyumun pankreas kanseri için risk faktörü oldukları gösterilmiştir (25). Diyabet pankreas kanseri ilişkisi uzun yıllardır bilinmekte olup, mevcut tip – 2 diyabet pankreas kanseri gelişim riskini 2 kat arttırmaktadır. Yeni başlamış diyabeti olan ve insülin gereksiniminde artış olan diyabetli hastalar pankreas kanseri açısından şüphe uyandırmalıdır.

Hastaların % 5 ila 10'unda aile öyküsü pozitifdir. Aile öyküsü olmayanlarda ise BRCA1 (breast related cancer), BRCA2, ataksi-telenjiektazi mutasyonu, siklin bağımlı kinaz inhibitörü geni (CDKN2A) ve MLH1 (MutL Homolog) genlerindeki mutasyonların pankreas kanseri ile ilişkili oldukları gösterilmiştir (26).

2.2.3 Patoloji

Pankreas duktal adenokarsinomları pankreas ekzokrin tümörlerinin % 85-90'nını oluşturmaktadır. Diğer ekzokrin dokudan kaynaklanan tümörler için; intraduktal papiller müsinöz neoplazi (IPMN) kaynaklı karsinomlar, müsinöz kistik neoplazi (MCN) kaynaklı karsinomlar, solid psödopapiller neoplazm, asiner hücreli karsinom, pankreatoblastoma, seröz kistadenokarsinoma örnek olarak verilebilir.

Pankreas kanseri öncülü olarak ifade edilen lezyon pankreatik intraepitelyal neoplazidir (PanIN). Kendi içerisinde 3 evrede incelenir. PanIN 1a erken evre olarak kabul edilir ve karsinom gelişme ihtimali çok düşüktür. Yaşlı popülasyonun 1/3'ünde PanIN 1 bulunmakta olup PanIN 3 ciddi kanser potansiyeli taşımaktadır (27).

Ayırt edici histopatolojik özelliklerine göre pankreas adenokarsinomlarının alt tipleri bulunmaktadır. Bunlar adenoskuamöz karsinom, kolloid karsinom, hepatoid karsinom, anaplastik undiferansiye karsinom, medüller karsinom olarak sıralanabilir. Bunlardan kolloid karsinom daha iyi bir prognoza sahip olması ile diğerlerinden ayrılabilir. 5 yıllık sağ kalım kolloid karsinomlarda % 55'tir. Tedavi modaliteleri pankreas duktal adenokarsinomlar ile benzer şekilde tanımlanmıştır (28).

Pankreas duktal adenokarsinomların yaklaşık 2/3'ü baş-unsinatta görülürken % 15'i korpusta, % 10 da kuyrukta ortaya çıkar. Lokal invazyon için özellikle duodenum, portal ven ve mezenterik damarlar ilk sırada görülürken pankreas duktal adenokarsinomları perinöral invazyon yapma eğilimindedirler (29).

2.2.4 Tanı ve Evreleme

Günümüzde pankreas adenokarsinomlarındaki en büyük zorluğu erken teşhisteki başarısızlıklar oluşturmaktadır. Pankreas abdomenin derininde yer alması münasebetiyle pankreas kanserinden şüphelenilmemesi erken semptomların müphem olmasından kaynaklanır. Erken dönemde tümör çapı küçük olduğundan bulgular nonspesifiktir, pankreas kanserini düşündürecek semptomlar ortaya çıktığında ise hastalık genelde ileri evrededir.

Hastalığın kendini gösterdiği 3 kardinal semptom ağrı, sarılık ve kilo kaybıdır. Bunun dışında anoreksi, sırt ağrısı, bulantı, kusma, ishal, steatore, tromboflebit görülebilecek diğer semptomlardır. Tabii ki başlangıç semptomları tümörün lokalizasyonuna göre değişiklik göstermektedir. Pankreas baş-boyun tümörlerinde sarılık, steatore ve kilo kaybı gövde-kuyruk tümörlerine göre daha sık görülmektedir (30).

Ağrı pankreas kanserinde en yaygın semptom olarak görülmektedir. Vakaların % 70'inde ağrı görülür, ancak sinsi başlangıca sahiptir. Çöliak ve süperior mezenterik pleksusun etkilenmesi ile ağrı hissedilir. Genelde teşhisten 2 ay önce ortaya çıkar. Çoğunlukla kemirici bir ağrı hissedilir, epigastrik bölgeden flank bölgelere ya da sırtta doğru yayılabilmektedir. Hasta yatar pozisyonda ağrıyı daha fazla hisseder ancak öne eğilmekle ya da cenin pozisyonu rahatlayabilir. Bazen hastalık kendini akut pankreatit kliniği ile gösterebilir, bu durumda akut bir başlangıç söz konusudur (31).

Sarılık vakaların % 50'sinde, tümörün safra yollarına invazyonu veya basısı neticesi görülür. Tıkanma sarılığı kliniği tabloya hakimdir. Kaşıntı da eşlik eden diğer bir semptom olmaktadır. Hastalarda görülen kilo kaybı; iştahsızlık ve pankreas kanal obstrüksiyonuna sekonder gelişen sindirim bozukluğunun bir sonucudur. Hastaların % 25'inde tanı anında diyabetes mellitus mevcuttur (32). Pankreas gövde kuyruk tümörlerinde ise kilo kaybı, halsizlik ve iştahsızlık ön planda görülen semptomlardır.

Pankreasın abdomen derininde yer almasından dolayı kitle çoğunlukla palpe edilmez. Fiziki muayenede ikterik bir hastada safra kesesinin ağrısız palpasyonu Courvoisier Terrier bulgusu olarak adlandırılır ve periampuller tümörlerin teşhisinde önemlidir.

Laboratuvar

Erken teşhiste özgül bir biyokimyasal belirteç henüz yoktur. Tıkanma sarılığı gelişmiş hastalarda direk hiperbilirubinemi, alkalen fosfataz artışı ve K vitamini eliminasyonu bozulması sonucu protrombin zamanında düşüş görülebilir. Pankreas kanseri tanısı için en çok kullanılan belirteç kanser antijeni 19-9 (CA 19-9)'dur. Çalışmalarda CA 19-9 duyarlılık ve özgünlüğü % 70 ila % 90 arasında değişmektedir. Duyarlılığı tümör boyutu ile ilişkili olup küçük boyutlu tümörlerde değeri azalmaktadır (33). Pankreas kanserli hastaların % 75'inde değeri artmaktadır, ancak buna mukabil pankreas benign hastalıkları, karaciğer ve safra yolları hastalıklarında da % 10 oranında artış görülebilmektedir. Preoperatif düşük CA 19-9 düzeyine sahip hastaların prognozu daha iyi olmaktadır (34).

Görüntüleme

Pankreas kanserinin tanı ve evrelemesinde ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans (MR), pozitron emisyon tomografi ile kombine BT (PET-BT) ve kısmen invazif bir yöntem olarak endoskopik USG kullanılır.

Tıkanma sarılığı, epigastrik bölgede ağrı veya kilo kaybı semptomları olan hastalarda; ucuz, yaygın, non-invaziv olması nedeniyle USG başlangıçta tercih edilen tanı yöntemidir. Safra yolları dilatasyon ve seviyesini belirlemede yüksek duyarlılık oranına sahiptir. Pankreasın derin anatomik yerleşimi ve retroperitoneal bir organ olması nedeniyle 2 cm altındaki tümörlerin USG ile saptanması oldukça güçtür. Pankreas kanseri tipik olarak fokal hipoekoik hipovasküler düzensiz sınıra sahip solid kitle biçiminde görülebilir (35). Pankreas kuyruk tümörlerinde ultrasonografi kullanımını yoğun intestinal gaz nedeniyle sınırlıdır. Baş-boyun yerleşimli 3 cm'in üzerindeki tümörlerde USG duyarlılığı % 95 olarak bildirilmiştir (36).

Pankreas kanserinin tanı ve evrelemesinde bilgisayarlı tomografi (BT) en yaygın ve en önemli yöntemdir. Özellikle pankreas protokülü trifazik (arteriyel, geç arteriyel, venöz fazlar) multidedektör-BT kullanılarak % 89-97 oranında yüksek bir duyarlılığa

ulaşılabilir (37). Bir çalışmada 2 cm'in üzerindeki tümörlerde duyarlılık % 100, 2 cm'in altındaki tümörlerde ise % 77 olarak gösterilmiştir (38). Arteriyal fazda liak aks, süperior mezenterik arter ve peripankreatik arterler, portal fazda da süperior mezenterik ven, portal ven ve splenik ven net bir şekilde görülür. Tabi ki bu yöntemde pankreasın parankimal yapısı ve uzak metastazlar da görüntülenebilmektedir. Kitlenin tipik görüntüsü pankreas parankimi içerisinde hipointens lezyonun görülmesi şeklinindedir. Bununla beraber pankreatik kanalın kesintiye uğraması, dilate pankreatik kanal veya ana safra kanalı ya da her ikisinin dilate olması (ift kanal bulgusu), süperior mezenterik arter çevresinde yumuşak dokudaki defektif görünümleri sekonder bulgular olarak değerlendirilebilir. Pankreas başı tümörlerinde çift kanal bulgusu % 62-77 oranın görülmektedir (39).

Bilgisayarlı tomografinin kontranedike olduğu durumlarda (böbrek yetmezliği, kontrast allerjisi) veya BT'ye destek olarak magnetik rezonans (MR) kullanılabilir. Kk çaplı tümörlerde, pankreas başı hipertrofisinde, tümör şüphesi grldğinde ve parankimin yağlı infiltrasyonunda MR kullanımı BT'ye üstündür. Ayrıca safra yolları ve pankreatik kanalların görüntülemede magnetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRKP) endoskopik yöntemlere alternatif olan non-invaziv bir görüntülemedir (40). Pozitron emisyon tomografisi (PET) kanserli dokuları benign olanlardan ayırt etmekte kullanılabilir, ancak kronik pankreatitte yalancı pozitifliğe sahiptir. BT'de saptanamayan kk metastazların tespitinde faydalı olabilmekle beraber pankreas kanseri değerlendirmesinde yeri tartışmalıdır.

Endoskopik USG ve Biyopsi

Endoskopik USG (EUS) duodenum veya mideden pankreasın yüksek kalitede görüntülenmesini sağlar. Kk çaplı tümörlerin saptanmasında ve biyopsi imkânı ile histopatolojik tanı konulmasına imkn sağlaması en önemli özellikleridir. Pankreatikoduodenektomi ncesi her zaman doku tanısı gerekmemektedir. Yapılan biyopside benign bir sonuç ortaya çıkması kitle içerisindeki maligniteyi dışlayamamaktadır. Ancak neoadjuvan tedavi öncesi veya ilerlemiş tümörlerin kemoterapötik tedavisinden önce doku tanısı gerekmektedir. EUS portal ven ve süperior mezenterik vene invazyonun saptanmasında da oldukça duyarlı bir yöntemdir. İnvazyonların değerlendirilmesi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi bu

yöntemle preoperatif değerlendirme ve doku tanısında tecrübeli merkezlerde kullanılabilir (41).

Evreleme

Pankreas kanserinde cerrahi tedavide amaç geride tümör içeren doku bırakmadan (R0 rezeksiyon) rezeksiyonun tamamlanmasıdır. Preoperatif yapılan evrelemede tümörün rezektabl olup olmadığı belirlenir. Burada tümör çapı, vasküler yapılarla ilişkisi ve metastaz varlığı değerlendirilir. Evreleme için AJCC'nin (American Joint Committee Cancer) belirlediği tümör, nod, metastaz (TNM) evreleme sisteminin 8. versiyonu kullanılır (42).

Tablo 1. Pankreas Kanseri T Evrelemesi

<i>TX</i>	Primer tümör değerlendirilemiyor
<i>T0</i>	Primer tümörle ilgili bulgu yok
<i>Tis</i>	Karsinoma insitu İleri evre pankreatik intraepitelyal neoplazi (PanIN-3)
<i>T1</i>	En büyük tümör çapı ≤ 2 cm
	<i>T1a</i> En büyük tümör çapı ≤ 0.5 cm
	<i>T1b</i> En büyük tümör çapı > 0.5 cm ve < 1 cm
	<i>T1c</i> En büyük tümör çapı > 1 cm ve < 2 cm
<i>T2</i>	En büyük tümör çapı < 2 cm ve ≤ 4 cm
<i>T3</i>	En büyük tümör çapı > 4 cm
<i>T4</i>	Boyutundan bağımsız olarak SMA veya Çöliyak trunkusa invaze tümör

Tablo 2. Pankreas Kanseri Bölgesel Lenf Nodu (N) Evresi

<i>NX</i>	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor
<i>N1</i>	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
<i>N2</i>	1 – 3 adet bölgesel lenf nodu metastazı var
<i>N3</i>	4 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı var

Tablo 3. Pankreas Kanseri Uzak Metastaz Evresi

<i>M0</i>	Uzak metastaz yok
<i>M1</i>	Uzak metastaz var

Tablo 4. Pankreas Kanseri TNM Evrelemesi

<i>Tis</i>	N0	M0	0
<i>T1</i>	N0	M0	IA
<i>T1</i>	N1	M0	IIB
<i>T1</i>	N2	M0	III
<i>T2</i>	N0	M0	IB
<i>T2</i>	N1	M0	IIB
<i>T2</i>	N2	M0	III
<i>T3</i>	N0	M0	IIA
<i>T3</i>	N1	M0	IIB
<i>T3</i>	N2	M0	III
<i>T4</i>	Herhangi bir N	M0	III
<i>Herhangi bir T</i>	Herhangi bir N	M1	IV

2.2.5. Tedavi

Mevcut veriler ışığında pankreas kanserinin potansiyel küratif tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi uygulanması sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Bunların dışında seçilmiş bazı hasta gruplarında neoadjuvan kemo-radyoterapi uygulamalarının da sağkalıma katkıda bulunabileceği belirtilmektedir.

Hastalığın geç tanı almasından dolayı cerrahi tedavi imkânı bulabilenlerin oranı %15-20'dir. Cerrahi teknikte, adjuvan tedavilerde ilerlemelerin olmasına rağmen pankreas kanserinin sağkalımı düşüktür.

Cerrahi Tedavi

Tümörün pankreastaki anatomik lokalizasyonuna göre hastalara; proksimal pankreatikoduodenektomi (Whipple prosedürü), distal pankreatektomi ve total pankreatektomi ameliyatları uygulanmaktadır. Bu ameliyatlarda öncelikli amaç sağkalım açısından önemli fark ortaya koyan R0 rezeksiyona ulaşmaktır (43). Pankreas başı tümörlerinde proksimal pankreatikoduodenektomi, gövde kuyruk tümörlerinde distal pankreatektomi uygulanmaktadır. Ancak multifokal lezyon bulunan, gövdeye doğru uzanım gösteren veya wirsungojejunostominin fazla riskli olacağı ön görülen hastalarda total pankreatektomi uygulanabilir.

Pankreasa sınırlı tümöre sahip olan hastalara büyük ölçekte rezeksiyon uygulanabilir. Hatta sınırlı bölgesel nodal tutulumu olan hastaların % 30'unda uzun sağkalım elde edilebilmektedir (44). Peripankreatik damarlara (süperior mezenterik ven, portal ven, süperior mezenterik arter, hepatik arter) sınırlı tutulumun olduğu uygun hastalarda teknik olarak cerrahi uygulanabilmektedir. Uzak metastaz olmaksızın, SMV ve portal vene 180 dereceden fazla temas eden, hepatik arter ve SMA'ya 180 dereceden az temas eden vakalar sınırda rezektabl olarak sınıflandırılmaktadırlar. Tümörün SMA ve hepatik artere 180 dereceden fazla temasının bulunduğu, SMV-portal ven rezeksiyonu sonrası rekonstrüksiyonun mümkün olmadığı, çölyak aksın 180 dereceden fazla tutulduğu, vena kava inferiorun, aortanın direk tutulumunun olduğu vakalar ise lokal ileri unrezektabl grupta sınıflandırılır.

Karaciğer, periton, omentum ve diğer abdominal organlarda metastaz görülmesi cerrahi rezeksiyon açısından kesin kontraendikasyondur (45).

Pankreatikoduodenektomi (Whipple Prosedürü):

Pankreas baş-unsinat tümörlerinde uygulanan konvansiyonel yöntem pankreatikoduodenektomidir. Bu ameliyat pankreas başı, duodenum, jejunumun yaklaşık ilk 15 cm'lik kısmı, ana safra kanalı, safra kesesinin rezeksiyonu ve parsiyel gastrektomiden oluşmaktadır. Postoperatif bazı komplikasyonların (gecikmiş mide boşalması, dumping sendromu, marjinal ülser, safra reflüsü) azaltması açısından seçilmiş hastalarda "pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi" uygulanabilmektedir.

Distal Subtotal Pankreatektomi:

Pankreas gövde veya kuyruğunda yer alan tümörlerde pankreasın gövde ve kuyruğuna splenektomi ile beraber rezeksiyon yapıldığı ameliyattır. Bu prosedürde pankreasın sol kısmı olarak adlandırılan SMV-portal ven bileşkesinin solunda pankreas dokusu çıkarılır. Çöliyak trunkusu veya dallarını tutan malignitelere "çöliyak aksis rezeksiyonlu distal pankreatektomi" de yapılabilmektedir.

Total Pankreatektomi:

Günümüzde multisentrik lezyonlarda, wirsungojejunostominin fazla riskli kabul edilmesi, pankreas boyun kısmında frozen biyoside tümör devamı görülmesi durumlarında total pankreatektomi (pankreatikoduodenektomi) uygulanabilmektedir. Bu prosedür Whipple prosedürüne ek olarak pankreasın tamamının eksizyonu ve splenektomiyi kapsamaktadır.

Medikal Tedavi

Cerrahi tedavi sonrası hastaların yarısında birinci yılın sonunda, % 80'inde ise ikinci yılın sonunda lokal nüks gelişmektedir (46). Operasyon sonrası dönemde yara yeri iyileşmesi ve hastanın günlük fonksiyonlarının düzelmesinin ardından, ki bu genelde 1 ya da 2 ay sürmektedir, adjuvan kemoterapi rejimleri artık standart yaklaşım haline gelmiştir. Adjuvan kemoterapi rejimi ile ortalama sağ kalım 30 ay, 5 yıllık genel sağ kalım ise % 30 a ulaşmaktadır. İki en yaygın tedavi protokolü FOLFIRINOX (folinik asit, 5-florourasil, irinotekan, oksaliplatin) ve gemsitabin-kapasitabin kombinasyonlarıdır. Adjuvan radyoterapinin rutin tedavide yeri yoktur (47).

Rezektabl lokal ileri pankreas kanseri olan hastalarda çeşitli sebeplerden dolayı neoadjuvan kemo-radyoterapi rejimleri uygulanabilmektedir. Burada amaç cerrahi komplikasyonlardan dolayı kemoterapi gecikmesinin önüne geçmek, tümörün küçülmesini sağlayarak operabiliteyi ve R0 rezeksiyon şansını arttırmaktır. Ayrıca neoadjuvan kemoterapi sürecinde gizli metastazı bulunan ancak ilk değerlendirmede saptanamayan hastaların tümörlerinin ortaya çıkarılmasını ve böylece gereksiz cerrahiden korunulmasını sağlar. Bu oran neoadjuvan kemoradyoterapi alan hastalarda % 20'dir (48). Bununla birlikte pankreas dokusunu daha fibrotik hale getirerek olası pankreatikojunostomi komplikasyonu oranını da azaltabilmektedir.

2.3. Sistemik İnflamasyonun Pankreas Kanseri Prognozuna Etkisi

Kanser biyolojisinin anlaşılmasında malign hücrelerin genetik ve epigenetik özellikleri anlaşılmaya çalışılmıştır. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalarda sadece malign hücrelerin değil, tümöral dokuya bitişik halde bulunan ve etkileşen ekstraselüler matriks ve genetik değişikliklere sahip olmayan stromal hücrelerin oluşturduğu tümör mikroçevresinin önemli rolü ortaya koyulmuştur (49). Kanser belirteçlerini oluşturan da bu tümöral doku ile tümör mikroçevresi arasında etkileşimdir.

Tümör mikroçevresini oluşturan yapısal bileşenler;

- Ekstraselüler matriks (ECM)
- İmmün ve inflamatuvar hücreler
- Adipoz doku
- Fibroblastlar, miyeloblastlar
- Kan damarları ve lenfatik ağ

Pankreas dokusunda yer alan mikroçevre kanserin gelişimini, ilerlemesini ve metastatik sürecini, hücre içi ve hücre dışı bileşenleriyle beraber etkilemektedir (50). Tümörün ya da stromanın çevresinde yer alan satellit hücrelerden salınan büyüme faktörleri, sitokin ve kemokinler, ayrıca fibronektin, kollajen burada aselüler etkiden sorumludur. Bu dezmozplastik mikroçevre tümöral dokunun perfüzyonunu ve oksijen alımını engellemekte, aynı mekanizma ile de ilaç nüfuzunu azaltmaktadır. Özellikle gemsitabin rejimine olan dirençten bu mekanizma sorumludur (51). Mikroçevreyi korumak için oluşan akut inflamatuvar yanıt hücrelerin tanınması ve onarımında görev alır, buna karşın kronik inflamatuvar yanıt ise kanser gelişimini hızlandırır (52).

İnflamatuar hücreler tarafından salınan sitokinler tümör mikroçevresinin önemli fonksiyonel bileşenleridir. Sitokinlerin (interlökin-1, interlökin-6, interlökin-23, TNF- α) önemli bir bölümünü oluşturan kemokinler; tümörün büyümesini, ömrünün uzamasını, migrasyonunu sağlamaktadır. Kemokinler anjiogenezisi ve immün hücrelerin infiltrasyonunu da organize edebilmektedir (53).

Tümöre sekonder ortaya çıkan inflammatuar yanıtın bir komponenti olan proinflammatuar sitokinler ve büyüme faktörleri, yalnızca tümörün büyümesini uyarmakla kalmayıp aynı zamanda konak metabolizması üzerinde derin katabolik etkilere sahiptir. Bu pankreas kanseri olan hastalardaki kaşeksinin sebebini oluşturmaktadır. Hastada kronik sistemik inflammatuar yanıtın büyüklüğüne paralel olarak progresif bir biçimde beslenmenin azalmasına, bedensel fonksiyonlarda düşüşe ve sonuç olarak sağ kalımda azalmaya neden olur. Bu yaklaşım yapılan çalışmalarda hastaların % 80'den fazlasının yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeyine eşlik eden hipoalbumineminin olmasını desteklemektedir (54). Anti-inflamatuar ilaç tedavisi ileri evre hastalarda semptomları azaltmakta ve sağ kalıma olumlu katkı yapmaktadır. Anti-inflamatuar ilaç tedavisi alan hastalarda kilo kaybı azalmakta ve yaşam kalitesinde artış gözlenmektedir (55).

Falconer ve arkadaşlarının pankreas kanseri olan hastalardaki kaşeksi ve akut faz reaktanları üzerine yaptıkları çalışmada CRP'nin proinflammatuar sitokin aktivitesi için bir gösterge olduğu doğrulanmıştır. Anrezektabl pankreas kanserli hastaların %40'ında teşhis anında yüksek CRP değerleri (> 10 mg/dl) saptanmış olup, hastalığın progresyonu ile ölüm öncesi yüksek CRP değeri olan hastaların oranı %80'e kadar çıktığı görülmüştür. Bu süreçte de kilo kaybı miktarı %10 dan % 20 'ye kadar çıkmıştır. Bu da akut faz reaktanlardaki artışla kilo kaybının paralel seyrini ortaya koyan bir gösterge olmuştur (56).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Çalışmamız kesitsel bir araştırmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yapılmış olup, veriler retrospektif olarak sistem ve dosya taraması şeklinde elde edilmiştir.

Tablo 5. Akış Şeması

<i>Ocak – Şubat 2023</i>	Tez önerisinin sunumu Etik kurul onayının alınması
<i>Şubat – Mayıs 2023</i>	Verilerin toplanması
<i>Mayıs – Ağustos 2023</i>	İstatiksel analizlerin yapılması Tezin yazılması

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları

Araştırmamıza; 1 Ocak 2010 – 1 Ocak 2022 tarihleri arasında pankreas başı duktal adenokarsinomu doku tanısı olan ve bu nedenle proksimal pankreatikoduodenektomi, total pankreatikoduodenektomi ve sınırlı metastazektaminin eklendiği ameliyatları olan hastalar dahil edilmiştir. Örneklem olmadan tüm evren değerlendirilmiştir.

Hastaliksız sağ kalım değerlendirmesinde nüks ve metastaz tarihleri, bu iki durum gerçekleşmeyen hastalarda 1 Temmuz 2023 tarihi dikkate alınmıştır. Genel sağkalım için ölüm tarihleri, ölüm gerçekleşmemesi durumunda 31 Mart 2023 tarihi dikkate alınmıştır.

Araştırma verilerinde eksikleri olan ve güvenilir olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.4. Araştırmanın Değişkenleri

Bağımsız değişkenler:

- Yaş
- Cinsiyet
- Komorbidite
- Sigara
- Neoadjuvan Tedavi
- Kemoterapi
- Radyoterapi
- Ameliyat Tipi
- Patolojik veriler: tümör büyüklüğü, T evresi, metastatik lenf nodu sayısı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, diferansiyasyon derecesi, cerrahi sınır, lokalizasyon
- Biyokimya verileri: nötrofil sayısı, platelet sayısı, lenfosit sayısı, monosit sayısı, beyaz küre sayısı, albümin, CRP, CA 19-9, CEA
- Prognostik belirteçler (NLR, PLR, PNI, GPS, mGPS, LMR)

Bağımlı değişkenler:

- Genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım
- Nüks
- Metastaz durumu
- Postoperatif komplikasyonlar

3.4 Veri Toplama Araçları

01 Ocak 2010 – 01 Ocak 2022 tarihleri arasında pankreas başı duktal adenokarsinomu nedeniyle ameliyat edilen hastaların yaş, cinsiyet, patoloji verileri, postoperatif komplikasyon verileri, laboratuvar verileri, görüntüleme sonuçları, yandaş hastalık bilgileri, sigara kullanım durumları, aldıkları adjuvan ve neoadjuvan tedavi verileri, uzun dönem onkoloji takip verileri PROBEL sistemi ve dosya arşivi taranarak elde edilmiştir.

3.5. Verilerin Değerlendirilmesi

İstatistiksel analizler IBM SPSS V29 (Chicago, USA) ile yapıldı. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizler yapıldı. Standart sapma (\pm) olarak belirtildi. Sağkalım

analizi yapılacak olan prognostik belirteçlerin hesaplanması için kullanılacak laboratuvar sonuçları ve tümör belirteçleri hastanın teşhis öncesi başvurusunda elde edilen değerler ile yapıldı. Parametrik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması bağımsız değişken t testi ile yapıldı. Parametrik olmayan değişkenlerin birbiri ile ilişkileri Ki-kare testi ile değerlendirildi. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmalarında Fisher'ın Kesinlik Testi'ne başvuruldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk Testi kullanılarak incelendi. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier Testi kullanıldı. Çok değişkenli analizlerde Cox Regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0,05 olarak kabul edildi. Numerik değişkenlerde kesme değeri roc analizi (receiver operating characteristic curve) ile değerlendirildi, anlamlı değer olmayan parametreler için median sayı kesme değeri olarak belirlendi.

Hastalarda inflamasyon belirteçleri tanı anındaki laboratuvar değerleri baz alınarak hesaplanmıştır.

Tablo 6. Sistemik inflamasyon belirteçleri formülleri

<i>Belirteçler</i>	<i>Formüller</i>	
<i>NLR</i>	Nötrofil sayısı (/mm ³) / Lenfosit sayısı (/mm ³)	
<i>PLR</i>	Platelet sayısı (/mm ³) / Lenfosit sayısı (/mm ³)	
<i>LMR</i>	Lenfosit sayısı (/mm ³) / Monosit sayısı (/mm ³)	
<i>PNI</i>	(Alb (g/dl) x 10) + (Lenfosit sayısı (/mm ³) x 5)	
<i>GPS</i>	CRP≤10 mg/L ve Alb≥3,5 g/dl	0
	CRP≤10 mg/L ve Alb<3,5 g/dl	1
	CRP>10 mg/L ve Alb≥3,5 g/dl	1
	CRP>10 mg/L ve Alb<3,5 g/dl	2
<i>mGPS</i>	CRP≤10 mg/L ve Alb≥3,5 g/dl	0
	CRP≤10 mg/L ve Alb<3,5 g/dl	0
	CRP>10 mg/L ve Alb≥3,5 g/dl	1
	CRP>10 mg/L ve Alb<3,5 g/dl	2

PNI: Prognostik Nutrisyonel İndeks, LMR: Lenfosit Monosit Oranı, NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı, PLR: Platelet Lenfosit Oranı, GPS: Glasgow Prognostik Skoru, mGPS: Modifiye Glasgow Prognostik Skoru

3.6. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırmamızda hastanemizde ameliyat olan ancak onkolojik takibi dış merkezlerde yapılan hastalarda nüks/metastaz açısından veri elde edilemiyor olması hastalıksız sağkalım saptanamamasına sebep olmuştur. Bazı laboratuvar verilerinin hastada ameliyat öncesi tetkik edilmemiş olması bu verilere ulaşılamamasına sebep olmuştur. Bu durumlar araştırmamızın sınırlılıklarını oluşturmaktadır.

3.7. Hastaların Tedavi Yöntemleri ve İzlemi

Pankreas başında kitle tespit edilen hastalarda, yalancı negatifliğin yüksek oranda olması nedeniyle biyopsi yapılmış olsun ya da olmasın pankreatikoduodenektomi prosedürü uygulanmıştır. Patoloji raporu sonucuyla hastalar radyasyon onkolojisi, tıbbi onkoloji, patoloji, radyoloji, gastroenteroloji ve genel cerrahi birimlerinin oluşturduğu hepatobilier konseyi tarafınca tedavi planları belirlenmiştir.

Pankreatikoduodenektomi (total, proksimal) sonrası patoloji sonucu duktal adenokarsinom olarak sonuçlanan hastalarda adjuvan kemoterapi uygulanmıştır. Kemoterapi protokolleri için FOLFİRİNOX ya da gemitabin-kapasitabin kombinasyonları uygulanmıştır. Cerrahi sınır pozitif olan ya da lokal invazyonu bulunan seçilmiş hastalarda radyasyon onkologları tarafınca radyoterapi uygulanmıştır. Operasyon öncesi değerlendirmede operabilite kriterlerini karşılamayan hastalarda neoadjuvan kemoterapi uygulanmıştır. Operasyon sırasında sınırlı karaciğer metastazı saptanan hastalarda pankreatikoduodenektomi prosedürüne metastazektomi de eklenmiştir. Olası komplikasyonlarda (batın içi abse, pankreatik fistül, sarılık) girişimsel radyolojinin uygulamalarından faydalanılmıştır. Hastalarımıza pankreatik enzim preparatları olan Kreon® reçete edilmiştir.

Taburculuk sonrası 2. hafta 3. ay kontrolleri yapılmıştır.

3.8. Etik Kurul Onayı

Bu araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 02.02.2023 tarihinde 2022/04-14 nolu karar ile onaylanmıştır.

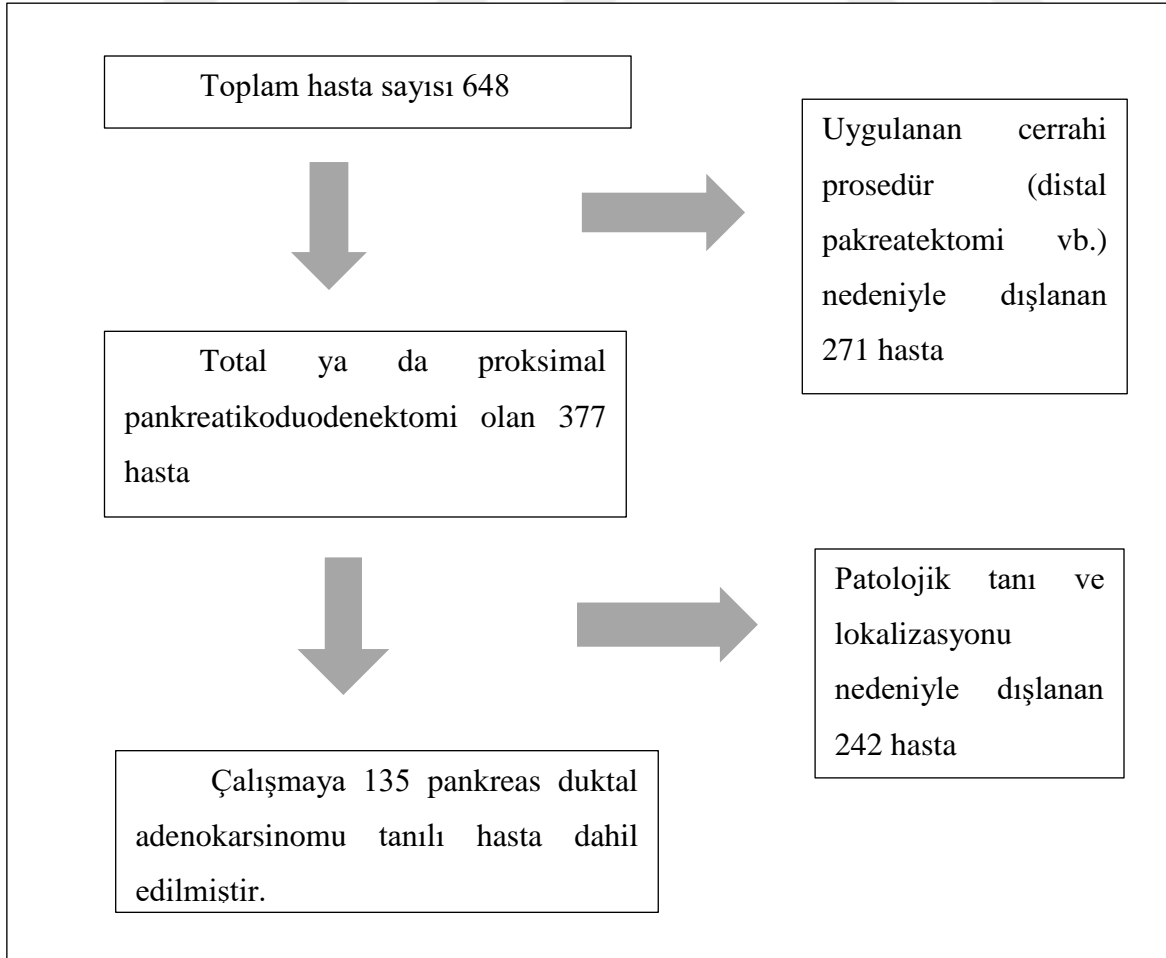


4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Veriler

Çalışmamız için verileri sağlıklı bir şekilde incelenen toplam 648 hasta mevcut idi. Bu grup hastanemizde 01 Ocak 2010 ile 01 Ocak 2022 tarihleri arasında pankreas cerrahisi uygulanan hastalardan müteşekkildir. Bu gruptan 271 hasta total pankreatikoduodenektomi ya da proksimal pankreatikoduodenektomi harici pankreas cerrahisi prosedürleri (distal pankreatektomi vb.) uygulanmış olması dolayısıyla çalışmadan çıkarıldı. İncelenen veriler ile patoloji sonucu pankreas duktal adenokarsinomu ile uyumlu olmayan (benign, müsinöz neoplazi vb.), başka bir malignite tanısı mevcut olan ya da pankreas dışı lokalizasyonda primer tümörü bulunan (ampulla vater, distal koledok, duodenum) 242 hasta da çıkarılmıştır. Ameliyat sonrası takibi dış merkezde yapılması dolayısıyla veya ameliyat sonrası takibe uğramayan hastalar da çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmamıza toplamda 135 hasta dahil edilmiştir (Şekil 1).

Şekil 1. İncelenen Hastalar



Hastaların cinsiyetlerine bakıldığında; 85 hastanın erkek (%63), 50 hastanın (%37) ise kadın olduğu görülmektedir (Tablo 7). Yaşayan hasta sayısı 01 Temmuz 2023 tarihi itibari ile 17 olup 118 (%87) hasta exitus olarak görülmektedir. Ortalama yaş 63,6 ($\pm 10,4$), en küçük yaş 31 en büyük yaş 89 olarak görülmektedir.

Tablo 7. Hastaların cinsiyet dağılımı

<i>Cinsiyet</i>	<i>Yaşayan</i>	<i>Ölü</i>	<i>Toplam</i>
<i>Kadın</i>	7 (%41,2)	43 (%36,4)	50 (%37)
<i>Erkek</i>	10 (%58,8)	75 (%63,6)	85 (%63)
<i>Toplam</i>	17 (%13)	118 (%87)	

Sigara kullanımı 56 hastanın (%41) öyküsünde görülmektedir. Sigara içme öyküsü bulunanlar içerisinde ortalama 30 paket/yıl sigara kullanım görülmektedir. Ek hastalıkları göz önünde bulundurulduğunda ASA skoru (American Society of Anesthesiologists score) açısından; 21 hasta (% 15,6) ASA 1. sınıf, 88 hasta (% 65,2) ASA 2. sınıf ve 26 hasta (% 19,3) ASA 3. sınıfta bulunmaktadır. Ameliyat öncesi dönemde diabetes mellitus teşhisi taşıyan hasta oranı % 38,5 (52 hasta) olarak bulunmuştur. En sık görülen komorbiditeler (diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği) de tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 8. Hastaların ASA skoru oranları

<i>ASA Skoru</i>	<i>Sayı (n)</i>	<i>Oran (%)</i>
<i>ASA 1. Sınıf</i>	21 Hasta	15,6
<i>ASA 2. Sınıf</i>	88 Hasta	65,2
<i>ASA 3. Sınıf</i>	26 Hasta	19,3

Tablo 9. Hastaların komorbidite sayı ve oranları

<i>Komorbiditeler</i>	<i>Sayı (n)</i>	<i>Oran (%)</i>
<i>Diyabetes Mellitus</i>	52	38,5 %
<i>Hipertansiyon</i>	59	43,7 %
<i>Koroner Arter Hastalığı</i>	11	8,1 %
<i>Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı</i>	7	5,1 %
<i>Kronik Böbrek Yetmezliği</i>	3	2,2 %

Hastalarda uygulanan cerrahi prosedürler; Whipple prosedürü, total pankreatektoduodenektomi ve Whipple prosedürüne ek olarak karaciğer metastazektomi olarak sıralanabilir. Tablo 10’da gösterildiği gibi Whipple prosedürü yapılanlar hastaların büyük çoğunluğunu (%86,7) teşkil etmektedir. Postoperatif takip sürecinde hastaların %69,6’sında komplikasyon görülmüş olup bu gruba majör (%40) ve minör (%54) komplikasyonlar dahildir. Hastaların %41’inde komplikasyon görülmemiştir. Komplikasyonlar Clavien Dindo klasifikasyonuna göre gruplandırılmıştır. Clavien Dindo sınıflandırmasında evre 1 ve evre 2 komplikasyonlar minör, evre 3a, 3b, 4 ve 5 komplikasyonlar majör komplikasyonlar olarak değerlendirilmektedir (tablo 11).

Tablo 10. Hastaların ameliyat prosedürleri

<i>Operasyon</i>	<i>Sayı (n)</i>	<i>Oran (%)</i>
<i>Proksimal Pankreatikoduodenektomi (Whipple Prosedürü)</i>	117	% 86,7
<i>Total Pankreatikoduodenektomi</i>	11	% 8,1
<i>Proksimal Pankreatikoduodenektomi + Karaciğer Metastazektomi</i>	7	% 5,2

Tablo 11. Clavien Dindo Sınıflaması

<i>Komplikasyon Sınıfı</i>	<i>Sayı (n)</i>	<i>Oran (%)</i>
<i>Komplikasyon yok</i>	41	% 30,4
<i>Evre 1</i>	12	% 8,9
<i>Evre 2</i>	42	% 31,1
<i>Evre 3a</i>	9	% 6,7
<i>Evre 3b</i>	14	% 10,4
<i>Evre 4</i>	0	% 0
<i>Evre 5</i>	17	% 12,6

Takiplerde uzak organ metastazı ya da nüks hastaların 75 tanesinde (%55) tespit edilmiştir. Metastazların büyük çoğunluğu çoklu organ metastazı olarak görülmüştür. En sık uzak organ metastazının karaciğere olduğu (44 hasta) görülmüştür. Daha sonra; akciğer, lokal nüks, peritoneal metastaz, kemik sıklık sırasına göre hastalarda görülmektedir (Tablo 12). Onkoloji takiplerindeki aldıkları tedavilere bakıldığında 51 hastanın (% 37,8) adjuvan kemoterapi aldığı, 53 hastanın ise (% 39,3) adjuvan kemoterapi ve radyoterapi, 2 hastanın (% 0,8) da neoadjuvant kemoterapi aldıkları görülmektedir.

Tablo 12. Metastaz/Nüks Oranları

<i>Metastaz görülen organlar</i>	<i>Sayı (n)</i>	<i>Oran (%)</i>
<i>Karaciğer</i>	44	% 37,2
<i>Akciğer</i>	27	% 22,8
<i>Lokal Nüks</i>	22	% 18,6
<i>Peritoneal Metastaz</i>	18	% 15,2
<i>Kemik</i>	7	% 5,9
<i>Metastaz/nüks olmayan</i>	43	% 36,4

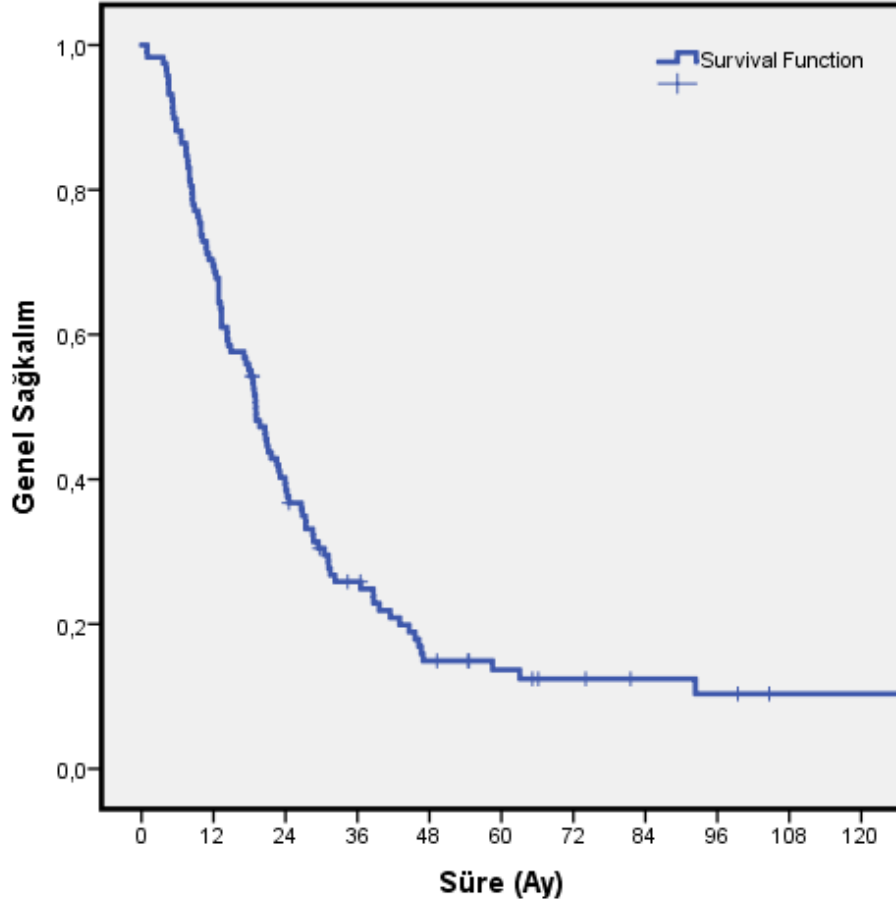
(17 hasta perioperatif dönemde (0-30 gün) exitus olduğu için değerlendirmeye alınmamıştır.)

4.2. Sağkalım Analizleri

Literatürde birçok çalışmanın yer aldığı, malignite nedeniyle ameliyat edilen hastalarda sağkalıma etkisi olan; cerrahi sınır, tümör çapı, diferansiyasyon derecesi, T evresi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, CEA ve CA19-9 ile ilgili veriler bu bölümde incelenecektir.

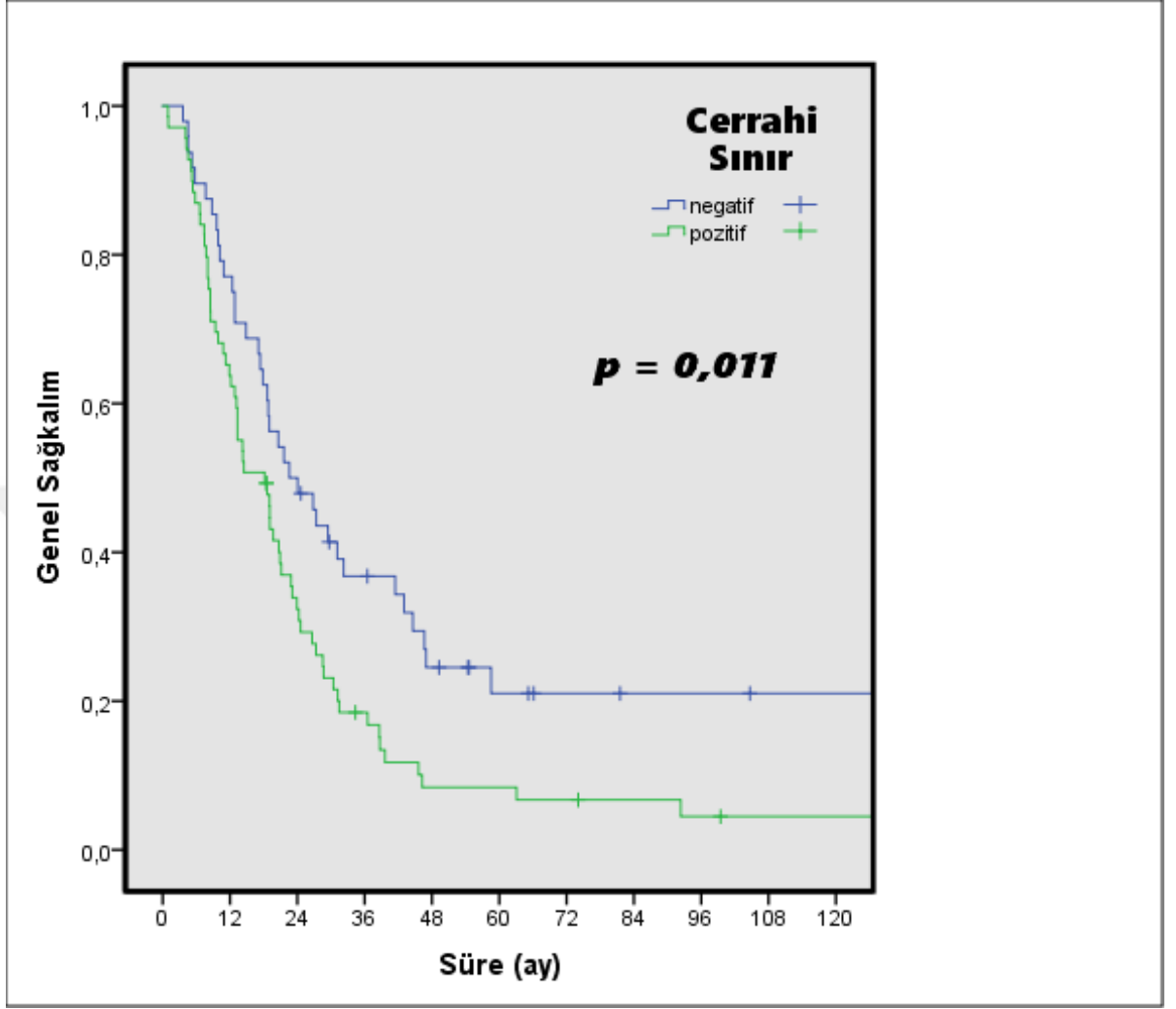
Sağkalım analizleri yapılırken genel sağkalım için sadece ölmüş olan hastalar, hastalısız sağkalım için sadece nüks görülen hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Her iki grupta da onkolojik verilerin değerlendirilmesi açısından, perioperatif dönemde ameliyat komplikasyonu nedeniyle exitus olan hastalar değerlendirme dışında tutulmuştur.

Tüm hastaların ortalama genel sağkalım süresi $33,6 \pm 3,8$ ay (%95 GA 26-41) olarak hesaplanmıştır (şekil 2).



Şekil 2. Tüm hastaların genel sağkalımı (Kaplan Meier Analizi)

Cerrahi sınır sağkalım analizi yapıldığında genel sağkalım açısından, pozitif cerrahi sınır anlamlı bir risk faktörüdür ($p=0,011$) (Şekil 3). Hastalısız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir değer bulunamamıştır.



Şekil 3. Cerrahi Sınır Genel Sağkalım Analizi

Tümör çapı; literatürdeki birçok yayında sağkalım analizlerinde anlamlı sonuçlar ortaya koyması açısından önemlidir. Burada tartışmalı olan konu analizler yapılırken kesme değeri (cut-off) olarak kullanılacak tümör çapıdır. Genel kanı 2 cm'in anlamlı olarak kullanılması şeklinde olmasına karşın 3 cm ve 4 cm'in de kesme değeri olarak kullanıldığı çalışmalar mevcuttur (57). Tüm hasta grubunda ortalama tümör boyutu $3,6 \pm 1,4$ cm olarak ölçülmüştür. Hastaların tümör boyutunun dağılımına

bakıldığında % 13,3 'ü 2 cm altında veya eşit, % 55,6'sı 2 cm'den büyük 4 cm'den küçük veya eşit, % 28,1'i 4 cm'den büyük olarak saptanmıştır. Çalışmamızda tümör boyutunun sağkalıma analizi değerlendirilmiş, burada 2 cm, 3 cm ve 4 cm ayrı ayrı kesme değerleri olarak kullanılmıştır. Ancak genel sağkalım ve hastalısız sağkalım açısından anlamlı istatistiksel veriye ulaşılammıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Tümör Boyutu Sağkalım Analizi

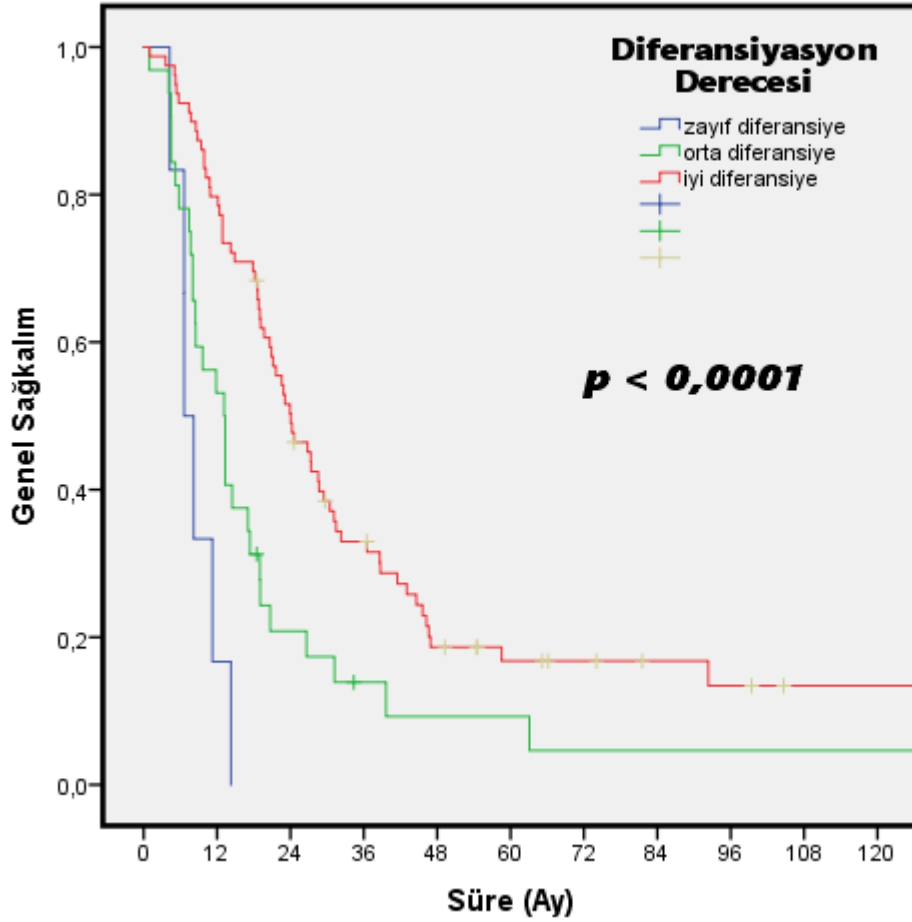
<i>Tümör Boyutu (cm)</i>	<i>Sayı (n)</i>	<i>Yüzde (%)</i>	<i>p</i> <i>(Genel Sağkalım)</i>
≤ 2 cm	18	% 13,3	0,32
2 cm- ≤ 4 cm	75	% 55,6	
>4 cm	38	% 28,1	0,70

Tümör histolojisi diferansiyasyon derecesi açısından hastalarımız incelenmiştir. Hastalar iyi, orta ve kötü diferansiye olarak patoloji raporlarında 3 grup halinde sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmada 93 hasta (% 68,9) iyi diferansiye, 34 hasta (% 25,2) orta diferansiye, 7 hasta ise (% 5,2) kötü diferansiye histolojiye sahiptir. Yapılan analizde genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı şekilde iyi diferansiye histolojiye sahip hastalar ortalama $40,4 \pm 4,9$ ay ile daha uzun yaşamıştır. Hastalısız sağkalım açısından ise histolojik alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Tümör Diferansiyasyon Derecesi/Sağkalım Analizi

<i>Tümör diferansiyasyon derecesi</i>	<i>Sayı (n)</i>	<i>Oran (%)</i>	<i>Ortalama Sağkalım Süresi (Ay) (ortalama \pm std min-max)</i>	<i>Kaplan-Meier Genel sağkalım Analizi (p)</i>
<i>İyi diferansiye</i>	93	% 68,9	$40,4 \pm 4,9$ (30,6-50,1)	< 0,0001

<i>Orta diferansiye</i>	34	% 25,2	24,6 ± 5,6 (10,5-32,6)
<i>Kötü diferansiye</i>	7	% 5,2	8,5 ± 1,5 (5,6-11,4)



Şekil 4. Tümör Diferansiyasyon Derecesi/Sağkalım Analizi

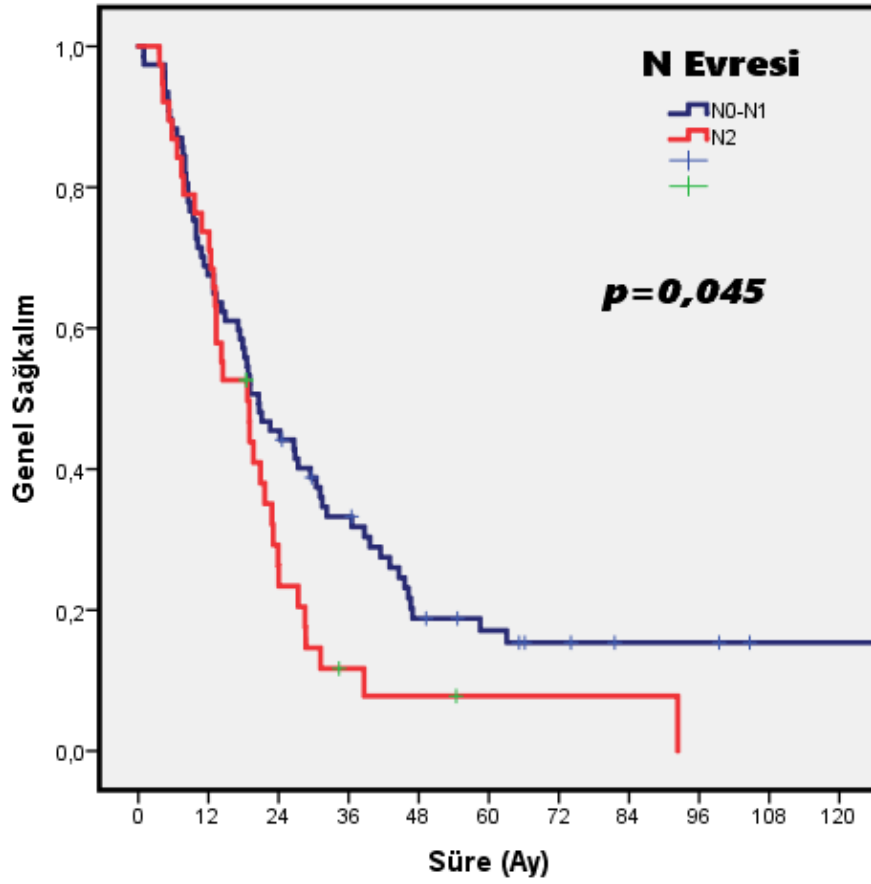
Lenf nodu metastazının bulunup bulunmadığı birçok çalışmada gösterildiği üzere sağkalım üzerinde oldukça önemli bir etkiye sahiptir. Yapılan pankreatikoduodenektomi prosedürlerinde rutin olarak geniş lenf nodu disseksiyonu uygulanmış ve Uluslararası Pankreas Cerrahisi Çalışma Grubu'nun (ISGPS) önerdiği gibi en az 15 lenf nodu çıkarılması amaçlanmıştır. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda

AJCC (Amerika Kanser Komitesi) önerisine göre 15'ten az lenf nodu çıkarılmasında sakınca yoktur.

Çıkarılan toplam lenf nodu sayısı incelendiğinde medyan değer $23 \pm 10,1$ olarak görülmüştür. Minimum çıkarılan lenf nodu sayısı 6 olup maksimum 56 olarak görülmektedir. Ortalama metastatik lenf nodu sayısı $3,1 \pm 3$ olarak hesaplanmıştır. Lenf nodu metastazı görülmeyen (N0) hasta sayısı 21 (% 15,6), N1 evresinde olan 67 hasta (% 49,6), N2 evresinde görülen hasta sayısı 46 (% 34,1) olarak belirlenmiştir. N evresinin sağkalım sürelerindeki değişimi de bunu desteklemektedir. N0 evresinde ortalama genel sağkalım 43,9 ay, N1 evresinde 37,9 ay ve N2 evresinde bu süre 22,4 aya kadar düşmektedir. N0 ve N1 evreleri bir grup, N2 evresi bir grup olarak Kaplan Meier sağkalım analizinde değerlendirildiğinde, N2 evresinde yer alan hastalar istatistiki olarak anlamlı bir sonuç ile düşük kümülatif sağkalım süresi göstermektedir ($p=0,045$) (Tablo 15) (Şekil 5).

Tablo 15. N Evresi Sağkalım Analizi

<i>N Evresi</i>	<i>Sayı (n)</i>	<i>Oran (%)</i>	<i>Ortalama Sağkalım Süresi (ay)</i>	<i>Kaplan Meier Sağkalım Analizi Log (N0-N1, N2) Rank (p)</i>
<i>N0</i>	21	% 15,6	$43,9 \pm 11,7$ (21-66,9)	$p=0,045$
<i>N1</i>	67	% 49,6	$37,9 \pm 5,9$ (26,4-49,4)	
<i>N2</i>	46	% 34,1	$22,4 \pm 3,6$ (26,2-41,3)	



Şekil 5. N evresi Kaplan Meier Kümülatif Sağkalım Analizi

TNM evrelemesine göre hastaların dağılımı tablo 16'daki gibidir. T evresine göre yapılan sağkalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Kaplan Meier sağkalım analizinde ortalama sağkalım süreleri tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 16. TNM ve T evrelerine göre hasta sayıları

<i>TNM Evresi</i>	<i>Sayı (oran)</i>	<i>T evresi</i>	<i>Sayı (oran)</i>
<i>I</i>	7 (% 5,2)	<i>T1</i>	6 (% 4,4)
<i>II</i>	76 (% 56,3)	<i>T2</i>	35 (% 25,9)
<i>III</i>	40 (%29,6)	<i>T3</i>	92 (% 68,1)
<i>IV</i>	11 (% 8,1)	<i>T4</i>	1 (% 0,7)

Tablo 17. TNM evresi sağkalım sonuçları

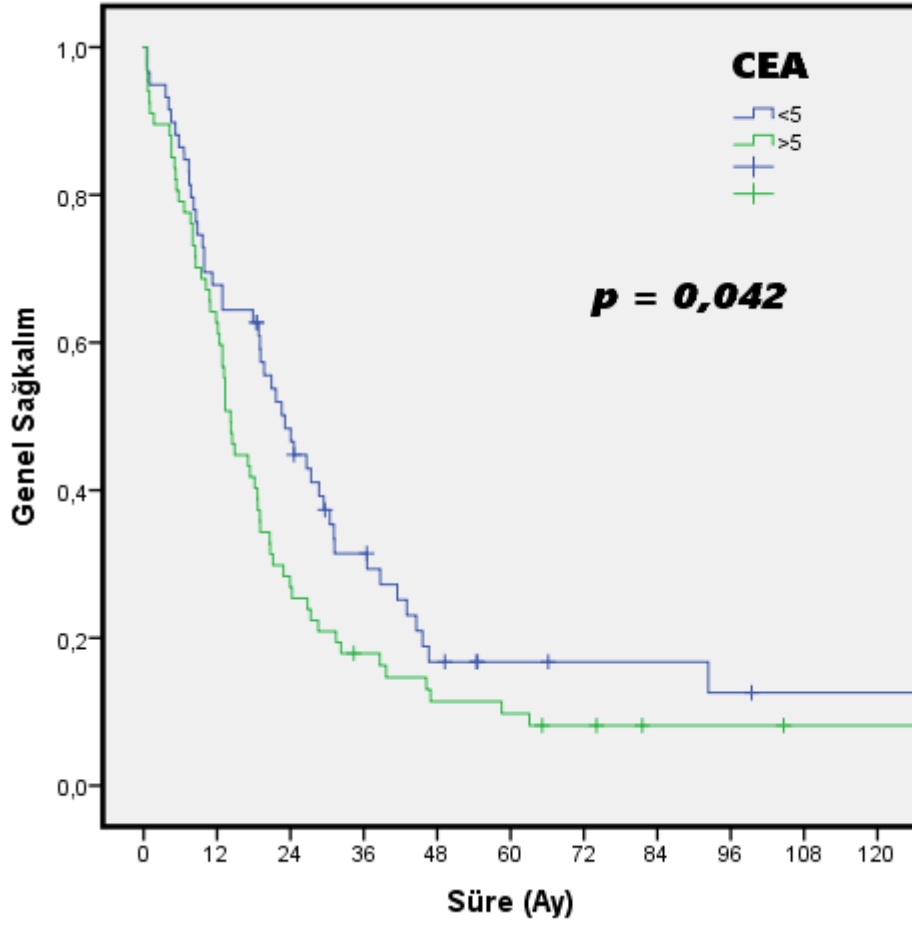
<i>TNM Evresi</i>	<i>Ortalama Sağkalım Süresi (ay) (ortalama ± sd min-max)</i>	<i>T evresi</i>	<i>Ortalama Sağkalım Süresi (ay) (ortalama ± sd min-max)</i>
<i>I</i>	24,6 ± 7,9 (9,1-40,1)	<i>T1</i>	42,6 ± 10,5 (22,1-63,2)
<i>II</i>	41,2 ± 5,8 (29,9-52,6)	<i>T2</i>	23,5 ± 2,8 (18-29)
<i>III</i>	23,9 ± 4,3 (15,5-32,3)	<i>T3</i>	32,2 ± 4,4 (23,6-40,8)
<i>IV</i>	17,1 ± 3 (11,2-23)	<i>T4</i>	30,4 ± 0

Literatürde sağkalıma etkisi önemli oranda gösterilmiş olan bir diğer parametre de tümörün lenfovasküler invazyonu ve perinöral invazyonu bulunup bulunmamasıdır. Hastalarımızın % 83,7'sinde (113) lenfovasküler invazyon, % 94,1'inde (127) perinöral invazyon bulunmaktadır. Sağkalım analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır (Tablo 18).

Tablo 18. Lenfovasküler invazyon ve Perinöral invazyon istatistikleri

	<i>Sayı</i> <i>(Oran)</i>	<i>Ortalama</i> <i>Sağkalım Süresi</i> <i>(Ay) (ortalama ±</i> <i>sd min-max)</i>	<i>İnvazyon</i> <i>olmayanlarda</i> <i>sağkalım</i> <i>süresi (Ay)</i> <i>(ortalama ±</i> <i>sd min-max)</i>	<i>Kaplan</i> <i>Meier</i> <i>Sağkalım</i> <i>Analizi</i> <i>Log Rank</i> <i>(p)</i>
<i>Lenfovasküler</i> <i>invazyon</i>	113 (% 83,7)	31,8 ± 4 (23,9-40)	42,4 ± 10,6 (21,8-63,2)	<i>p</i> =0,15
<i>Perinöral</i> <i>invazyon</i>	127 (% 94,1)	31,4 ± 3,7 (24,2-38,7)	58,5 ± 20,2 (18,9-98,2)	<i>p</i> =0,08

Hastaların önemli bir bölümünde tanı ve tedavi döneminde değerlendirilmiş olan tümör belirteçleri karsinoembriyonejik antijen (CEA) ve kanser antijen 19-9 (CA19-9) sağkalım üzerine etkileri incelenmiştir. Tümör belirteçleri için biyokimyasal normal aralığın içindeki ve dışındakiler olacak şekilde sınıflandırma yapılarak sağkalım analizi değerlendirilmiştir. Genel sağkalım açısından CEA değeri Kaplan Meier analizinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermiştir (***p*=0,042**) (Şekil 6).



Şekil 6. CEA (Karsinoembriyojenik Antijen) Genel Sağkalım Analizi

4.3. Sistemik İnflamasyon Belirteçlerinin Sağkalım Analizi

Bu bölümde literatürdeki bilgiler ışığında incelenecek olan sistemik inflamasyon belirteçleri; prognostik nutrisyonel index (PNI), lenfosit monosit oranı (LMR), nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR), Glasgow prognostik skoru (GPS), modifiye Glasgow prognostik skorudur (mGPS). Laboratuvar verileri hastaların klinik tanı aldıktan sonraki ilk değerleri dikkate alınarak inflamasyon belirteçleri

hesaplanmıştır. Sistemik inflamasyon belirteçlerinin nasıl hesaplandığı tablo-6'da verilmiştir.

İnflamasyon belirteçlerini oluşturan hematolojik ve biyokimyasal değerlerin aynı zamanda inflamasyon belirteçlerinin ortalama ve standart sapma değerleri tablo 19-20'de verilmiştir. Glasgow prognostik skoru ve modifiye Glasgow prognostik skorları sınıfsal olarak değerlendirildikleri için yüzde ve sayılar olarak tablo-21'de gösterilmiştir.

Tablo 19. Ameliyat öncesi ilk tanı anında hastaların hematolojik ve biyokimyasal değerlerinin ortalaması ve standart sapması

<i>Parametre</i>	<i>Ortalama ± sd (min-max)</i>
<i>Nötrofil 10³/uL</i>	5,6 ± 3 (0,8-18,6)
<i>Lenfosit 10³/uL</i>	2 ± 1 (0,6-8,4)
<i>Monosit 10³/uL</i>	0,8 ± 0,8 (0-6,4)
<i>Lökosit 10³/uL</i>	8,6 ± 3,4 (3,8-22,9)
<i>Platelet 10³/uL</i>	270,9 ± 88,6 (61-630)
<i>Albümin g/dl</i>	3,6 ± 0,6 (1,9-4,9)
<i>CRP mg/L</i>	26,5 ± 44,8 (0,5-315,5)

Tablo 20. İnflamasyon belirteçlerinin ortalaması ve standart sapması

<i>Parametre</i>	<i>Ortalama ± sd (min-max)</i>
<i>PNI</i>	46 ± 7,74 (22,2-69,3)
<i>LMR</i>	3,3 ± 1,7 (0,2-10)
<i>NLR</i>	3,5 ± 3,3 (0,2-23,7)
<i>PLR</i>	159,4 ± 84,2 (35,2-551,7)

PNI: Prognostik Nutrisyonel İndeks, LMR: Lenfosit Monosit Oranı, NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı, PLR: Platelet Lenfosit Oranı

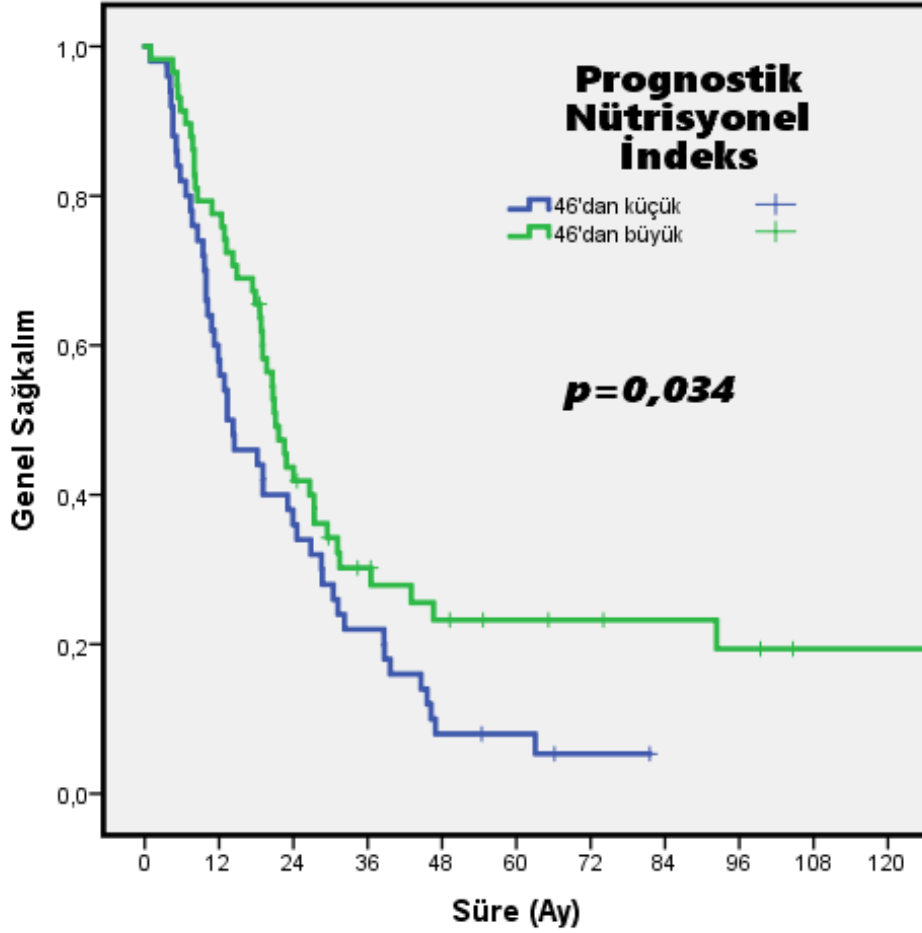
Tablo 21. Glasgow ve Modifiye Glasgow Prognostik Skoru Dağılımı

<i>Skor</i>	<i>GPS</i>		<i>mGPS</i>	
	<i>Sayı (n)</i>	<i>Yüzde (%)</i>	<i>Sayı (n)</i>	<i>Yüzde (%)</i>
<i>0</i>	46	% 34,1	61	% 45,2
<i>1</i>	50	% 37	35	% 25,9
<i>2</i>	31	% 23	31	% 23

GPS: Glasgow Prognostik Skoru, mGPS: Modifiye Glasgow Prognostik Skoru

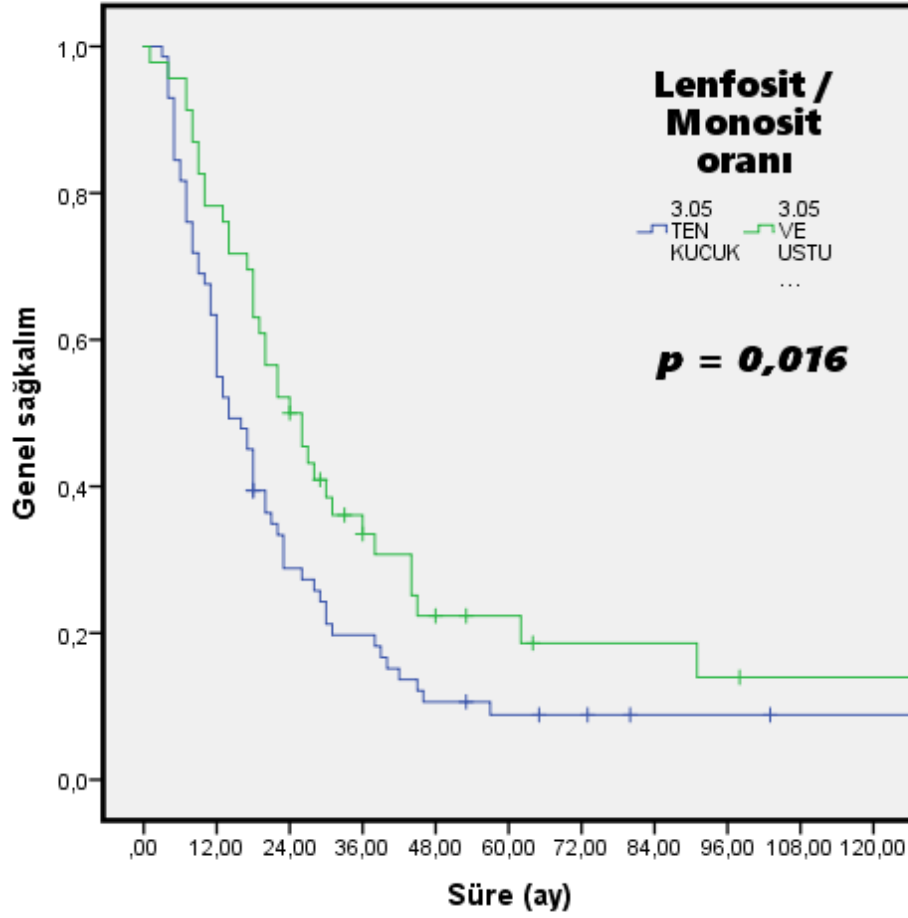
Prognostik nütrisyonel indeks (PNI), lenfosit monosit oranı (LMR), platelet lenfosit oranı (PLR) ve nötrofil lenfosit oranı (NLR) için kesme noktası ROC (receiver operating characteristic curve) analizi ile medyan değer hesaplanarak yapılmıştır. Glasgow prognostik skoru (GPS) ve modifiye Glasgow prognostik skoru için skorlar hesaplanıp 3 farklı kümeye ayrılarak sağkalım analizi yapılmıştır. Kaplan Meier analizinde PNI ve LMR değerleri kümülatif sağkalım için istatistiksel olarak anlamlı oldukları sonucuna ulaşılmıştır. PLR, NLR, GPS ve mGPS için ise anlamlı istatistiksel sonuca ulaşılmamıştır.

PNI için medyan değer 46 olarak hesaplanmıştır. Bu değerinde üzerinde yer alan hasta grubu yüksek sağkalım analizi ile dikkat çekmektedir. Değerin üzerinde yer alan grupta ortalama sağkalım süresi $44,7 \pm 6,8$ ay (31,3-58,2), değer altında kalan grupta ortalama sağkalım süresi $22,8 \pm 2,9$ ay (17,2-28,4) olarak hesaplanmış ve düşük değerli hastaların genel sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,034$) (şekil 7).



Şekil 7. PNI (prognostik nutrisyonel index) Genel Sağkalım Kaplan Meier Analizi

LMR için medyan değer 3,05 olarak hesaplanmıştır. Bu değerinde üzerinde yer alan hasta grubu yüksek sağkalım analizi ile dikkat çekmektedir. Değerin üzerinde yer alan grupta ortalama sağkalım süresi 43 ± 7 ay (29,4-56,7), değer altında kalan grupta ortalama sağkalım süresi $27,7 \pm 4,3$ ay (19-36) olarak hesaplanmış ve düşük değerli hastaların genel sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,016$) (şekil 8).



Şekil 8. LMR (Lenfosit Monosit Oranı) Genel Sağkalım Kaplan Meier Analizi

NLR için medyan değer 2,64 olarak hesaplanmıştır. Bu değerinde üzerinde yer alan hasta grubu düşük sağkalım analizi ile dikkat çekmektedir. Değerin üzerinde yer alan grupta ortalama sağkalım süresi $28,8 \pm 5,2$ ay (18,6-39), değer altında kalan grupta ortalama sağkalım süresi $36,7 \pm 5,4$ ay (26,2-47,4) olarak hesaplanmıştır. Sağkalım analizi yapıldığında anlamlı istatistiksel sonuca ulaşamamıştır ($p>0,05$).

PLR için medyan değer 138,75 olarak hesaplanmıştır. Bu değerinde üzerinde yer alan hasta grubu düşük sağkalım analizi ile dikkat çekmektedir. Değerin üzerinde yer alan grupta ortalama sağkalım süresi $26,3 \pm 4$ ay (18,5-34,2), değer altında kalan grupta ortalama sağkalım süresi $36,1 \pm 5,4$ ay (25,5-46,5) olarak hesaplanmıştır. Sağkalım analizi yapıldığında anlamlı istatistiksel sonuca ulaşamamıştır ($p>0,05$).

Hastalarda GPS skoru albümin ve C-reaktif protein değerlerine göre 3 grupta incelendi. GPS ve mGPS nasıl hesaplandıkları tablo-6'da gösterilmiştir. GPS skoru arttıkça hastaların sağkalım sürelerinde azalma dikkati çekmektedir. Skoru 0 olan grupta ortalama sağkalım $43,1 \pm 8$ ay (27,4-58,7), skoru 1 olan grupta $33,1 \pm 6,5$ ay (20,4-45,8), skoru 2 olan grupta ise $22,8 \pm 3,6$ ay (15,8-29,9) olduğu görülmüştür. mGPS skoru için ise skor 0 olan grupta ortalama sağkalım süresi $36,4 \pm 6,2$ ay (24-48,5), skor 1 olan grupta $40,7 \pm 9,2$ ay (22,5-58,7), skoru 2 olan grupta ise $22,9 \pm 3,6$ ay (16-30) olarak hesaplanmıştır. Ancak hem GPS skoru için yapılan genel sağkalım analizlerinde hem de mGPS için yapılan genel sağkalım analizlerinde anlamlı istatistiksel bir sonuca ulaşamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 22. Prognostik Belirteçlerin Kaplan Meier Analizi (Genel Sağkalım)

<i>Kaplan Meier Sağkalım Analizi (Log Rank Testi)</i>			
	<i>Ortalama Sağkalım Süresi (Ay)</i>	<i>% 95 GA</i>	<i>P değeri</i>
<i>PNI</i>			
<i><46 (Yüksek Risk)</i>	23	17,1-28,4	0,034
<i>>46 (Düşük Risk)</i>	45	31,3-58,2	
<i>LMR</i>			
<i><3,05 (Yüksek Risk)</i>	27	18,9-35,5	0,016
<i>>3,05 (Düşük Risk)</i>	42	28,6-55,5	
<i>PLR</i>			
<i>>138,75 (Yüksek Risk)</i>	26	18,5-34,2	0,187
<i><138,75 (Düşük Risk)</i>	36	25,5-46,6	
<i>NLR</i>			
<i>>2,64 (Yüksek Risk)</i>	29	18,6-39,1	0,131
<i><2,64 (Düşük Risk)</i>	37	26,1-47,3	
<i>GPS</i>			
<i>Skor 2 (Yüksek Risk)</i>	23	15,8-29,9	0,310
<i>Skor 1 (Orta Risk)</i>	33	20,4-45,8	
<i>Skor 0 (Düşük Risk)</i>	43	27,4-58,7	

mGPS

Skor 2 (Yüksek Risk)	23	15,8-29,9	0,543
Skor 0 (Orta Risk)	36	24,3-48,5	
Skor 1 (Düşük Risk)	41	22,5-58,7	

PNI: Prognostik Nutrisyonel İndeks, LMR: Lenfosit Monosit Oranı, NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı, PLR: Platelet Lenfosit Oranı, GPS: Glasgow Prognostik Skoru, mGPS: Modifiye Glasgow Prognostik Skoru, GA: Güven Aralığı

Tablo 23. Prognostik Belirteçlerin Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi

	<i>Cox Regresyon</i>	
	<i>Hazard Ratio (HR), (%95 GA)</i>	<i>P değeri</i>
PNI		
<46 (Yüksek Risk)	1,56 (1,03-2,37)	0,036
>46 (Düşük Risk)	1	
LMR		
<3,05 (Yüksek Risk)	1,60 (2,40-1,06)	0,023
>3,05 (Düşük Risk)	1	
PLR		
>138,75 (Yüksek Risk)	1	0,139
<138,75 (Düşük Risk)	0,74 (1,10-0,50)	
NLR		
>2,64 (Yüksek Risk)	1	0,095
<2,64 (Düşük Risk)	0,71 (1,05-0,48)	
GPS		
Skor 2 (Yüksek Risk)	1,21 (1,57-0,94)	0,134
Skor 1 (Orta Risk)		
Skor 0 (Düşük Risk)		
mGPS		
Skor 2 (Yüksek Risk)	1,12 (1,43-0,87)	0,354

Skor 0 (Orta Risk)

Skor 1 (Düşük Risk)

PNI: Prognostik Nutrisyonel İndeks, LMR: Lenfosit Monosit Oranı, NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı, PLR: Platelet Lenfosit Oranı, GPS: Glasgow Prognostik Skoru, mGPS: Modifiye Glasgow Prognostik Skoru, GA: Güven Aralığı

Prognostik belirteçler hastalısız sağkalım açısından incelendiğinde NLR, PLR, PNI ve LMR belirteçleri için anlamlı istatistiksel analiz sonucu görülememiştir ($p>0,05$). GPS için yapılan hastalısız sağkalım analizinde skor 0 olan hastalarda ortalama hastalısız sağkalım süresi $40,1 \pm 8,5$ ay (23,4-56,8), skor 1 olan hastalarda $23,2 \pm 4,4$ ay (14,5-31,8), skor 2 olan hasta grubunda 12 ± 2 ay (7,9-15,9) olarak hesaplanmıştır. Hastaların düşük skorda yer almaları hastalısız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,035$) (Şekil 9).

Prognostik belirteçlerin ortalaması kesme değeri alınmış ve bu şekilde sağkalım analizleri yapılmıştır. Bunlarda PNI ve LMR sağkalıma anlamlı şekilde etki ettikleri görülmüştür. Bunlara ek olarak tümör belirteci olarak kullanılan CEA değeri ve sağ kalıma anlamlı etki eden yaşın da eklenmesiyle çok değişkenli Cox regresyon analizi yapılarak model oluşturulmaya çalışılmıştır. LMR ve yaş burada genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermiştir.

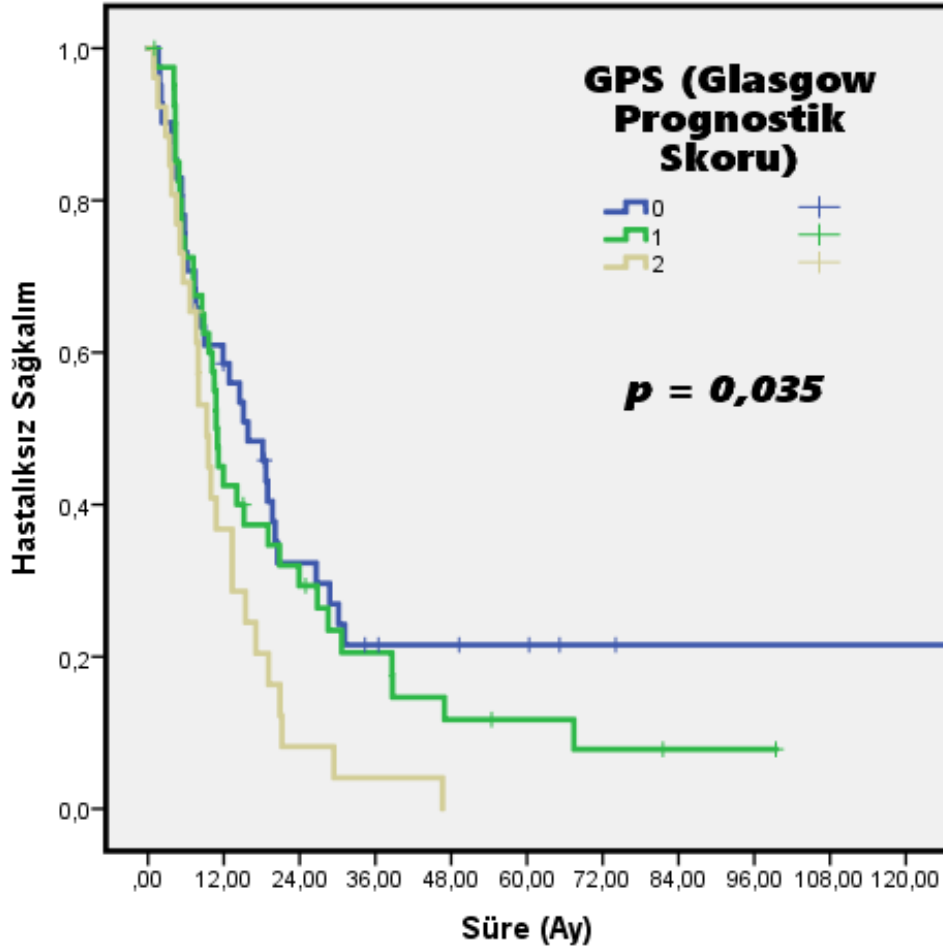
Tablo 24. Çok değişkenli Cox regresyon analizi modeli

	<i>Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi</i>		
	<i>Modeli</i>		
	<i>HR</i>	<i>% 95 GA</i>	<i>P değeri</i>
<i>Yaş</i>	1,04	1,02-1,07	<0,001
<i>CEA</i>	1,11	0,73-1,68	0,613
<i>>5 (yüksek risk), <5 (düşük risk)</i>			
<i>PNI</i>	1,14	0,75-1,75	0,525
<i><46 (yüksek risk), >46 (düşük risk)</i>			
<i>LMR</i>	0,63	0,40-0,98	0,044

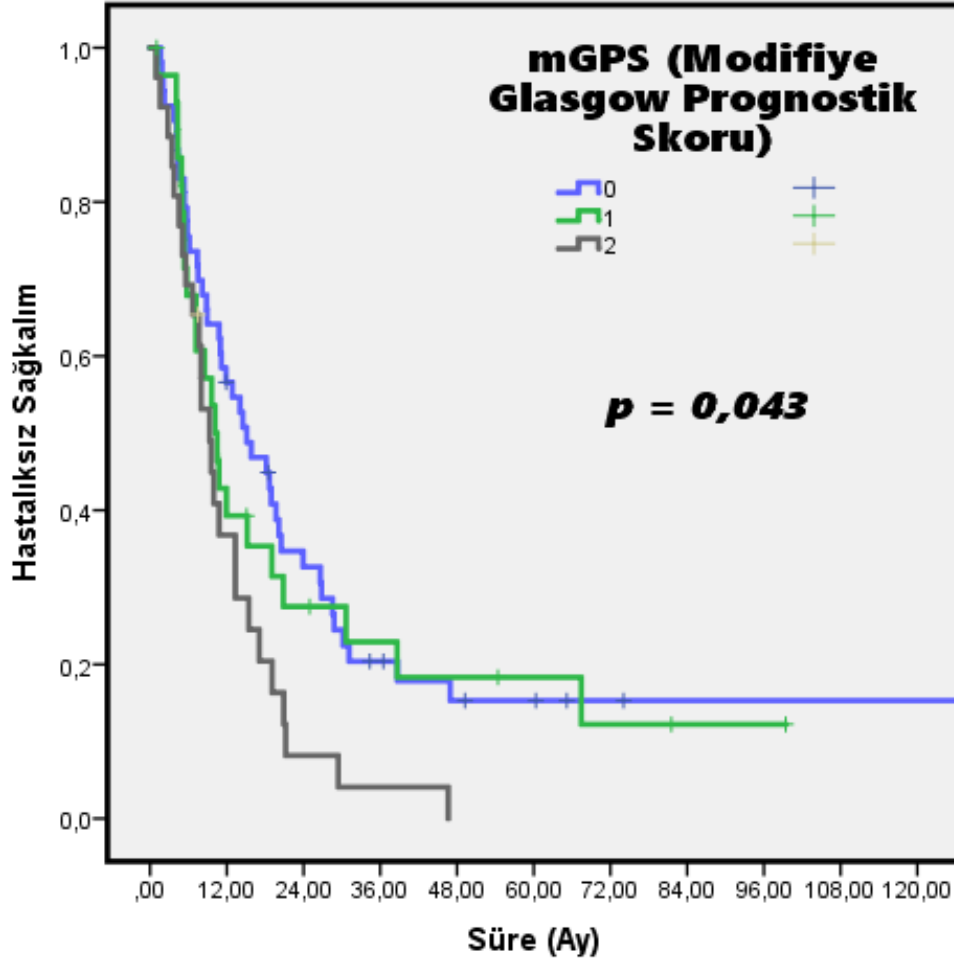
<3,05 (yüksek risk), >3,05 (düşük risk)

PNI: Prognostik Nutrisyonel İndeks, LMR: Lenfosit Monosit Oranı, CEA: Karsinoembriyjenik Antijen HR: Hazard Ratio, GA: Güven Aralığı

mGPS için yapılan hastaliksız sağkalım analizinde skor 0 olan hastalarda ortalama sağkalım süresi $34 \pm 6,6$ ay (21-47), skor 1 olan hastalarda ortalama sağkalım süresi $25,7 \pm 6,3$ ay (13,4-38,1), skor 2 olan hastalarda ise 12 ± 2 ay (7,9-15,9) olarak hesaplanmıştır. mGPS skoru düşük olan hastalarda hastaliksız sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,043$) (Şekil 10).



Şekil 9. Glasgow Prognostik Skoru Hastaliksız Sağkalım Analizi



Şekil 10. Modifiye Glasgow Skoru Hastaliksız Sağkalım Analizi

5. TARTIŞMA

Pankreas duktal adenokarsinomu gastrointestinal sistem maligniteleri arasında 5 yıllık sağkalımın % 9 olması ile en agresif malign hastalıklardan biridir (58). Tek küratif tedavisi cerrahi rezeksiyon olmasına rağmen, cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda 5 yıllık sağkalım % 20 civarında olduğu görülmektedir (59). Bizim çalışmamızda da hastanemizde 2010-2022 yılları arası pankreas duktal adenokarsinomu nedeniyle ameliyat ettiğimiz hastalarımızda 5 yıllık kümülatif sağkalımın % 18 olduğu saptanmıştır. Bu durum hastaların prognostik süreçlerini doğru tahmin etmeyi ve buna göre uygun tedavi modalitesini uygulamayı zorunlu kılmaktadır. Çünkü görülmektedir ki uygulanan küratif cerrahiler, kemoterapi rejimleri ile hastalarda oldukça düşük sağkalım süreleri elde edilebilmektedir. Preoperatif dönemde elde edilen, prognozu doğru tahmin etmeye yarayan bir belirteç ile daha optimal tedavi çalışmaları yapılabilir. Çalışmamızın hipotezi bu yaklaşıma dayanmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda bazı belirteçlerin karaciğer, mide, akciğer ve böbrek malignitelerinin prognozunu göstermede etkili olduğu kanıtlanmıştır. Pankreas duktal adenokarsinomu nedeniyle ameliyat edilmiş olan hastalarda da prognostik faktörler çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (60). Bu belirteçler nütrisyonel ve immünolojik faktörleri gösteren ucuz, tekrarlanabilir ve kolay ulaşılabilen özelliktedir. Pankreas kanseri prognozunu göstermede sadece tümör ile ilişkili faktörlerin (tümör boyutu, cerrahi sınır, histolojik evresi, lenf nodu metastazı vb.) değil hasta ile ilişkili faktörlerin de etkili olduğu çalışmalarda gösterilebilmektedir. Hasta ile ilişkili bu belirteçler operasyon öncesi saptanabilmesi nedeniyle preoperatif dönemde prognozu ortaya koyabilme kabiliyeti gösterebilir. Çalışmamızda prognostik nütrisyonel indeks (PNI), lenfosit monosit oranı (LMR), platelet nötrofil oranı (PNR), nötrofil lenfosit oranı (NLR), Glasgow prognostik skoru (GPS) ve modifiye Glasgow prognostik skoru (mGPS) sağkalım analizi için incelenmiştir. Bunlardan PNI ve LMR değerlerinin düşük olması Kaplan Meier analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde düşük kümülatif sağkalımı göstermektedir. GPS ve mGPS ise hastalısız sağkalımı göstermesi açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç ortaya koyabilmiştir.

İleri yaş pankreas kanseri açısından oldukça önemli bir risk faktörüdür. Pankreas kanseri en yüksek ortalama yaşa sahip kanser olup (ortalama 70 yaş), 45 yaşın altında

nadiren ortaya çıkar ve erkeklerde kadınlara oranla daha sık (1.3/1) görülmektedir (61,62). Çalışmamızda ortalama yaş 64 olup literatürde verilen değerlerin altında olduğu görülmektedir, bu durum operasyona uygun bulunan hastaların daha genç yaş grubu olması ile açıklanabilir. Yaşın sağkalım analizimizde bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Elde ettiğimiz verilerde literatüre paralel bir biçimde erkeklerde kadınlara oranla daha sık (1.7/1) görülmüştür. Ancak çalışmamızda tanı koyulan tüm pankreas kanseri olan olgular değil, cerrahi rezeksiyon yapılan hastaların değerlendirildiği göz önüne alınmalıdır. Bir diğer önemli risk faktörü olan sigaranın çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

Hastaların postoperatif takiplerinde 6 ay sonra torakoabdominal tomografi ve tümör belirteçlerini (CEA, CA19-9, AFP) kapsayan geniş biyokimya paneli ile değerlendirilmiştir. Tıbbi onkoloji tarafından takipleri daha sonraki süreçte devam etmiştir. Preoperatif dönemde değerlendirilen CEA ve CA19-9'un pankreas kanseri nedeniyle ameliyat edilen hastalarda bağımsız risk faktörleri olduğu Distler ve ark. tarafından gösterilmiştir (63). Çalışmamızda pankreas duktal adenokarsinomu nedeniyle ameliyat edilen hastalarımızda preoperatif dönemde belirlenen CEA düzeyinin kümülatif sağkalıma anlamlı etkisi olduğu ancak CA19-9 değerinin sağkalım açısından anlamsız olduğu görülmüştür. Bu da karsinoembriyjenik antijenin prognoza olan etkisinin göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermesi açısından önemlidir.

Patolojik verilerin sağkalım analizinde cerrahi sınır pozitifliği, histolojik evre ve N evresi açısından istatistiksel olarak anlamlı sağkalım sonucu görülmektedir ve literatür ile uyumludur. Ameliyat edilen hastalarımız içerisinde retroperitoneal alanda yer alan pozitif cerrahi sınır önemli bir risk faktörü olarak karşımızda durmaktadır. Literatürde cerrahi sınırdaki mikroskopik tümör varlığı olumsuz prognozla ilişkili bulunmuştur (5). Bizim çalışmamızda da pozitif cerrahi sınır (R1 rezeksiyon) genel sağkalım için istatistiksel olarak anlamlı risk faktörüdür. Buna mukabil hastalısız sağkalım açısından anlamlı bir değer mevcut değildir. Ancak burada dikkat edilmesi gereken bir nokta, cerrahi sınır pozitifliğinin olduğu lokalizasyon hastaların tamamına yakınında retroperitoneal sınır ile ilişkilidir. Dünyadaki çeşitli kliniklerin ameliyat teknikleri konusundaki çalışmaları ve kliniğimizin cerrahi sınır pozitiflik oranı göz önünde bulundurularak, önce arter tekniği (artery first) ile pankreatikoduodenektomi

yapılmaya başlanmıştır. Lenf nodu metastazı literatürde en önemli risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Çalışmamızda N0-N1 hastaların kümülatif sağkalımı N2 hastaların sağkalımına göre istatistiki olarak anlamlı biçimde yüksektir. Ancak tümör çapı, T evresi, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon literatürde prognoz açısından belirleyici parametreler olsa da yapılan sağkalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşamamıştır.

Çalışmamızda PNI ve LMR belirteçlerinin kümülatif sağkalımla anlamlı ilişki göstermiş olması, albümin ve lenfosit değerlerinin klinik yansımalarının anlaşılmasını önemli kılmaktadır. Pankreas kanserli hastalarda görülen kaşeksiden tümör mikro çevresinden orijin alan TNF- α ve diğer sitokinler sorumludur. TNF- α selektif olarak albümin gen ekspresyonunu inhibe edebilmesi ile hipoalbumineminin doğrudan sebebi olabilmektedir (64,65). Vücudun anti-tümör mekanizması için en önemli kavramlardan bir diğeri immün-sürveyanstır. Ancak tümör hücreleri CD4+ ve CD8+ lenfositleri azaltarak oluşturdukları lenfositopeni ile immün-sürveyanstan kaçabilir, böylece yetersiz immün cevap sonucu progresyon gösterebilmektedir. Tümör dokusunun rezeksiyonu ile lenfositopeninin tersine çevrildiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (66,67).

Prognostik nütrisyonel indeks ilk defa 1981 yılında Smale ve ark. tarafından yayınlanmış, takip eden süreçte de çok çeşitli PNI hesaplamaları kullanılmıştır (68). Çalışmamızda kullanılan PNI formülü, günümüzde birçok gastrointestinal sistem malignitesinde postoperatif komplikasyon ve sağkalım analizi açısından değerlendirilen, Onodera ve ark. tarafından 1984 yılında tanımlanmış PNI formülüdür (69). Düşük lenfosit değeri baskılanmış immün sisteme işaret eder ve tümör nüksü için uygun bir mikro çevre oluşturur (70). Hipoalbuminemi kronik malnütrisyonun ve kaşeksinin bir göstergesidir, aynı zamanda immünsüpresyon sebebidir (71). PNI bu iki değeri de içermesi bakımından diğer belirteçlere göre de önemli bir yerde durmaktadır. Çalışmamızda düşük PNI değerinin istatistiksel olarak düşük kümülatif sağkalım açısından anlamlı olması, hipoalbumineminin işaret ettiği kaşeksinin düşük kümülatif sağkalım sebebi olabileceği sonucunu ortaya koymaktadır. Kaşeksinin diğer göstergelerinin de rezektabl pankreas duktal adenokarsinomlarında düşük kümülatif sağkalımla ilişkili olması bakımından Okumura ve ark. çalışması önemlidir. Çalışmada rezektabl pankreas duktal adenokarsinomu tanılı hastalarda ameliyat öncesi

bilgisayarlı tomografi ile hesaplanan, iskelet kası işlevsel gücü ve hacmini yansıtan, psoas kası kitle indeksi ve intramüsküler yağlı doku oranının kümülatif ve hastalısız sağkalımın prognozunu ortaya koymak açısından bağımsız risk faktörü oldukları gösterilmiştir. Diğer preoperatif prognostik belirteçlerden mGPS, PNI ve CA19-9 tek değişkenli Cox regresyon analizinde istatistiksel olarak kümülatif sağkalım açısından anlamlı olup, çok değişkenli Cox regresyon analizinde sadece psoas kası kitle indeksi ve intramüsküler yağlı doku oranının anlamlı olduğu görülmüştür. Preoperatif bilgisayarlı tomografi ile ölçülen iskelet kası parametrelerinin diğer prognostik belirteçlere üstün olması kaşeksi ve sarkopeninin postoperatif dönemde sağkalım açısından güçlü birer gösterge oluşturduklarını göstermektedir (72).

Pankreas duktal adenokarsinomu nedeniyle rezeksiyon yapılan 329 hastada inflamasyon belirteçlerinin (PNI, NLR, LMR, GPS, mGPS, PLR) prognoza etkisini inceleyen Abe ve ark., kümülatif ve hastalısız sağkalım açısından sadece PNI değerini istatistiksel olarak çok değişkenli ve tek değişkenli Cox regresyon analizinde anlamlı bulmuştur (73). Bizim çalışmamıza kıyasla bu çalışmanın daha büyük bir hasta grubu üzerinde aynı inflamasyon belirteçleri ile yapılmış olması ve sonucunda PNI değerinde görülen kümülatif sağkalım analizinin aynı şekilde istatistiksel olarak anlamlı olması, çalışmamızı desteklemektedir.

Pankreas adenokarsinomu nedeniyle opere edilen 268 hastada, nütrisyonel durumun sağkalıma etkisini inceleyen Kanda ve ark., çok değişkenli Cox regresyon analizinde PNI değerinin bağımsız prognostik faktör olduğunu istatistiksel olarak ortaya koymuştur (74). Bu sonuç, her ne kadar bu çalışma tüm adenokarsinom tanılı ve distal pankreatektomi yapılmış hastaları içerse de sadece PNI değerinin anlamlı olması çalışmamızla paralellik göstermektedir. Ancak bu çalışmada; PNI dışında sistemik inflamasyon belirteci çalışmaya dahil edilmemiş ve vücut kitle indeksi, ideal boy/kilo indeksi sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermemiştir.

Küratif cerrahi rezeksiyon uygulanan pankreas duktal adenokarsinom tanılı hastaların sağkalımıyla prognostik nütrisyonel indeks arasındaki ilişkiyi gösteren literatürdeki en geniş kapsamlı çalışma, 2022 yılında yayımlanan Zhao ve ark. ait meta analizdir. Meta analiz toplam 14 makaleden oluşmakta ve 3385 hastanın PNI-sağkalım ilişkisini göstermeyi hedeflemiştir. Çalışmamızdaki hasta grubundan farklı olarak distal pankreatektomi uygulanan hastaları da meta analiz içermektedir. Çalışmamızla

paralel bir şekilde bu kadar geniş bir hasta grubunun tamamında, PNI kümülatif sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Ancak sadece 6 çalışmada PNI'in kümülatif sağkalım açısından, 2 çalışmada da hastalısız sağkalım için bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilebilmiştir (75).

Çalışmamızda düşük lenfosit-monosit oranı literatür ile uyumlu olarak istatistiksel olarak düşük kümülatif sağkalım ile uyumlu bulunmuştur. Lenfosit sayısının düşüklüğü veya monosit oranındaki yükselme düşük LMR sonucunu doğurmaktadır. Burada düşük LMR değerinin prognoza etkisi tam anlaşılmasa da düşük lenfosit sayısı kanser hücrelerine karşı yetersiz immün yanıt ile ilişkilidir (76). Tam burada "tümöre infiltre lenfositler" (TIL) kavramı ortaya çıkmaktadır. Bu kavram tümöral dokuda anti-tümöral aktivite ile varlığını sürdüren lenfositleri tanımlamaktadır. Bazı çalışmalarda anti-tümör aktivitesi gösteren tümöre infiltre lenfositlerin kan lenfosit oranıyla paralel bir biçimde azalabileceğini ve prognoza olumsuz yönde etki edebileceğini göstermiştir (77) Monositler de kanserli dokuyu infiltre ederek tümör mikro çevresi için önemli rol oynamaktadır. Kanserli dokuda matürasyona uğrayan monositler "tümör ilişkili makrofajlar (tumor-associated macrophages, TAMs)" olarak adlandırılırlar. Çeşitli kemokinler salgılayarak ve T lenfositleri aktive ederek tümör supresyonunu sağlarlar. Buna mukabil, anjiyogenezi oluşturan çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinler salgılayarak tümör mikro çevresinin büyümesini sağlarlar (78). Kubota ve ark., pankreas duktal adenokarsinomu nedeniyle küratif cerrahi uygulanan 170 hastada prognostik belirteçler ile sağkalımı arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Burada preoperatif dönemde saptanan LMR'nin kümülatif sağkalım ve hastalısız sağkalım açısından bağımsız prediktif faktör olduğu görülmüştür. Her ne kadar çalışmada distal pankreatektomi uygulanan hastalar olsa da kümülatif sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı olması çalışmamızı desteklemektedir (79).

Çalışmamızda hastalısız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülen Glasgow prognostik skoru, modifiye Glasgow prognostik skoru C-reaktif protein yüksekliği ve hipoalbuminemi ile düşük sağkalım ilişkisini göstermektedir. Tümör enfeksiyon ilişkisini göstermesi açısından CRP yüksekliği önemlidir. Burada NSAİİ (non-steroidal anti-inflamatuar ilaç) kullanımının mide, özofagus ve kolon kanserinde sistemik inflamasyonun azaltılması ile terapötik etkisinin olabileceği

gösterilmiştir (80,81). Pankreas duktal adenokarsinomu nedeniyle küratif rezeksiyon uygulanmış 914 hastayı inceleyen, Hong ve ark. yaptığı çalışmada mGPS kümülatif ve hastalısız sağkalım açısından anlamlı istatistiksel sonuç vermiş, NLR ve PLR değerleri istatistiksel olarak anlamsız olduğu görülmüştür (82). Bir diğer çalışmada pankreas kanseri nedeniyle küratif cerrahi uygulanan 379 hastada preoperatif prognostik belirteçler ile sağkalım analizi yapılmış; mGPS kümülatif sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ancak PNI, PLR, NLR ve GPS belirteçlerinin istatistiksel olarak anlamsız olduğu görülmüştür (83). Bu çalışmalarda distal pankreatektomi hastalarının da çalışmada yer almış olması çalışmamızla aralarındaki en büyük farkı oluşturmaktadır.

Pankreas kanseri nedeniyle pankreatikoduodenektomi yapılan 46 hastada prognostik belirteçleri inceleyen Watanabe ve ark. PNI, NLR ve PLR değerlerini tek değişkenli kümülatif sağkalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulmuş, bunlar içerisinde de çok değişkenli analizde PLR en önemli prognostik belirteç olarak görülmüştür (84). Benzer sonuçlu başka bir çalışmada, pankreas kanseri nedeniyle distal pankreatektominin de dahil edildiği küratif rezeksiyon yapılan 211 hasta incelenmiş, Kaplan Meier kümülatif sağkalım analizinde NLR, PLR, PNI ve LMR istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çok değişkenli Cox regresyon analizi ile yapılan sağkalım analizinde, PLR'nin en değerli prognostik belirteç olduğu görülmüştür (85). Ancak bu çalışmalardaki hasta gruplarında sadece pankreas duktal adenokarsinomu olanlar değil başka histolojik tipler de dahil edilmiş, ayrıca distal pankreatektomi yapılan olgular da bu gruplarda yer almaktadır. Bu çalışmamızla önemli oranda farklılık göstermesi açısından önemlidir.

Çalışmamız pankreas duktal adenokarsinomu tanılı, proksimal pankreatikoduodenektomi ve total pankreatikoduodenektomi yapılmış, başka malignite geçmişi olmayan hastaları hedef almıştır. Distal pankreatektomi prosedürü, anastomoz yapılmaması, duodenum, mide rezeksiyonu gibi komponentlerinin olmaması, splenektomiyi içermesi ve daha farklı bir lokalizasyonda hastalığın progresyon gösterebilmesi nedeniyle proksimal pankreatikoduodenektomi prosedürüne göre oldukça farklı bir cerrahi yaklaşımdır. Bu, çalışmamıza distal pankreatektomi prosedürü geçiren hastaları dahil etmememizin sebebidir. Pankreas duktal adenokarsinomu tanısı haricinde histolojik tanıya sahip olan hastalar, tek bir

patolojik tanı üzerinde çalışılması hedeflendiği için çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu durum literatürdeki benzer çalışmalar ile kıyaslandığında çalışmamızdaki hasta grubunu oldukça spesifik bir düzlemde ele aldığımız sonucunu doğurmuştur.

Çalışmamızın retrospektif dizaynda tek merkezli olması, nispeten az sayıda hasta içermesi, kısıtlayıcı parametreler olarak değerlendirilebilir.



6. SONUÇ

Çalışmamızda pankreas duktal adenokarsinomu nedeniyle küratif cerrahi uygulanan hastalarda, preoperatif saptanan inflamasyon belirteçlerinin sağkalıma etkisi incelenmiş, kümülatif sağkalım açısından prognostik nütrisyonel indeks ve lenfosit monosit oranının istatistiksel olarak anlamlı olacak biçimde prognostik belirteç oldukları görülmektedir. Glasgow prognostik skoru ve modifiye Glasgow prognostik skorunun hastalısız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı oldukları görülmüştür.

Çok değişkenli Cox regresyon analizinde lenfosit monosit oranı ve yaş istatistiksel olarak anlamlıdır.

Çalışmamız literatürde PNI değerinin ve kaşeksinin prognostik belirteç olduğunu destekleyen çok sayıda çalışmayı desteklemektedir. LMR'nin prognostik belirteç olduğunu gösteren az sayıdaki çalışmayı desteklemektedir.

PNI ve LMR rezektabl pankreas duktal adenokarsinomu olan hastalarda prognostik bir belirteç olarak tedavi planı belirlenmesinde kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Pancreatic cancer statistics - WCRF International [Internet]. [cited 2022 Aug 25]. Available from: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/pancreatic-cancer-statistics/>
2. Pourshams A, Sepanlou SG, Ikuta KS, Bisignano C, Safiri S, Roshandel G, et al. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Dec;4(12):934–47.
3. Fortner JG, Klimstra DS, Senie RT, Maclean BJ. Tumor Size Is the Primary Prognosticator for Pancreatic Cancer After Regional Pancreatectomy. *Ann Surg*. 1996 Feb;223(2):147–53.
4. Pawlik TM, Gleisner AL, Cameron JL, Winter JM, Assumpcao L, Lillemoe KD, et al. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery*. 2007 May;141(5):610–8.
5. Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, Almond J, Beger HG, Pederzoli P, et al. Influence of Resection Margins on Survival for Patients With Pancreatic Cancer Treated by Adjuvant Chemoradiation and/or Chemotherapy in the ESPAC-1 Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2001 Dec;234(6):758–68.
6. Fujii T, Nakao A, Yamada S, Suenaga M, Hattori M, Takami H, et al. Vein resections >3 cm during pancreatectomy are associated with poor 1-year patency rates. *Surgery*. 2015 Apr;157(4):708–15.
7. Fang L ping, Xu X yan, Ji Y, Huang P wen. The Prognostic Value of Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Resected Patients with Pancreatic Adenocarcinoma. *World J Surg*. 2018 Nov 16;42(11):3736–45.
8. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*. 2010 Mar;140(6):883–99.
9. McKay CJ, Glen P, McMillan DC. Chronic inflammation and pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008 Feb;22(1):65–73.

10. Yamada S, Fujii T, Yabusaki N, Murotani K, Iwata N, Kanda M, et al. Clinical Implication of Inflammation-Based Prognostic Score in Pancreatic Cancer. *Medicine*. 2016 May;95(18):e3582.
11. Fitzgerald PJ. Medical anecdotes concerning some diseases of the pancreas. In.: Fitzgerald PJ, Morrison AB, eds. *The pancreas*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1980:1-29. .
12. Brunschwig A. *The surgery of pancreatic tumor*. St. Louis: CV Mosby, 1942:117-27. .
13. Garrison FH. *An introduction to the history of medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1929:554-890. .
14. Skandalakis LJ, Rowe JS, Gray SW, Skandalakis JE. Surgical Embryology and Anatomy of the Pancreas. *Surgical Clinics of North America*. 1993 Aug;73(4):661–97.
15. Cubilla AL, Fortner J, Fitzgerald PJ. Lymph node involvement in carcinoma of the head of the pancreas area. *Cancer*. 1978 Mar;41(3):880–7.
16. Baldwin WM: The pancreatic ducts in man, together with a study of the microscopical structure of the minor duodenal papilla. *Anat Rec* 5:197,1911.
17. Varley PF, Rohrmann CA, Silvis SE, et al: The normal endoscopic pancreatogram. *Radiology* 118:295, 1976 .
18. Erkan M, Hausmann S, Michalski CW, Fingerle AA, Dobritz M, Kleeff J, et al. The role of stroma in pancreatic cancer: diagnostic and therapeutic implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012 Aug;9(8):454–67.
19. Walter F. Boron, Emile L. Boulpaep *Medical Physiology* 3rd Edition Elsevier 2017.
20. Pourshams A, Sepanlou SG, Ikuta KS, Bisignano C, Safiri S, Roshandel G, et al. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Dec;4(12):934–47.
21. Berardi R, Mandolesi A, Pellei C, Maccaroni E, et al. Prognostic factors in pancreatic cancer; the role of perineural, vascular and lymphatic invasion and of Ca19-9. *J Gastroint Dig Syst* 2013;3:134-138.

22. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2008 Jul 12;393(4):535–45.
23. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol* 2015; 44:186.
24. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, et al. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001; 286:921.
25. Nkondjock A, Ghadirian P, Johnson KC, et al. Dietary intake of lycopene is associated with reduced pancreatic cancer risk. *J Nutr* 2005; 135:592.
26. Brand R, Borazanci E, Speare V, Dudley B, Karloski E, Peters MLB, et al. Prospective study of germline genetic testing in incident cases of pancreatic adenocarcinoma. *Cancer*. 2018 Sep 1;124(17):3520–7.
27. Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin A V, et al. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2004 Aug;28(8):977–87.
28. Hruban RH, Adsay NV, Esposito I, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma. In: *WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours, 5th ed*, WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), International Agency for Research on Cancer, Lyon 2019. p.322.
29. Gil Z, Cavel O, Kelly K, Brader P, Rein A, Gao SP, et al. Paracrine regulation of pancreatic cancer cell invasion by peripheral nerves. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Jan 20;102(2):107–18.
30. 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 Jun;7(5):189–97.
31. Mujica VR, Barkin JS, Go VL. Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. Study Group Participants. *Pancreas* 2000; 21:329.
32. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* 2008; 134: 95–101.

33. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol.* 1990 Apr;85(4):350–5.
34. Ritts RE, Pitt HA. CA 19-9 in pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 1998 Jan;7(1):93-101. PMID: 9443988.
35. Li HY, Cui ZM, Chen J, Guo XZ, Li YY. Pancreatic cancer: diagnosis and treatments. *Tumor Biology.* 2015 Mar 14;36(3):1375–84.
36. Brambs HJ, Claussen CD. Pancreatic and Ampullary Carcinoma. *Ultrasound, Computed Tomography, Magnetic Resonance Imaging and Angiography. Endoscopy.* 1993 Jan 17;25(01):58–68.
37. Wong JC, Lu DSK. Staging of Pancreatic Adenocarcinoma by Imaging Studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2008 Dec;6(12):1301–8.
38. Bronstein YL, Loyer EM, Kaur H, Choi H, David C, DuBrow RA, et al. Detection of Small Pancreatic Tumors with Multiphasic Helical CT. *American Journal of Roentgenology.* 2004 Mar;182(3):619–23.
39. Nino-Murcia M, Jeffrey RB, Beaulieu CF, Li KCP, Rubin GD. Multidetector CT of the Pancreas and Bile Duct System. *American Journal of Roentgenology.* 2001 Mar;176(3):689–93.
40. Lee ES. Imaging diagnosis of pancreatic cancer: A state-of-the-art review. *World J Gastroenterol.* 2014;20(24):7864.
41. Kedia P, Gaidhane M, Kahaleh M. Technical Advances in Endoscopic Ultrasound (EUS)-Guided Tissue Acquisition for Pancreatic Cancers: How Can We Get the Best Results with EUS-Guided Fine Needle Aspiration? *Clin Endosc.* 2013;46(5):552.
42. Kakar S, Pawlik TM, Allen PJ, Vauthey J-N.. Exocrine pancreas. In: *AJCC Cancer Staging Manual, 8th, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017.* p.337.
43. Demir IE, Jäger C, Schlitter AM, Konukiewitz B, Stecher L, Schorn S, et al. R0 Versus R1 Resection Matters after Pancreaticoduodenectomy, and Less after Distal or Total Pancreatectomy for Pancreatic Cancer. *Ann Surg.* 2018 Dec;268(6):1058–68.
44. Allen PJ, Kuk D, Castillo CFD, Basturk O, Wolfgang CL, Cameron JL, et al. Multi-institutional Validation Study of the American Joint Commission on

- Cancer (8th Edition) Changes for T and N Staging in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2017 Jan;265(1):185–91.
45. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines). Pancreatic Adenocarcinoma. Version 1.2020 - November 26, 2019. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf (Accessed on May 04, 2020).
 46. Van den broeck A, Sergeant G, Ectors N, Van Steenberghe W, Aerts R, Topal B. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2009 Jun;35(6):600–4.
 47. Strobel O, Neoptolemos J, Jäger D, Büchler MW. Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019 Jan 19;16(1):11–26.
 48. Gillen S, Schuster T, Meyer zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Response and Resection Percentages. *PLoS Med*. 2010 Apr 20;7(4):e1000267.
 49. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the Crime: Functions of Cells Recruited to the Tumor Microenvironment. *Cancer Cell*. 2012 Mar;21(3):309–22.
 50. Lafaro KJ, Melstrom LG. The Paradoxical Web of Pancreatic Cancer Tumor Microenvironment. *Am J Pathol*. 2019 Jan;189(1):44–57.
 51. Liang C, Shi S, Meng Q, Liang D, Ji S, Zhang B, et al. Complex roles of the stroma in the intrinsic resistance to gemcitabine in pancreatic cancer: where we are and where we are going. *Exp Mol Med*. 2017 Dec 1;49(12):e406–e406.
 52. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008 Jul 24;454(7203):436–44.
 53. Balkwill F. Cancer and the chemokine network. *Nat Rev Cancer*. 2004 Jul;4(7):540–50.
 54. McKay CJ, Glen P, McMillan DC. Chronic inflammation and pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008 Feb;22(1):65–73.

55. McMillan DC, Wigmore SJ, Wigmore KCH, O’Gorman P, Wright CE, McArdle CS. A prospective randomized study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss. *Br J Cancer*. 1999 Feb 14;79(3–4):495–500.
56. Falconer JS, Fearon KC, Ross JA, Elton R, Wigmore SJ, Garden OJ, et al. Acute-phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer. *Cancer*. 1995 Apr 15;75(8):2077–82.
57. Park H, An S, Eo SH, Song KB, Park J hong, Kim K pyo, et al. Survival effect of tumor size and extrapancreatic extension in surgically resected pancreatic cancer: proposal for improved T classification. *Hum Pathol*. 2014 Nov;45(11):2341–6.
58. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022 Jan 12;72(1):7–33.
59. Strobel O, Neoptolemos J, Jäger D, Büchler MW. Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019 Jan 19;16(1):11–26.
60. Itoh S, Tsujita E, Fukuzawa K, Sugimachi K, Iguchi T, Ninomiya M, et al. Prognostic significance of preoperative PNI and CA19-9 for pancreatic ductal adenocarcinoma: A multi-institutional retrospective study. *Pancreatology*. 2021 Oct;21(7):1356–63.
61. Olson SH, Kurtz RC. Epidemiology of pancreatic cancer and the role of family history. *J Surg Oncol*. 2013 Jan 15;107(1):1–7.
62. Zhang J, Dhakal I, Ning B, Kesteloot H. Patterns and trends of pancreatic cancer mortality rates in Arkansas, 1969–2002: a comparison with the US population. *European Journal of Cancer Prevention*. 2008 Feb;17(1):18–27.
63. Distler M, Pilarsky E, Kersting S, Grützmann R. Preoperative CEA and CA 19-9 are prognostic markers for survival after curative resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas – A retrospective tumor marker prognostic study. *International Journal of Surgery*. 2013 Dec;11(10):1067–72.
64. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncology*. 2010 Jan;6(1):149–63.

65. Karayiannakis AJ, Syrigos KN, Polychronidis A, Pitiakoudis M, Bounovas A, Simopoulos K. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha and nutritional status in pancreatic cancer patients. *Anticancer Res.* 2001;21(2B):1355–8.
66. Xu YF, Lu Y, Cheng H, Shi S, Xu J, Long J, et al. Abnormal distribution of peripheral lymphocyte subsets induced by PDAC modulates overall survival. *Pancreatology.* 2014 Jul;14(4):295–301.
67. Fogar P, Sperti C, Basso D, Sanzari MC, Greco E, Davoli C, et al. Decreased Total Lymphocyte Counts in Pancreatic Cancer: An Index of Adverse Outcome. *Pancreas.* 2006 Jan;32(1):22–8.
68. Smale BF, Mullen JL, Buzby GP, Rosato EF. The efficacy of nutritional assessment and support in cancer surgery. *Cancer.* 1981 May 15;47(10):2375–81.
69. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. [Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 1984 Sep;85(9):1001–5.
70. Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, Sebban C, Le Cesne A, Judson I, et al. Lymphopenia as a Prognostic Factor for Overall Survival in Advanced Carcinomas, Sarcomas, and Lymphomas. *Cancer Res.* 2009 Jul 1;69(13):5383–91.
71. Laky B, Janda M, Bauer J, Vavra C, Cleghorn G, Obermair A. Malnutrition among gynaecological cancer patients. *Eur J Clin Nutr.* 2007 May 1;61(5):642–6.
72. Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, Fujimoto Y, Masui T, Mizumoto M, et al. Impact of preoperative quality as well as quantity of skeletal muscle on survival after resection of pancreatic cancer. *Surgery.* 2015 Jun;157(6):1088–98.
73. Abe T, Nakata K, Kibe S, Mori Y, Miyasaka Y, Ohuchida K, et al. Prognostic Value of Preoperative Nutritional and Immunological Factors in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2018 Dec 17;25(13):3996–4003.
74. Kanda M, Fujii T, Kodera Y, Nagai S, Takeda S, Nakao A. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer. *British Journal of Surgery.* 2010 Dec 22;98(2):268–74.

75. Zhao P, Wu Z, Wang Z, Wu C, Huang X, Tian B. Prognostic role of the prognostic nutritional index in patients with pancreatic cancer who underwent curative resection without preoperative neoadjuvant treatment: A systematic review and meta-analysis. *Front Surg*. 2022 Sep 9;9.
76. Hoffmann TK, Dworacki G, Tsukihiro T, Meidenbauer N, Gooding W, Johnson JT, et al. Spontaneous apoptosis of circulating T lymphocytes in patients with head and neck cancer and its clinical importance. *Clin Cancer Res*. 2002 Aug;8(8):2553–62.
77. TANAKA R, KIMURA K, EGUCHI S, TAUCHI J, SHIBUTANI M, SHINKAWA H, et al. Preoperative Neutrophil-to-lymphocyte Ratio Predicts Tumor-infiltrating CD8⁺ T Cells in Biliary Tract Cancer. *Anticancer Res*. 2020 May 4;40(5):2881–7.
78. Chen Y, Song Y, Du W, Gong L, Chang H, Zou Z. Tumor-associated macrophages: an accomplice in solid tumor progression. *J Biomed Sci*. 2019 Dec 20;26(1):78.
79. Kubota K, Shimizu A, Notake T, Masuo H, Hosoda K, Yasukawa K, et al. Preoperative Peripheral Blood Lymphocyte-to-Monocyte Ratio Predicts Long-Term Outcome for Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2022 Feb 18;29(2):1437–48.
80. Langman MJS. Effect of anti-inflammatory drugs on overall risk of common cancer: case-control study in general practice research database. *BMJ*. 2000 Jun 17;320(7250):1642–6.
81. Baron JA, Sandler RS. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Cancer Prevention. *Annu Rev Med*. 2000 Feb;51(1):511–23.
82. Hong S, Hwang DW, Lee JH, Song KB, Lee W, Kwak BJ, et al. Usefulness of Inflammation-Based Prognostic Scores in Patients with Surgically Treated Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Clin Med*. 2021 Dec 10;10(24):5784.
83. Yamada S, Fujii T, Yabusaki N, Murotani K, Iwata N, Kanda M, et al. Clinical Implication of Inflammation-Based Prognostic Score in Pancreatic Cancer. *Medicine*. 2016 May;95(18):e3582.
84. Watanabe J, Otani S, Sakamoto T, Arai Y, Hanaki T, Amisaki M, et al. Prognostic indicators based on inflammatory and nutritional factors after

pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surg Today*. 2016 Nov 11;46(11):1258–67.

85. Hoshimoto S, Hishinuma S, Shirakawa H, Tomikawa M, Ozawa I, Ogata Y. Validation and clinical usefulness of pre- and postoperative systemic inflammatory parameters as prognostic markers in patients with potentially resectable pancreatic cancer. *Pancreatology*. 2020 Mar;20(2):239–46.

