



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**PANKREAS KANSERLERİNDE TÜMÖR STROMA ORANIN
PROGNOZA OLAN ETKİSİ**

Dr. Cebrail OĞuz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**PANKREAS KANSERLERİNDE TÜMÖR STROMA ORANIN
PROGNOZA OLAN ETKİSİ**

Dr. Cebail OĞUZ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Bünyamin GÜRBULAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2024

TEŞEKKÜRLER

Cerrahi eğitimim boyunca üzerimde emekleri olan bana ve arkadaşlarıma cerrahi disiplini kazandıran kliniğimizin eğitim şefi Prof. Dr. Mert Mahsuni Sevinç'e,

Zor zamanlarımızda kapısını çaldığımız varlığı ile yolumuzu aydınlatan, bilimsel çalışmalarımızda yol gösteren, insanlığı ve hocalığı ile her zaman örnek alacağımız idari şefimiz Doç. Dr. Ufuk Oğuz İdiz'e,

Tez çalışmamı birlikte yürüttüğümüz tez danışmanlığımı yapan Doç. Dr. Bünyamin Gürbulak'a,

Asistanlığım süresince kendilerinden birçok şey öğrendiğim değerli uzman abilerim ve ablalarıma, asistanlık sürecinde ve tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen radyoloji uzmanı Dr. Ceyda Turan Bektaş, patoloji uzmanı Dr. Merve Cin'e

Kliniğe adım attığım ilk günden itibaren desteğini esirgemeyen, her zaman arkamızda duran, varlıkları ile güven veren, cerrahi nosyonu kazanmamı sağlayan kıdemli abilerime,

Asistanlığım süresince çalıştığımız arkadaşlıkları ile bana destek olan bir kardeş ve ekip ruhuyla çalışma ortamını aile ortamına çeviren tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen annem Kudret Oğuz, babam Salih Oğuz, abim Nurettin Oğuz'a

Her zaman yanımda olan varlığı ile bana güven veren, en sıkıntılı zamanlarımda yanımda hayat bulduğum sevgili hayat yoldaşım Huriye Oğuz'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1 GİRİŞ.....	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 TARİHÇE.....	3
2.2 PANKREASIN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ.....	4
2.3 PANKREAS ANATOMİSİ.....	6
2.3.1 Kanal Anatomisi	7
2.3.2 Nörovasküler Beslenme.....	9
2.3.3 Lenfatik Drenaj	12
2.4 PANKREAS KANSERLERİ.....	13
2.4.1 Epidemiyoloji	13
2.4.2 Pankreas Kanserlerinde Etiyoloji	13
2.4.3 Patoloji.....	17
2.4.4 Pankreas Kanserlerinde Evreleme Sistemi	21
2.4.5 Tanı	24
2.4.6 Klinik Bulgular	31
2.4.7 Tedavi.....	32
3 GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1 HASTA VERİLERİNİN TOPLANMASI VE ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ	37
3.2 TÜMÖR STROMA ORANI HESAPLANMASI.....	37
3.3 GÖRÜNÜR DİFFÜZYON KATSAYISI HESAPLANMASI.....	38
3.4 ÇALIŞMANIN SİSTEMATİK PLANLANMASI	40
3.5 İSTATİKSEL ANALİZ.....	41
3.6 ETİK KURUL ONAYI.....	42

4	BULGULAR	43
5	TARTIŞMA	48
6	SONUÇ	54
7	KAYNAKLAR	55
8	ETİK KURUL ONAYI	64



KISALTMALAR

- ADC:** Görünür Difüzyon Katsayısı
- AFIP:** Amerikan Genelkurmay Patoloji Enstitüsü
- AJCC:** Amerikan Ortak Kanser Komitesi
- BT:** Bilgisayarlı Tomografi
- CA19.9:** Karbonhidrat Antijen 19-9
- ÇT:** Çölyak Trunkus
- DWG:** Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
- DSÖ-WHO:** Dünya Sağlık Örgütü
- ERCP:** Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi
- EUS:** Endoskopik Ultrasonografi
- IPMN:** İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazm
- ITPN:** İntraduktal Tübulo Papiller Neoplazm
- MCN:** Müsinöz Kistik Neoplazm
- MRCP:** Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi
- MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme
- PanIN:** Pankretik İntraepitelyal Neoplazm
- PV:** Portal Ven
- SMA:** Süperior Mezenterik Arter
- SMV:** Süperior Mezenterik Ven
- SPN:** Solid Psödopapiller Neoplazm
- TNM:** Tümör, Lenf nodu, Metastaz
- TSO:** Tümör Stroma Oranı
- UICC:** Uluslararası Kanser Kontrol Birliği
- US:** Ultrasonografi

TABLO LİSTESİ

TABLO 1: Aile öyküsü ve genetik yatkınlık sendromları

TABLO 2: Prognostik evre grupları AJCC UICC 8. baskı

TABLO 3: Tümör belirteci CA 19-9'un serum düzeylerinin artmasıyla ilişkili durumlar

TABLO 4: Klinik bulgular

TABLO 5: Rezektabilite Skalası

TABLO 6: Tüm hastalarda tümör stroma oranı ile sayısal parametrelerin karşılaştırılması

TABLO 7: Tüm hastalarda tümör stroma oranı ile kategorik parametrelerin karşılaştırılması

TABLO 8: Tümör stroma oranı yüksek olan hastalarda perinöral invazyon durumuna göre sağkalımların karşılaştırılması

TABLO 9: Tümör stroma oranı yüksek olan hastalarda adjuvan kemoterapi alma durumuna göre sağkalımların karşılaştırılması

TABLO 10: Tüm hastalarda ADC ortalamasının tümör evrelerine göre dağılımı

TABLO 11: Tüm hastalarda ADC ortalamasının parametrelere göre korelasyon analizleri

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1: Pankreas Embriyolojisi Gelişimi

ŞEKİL 2: Pankreasın anatomik yerleşimi ve bölümleri

ŞEKİL 3: Oddi sfinkteri ve Vater ampullasının anatomisinin diyagramı

ŞEKİL 4: Ortak safra kanalının retropankreatik segmentinin varyasyonları.

ŞEKİL5: Midenin arkasında pankreas, dalak ilişkisi ve dolaşımı

ŞEKİL 6: Pankreasın Arterleri

ŞEKİL7: Pankreasın Venleri

ŞEKİL 8: Pankreasın Sinirleri

ŞEKİL 9: Pankreasın lenfatik drenajı

ŞEKİL 10: BT’de Pankreasın baş ve unsinat prosesinde iyi tanımlanamayan hipodens tümör

ŞEKİL 11: ERCP şematik çizimi (A) ve işlem görüntüsü (B).

ŞEKİL12: Pankreas başı adenokarsinomda ERCP’de çift kanal işareti

ŞEKİL13: Pankreas kanserlerinde MRG görüntüsü (A) ve safra yolları değerlendirilmesi için MRCP görüntüsü (B).

ŞEKİL14: Geleneksel pankreatikoduodenektomi (Whipple)

ŞEKİL15: Pilon koruyucu pankreatikoduodenektomi

ŞEKİL16: A.Stroma oranı %50'den az olan invaziv adenokarsinom, B.Stroma oranı %50'den fazla olan invaziv adenokarsinom (Hematoksilen & Eozin, x100).

ŞEKİL17: A.Difüzyon manyetik rezonans görüntüsü, B. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme 'de ADC ölçümü

ŞEKİL18: Tümör stroma oranı yüksek olan hastalarda perinöral invazyon durumuna göre sağkalımların karşılaştırılması

ŞEKİL19: Tümör stroma oranı yüksek olan hastalarda adjuvan kemoterapi alma durumuna göre sağkalımların karşılaştırılması

ŞEKİL20: Tüm hastalarda ACD ortalamalarının tümör evrelerine göre dağılımı



ÖZET

Amaç: Çalışmamızda pankreas adenokarsinom hastalarında Tümör Stroma Oranı (TSO) ile Görünür Difüzyon Katsayısı (ADC)'nin prognostik etkilerini incelemek ve bu iki parametre arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

Yöntemler: Çalışmamız 1 Şubat 2019 ile 31 Nisan 2023 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde pankreas başında yerleşim gösteren adenokarsinom nedeniyle ameliyat edilen hastaları retrospektif değerlendirdik. Patolojik olarak hematoksilin ve eozin boyalı kesitler ışık mikroskobu altında değerlendirilerek tümör-stroma oranı belirledik ve tümörleri, stroma yüksek ($> \%50$) ve stroma düşük ($\leq \%50$) olarak sınıflandırdık. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DWI) tekniği ile optimal b değerini (b:800) saptadıktan sonra ADC değerlerini hesapladık.

Bulgular: Çalışmaya 21 kadın ve 33 erkek olmak üzere toplam 54 hasta dahil edildi, yaş ortalaması $66,61 \pm 10,29$ idi. Stromadan fakir tümör 20 hastada stromadan zengin tümör 34 hastada belirlendi. Tümör Stroma Oranı (TSO) ve Görünür Difüzyon Katsayısı (ADC) ile yaş, adjuvan kemoterapi, uzak metastaz, lokal rekürrens, TNM evresi, patolojik lenf nodu indeksi, patolojik lenf nodu evresi, sağkalım süresi ve lenfovasküler invazyon arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Stromadan fakir ve zengin gruplar arasında genel sağkalımda fark yoktu (22,4 ay ve 22,7 ay, $p=0,953$). Yüksek TSO olan hastalarda ADC (ortalama) ve perinöral invazyonun daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p:0,037$, $0,028$). ADC ile tümör evresi arasında anlamlı farklılık vardı ($p:0.000$), özellikle Evre 1A ile Evre 1B ve Evre 3 arasında anlamlı fark bulundu ($p:0,001$).

Sonuçlar: Tümör Stroma Oranı (TSO) ile Görünür Difüzyon Katsayısı (ADC)'nin genel sağkalıma etkisi anlamlı değildi. Stromadan zengin hasta grubunda ADC değeri ve perinöral invazyon ve arasında istatistiksel anlamlılık saptandı. ADC ile tümör evreleri arasında da istatistiksel olarak anlamlılık bulundu. ADC ve TSO'nun gelecekte pankreas kanserinin prognozunu değerlendirilmesinde ve tedavi planlamasında potansiyel bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Görünür Diffüzyon Katsayısı (ADC), Pankreas Kanseri, Tümör Stroma Oranı, Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DWI)

ABSTRACT

Aim: Our study aims to investigate the prognostic impact of Tumor-Stroma Ratio (TSR) and Apparent Diffusion Coefficient (ADC) in patients with pancreatic adenocarcinoma and to determine the relationship between these two parameters.

Methods: We conducted a retrospective evaluation of patients who underwent surgery for pancreatic head adenocarcinoma at Istanbul Education and Research Hospital, General Surgery Clinic, between February 1, 2019, and April 31, 2023. Pathologically, tumor-stroma ratio was determined by assessing hematoxylin and eosin-stained sections under a light microscope, classifying tumors into high stroma ($> 50\%$) and low stroma ($\leq 50\%$). ADC values were calculated after determining the optimal b-value (b: 800) using Diffusion Weighted Imaging (DWI) technique.

Results: A total of 54 patients were included in the study, comprising 21 women and 33 men, with an average age of 66.61 ± 10.29 years. Tumors with low stroma were found in 20 patients, while tumors with high stroma were found in 34 patients. No significant differences were found between TSR and ADC with regard to age, adjuvant chemotherapy, distant metastasis, local recurrence, TNM stage, pathological lymph node index, pathological lymph node stage, survival time, and lymphovascular invasion. There was no difference in overall survival between low and high stroma groups (22.4 months vs. 22.7 months, $p=0.953$). Higher TSR was associated with higher average ADC values and perineural invasion ($p=0.037$, $p=0.028$, respectively). A significant difference was found between ADC and tumor stage ($p=0.000$), particularly between Stage 1A and Stage 1B, and Stage 3 ($p=0.001$).

Conclusions: The effects of Tumor Stroma Ratio (TSR) and Apparent Diffusion Coefficient (ADC) on overall survival were not significant. Statistically significant associations were found between ADC value and perineural invasion in the high stroma group. There was also a significant statistical relationship between ADC and tumor stages. We believe that ADC and TSR may serve as potential markers in evaluating the prognosis and planning the treatment of pancreatic cancer in the future.

Keywords: Apparent Diffusion Coefficient (ADC), Diffusion Weighted Imaging (DWI), Pancreatic Cancer, Tumor Stroma Ratio,

1 GİRİŞ

Pankreas Tümörleri benzer klinik seyirleri olan ve histopatopatolojik olarak farklı özellikler sergileyen tümörlerden oluşur.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020 verilerine göre gastrointestinal sistem kanserleri arasında 12. sırada olmasına rağmen, mortalite açısından 7. sırada yer almaktadır (1).

Cerrahi rezeksiyon, pankreas kanseri için küratif tek tedavi yöntemidir, ancak hastalığın geç ortaya çıkması nedeniyle hastaların yalnızca yüzde 15 ile 20'si pankreatektomi adaydır.

Pankreas tümörlerin çoğu ileri evrede tespit edilmektedir. Cerrahi tedavi sonrası 5 yıllık sağkalım; lenf nodu pozitif olan hastalarda %10, olmayan hastalarda %25-30'dur (2).

Pankreas, ekzokrin olarak sindirime katkıda bulunan ve endokrin olarak da hemodinamik stabiliteye yardımcı hormonlar salgılayan bir organdır. Pankreas anatomik olarak kauda, korpus, kollum ve kaput olmak üzere 4 kısımdan oluşmaktadır. Pankreas başı tümörleri ve periampüller tümörlerde standart cerrahi yaklaşım pilor koruyucu veya standart pankreatikoduodenektomi (Whipple presedörü) dür. Distal pankreas tümörleri (gövde ve kuyruk yerleşimli tümörler) unblock rezeksiyon (Distal pankreatektomi) ile tedavi edilir.

Tümör-stroma oranı, tümör dokusunda neoplastik hücre bileşeninin, tümörle ilişkili stromaya göre yüzdesini temsil eder (3).

Tümör stroma oranı, serviks kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, meme kanseri ve özofagus kanseri gibi çeşitli kanser türlerinde tümör prognozunu belirleyen önemli bir faktör olarak incelenmiştir (4,5). Buna rağmen, farklı solid tümörlerde tümör stromasının (TSO) prognoz tahmini üzerindeki etkisi hala belirsizliğini korumaktadır.

MRG'nin bir bileşeni olan Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DWG), su moleküllerinin doku içindeki hareketini ölçer. Görünür Difüzyon Katsayısı (ADC),

DWG'nin bir parçası olarak, su moleküllerinin difüzyon hızını sayısal olarak değerlendirir. ADC haritaları, su difüzyonunu engelleyen veya artıran bölgeleri gösterir.

Bu çalışmada amacımız; pankreas adenokarsinomlarını histopatolojik olarak TSO ve ADC oranlarını hesaplayarak bu oranlar arasında bir ilişkinin olup olmadığını belirlemek ve bu iki oranın mortaliteyi etkileyen prognostik bir değer olup olmadığını araştırmaktır.



2 GENEL BİLGİLER

2.1 TARİHÇE

İlk olarak M.Ö. 4. yüzyılda Yunan hekimi Herophilus, pankreastan bahsetmiş ve "pankreas" terimini kullanmıştır.

Bergamalı Galen tarafından pankreasın salgı salgılayan bir organ olduğu anlaşılmıştır.

Rönesans döneminde, insan anatomisinin daha detaylı bir şekilde incelenmesi ve çizimiyle birlikte pankreasın fiziksel yapısı daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır.

Wirsung 16.yüzyılda pankreasın ana kanalını keşfetmiş ve kanala ismini vermiştir.

Johann Conrad Brunner 1683'te köpekler üzerinde yaptığı deneyler neticesinde pankreasın hayati bir önemi olduğunu keşfetmiş.

Pankreasın sindirim süreçlerine katkıda bulunan bir organ olduğu 18. yüzyılda fark edilmeye başlandı.

Alman fizyolog Ernst İstvan Kirchner ve Oskar Minkowski, 1889'da pankreastan çıkarılan bir köpeğin şeker metabolizmasının bozulduğunu gözlemleyerek pankreasın endokrin fonksiyonları üzerine önemli katkılarda bulundu.

Kanadalı bilim adamları Frederick Banting, Charles Best, James Collip ve John Macleod, 1921'de pankreasın endokrin fonksiyonunu anlamış ve insülini izole etmiştir. Bu, şeker hastalığı (diyabet) tedavisinde devrim niteliğinde bir buluştur.

Pankreastan salgılanan diğer hormonlar da 1921'de keşfedilmiştir.

Modern anestezi kullanımı ve asepsi kuralların yaygınlaşmasıyla birlikte 19.yüzyılda pankreas anatomisine ve cerrahisine ilgiyi artırdı.

Periampuller tümör ilk defa Sir William Stewart Halsted tarafından 1898'de başarıyla rezeksiyon yapılmıştır.

Whipple prosedörü ilk olarak Allen Oldfather Whipple tarafında 1935'te tanımlanmıştır.

Günümüzde Whipple prosedörü küçük modifikasyonlarla birlikte minimal invaziv cerrahi tekniklerin gelişimi ile laparoskopik ve robotik yardımcı periampuller tümör rezeksiyonları başarılı şekilde uygulanmaktadır.

2.2 PANKREASIN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ

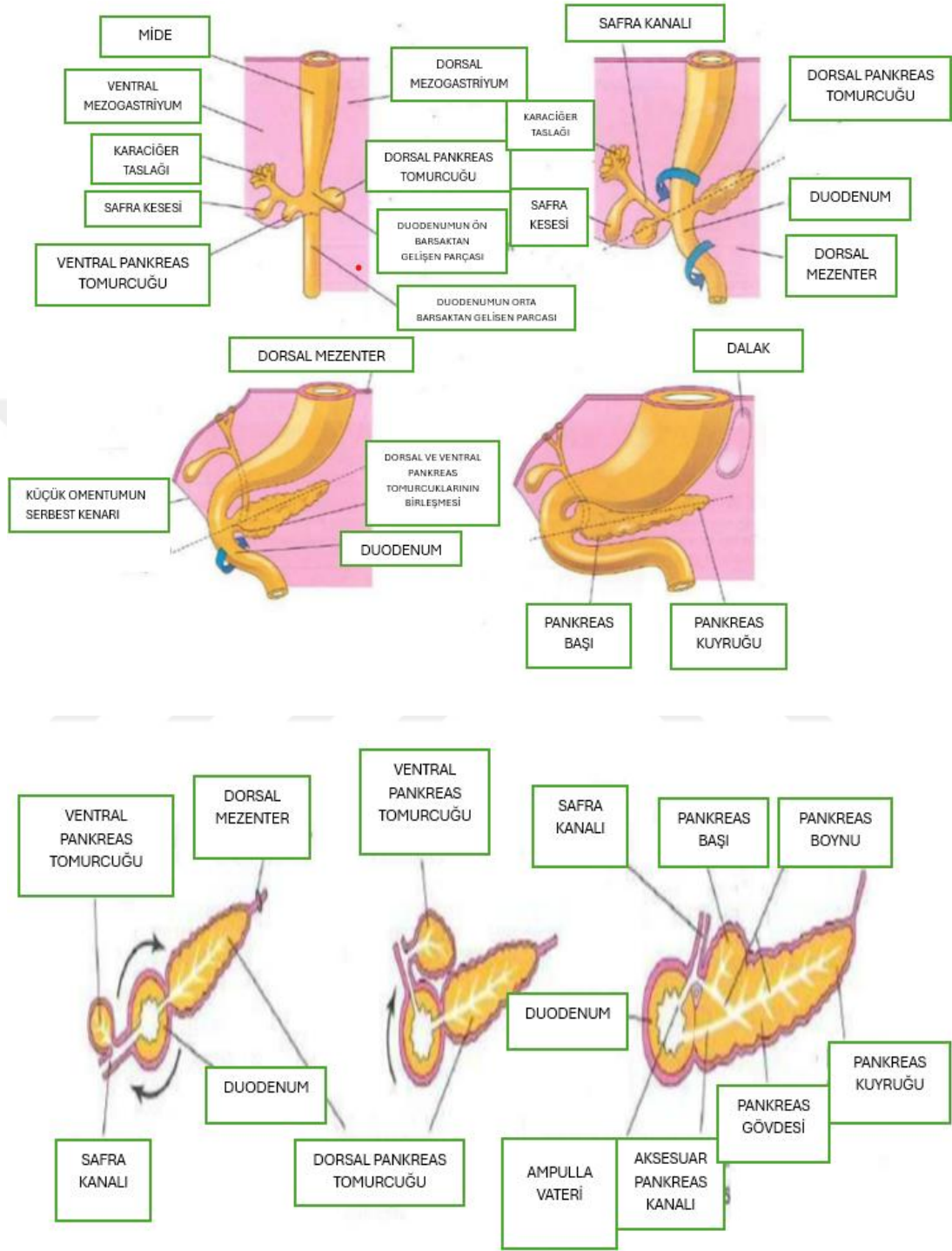
Pankreas embriyolojik olarak 5. ve 8. haftalar arası gelişim göstermektedir. Foregut(ön barsak) kaudal bölümünde bulunan endodermal hücrelerden orjin alan pankreas, dorsal ve ventral pankreatik tomurcuklardan gelişir.

Önce dorsal pankreatik tomurcuk gelişip pankreasın büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Ventral tomurcuk safra kanalının duodenuma birleştiği yerde belirmektedir. Duodenum sağa rotasyonu ile 'C' şeklini aldığında ventral tomurcuk safra kanalıyla birlikte dorsal tomurcuğun posterioruna doğru yerleşmektedir.

Embriyonel dönemin 14. haftasında ventral ile dorsal tomurcuklar birleşmektedir. Ventral ve dorsal tomurcuklar arasında füzyon geliştiğinde kanal yapıları birleşmektedir. Wirsung kanalı, ventral tomurcukta bulunan kanalın tamamı ile dorsal tomurcukta bulunan kanalın distal kısmının bir araya gelmesiyle oluşmaktadır. Dorsal tomurcukta bulunan kanalın proksimal kısmı ise Santorini kanalını (aksesuar pankreatik kanal) meydana getirmektedir (6).

Endodermal hücrelerden köken alan ön ve arka tomurcuklar tübüler bir yapıdan gelişmektedir. Bu tübüler yapının uç kısımlarından pankreasta bulunan asinüsler gelişmektedir. Fetal gelişimin 3. ayında bir kısım hücre grubu tübüler yapıdan ayrılarak Langerhans adacıklarını meydana getirmektedir.

Pankreasta dağılım gösteren Langerhans adacıklar asinusların etrafına yerleşmektedir. Endodermal hücrelerden köken alan alfa, delta hücreleri beta hücresinden önce gelişim göstermektedir. Sonuç olarak 15 haftada alfa hücrelerinden salgılanan glukagon ve 5. ayda beta hücrelerinden salgılan insülin fetüs plazmasında tespit edilir.



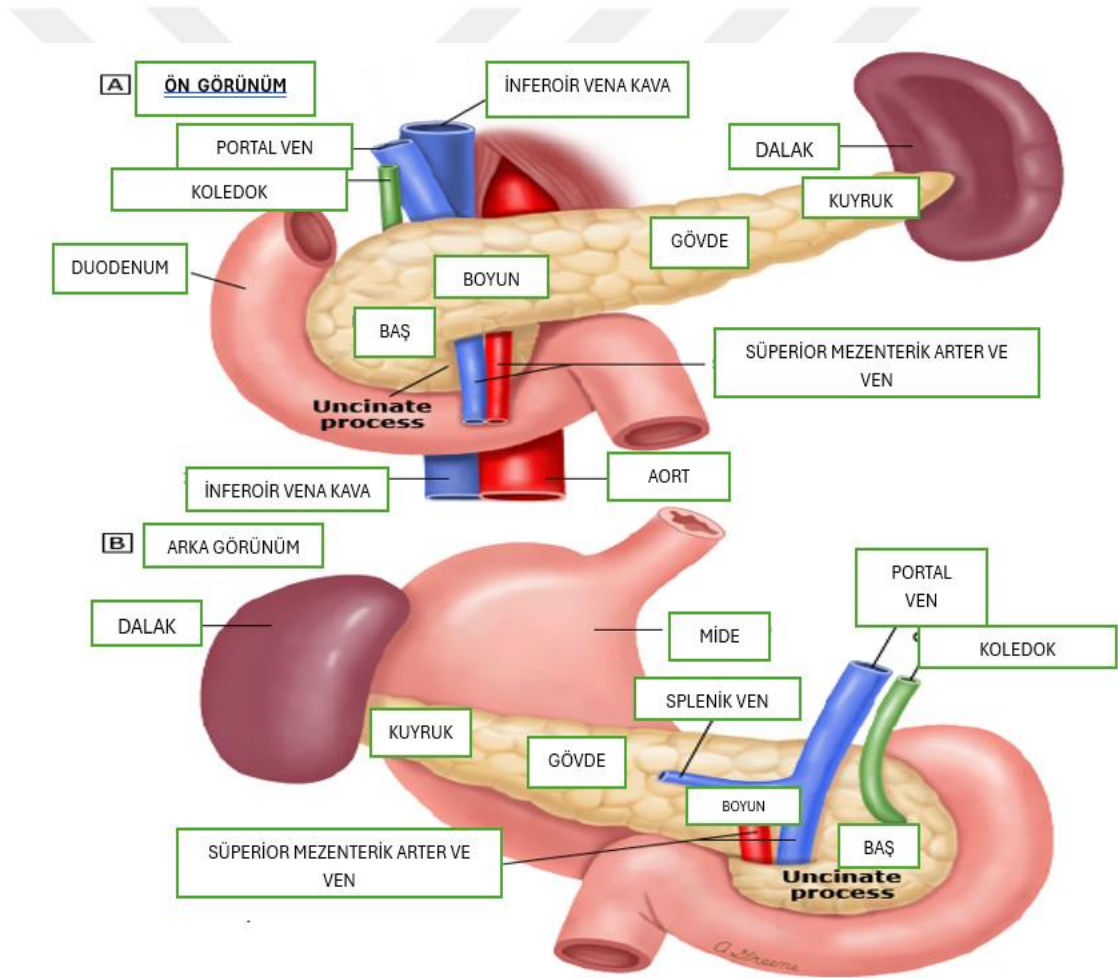
ŞEKİL.1: Pankreasın Embriyolojik Gelişimi

Duodenumun sağa dönüşü ile gelişen pankreasta tomurcukların birleşmesi ve kanal yapılarının oluşumu. Ventral tomurcuk pankreas başının inferiorunu oluştururken dorsal tomurcuk pankreasın kuyruğu, gövdesi ve kalan baş bölgesini oluşturmaktadır (Moore vd 2016).

2.3 PANKREAS ANATOMİSİ

Anatomik olarak L1-L2 seviyesinde yer alan ortalama 15-20 cm uzunluğunda, 3 cm genişliğinde, 1-1,5 kalınlıkta ve 80 gr ağırlığa sahip retroperitoneal bölgede bulunan ekzokrin ve endokrin bezdir.

Ekzokrin pankreatik salgısı, enzimler, su, elektrolitler ve bikarbonattan oluşur ve pankreasın Wirsung kanalı aracılığıyla duodenuma iletilerek sindirime yardımcı olur. Endokrin salgılar, sırasıyla Langerhans adacıklarından gelen insulin, glukagon ve somatostatin içerir. Pankreas, baş, uncinat process, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere beş bölüme ayrılır.



ŞEKİL2: Pankreasın anatomik yerleşimi ve bölümleri

Pankreas baş, unsinat çıkıntı, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere beş bölüme ayrılmıştır.

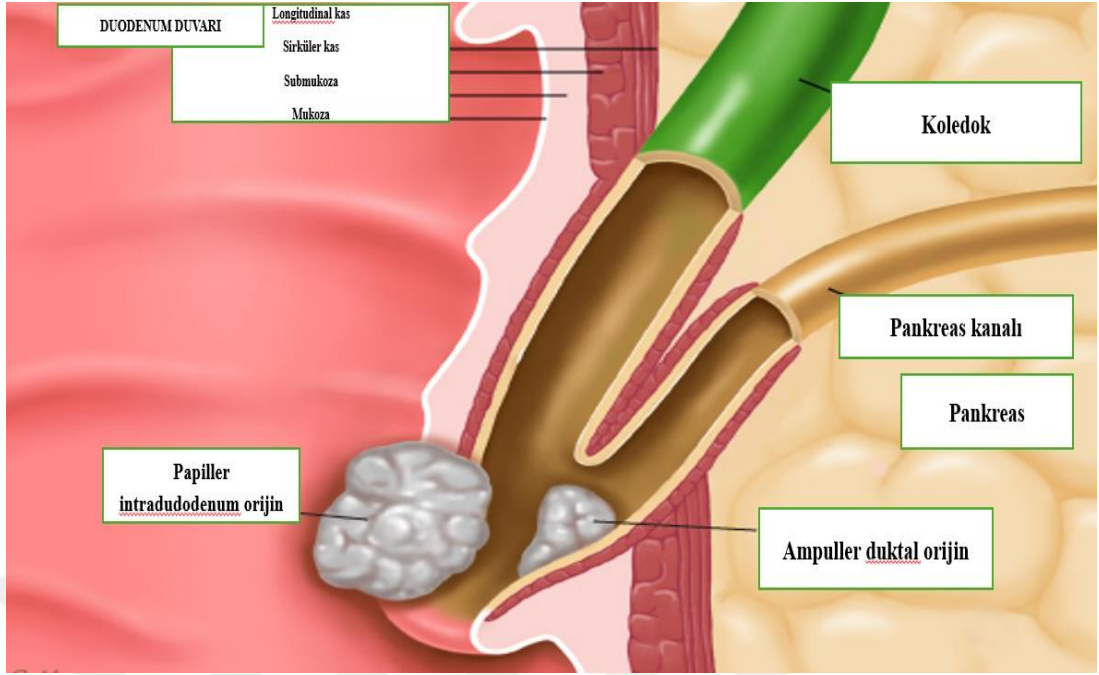
Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. AFIP Tümör Patolojisi Atlası, 4. Seri,

Pankreas baş, unsinat process, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere beş bölüme ayrılmıştır. Pankreasın başı superior mezenterik arterin sağında yer alır. Unsinat process, retropankreatik damarların arkasından ve alt vena kava ve aortanın önünden geçen başın posterolateral uzantısıdır. Boyun, bezin superior mezenterik damarların üzerindeki kısmı olarak tanımlanır. Gövde ve kuyruk mezenterik damarların solunda bulunur. Kuyruğun dalağın hilusuna yakın olması dışında gövde ile kuyruk arasında anlamlı bir anatomik bölünme yoktur. Pankreasın başı, superior mezenterik arterin sağında yer alır. Uncinate process, pankreas başının posterolateral uzantısı olup retropankreatik damarların arkasından ve inferior vena cava ile aorta önünden geçer. Boyun, bezin süperior mezenterik damarları örten kısmını tanımlar. Gövde ve kuyruk, mezenterik damarların solunda yer alır; gövde ile kuyruk arasında anlamlı bir anatomik bölünme yoktur.

2.3.1 Kanal Anatomisi

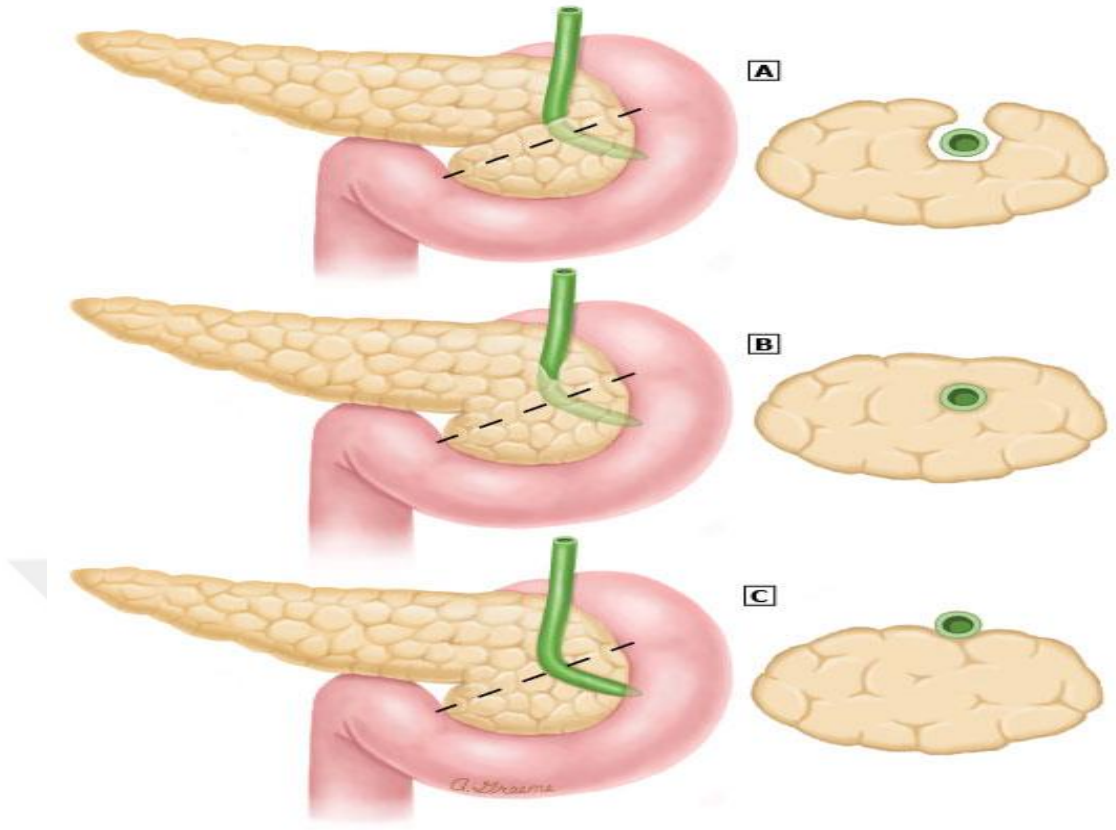
Bezin dorsal (arka) yüzünde bulunan pankreatik kanal, major papilla (Vater ampullası) aracılığıyla duodenuma dökülmek üzere ortak safra kanalına katılır.

Anatomik olarak pankreatik kanal ve ortak safra kanalı duodenuma %85 olguda ortak bir kanaldan girer. Hastaların %5'inde her iki kanal da ampulla düzeyinde ancak ayrı kanallardan duodenuma girer. %10 olguda her bir kanal ayrı ampulla olarak duodenuma açılır. Ortak safra kanalının pankreatik dokuya arka taraftan girişi de değişebilir.



ŞEKİL 3: Oddi sfinkteri ve Vater ampullasının anatomisinin diyagramı.

Oddi sfinkterinin kas lifleri, ortak safra kanalının intraduodenal segmentini ve Vater ampullasını çevreler. Koledok sfinkteri (veya Boyden sfinkteri) olarak bilinen dairesel kas lifleri kümesi, safra akışına karşı direnci yüksek tutar ve böylece açlık sırasında safra kesesinin dolmasına izin verir ve duodenal içeriğin safra ağacına retrograd geri akışını önler. Pankreas sfinkteri adı verilen ayrı bir yapı, distal pankreas kanalını çevreler. Pankreatik sfinkter kas lifleri koledok sfinkter kas lifleri ile sekiz şeklinde birbirine kenetlenmiştir.



ŞEKİL 4: Ortak safra kanalının retropankreatik segmentinin varyasyonları.
(A) Kanal kısmen pankreas dokusuyla kaplıdır.
(B) Kanal tamamen pankreas tarafından kaplıdır.
(C) Kanal pankreasın arkasında serbestçe çalışır.

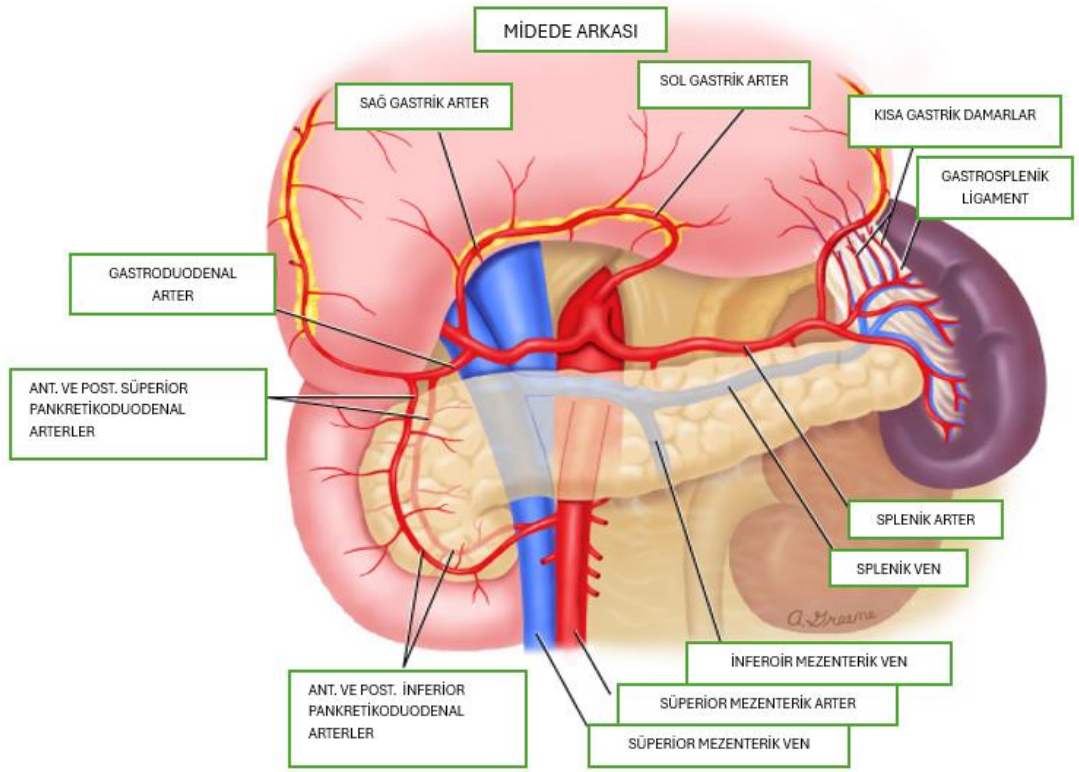
2.3.2 Nörovasküler Beslenme

Duodenum ve pankreasa giden arteriyel besleme çekal arterden gelir.

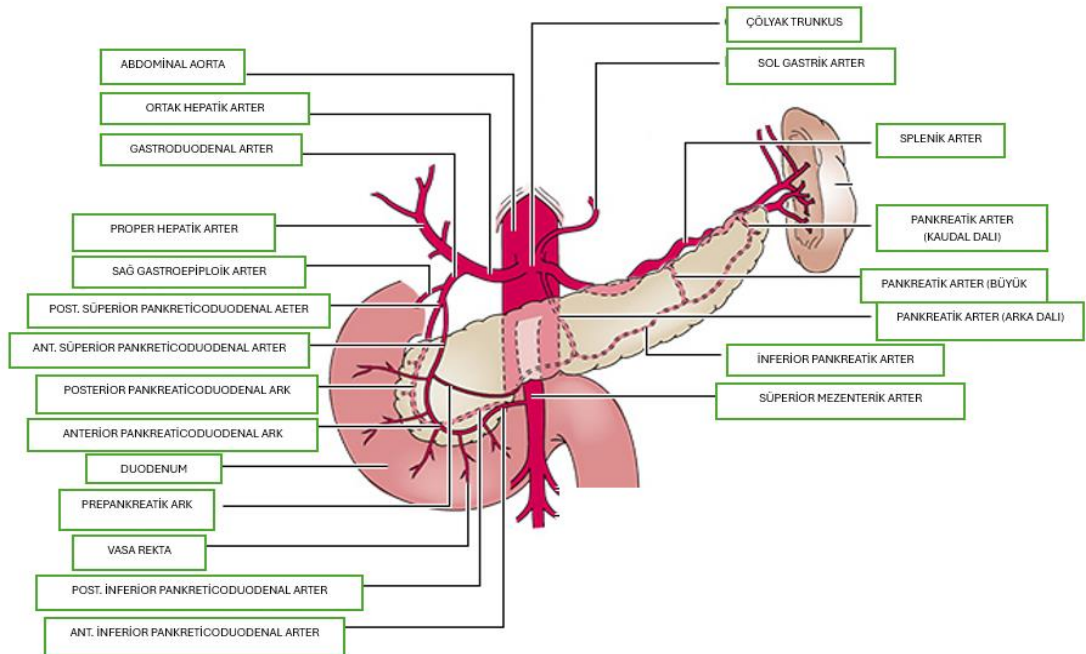
Superior pankreatikoduodenal arterleri (ön ve arka dallar) sağlar ve inferior pankreatikoduodenal arterler (ön ve arka dallar) superior mezenterik arterden gelir.

Splenik arter, genellikle pankreasın gövdesine ve kuyruğuna besleme sağlar.

Venöz drenaj arterlere eşlik ederek splenik ven ve superior mezenterik ven'e değişik lokalizasyonlar da birleşerek portal ven içine dökülür.

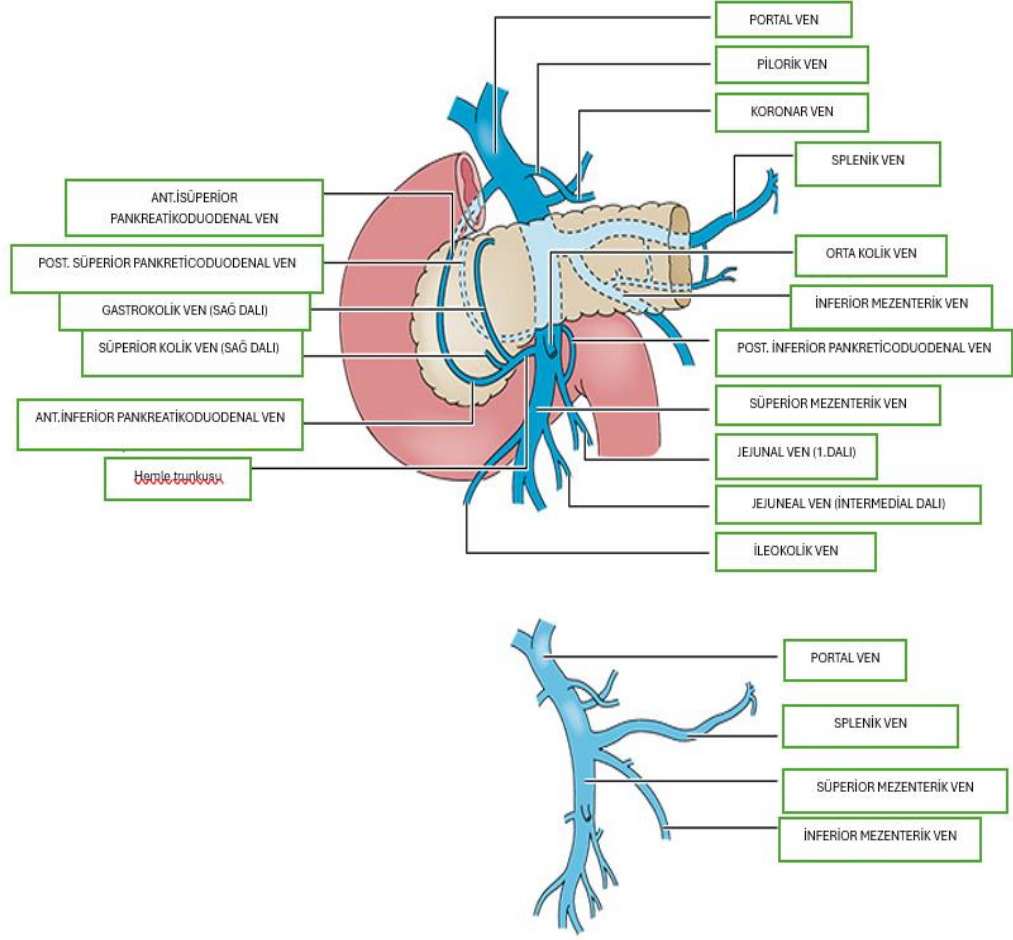


ŞEKİL 5: Midenin arkasında pankreas, dalak ilişkisi ve dolaşımı



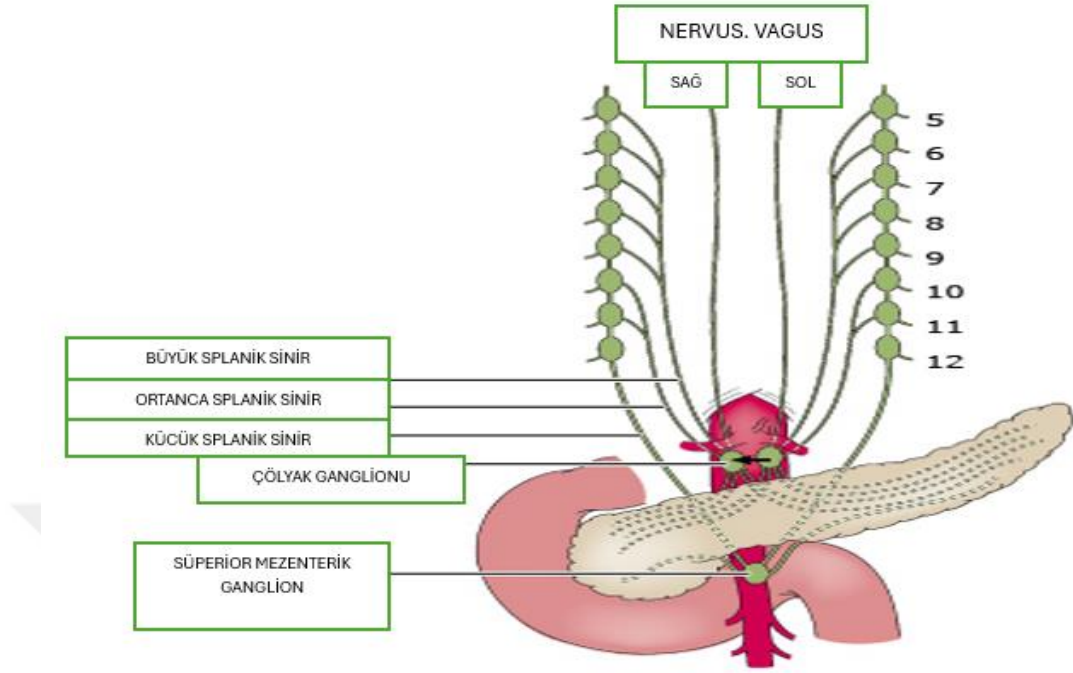
ŞEKİL 6: Pankreas Arterleri

Mulholland MW, Maier RV, et al. Greenfield Cerrahisi: Bilimsel İlkeler ve Uygulama, Dördüncü Baskı.



ŞEKİL7: Pankreas Venleri
Greenfield Cerrahisi: Bilimsel İlkeler ve Uygulama, 4. Baskı.

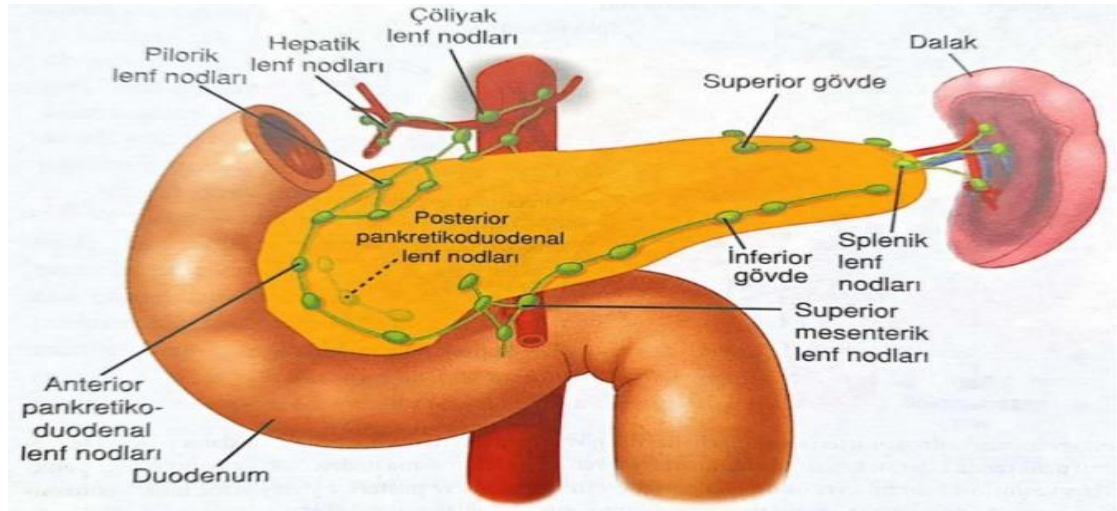
Pankreas, splanik sinirlerden gelen sempatik lifler ve vagus sinirinden gelen parasempatik lifler tarafından innerve edilir, her ikisi de intrapankreatik periasiner sinir pleksuslarını oluşturur. Parasempatik lifler ekzokrin ve endokrin fonksiyonları uyarırken, sempatik liflerin inhibe edici etkisi vardır (7).



ŞEKİL 8: Pankreasın Sinirleri
Greenfield Cerrahisi: Bilimsel İlkeler ve Uygulama, 4.

2.3.3 Lenfatik Drenaj

Pankreasın asinusların etrafında yer alan lenf kanallar vasküler kapiller ağ ile birlikte seyrederek çoğunlukla pankreasta bulunan superior, inferior ve splenik lenf nodlarına drene olurken kalan kısmı ise inferior, superior pankreatikoduodeal lenf nodlarına ve mezenterik superior lenf nodlarına drene olur (8).



ŞEKİL 9: Pankreasın lenfatik drenajı (Schwartz Cerrahinin İlkeleri 10. Baskı).

2.4 PANKREAS KANSERLERİ

2.4.1 Epidemiyoloji

Pankreas kanseri, gastrointestinal sistem kanserleri içinde 12. sıklıkla görülen kanser türüdür.

Pankreas tümörleri %85-90 oranında duktal adenokarsinomlardan meydana gelmektedir (9).

Dünya genelindeki kanser istatistiklerine göre, pankreas kanseri genellikle diğer kanser türlerine göre daha düşük sıklıkta görülür, ancak ölüm oranları açısından 4. sırada yer almaktadır. Pankreas adenokanseri insidansı 97/100000, prevalansı 8/100000'dir (10,11).

Türkiye'de 2009 da yapılan bir çalışmada insidans 1.6- 2 /100000 olarak bulunmuştur.

Dünya genelinde, pankreas kanseri, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) GLOBOCAN veritabanı ve 2017 Küresel Hastalık Yüğü Çalışması verilerine göre hem erkeklerde hem de kadınlarda kansere bağılı ölümlerin yedinci önde gelen nedenidir (12).

2.4.2 Pankreas Kanserlerinde Etiyoloji

Pankreas kanseri genellikle endüstrileşmiş dünya bölgelerinde yaşayan bireyleri etkiler; en yüksek yaygınlık oranları, yüksek gelirli kuzey Amerika, Asya Pasifik ve batı ile orta Avrupa'da rapor edilirken, Güney Asya ile doğu ve orta Afrika'da yaşayan bireylerde düşük oranda bildirilmektedir (13).

Hastalık 45 yaşından önce nadir görülür, ancak bu yaşın üzerindeki bireylerde insidans belirgin olarak artar. Küresel Hastalık Yüğü Çalışması verilerine göre, yeni vaka sayısı erkeklerde 65-69 yaş arasında, kadınlarda ise 75-79 yaş arasında zirve yapmaktadır (13). Amerika Birleşik Devletleri'nde hastalık insidans oranları, cinsiyet ve ırk açısından değişkenlik göstermektedir. Erkekler ve kadınlar arasındaki oran 1.3/1'dir. İnsidans siyah erkeklerde beyaz ırka göre daha yüksektir; siyah ırkta 16.7/ 100.000, beyaz ırkta 14.8/100.000 bulunmaktadır. Siyah kadınlarda 14.6/100.000 beyaz kadınlarda 11.5/100.000 vakadır (14).

Ulusal Kanser Enstitüsü Gözetleme kurulunun epidemiyoloji ve sonuçlar veri tabanından alınan verilerin analizi, IA evresi pankreas kanserinin insidansının

2004 -2016 yılları arasında önemli ölçüde arttığını (yıllık %14.5), ve tanı alınan yaş ortalamasının genel olarak 3,5 yıl düştüğü saptanmıştır (15).

2.4.2.1 Risk faktörleri:

Pankreas kanseri riski ile ilişkilendirilen çeşitli çevresel risk faktörleri bulunmaktadır.

Sigara içmek, pankreas kanseri riskini artırır (16,17).

Pankreas kanserine bağlı ölümlerin tütün içme ile ilişkili tahmini nüfusa bağlı oranı %11 ile %32 arasındadır (18).

Yüksek vücut kütlesi, fiziksel aktivitenin azlığı ve pankreas kanseri riski arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir (19,20).

Diğer bazı çalışmalar, aşırı kilolu ve obez bireylerin normal kilolu hastalara göre daha genç yaşta pankreas kanseri geliştirdiğini ve teşhis edildikten sonra daha düşük oranlarda ve kısa süreli sağkalım sürelerine sahip olduğunu öne sürmüştür (21,22).

Kahve ve alkol tüketiminin pankreas kanseri riski üzerindeki etkisi ile ilgili veriler çelişkilidir. Alkol tüketiminin bir etkisi varsa, bu etkinin küçük olduğunu ve sadece ağır içicilere özgü olduğu öne sürülmüştür (23,24).

Aspirin ve diğer nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçların (NSAID'ler) pankreatik tümörögenesis üzerinde inhibe edici etkisini öne sürülmektedir. Ancak, insanlarda mevcut epidemiyolojik veriler çelişkilidir (25,26).

Helicobacter pylori enfeksiyonu ile pankreas kanseri arasında zayıf ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bildirilmiştir (27).

Hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu ile pankreas kanseri arasında bir ilişki olduğunu gösterilmiştir (28-29).

Diabetes mellitus ile pankreas kanseri arasında bir ilişkiyi tanımlanmıştır (30-38).

Pankreas kanserine sahip bireylerin yaklaşık %5 ile 10'u aile öyküsüne sahiptir (39,40).

Pankreas kanserinin kalıtsal risklerini değerlendirirken, hastaları iki ana gruba ayırabiliriz: Birinci grup, belirli sendromlar nedeniyle pankreas kanseri riski altında

olan hastalar; ikinci grup ise, henüz moleküler temeli tespit edilmemiş olan ailesel pankreas kanserleri nedeniyle risk altında olan hastalardır. (Tablo 1).

Non-O kan grubunun (A, B veya AB), O kan grubuna kıyasla pankreas kanseri geliştirme riskinin belirgin şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (41-43).

Kistik fibrozisli hastaların (otozomal resesif olan grubunda) pankreas kanseri riski artmıştır (44).

Pankreasın kronik iltihabı, pankreas kanseri için bir risk faktörüdür (45,46).

Pankreasın en sık görülen neoplastik kisti olan intraduktal papillar müsinöz neoplazisi (IPMN) olan hastalar, malign dejenerasyon riski altındadır ve genellikle yakın izlem ile yönetilirler. IPMN takip edilen hastaların %2-9'unda malignite tanımlanmıştır (47,48).

TABLO1: Aile öyküsü ve genetik yatkınlık sendromları
HBOC: kalıtsal meme ve yumurtalık kanseri sendromu; *BRCA* : meme kanserine yatkınlık geni; ailesel PC: tanımlanabilir bir yüksek riskli kalıtsal mutasyonun yokluğunda ailesel pankreas kanseri (pankreas duktal adenokarsinomu); FDR: birinci derece akraba; *MLH1* : mutL homologu 1; *MSH2* : mutS homologu 2; *MSH6* : mutS homologu 6; FAMMM: ailesel atipik çoklu mol melanom sendromu; *CDKN2A* : sikline bağımlı kinaz inhibitörü 2A; *STK11* : serin/treonin kinaz 11; *PALB2* : *BRCA2*'nin ortağı ve yerelleştiricisi ; *ATM* : ataksi telenjiyektazi mutasyona uğramış.

Grup (mutasyona uğramış gen)	Diğer özellikler	Pankreas kanseri için göreceli risk	70 yaşına kadar yaşam boyu pankreas kanseri riski (insidans)
Geçmiş yok		1	%0,5
HBOC (<i>BRCA1</i>)	Meme, yumurtalık ve prostat kanserine yatkınlık	2 ile 3	%1,2
HBOC (<i>BRCA2</i>)	Meme, yumurtalık ve prostat kanserine yatkınlık; Bazılarında Yahudi soyları (gen testi için bakınız)	3,5 ile 10	%2 ile 5
Ailesel PC + 1 FDR etkilendi	Etkilenen 1 FDR'li bir bireyde (kardeş, ebeveyn veya çocuk) pankreas duktal adenokarsinomu	4.6	
Ailesel PC + 2 FDR etkilendi (bilinmiyor)	Etkilenen 2 FDR'li bir bireyde pankreas duktal adenokarsinomu	6.4	
Lynch II sendromu (uyumsuzluk onarım genleri <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i>)	Kolorektal ve endometriyal kansere yatkınlık	8'den 10'a	%3,7
FAMMM (<i>CDKN2A</i>)	Melanom, çoklu nevüsler ve atipik benlere (otozomal dominant) yatkınlık	13 ile 36	%10 ile 19
Ailesel PC + etkilenen 3 FDR (bilinmiyor)	Etkilenen 3 FDR'li bir bireyde pankreas duktal adenokarsinomu	32	
Kalıtsal pankreatit (<i>PRSS1</i> , <i>SPINK1</i>)	Genç başlangıçlı pankreatit (otozomal dominant)	50'den 82'ye	%25 ile 44
Peutz-Jeghers sendromu (<i>STK11</i>)		75 ile 125	%11 ile 66
HBOC (<i>PALB2</i>)		15	Bilinmeyen
Ataksi telenjiyektazi (<i>ATM</i>)		8'den 9'a	Bilinmeyen
Li-Fraumeni (<i>TP53</i>)		7	Bilinmeyen

2.4.3 Patoloji

Yaygın olarak kullanılan "pankreas karsinomu" veya "pankreatik kanser" terimleri genellikle duktal adenokarsinomu ifade eder. Pankreatik adenokarsinom, tüm pankreatik neoplazmların %85 ila 90'ını oluşturan agresif bir malignitedir.

Daha kapsayıcı bir terim olan "ekzokrin pankreatik neoplaziler", pankreatik duktal ve asiner hücrelere ve kök hücrelerine bağlı olan tüm tümörleri içerir (pancreatoblastoma dahil). Pankreasın malign neoplazmlarının %95'ten fazlası ekzokrin pankreastan kaynaklanır. Endokrin pankreas (yani adacık hücre tümörleri) kaynaklanan neoplazmlar, pankreas neoplazmlarının %5'ini oluşturur (49).

Pankreas'ta ortaya çıkan kistik neoplazmların bazıları (örneğin, intraduktal papillar müköz neoplazmlar [IPMN]) önemli derecede malign potansiyele sahipken diğerler neoplazmalar (örneğin, seröz kistadenomlar) çoğunlukla benign kalır. Bu iki tür neoplazm, diğer kistik neoplazmlar ve diğer non-neoplastik kistik pankreatik kitleler (pseudokistler ve gelişimsel kistler) arasındaki klinik bulgulara göre ayırım yapmak zor olabilir. Kistik bir pankreatik lezyonda maligniteyi dışlamak genellikle cerrahi rezeksiyon ve histopatolojik değerlendirme gerektirir (50).

Ekzokrin pankreatik tümörlerin sınıflandırılmasında en sık Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmaları kullanılır. Bu sınıflandırmalar, 1990'lardan itibaren geliştirilmeye başlanmış olup, morfolojik ve histolojik özelliklere dayanmaktadır.

Benign lezyonlar: En yaygın benign pankreatik neoplazma seröz kistadenomdur. Bu tümörler, cerrahi çıkarılma ile güvenilir bir şekilde tedavi edilirler.

Premalign lezyonlar: Maligniteye ilerleme potansiyeline sahip olan tümörlerdir.

Pankreasta premalign lezyonlarının histopatolojisinde görülen displazinin derecesini "düşük derece" veya "yüksek derece" olarak belirlemektir (hafif / orta / ağır).

Malign lezyonlar: Ekzokrin pankreasta birkaç tür malign tümör ortaya çıkar; aşağıdaki ana histolojik tipler listesinde, yüzdelikler o türün yaklaşık prevalansını gösterir:

- ✓ Duktal adenokarsinom ve alt tipleri %85 ila 90
- ✓ İnvaziv karsinom ile birlikte IPMN %2 ila 3
- ✓ İnvaziv karsinom ile birlikte MCN %1
- ✓ Solid psödopapiller neoplazm <%1
- ✓ Asiner hücre karsinomu <%1
- ✓ Pankreatoblastom <%1
- ✓ Seröz kistadenokarsinom <%1

2.4.3.1 Pankreas intraepitelyal neoplazi:

Pankreatik intraepitelyal neoplazi (PanIN), metaplazi ve kanal epitelinin proliferasyonu ile oluşan küçük (genellikle <5 mm), intraduktal, invazif olmayan lezyonları ifade eder (51,52).

PanIN, ana pankreatik kanalda ve büyük dallarında ortaya çıkabilir, ancak çoğunluğunun daha küçük intralobüler kanallardan kaynaklandığı görülmektedir.

PanIN, hafif, orta ve şiddetli olarak derecelendirilen farklı derecelerde displazi gösterir (sırasıyla PanIN-1, PanIN-2 ve PanIN-3 olarak adlandırılır). Bu sistemde, PanIN-1, PanIN-2 düşük dereceli ve PanIN-3 yüksek dereceli olarak gruplandırılmaktadır (53,54).

Bazı PanIN'lerin düşük dereceden yüksek derece displaziye ve ardından duktal adenokarsinoma ilerlediği kabul edilir (55).

PanIN'in diğer pankreatik neoplazm türleri için öncü lezyon olduğu belirsizliğini korumaktadır.

PanIN'lerin insidansı ve sayısı yaşla birlikte artar ve düşük dereceli PanIN 50 yaşından büyük hastalarda çok yaygındır (> %50). Ailesel pankreatik kanser öyküsü olan hastalarda, PanIN gibi invazif olmayan öncü lezyonlar daha yaygın ve daha yüksek derecelidir (56).

İnsidental olarak saptanan PanIN hakkında pek bir şey bilinmemektedir, ancak olgu raporları, metakron pankreatik duktal adenokarsinom ile olası bir ilişkiyi göstermektedir (57-59).

2.4.3.2 Diğer neoplazmlar:

Kistik neoplazmlar, ekzokrin pankreatik neoplazmların yaklaşık %5'ini oluşturur. Bunların birçoğu birbirinden ve aynı zamanda psödokistler ve gelişimsel kistler gibi diğer nonneoplastik kistik pankreatik kitlelerden ayırt edilmelidir.

2.4.3.2.1 İntraduktal papillar müköz neoplazmlar (IPMN):

İntraduktal papillar müköz neoplazmlar (IPMN), pankreatik kanallardan türeyen kistik neoplazmlardır. Genellikle yaşlı yetişkinlerde (> 65) meydana gelirler. IPMN pankreasın her yerinde bulunabilir ancak bezin baş kısmında daha sık görülür.

IPMN'ler ana kanal ve yan kanallarda ortaya çıkabilir. IPMN, pankreatik kanalların anatomisinin katılımına dayanarak ana kanal tipi (MDT-IPMN), yan kanal tipi (BDT-IPMN) veya kombine tip olarak adlandırılır.

MDT-IPMN, ana pankreatik kanalı diffüz veya segmental olarak etkiler. Çoğunlukla pankreasın başında ortaya çıkar ve progresif bir şekilde distale ilerler, yan dalların katılımı olmadan veya yan dalların katılımı ile birlikte de ilerleyebilir.

MDT-IPMN genellikle BDT-IPMN'den daha yüksek derecede displazi ve malignite riski taşımaktadır.

Bunun aksine, BDT-IPMN daha genç hastalarda ortaya çıkar ve genellikle özellikle uncinata processde ortaya çıkar, ancak pankreasın gövdesini ve kuyruğunu da etkileyebilir. BDT-IPMN lezyonları, MDT-IPMN lezyonlarına kıyasla malign dönüşüm riskinin daha düşüktür ve birçoğunun rezekesiyon yerine izlenmektedir (60).

Her iki yerleşimde kistik lezyonlar genellikle değişken kalınlıkta bir fibroz duvarın üzerinde sütun şeklinde musin salgılayan epitel ile kaplı olup yoğun içerikli mukus salgılamaktadır. Segmental tutulum gösterdikleri gibi ana kanalın tamamını etkileyebilirler.

Tutuluma bağlı olarak pankreatik kanalın difüz veya segmental genişlemesi ve ampulla veya minör papillaların genişlemesine neden olabilir. Bazende mukus tıkaçı nedeniyle tekrarlayan akut pankreatit ataklarına neden olabilir.

2.4.3.2.2 İntraduktal tübülo papiller neoplazm:

İntraduktal tübülo papiller neoplazm, orijinalde bir IPMN alt tipi olarak kabul edilen ancak morfolojik ve genetik farklılıklar temelinde giderek farklı olarak tanımlanan nadir (<1%) bir intraduktal epitelial neoplazmadır (61,62). ITPN, yüksek dereceli displaziye sahip bir intraduktal tübüler lezyon oluşturan bir neoplazm olarak

tanımlanır. Ortalama 60 yaşında tanı almaktadır. ITPN'yi sadece görüntüleme ile IPMN'den ayırmak zordur, ancak solid büyüme paterni, IPMN yerine ITPN'yi destekler. Yaklaşık yarısı pankreas başındaki kanaldan köken alır. Mukus üretimi yok veya minimal düzeydedir. ITPN'ler immünohistolojik boyalar ile IPMN'den ayırt edilebilir. Yaklaşık olarak ITPN'lerin yarısı invaziv bir karsinomla ilişkilidir.

ITPN'ye bağlı invaziv karsinomlu hastaların beş yıllık sağkalım oranı, konvansiyonel pankreatik kanal adenokarsinomundan daha iyidir. Benzer neoplazmalar safra kanallarında da görülür (63).

2.4.3.2.3 Musinoz kistik neoplazmlar:

MCN genellikle kalın fibröz bir duvarla sınırlı kistik kitlelerdir. Sadece yaklaşık %10'u pankreasın başında ortaya çıkar. MCN genellikle IPMN'den daha az yaygındır. MCN, tipik olarak pankreatik kanal sistemiyle genelde birliktelik göstermez. MCN tipik olarak duktal adenokarsinom veya IPMN'den (ortalama yaş 60'lar) daha genç kadınlarda (ortalama yaş 40'lı) ortaya çıkar. MCN nadiren erkeklerde görülür (64).

2.4.3.2.4 Seröz kistadenom:

Seröz kistadenomlar, her yaşta yetişkinlerde görülebilen ancak genellikle yaşlı kadınlarda (%50- 70'i) daha yaygın olan benign neoplazmalardır. Büyük lezyonlar (>4 cm), semptomlara neden olma olasılığı daha yüksektir (65).

Seröz kistadenomların çoğu, birden çok küçük kistten oluşur ve klasik olarak "bal peteği görünümü" ne sahiptir. Az bir kısmı daha az büyük kist içerir ve makrokistik veya oligokistik olarak adlandırılır (66,67). Bu lezyonlar, invazyon veya metastaz belirtileri olmadıkça, benign olarak kabul edilir (68). Maligniteye ilerleme (yani, seröz kistadenokarsinom) seröz neoplazmalarda belirgin şekilde nadirdir. Ancak, sitolojik değişiklikler temelinde malign potansiyel kesin olarak tahmin edilemez (69).

2.4.3.2.5 Solid psödopapiller neoplazmalar:

Solid psödopapiller neoplazmalar (SPN), özellikle diğer pankreatik neoplazmalardan (pankreatoblastoma hariç) daha genç yaşlarda (ortalama 20 yaş) ve çoğunlukla kadınlarda (%90) görülmektedir (70,71).

Ancak, SPN aynı zamanda daha yaşlı hastalarda da bulunabilir. En yaygın görülen semptom karın ağrısıdır ancak birçok vaka semptomsuz bir aşamada tesadüfen teşhis edilir. Solid psödopapiller neoplazmlar kistik, kistik ve solid komponent içeren veya

tamamen solid bir görünüme sahip olabilirler. Genellikle prognoz iyidir. SPN pankreasın her iki bölgesinde eşit olarak dağılmıştır. Geçmişte, SPN'nin belirsiz malign potansiyele sahip olarak sınıflandırılmıştır, ancak günümüzde bunlar düşük dereceli malignite olarak kabul edilmektedir (72).

2.4.3.2.6 Asiner hücreli karsinom:

Asiner hücreli karsinom, genellikle solid ancak bazen kistik olan nadir görülen kötü huylu tümörlerdir. Her yaşta pankreasın herhangi bir bölgesinde gelişebilirler, ancak genellikle yetişkinlerde ve erkeklerde daha sık görülürler. Bazı asiner hücre karsinomları, uzak etkiler olarak subkutan yağ nekrozu (pankreatik pannikülit) ve poliartralji gibi belirtilere neden olan lipaz aşırı salgılanması ile ilişkili bir klinik sendroma yol açabilirler (73). Bu sendrom genellikle kötü bir prognoz ile ilişkilendirilir. Asiner hücre neoplazmalarının çoğu kötü huyludur, ancak nadir durumlarda benign olabilir.

2.4.3.2.7 Pankreatoblastoma

Pankreatoblastomalar, kök hücre kökenli olan kötü huylu neoplazmlardır. Çeşitli yönlerde farklılaşma potansiyeline sahip primitif hücrelerden kaynaklanırlar. Bu tümörler genellikle bebeklerde ve çocuklarda görülür; ancak, daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde de görülebilirler (74). Baş, gövde veya pankreasın kuyruğunda genellikle solid kitleler şeklinde gelişebilirler. Klinik olarak büyük bir retroperitoneal kitle şeklinde ortaya çıkar.

Pankreatoblastomaların yaklaşık %30'u alfa-fetoprotein (AFP) salgılar (75,76). Tüm pankreatoblastomaların kötü huylu olduğu düşünülse de, duktal adenokarsinoma göre daha az agresiftir ve cerrahi rezeksiyondan sonra daha yüksek bir iyileşme oranına sahiptir. Prognoz çocuklarda yetişkinlere kıyasla daha iyidir (77,78).

2.4.4 Pankreas Kanserlerinde Evreleme Sistemi

Tüm pankreatik kanserler (ekzokrin ve nöroendokrin) için tercih edilen evreleme sistemi, Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC)/Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) tarafından geliştirilen tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) sistemidir; mevcut versiyonu (sekizinci sürüm) aşağıdaki tabloda (tablo 2) özetlenmiştir. Yedinci sürüme kıyasla, birincil tümörün boyutuna göre genel sağkalım farklılıklarını gösteren verilere dayanarak T evrelerinin tanımları ve sayısal olarak

sınıflandırılmış N1'e karşı N2 hastalığı tanımlarında önemli değişiklikler bulunmaktadır.

TABLO 2: Prognostik evre grupları AJCC UICC 8. baskı	
Birincil tümör (T)	
T kategorisi	T kriterleri
Teksas	Birincil tümör değerlendirilemiyor
T0	Birincil tümöre dair kanıt yok
Bu	Karsinoma <i>in situ</i> Bunlara yüksek dereceli pankreas intraepitelyal neoplazisi (PanIn-3), yüksek dereceli displazili intraduktal papiller musinöz neoplazm, yüksek dereceli displazili intraduktal tubulopapiller neoplazm ve yüksek dereceli displazili musinöz kistik neoplazm dahildir.
T1	En büyük boyutu ≤2 cm olan tümör
T1a	Tümör en büyük boyutu ≤0,5 cm
T1b	Tümör en büyük boyutu >0,5 ve <1 cm
T1c	Tümörün en büyük boyutu 1 ila 2 cm
T2	Tümör en büyük boyutu >2 ve ≤4 cm
T3	Tümör en büyük boyutu >4 cm
T4	Tümör, boyutundan bağımsız olarak çölyak eksenî, üst mezenterik arter ve/veya ortak hepatik arteri içerir
Bölgesel lenf düğümleri (N)	
N kategorisi	N kriteri
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
Hayır	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bir ila üç bölgesel lenf düğümünde metastaz
N2	Dört veya daha fazla bölgesel lenf düğümünde metastaz

Uzak metastaz (M)			
M kategorisi	M kriterleri		
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz		
Prognostik evre grupları			
T olduğunda...	Ve N...	Ve M...	Daha sonra sahne grubu...
Bu	Hayır	E0	0
T1	Hayır	E0	Ben
T1	N1	E0	IIB
T1	N2	E0	III
T2	Hayır	E0	IB
T2	N1	E0	IIB
T2	N2	E0	III
T3	Hayır	E0	IIA
T3	N1	E0	IIB
T3	N2	E0	III
T4	Herhangi bir N	E0	III
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	IV

2.4.5 Tanı

2.4.5.1 Labolatuvar:

Pankreasın tümörlerinde spesifik bir laboratuvar parametresi yoktur. Ancak tümör yerleşim yerine göre laboratuvar testlerinde değişimler olabilir. Pankreas başı tümörlerinde safra yollarında tıkanıklık geliştiğinde laboratuvar tetkiklerinde direkt hiperbilirubinemi, ALP ve GGT karaciğer fonksiyonu gösteren AST ve ALT de yükselme gelebilir.

Pankreatik kanser için birkaç serum belirteci değerlendirilmiş olup, bunların en faydalısı CA 19-9'dur. Pankreatik kanser için CA 19-9'un bildirilen duyarlılık ve özgüllük oranları sırasıyla %70 ile %92 ve %68 ile %92 arasında değişmektedir (79,80). Ancak, duyarlılık tümör boyutuyla yakından ilişkilidir. CA 19-9 seviyeleri küçük kanserler için sınırlı duyarlılığa sahiptir (81-84). CA 19-9 seviyelerinin özellikle ikterik hastalarda özgüllüğü de düşüktür. Safra yolu tıkanıklığına bağlı hiperbilirubinemi, CA 19-9 seviyelerini yükseltir ve bu nedenle CA 19-9, genellikle ikterik hastalarda yararlı bir tümör belirteci değildir (85,86) (tablo3). CA 19-9, pankreatik kanser dışındaki kanserli hastalarda ve çeşitli benign pankreatik ve biliyer bozukluklarda sıkça yükselir.

Karbohidrat Antijen 19-9'un yüksekliği (hem preoperatif hem de postoperatif dönemlerde, uzun vadeli prognozla ilişkilidir (87,88). Potansiyel olarak rezekte edilebilir pankreatik kanserli hastalar arasında, preoperatif CA 19-9 seviyesinin yüksekliği, radyolojik olarak metastatik odak varlığını, tam (R0) rezeksiyon olasılığını ve uzun vadeli sonuçları tahmin etmede yardımcı olabilir (89-92). CA 19-9'un yüksek seviyeleri, cerrahların hastaları daha iyi bir şekilde evreleme laparoskopisi için seçmesine yardımcı olabilir, ancak CA 19-9 yalnızca rezektabilite göstergesi olarak kullanılmamalıdır (93). CA 19-9 seviyelerinin (bir ila üç ayda bir) seri izlenmesi, potansiyel olarak küratif cerrahi geçiren ve ileri evre hastalık için kemoterapi alan hastaları izlemek için yararlıdır.

TABLO 3: Tümör belirteci CA 19-9'un serum düzeylerinin artmasıyla ilişkili durumlar CA 19-9: karbonhidrat antijeni 19-9.
Malign hastalık
Pankreas ekzokrin ve nöroendokrin kanserleri
Safra yolu kanserleri (safra kesesi kanseri, kolanjiokarsinom, ampuller kanserler)
Hepatoselüler kanser
Mide, over, kolorektal kanserlerinde (daha az sıklıkla)
Akciğer, meme, serviks kanserlerinde (nadir)
Bening hastalık
Akut kolanjit
Siroz ve diğer kolestatik hastalıklarda (safra taşları dahil)

2.4.5.2 Pankreas kanserlerinde görüntüleme yöntemleri

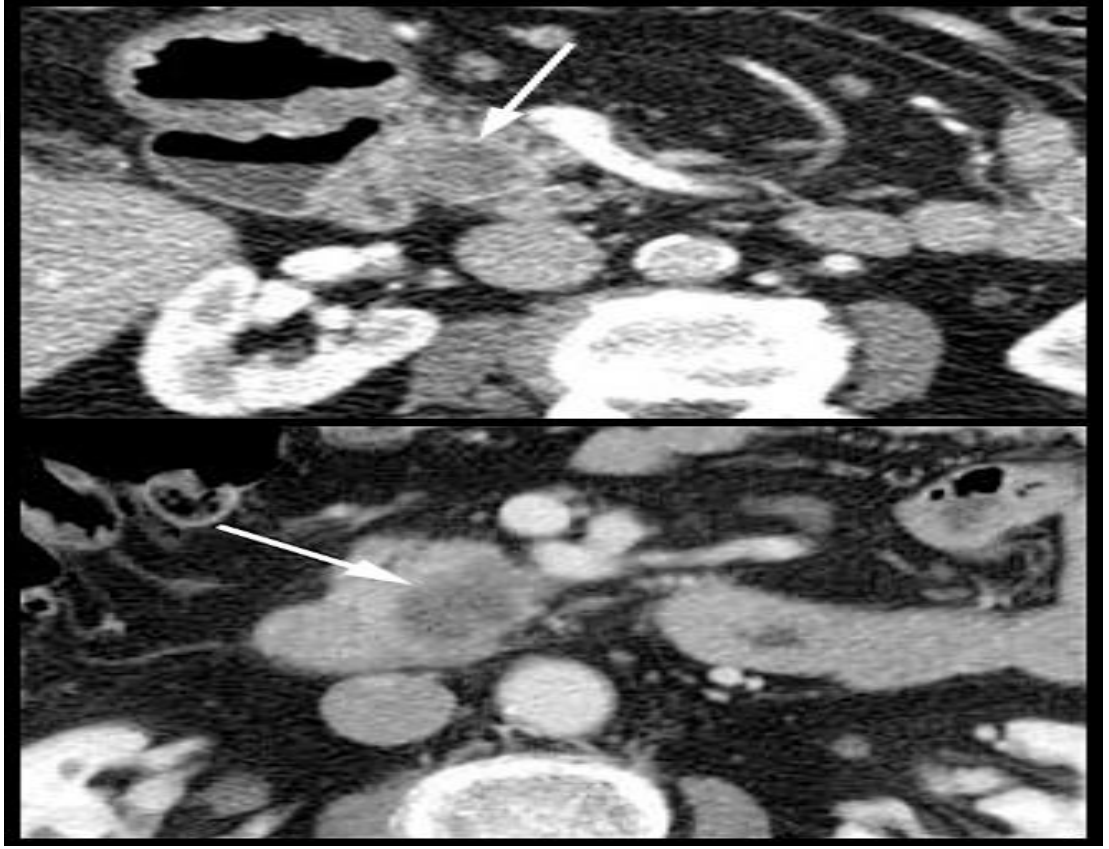
Ultrasonografi, safra yolu genişlemesini tespit etme ve tıkanıklık seviyesini belirleme konusunda yüksek duyarlılığa sahiptir. Pankreatik karsinomlar, genellikle hipoekoik hipovasküler solid bir kitle olarak görünür.

Pankreasın baş ve boyun bölgelerinde ortaya çıkan kanserlerin tanısında ultrasonografinin duyarlılığı, 3 cm'den büyük tümörler için %95 iken, daha küçük tümörler için daha azdır (94-96). Duyarlılık ayrıca ultrasonografinin uzmanlığına ve safra yolu tıkanıklığının varlığına veya yokluğuna bağlıdır. Pankreatik kuyruk kitlelerinin değerlendirilmesinde ultrasonun yararı sınırlıdır.

Pankreas kanserlerinin en yaygın Bigisayarlı Tomografi (BT) bulgusu pankreasta bulunan kitledir, ancak bazen tüm bezin büyümesi görülebilir. BT'nin pankreatik kanserler için duyarlılığı tekniğe bağlıdır ve trifazik BT ile yüksek duyarlılığa sahiptir (%89-97) (97). BT pankreatik kanser tanısı olmayan bir hastada genellikle başlangıç taraması değildir.

Ekzokrin pankreatik kanserin tipik BT görünümü, pankreas içinde belirsiz tanımlı bir hipodens kitledir, ancak daha küçük lezyonlar izodens olabilir ve bu nedenle tanımlamaları zor olabilir. Pankreatik kanserin sekonder belirtileri arasında pankreatik kanal kesilmesi, pankreatik kanal veya ortak safra kanalının dilatasyonu, parankimal atrofi ve kontur anormallikleri, ayrıca süperior mezenterik arter etrafında yumuşak doku yoğunluğunun bulunması yer alır (98).

Pankreatik kanal ve ortak safra kanalının genişlemesi, genellikle "çift kanal işareti" olarak adlandırılır. Pankreas başı kanser vakalarının %62 ile %77'sinde çift kanal işareti mevcut olmasına rağmen pankreas başı kanserleri için tanısal değildir (99,100). Pankreas başı kanserleri dışında ampuller karsinomlarının %50' sinde çift kanal işareti bulunur ve nadiren benign adenomlar ve otoimmün pankreatitlerle birlikte de görülebilir (101,102).



ŞEKİL 10: BT'de Pankreasın baş ve unsinat prosesinde iyi tanımlanamayan hipodens,tümör

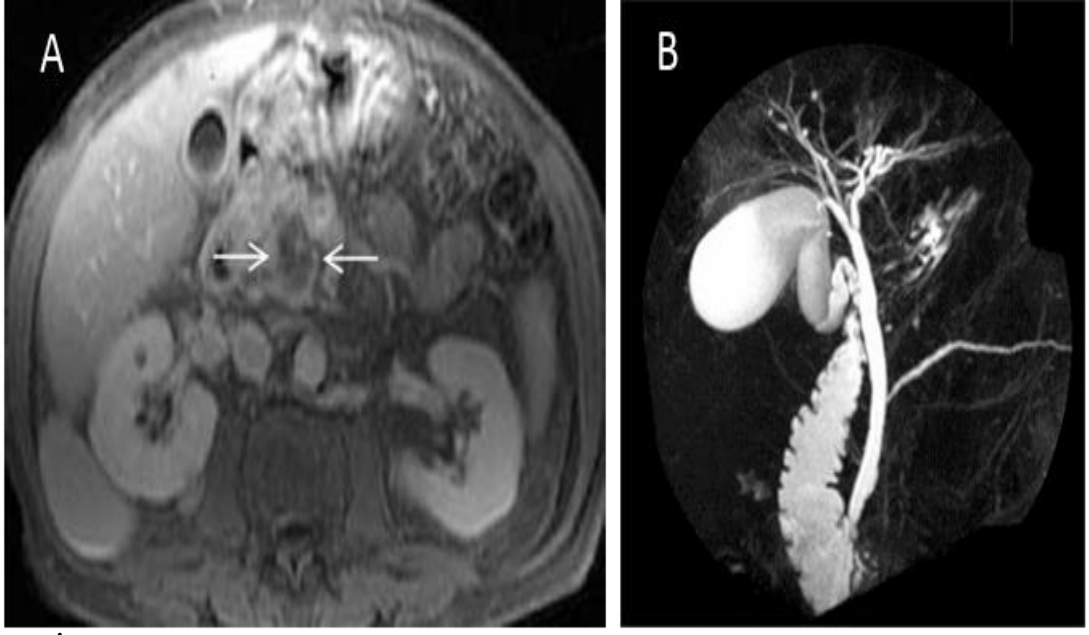
Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP), safra yolları ve pankreatik kanalların görüntülenmesi için son derece duyarlı bir yöntemdir. Yapılan bir metaanaliz de ERCP ile pankreas kanserinin tanısında %92 duyarlılık ve %96 özgüllük bulmuştur (103). Ayrıca, ERCP, histolojik tanı için doku örnekleri (forceps biyopsi, fırça sitolojisi) alınabilir. Ancak, maligniteyi tespit etme duyarlılığı (yaklaşık %50 ile %60) EUS kılavuzluğundaki FNA'nın (duyarlılık %92) duyarlılığından daha düşüktür (104-106).

Pankreas başındaki adenokarsinomlu bir hastada ERCP de kolanjiografide ana safra kanalı distaindeki tümöre bağlı darlık ve darlığın proksimalinde safra yolu dilatasyonu görülmektedir (ok). Ayrıca pankreas kanalının tümör tarafından tıkanması nedeniyle dilate olduğu (ok) görülüyor. Hem ana safra kanalının hem de pankreas kanalının genişlemesi, "çift kanal" işareti olarak bilinir ve bu, yüksek oranda maligniteyi düşündüren bir bulgudur.

Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP), pankreatobiliyer ağacın, karaciğer parankimi ve damar yapılarının üç boyutlu görüntüsünü oluşturmak için manyetik rezonans teknolojisini kullanır. MRCP, safra kanalı ve pankreas kanalının anatomisini tanımlamak için BT'den daha iyidir, daralma alanının hem üstündeki hem de altındaki safra kanallarını değerlendirebilme yeteneğine sahiptir ve intrahepatik kitle lezyonlarını da tanımlayabilir. Genellikle pankreas veya karaciğerin MR görüntüsüyle birlikte yapılır ve pankreas içinde hem kanalı hem de yumuşak doku kütlesini görme avantajına sahiptir. MRCP, pankreatik kanserleri saptamada ERCP kadar duyarlıdır (107,108) ve geleneksel ERCP'nin aksine, kanal sistemine kontrast maddesi verilmesini gerektirmez. Bu nedenle, endoskopik prosedürler ve kontrast maddesi uygulamasıyla ilişkili morbidite önlenmiş olur.

Çoğu merkezde MRCP henüz ERCP'nin yerini almamış olmasına rağmen, MRCP belirli koşullarda tercih edilebilir:

- ✓ Gastrik çıkış veya duodenal stenozu olan veya cerrahi revizyon geçirmiş hastalar (örneğin, Billroth II) veya safra yolu cerrahisi (hepatiko-jejunostomi) geçirmiş hastalar, ERCP ile başarılı bir şekilde değerlendirilemeyeceği için
- ✓ Kronik pankreatit durumunda oluşan safra kanalı tıkanıklığını saptamak.
- ✓ ERCP denemesi başarısız olan veya pankreas kanalı tıkanıklığı nedeniyle yeterli bilgi sağlanamayan hastalarda (109).



ŞEKİL13: Pankreas kanseri MRG görüntüsü (A) ve safra yolları değerlendirilmesi için MRCP görüntüsü (B).

2.4.5.3 Tanısal algoritma ve ameliyat öncesi biyopsi ihtiyacı:

Şüpheli pankreas malignitesi olan bir hastada tanısal biyopsi, hastalığın sistemik yayılımı olduğuna dair kanıtlar varsa, evreleme çalışmalarında rezektabl olmadığına karar verilmişse, hasta büyük bir cerrahiye uygun değilse, neoadjuvan tedavi düşünülüyorsa veya alternatif tanıların dışlanması gerekiyorsa yapılabilir. Şüpheli pankreas kanseri olan hastalara yönelik önerilen tanısal yaklaşım algoritma 1’de özetlenmiştir.

Ancak, malignite şüphesi yüksek olan ve potansiyel olarak rezektabl bir pankreas lezyonu olan uygun bir hastada ameliyat öncesi tanısal biyopsi gerekli olmayabilir. Pozitif bir biyopsi şüpheli tanıyı doğrularken, benign bir örnekleme malignitenin varlığını dışlamayacaktır.

Algoritma 1

Şüpheli Pankreas Tümörüne Yaklaşım (Ağrı, Kilo Kaybı, Sarılık)

BT veya Ultrason

Kitleli Lezyon varsa

Kitleli Lezyon yoksa

Uzak metastaz var

Uzak metastaz yok

ERCP/MRCP

Tümör kanıtı yok

İnce İğne Aspirasyon (FNA)

Kitle veya darlık varsa

Klinik takip

Cerrahi olmayan tedavi

Yüksek malignite şüphesi

Düşük Malignite Şüphesi

EUS

Düşük Malignite Şüphesi

Yüksek Malignite Şüphesi

Serolojik Test (CA 19-9 ve IgG4)

Önerici

Önerici değil

Hasta Cerrahi İçin Aday mı?

Klinik takip

Uygun Cerrahi Aday

Uygun Cerrahi Adayı değil

Üç Fazlı Çok Dedektörlü Bilgisayarlı Tomografi (MDCT)

EUS-rehberliğinde İİAB

Rezektabl

Sınırdaki Rezektabl

Rezektabl Olmayan

Cerrahi olmayan tedavi

Sarıksız, kuyruk/gövde lezyonu

Sarıksız, majör damarların minimal veya hiç tutulumu yok

EUS rehberliğinde İİAB

EUS-rehberliğinde İİAB

Evreleme laparoskopisi

Cerrahi rezeksiyon veya neoadjuvan tedavi

Neoadjuvan tedavi

Başlangıçta cerrahi olmayan tedavi, ardından yeniden rezektabilite değerlendirilmesi

2.4.6 Klinik Bulgular

Pankreas kanserinin klinik bulgular tümörün yerleşim yerine göre değişir. Ekzokrin pankreas kanserlerinin yaklaşık %60 ile %70'i pankreasın baş kısmına yerleşirken, %20 ile %25'i gövde, kuyrukta ve geri kalanı tüm pankreas boyunca yerleşebilir. Pankreas başı tümörleri gövde ve kuyruk kısmındaki tümörlerle karşılaştırıldığında daha sık olarak sarılık, steatore ve kilo kaybı bulguları ön plandadır.

Ağrı, küçük (<2 cm) pankreas kanserlerinde bile en sık bildirilen semptomlardan biridir. Pankreas kanseri ile ilişkilendirilen ağrı genellikle başlangıçta sinsi seyirli olup ağrı semptomları 1 ile 2 aydan beri mevcuttur. Tipik olarak yemeği takiben veya supin pozisyonda yatarken daha da kötüleşen tipik visseral ağrı niteliğe sahiptir. Şiddetli sırt ağrısı, pankreasın gövde ve kuyruğunda ortaya çıkan bir tümör için şüphe uyandırmalıdır. Nadiren, ağrı ana pankreas kanalının tümöral tıkanıklığına bağlı olarak akut pankreatit atakları şeklinde de gelişebilir.

Genellikle ilerleyici sarılık, baş kısmındaki bir kitle tarafından ortak safra kanalının tıkanıklığına bağlı oluşur ve hiperbilluribinemiye neden olur. Sarılığa kaşıntı, idrarın koyulaşması ve açık renkli dışkılama eşlik edebilir. Sarılık, pankreas başından gelişen tümörlerde nispeten erken bir belirtidir ve ağrısız sarılıkla başvuran pankreatik tümörler, ağrılı ve tıkanıklıkla birlikte olanlara kıyasla nispeten daha olumlu bir prognoza sahip olabilirler. Gövde veya kuyrukta oluşan bir tümörün neden olduğu sarılık genellikle hastalığın ilerleyen aşamalarında ortaya çıkar ve karaciğer metastazlarına bağlı olabilir.

Pankreas kanserlerinde yeni başlayan diabetes mellitus gözlemlenebilir, ancak hastalığın %25'inde yeni başlayan (iki yıldan az) diyabet belirtisi olabilir. Pankreas kanserlerinde açıklanamayan yüzeysel tromboflebitis, bazen gelişebilmektedir. Tromboembolik komplikasyonlar, pankreasın kuyruk veya gövdesinden kaynaklanan tümörlerde daha yaygındır.

TABLO 4: Klinik Bulgular

Tanı anındaki en sık semptomlar	Tanı anındaki en sık bulgular
Asteni – %86 Kilo kaybı – %85 İştahsızlık – %83 Karın ağrısı – %79 Üst karın ağrısı – %71 Koyu idrar – %59 Sarılık – %56 Mide bulantısı – %51 Sırt ağrısı – %49 İshal – %44 Kusma – %33 Steatorea – %25 Tromboflebit – %3	Sarılık – %55 Hepatomegali – %39 Sağ üst kadranda kitle – %15 Kaşeksi – %13 Courvoisier belirtisi – %13 Üst karında kitle – %9 Asit – %5

2.4.7 Tedavi

2.4.7.1 Resektabilite değerlendirmesi:

Pankreas kanseri için küratif cerrahi rezeksiyon potansiyel olarak iyileştirici tek tedavidir. İlk rezekektabilite değerlendirmesi genellikle preoperatif trifazik BT ile değerlendirilir. Genel olarak, pankreas kanserleri, komşu yapılara invazyonu ve uzak metastazların varlığına göre rezekektabiliteye karar verilir (110) (şekil 5).

Rezekektabl olmayan ve borderline rezekektabl hastalığın tanımları, pankreas kanserlerin, komşu yapılara invazyonu. ve uzak metastazların varlığına göre değerlendirilir. Bir pankreas kanseri, karaciğerde, peritonda, omentumda, ekstraabdominal lenf nodlarına veya herhangi bir ekstraabdominal bölgede uzak metastaz varsa rezekektabl olarak kabul edilmemektedir.

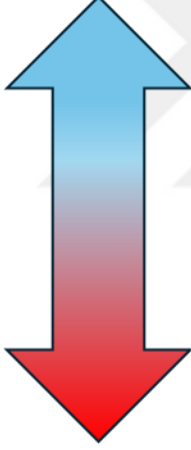
Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) tarafından oluşturulan konsensüs temelli yönergeleri genellikle Abdominal Radyoloji Cemiyeti / Amerikan Pankreas Birliği'ne göre rezekektabl olmayan pankreas lezyonları tanımlanmıştır (111).

Pankreas başı veya unsinat prosesindeki tümörün SMA veya çölyak eksenle 180 dereceden fazla temas etmesi, jejunumun ilk SMA dalı ile temas etmesi, onarılamayacak düzeydeki SMV veya portal ven invazyonu ya da oklüzyona neden

olması ve SMV'ye drene eden en proksimal jejunum dalının tümörle temas etmesi unrezektabilitenin nedenidir.

Pankreasın gövde ve kuyruk tümörlerinin SMA veya çölyak eksen ile 180 dereceden fazla temas etmesi, abdominal aorta invazyonu ve tümör invazyonu veya sıkı trombüs nedeniyle onarılamayacak düzeydeki SMV veya portal ven varlığı da unrezektabilitenin yol açmaktadır.

Ayrıca, pankreas tümörünün rezeksiyon alanı dışı lenf nodu yayılımı ve uzak organ metastazı olması da unrezektabilitenin nedenidir. Bu hastaların çoğu başlangıçta kemoterapi ile yönlendirilmesi, gerekirse kemoradyoterapi tedavisi alması sağlanmalıdır. Eğer yeterli bir tedavi yanıtı alınırsa, cerrahi operasyon önerilebilir.

TABLO 5: Rezektabilitenin Skalası	
	- Uzak metastaz yok - Arteriyel veya venöz tutulum yok - Diğer organlara (örneğin, dalak) yayılım yok - Venöz tutulum (SMV veya portal) 180 dereceden az, uygun damar segmentleri var - Gastroduodenal arter tutulumu, ortak hepatik artere kadar kısa segment, çölyak trunkusa yayılım olmadan - SMA'nın tümör teması, damar çevresinin yarısından az - SMA'nın 180 derece veya daha fazla tutulum veya oklüzyon/trombüsü, onarılamaz SMV veya SMV-portal ven bileşkesinin tıkanması - İnferior vena cava, aorta, çölyak trunkusu veya hepatik arterin doğrudan tutulumu, BT veya EUS'da bu yapılar arasında yağ tabakasının bulunmaması - Pankreas dışı dokulara metastazlar - Uzak metastazlar

2.4.7.2 Cerrahi tedavi:

Evreleme laparoskopisi ile preoperatif çalışmalardan belirgin olmayan küçük hepatik veya peritoneal metastazlar, vakaların %8 ile %15'inde cerrahi eksplorasyonda bulunulabilir (112). Bu nedenle, bazı cerrahlar kanser operasyonlarına laparoskopi ile başlamayı tercih eder, bu da karaciğer ve periton yüzeylerinin incelenmesine ve herhangi şüpheli alanlardan biyopsi yapılmasına olanak tanır. Eğer metastatik bir tümör bulunursa, laparotomi yapılmaz. Pankreas başı rezeksiyonu planlanan hastalar için, evreleme laparoskopisinin dezavantajı, rezeksiyonu engelleyebilecek

herhangi bir vasküler invazyonun olup olmadığını belirlemenin mümkün olmamasıdır. Bu nedenle, laparoskopinin kullanımını, preoperatif olarak rezektabilitesi kesinleşmemiş vakalarla sınırlı tutulmaktadır. Laparoskopi sırasında rezektabl olmayan hastalar gastrik ve biliyer obstrüksiyon bulunursa palyatif operasyon önerilebilir veya alternatif girişimsel stent takılması denenebilir (113).

Mümkün olan en fazla bölgesel lenf nodunu tanımlamak ve uygun şekilde değerlendirmek önemlidir. Sağkalım verilerine dayanarak, N0 tümörleri doğru bir şekilde evrelemek için en az 12 lenf nodunun değerlendirilmesi önerilmektedir. TNM sınıflandırmasının N kategorisini belirlemek için artık pozitif lenf nodlarının toplam sayısı kullanılmaktadır (114).

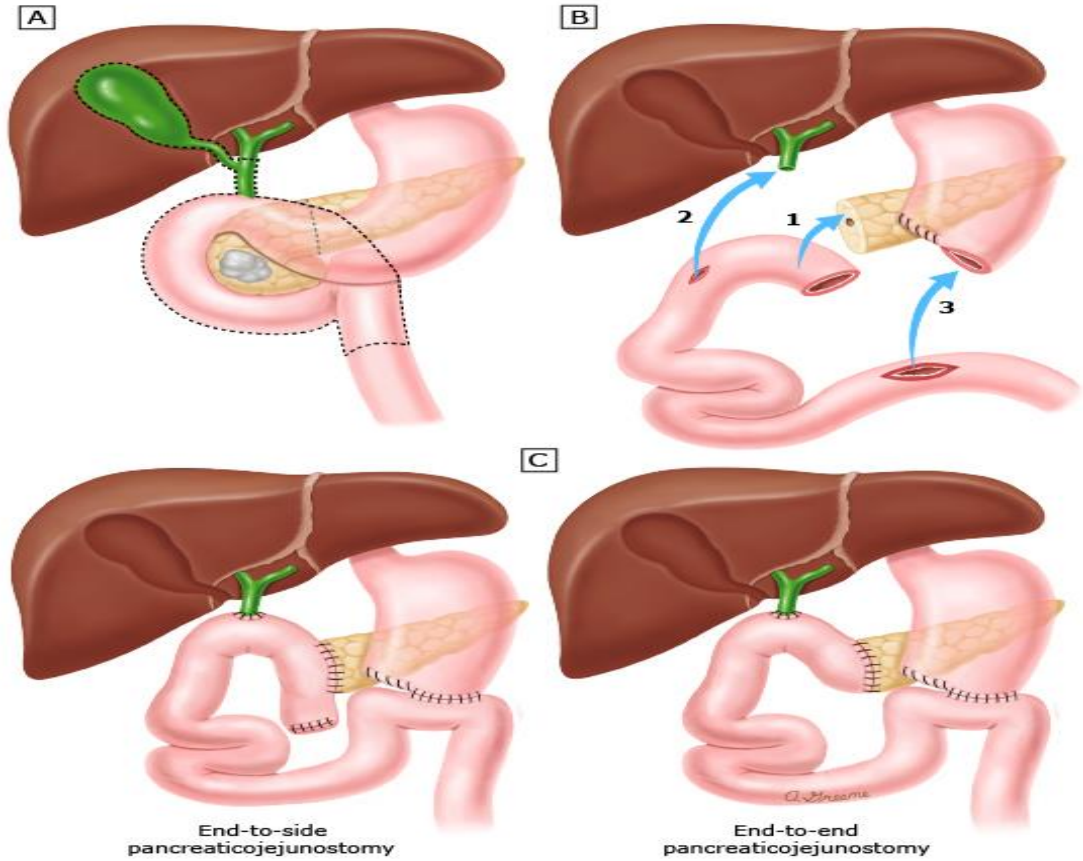
Portal ven (PV) veya superior mezenterik ven (SMV) rezeksiyonu ve rekonstrüksiyonu, PV veya SMV'yi yer yer etkileyen pankreatik adenokarsinomlar için standart bir yaklaşım olarak düşünülmelidir. Tümör superior mezenterik arter veya hepatik arteri etkilemiyorsa ve R0 rezeksiyonu gerçekleştirmek mümkün olsa da birçok cerrah, PV veya SMV invazyonu olması durumunda hastaları operasyon öncesi en az altı ay boyunca neoadjuvan sistemik kemoterapi ile tedavi etmeyi tercih eder, çünkü bu R0 rezeksiyon oranını ve genel sağkalımı artırır (115).

Pankreas rezeksiyonu sonrası dren yerleştirilmesi yaygın bir uygulamadır. Pankreatikoduodenektomi sonrasında dren yerleştirmenin amacı, pankreatik sızıntının kontrollü bir şekilde dışarı drenajını sağlamaktır. Yetersiz drenaj, karın içi bir apseye yol açabilir. Pankreatik rezeksiyon sonrasında drenajların, pankreatik fistül gelişme riski yüksek olan hastalara seçici olarak yerleştirilmesi ve fistül gelişimi olmadığında drenlerin erken çıkarılması önerilmektedir.

Pankreas'ın başı veya unsinat prosesindeki kanserler için standart işlem pankreatikoduodenektomidir. İşlemle ilişkili morbiditeyi azaltmak veya sonuçları iyileştirmek amacıyla geleneksel pankreatikoduodenektomi (Whipple prosedürü) ve pılör koruyucu pankreatikoduodenektomiyi içerir. Mevcut veriler, uygun vakalarda pılör koruyucu tekniklerin kullanımıyla perioperatif morbidite ve mortalitenin ve uzun vadeli sağkalımın etkilenmediğini öne sürmektedir (116,117).

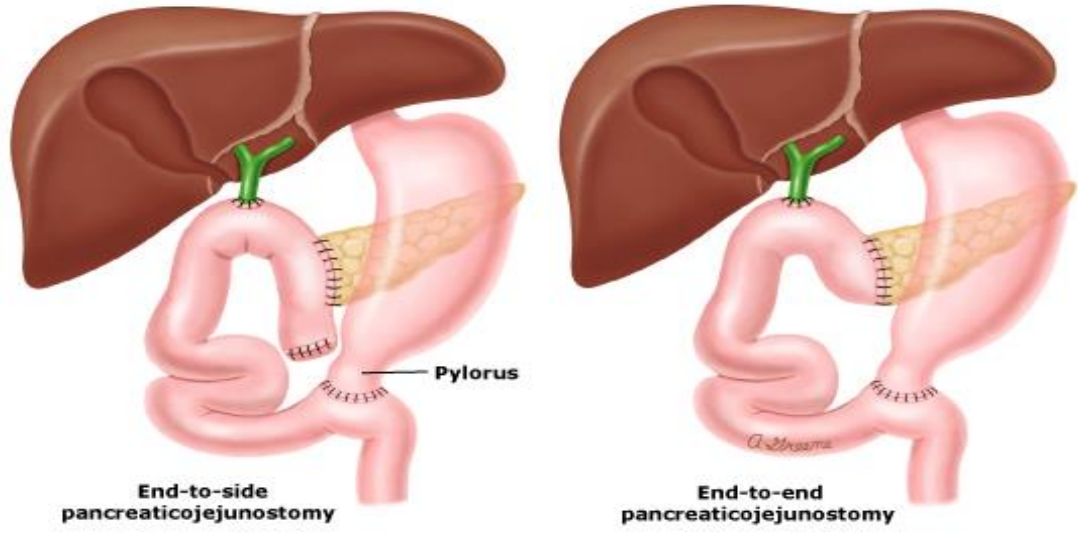
Pilor koruyucu yaklaşımın gastrointestinal fonksiyon üzerindeki etkisi açık bir soru işareti olsa da çoğunluk, geleneksel işleme kıyasla gecikmiş mide boşalmasının insidansının artmadığı konusunda hemfikirdir. Potansiyel zaman tasarrufu, daha düşük kan kaybı oranı ve benzer onkolojik sonuçlar göz önüne alındığında, neredeyse tüm hastalarımıza pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi uygulanmaktadır. Ancak, tümörün proksimal duodenumu, pilorusu veya mide antrumunu içerdiği durumlarda geleneksel pankreatikoduodenektomi (Whipple) işlemi uygulanmalıdır (118,119).

Geleneksel pankreatikoduodenektomi, pankreas başının, duodenumun, ilk 15 cm'sinin, ortak safra kanalının, safra kesesinin ve kısmi bir gastrektominin çıkarılmasını içerir.



ŞEKİL14: Geleneksel pankreatikoduodenektomi (Whipple)

Pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi, giderek daha yaygın olarak yapılan daha az radikal bir işlemdir. İşlem, mide antrumunu, pilorusu korur. Pilor koruması, mide boşalmasını geciktirir ve safra reflü gastritini azaltabilir.



ŞEKİL15: Pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi

2.4.7.3 Onkolojik tedavi:

Neoadjuvan tedavinin amacı, tümörü küçülterek cerrahinin etkili ve güvenli hale gelmesini sağlamaktır. Neoadjuvan tedavi genellikle kemoterapi ve/veya radyoterapiyi içerir. Neoadjuvan tedavide tümörü küçültmek, mikrometastazların önlenmesi ve cerrahi sınırların temizliği amaçlanmaktadır. Neoadjuvan tedavi sonrası, tümör küçüldüğünde ve cerrahi sınırlar daha belirgin hale geldiğinde, cerrahi müdahale (Whipple prosedürü) uygulanır. Cerrahi müdahale, kanserin tamamen çıkarılmasını ve hastanın uzun süreli sağkalım şansını artırmayı hedefler.

Neoadjuvan tedavi seçenekleri ve uygunluğu, hastanın genel sağlık durumu, tümörün büyüklüğü ve yayılımı gibi faktörlere bağlı olarak belirlenir. Bu nedenle, tedavi planı oluşturulurken multidisipliner bir yaklaşım benimsenmesi önemlidir.

Pankreas kanserlerinde adjuvan tedavi, cerrahi müdahale sonrasında uygulanan medikal onkolojik tedavilerdir. Adjuvan tedavinin amacı, ameliyat sonrası kalan mikroskopik kanser hücrelerini yok ederek nüks riskini azaltmak ve hastanın genel sağkalım süresini uzatmaktır. Pankreas kanserlerinde adjuvan tedavi genellikle kemoterapi ve bazen de radyoterapiyi içerir. Adjuvan kemoterapi pankreas kanserlerinde yaygın olarak kullanılan bir tedavi yöntemidir. Adjuvan radyoterapi pankreas kanseri tedavisindeki yeri hala tartışmalıdır ve genellikle belirli hastalar için önerilir.

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 HASTA VERİLERİNİN TOPLANMASI VE ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ

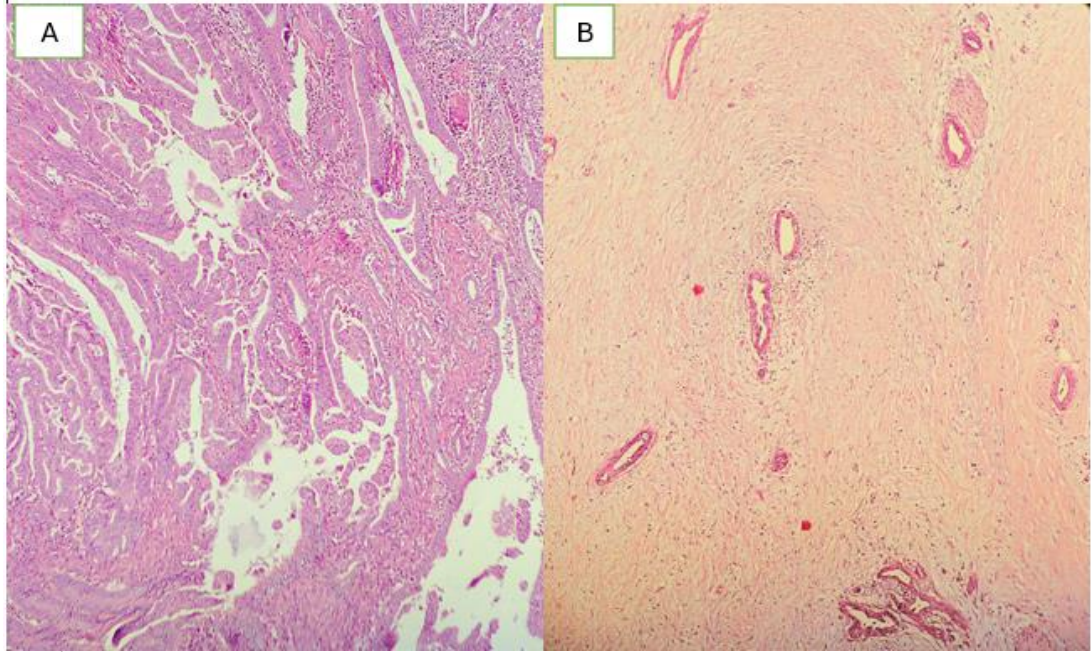
Bu çalışmamızda, 1 Şubat 2019 ile 31 Nisan 2023 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde pankreas kanseri tanısı konulan ve pankreatikoduodenektomi ameliyatı geçiren, patolojik tanısı adenokarsinom olan hastalar incelenmiştir. Takipten çıkan, sistemde eksik verileri bulunan, 30 günden az yaşayan, 18 yaş altı olan ve neoadjuvan kemoterapi alan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Çalışmamızda, operasyon öncesi pankreas kanseri tanısı alan 100 hasta incelendi. Neo-adjuvan kemoterapi alan 8 hasta, operasyon sonrası histopatolojik değerlendirmede adenokarsinom tespit edilmeyen 12 hasta ve erken dönemde vefat eden 5 hasta çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca, kemoterapi tedavisini yarıda bırakan 4 hasta, kemoterapi sırasında vefat eden 6 hasta ve tedaviyi dış merkezde alan 4 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Stroma oranını değerlendirmek amacıyla patolojik preparatlarına ulaşamayan 7 hasta da çalışma dışında bırakıldı. Sonuç olarak, çalışmamız için gerekli minimum 54 hasta sayısına ulaşıldı. Hastaların demografik ve klinik verileri toplandı, radyolojik görüntülemeleri, ameliyat notları ve patoloji raporları incelenerek kayıt altına alındı. Yapılan güç analizine göre, her grupta minimum 27 hasta, toplamda ise 54 olgu çalışmaya dahil edildi.

3.2 TÜMÖR STROMA ORANI HESAPLANMASI

Tümörler, karsinom hücreleri ve bu hücrelerin etrafında bulunan stromadan oluşan kompleks yapılar olarak tanımlanır. Tümörün oluşması ve yayılması için stromasının önemli olduğu, ayrıca stromal unsurların prognostik bir önemi olduğunu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (120). TSO özofagus, endometrium, kolon ve mide kanseri gibi tümörler için histolojik bir prognostik faktör olarak tanımlanmıştır. Pankreas başında yerleşim gösteren adenokarsinomlar için TSO'nun prognostik değeri detaylı bir şekilde araştırılmamıştır.

Çalışmamızda pankreas başında yerleşim gösteren 54 adenokarsinom hastasında TSO'nun prognostik değerini ve diğer bilinen prognostik faktörler arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Histopatolojik değerlendirmemizde

pankreas rezeksiyonlarına ait (pankreatikoduodenektomi) materyalleri hematoksilin ve eozin boyalı tümör dokusu slaytları, Mesker v eark tarafından açıklanan yöntemle göre tümör-stroma oranı açısından skorlandı (121). 4x objektif (40x toplam büyütme) kullanılarak stromanın en fazla olduğu alan seçildi. 10x (100x toplam büyütme) ve 20x (200x toplam büyütme) objektifler kullanılarak, tüm kenarlarda tümör hücrelerinin bulunduğu bir alan puanlanır. Stroma yüzdeleri görüntü alanı başına on kat (%10, %20 vb.) olarak hesaplanır. Puanlama yüzdeleri stroma yüksek (>%50) ve stroma düşük ($\leq$ %50) kategorilerine bölmek için önceden belirlenmiş bir kesme noktası kullanıldı (121). Stromadan zengin tümörlerin TSO düşük, stromadan fakir tümörler TSO yüksek olarak değerlendirildi.



ŞEKİL 16: A.Stroma oranı %50'den az olan invaziv adenokarsinom, B.Stroma oranı %50'den fazla olan invaziv adenokarsinom (Hematoksilen & Eozin, x100).

3.3 GÖRÜNÜR DİFFÜZYON KATSAYISI HESAPLANMASI

Diffusion-weighted imaging (DWI), su moleküllerinin Brownian hareketini ölçen bir MRI tekniğidir. Apparent Diffusion Coefficient (ADC), bu hareketin nicel bir ölçüsüdür. Genel olarak su difüzyonunun odaklanmış bir şekilde kısıtlandığı bir alan olarak görüntülenir. Bu en iyi şekilde uygun b-değeri ile DWI kullanılarak ve ADC haritaları elde edilerek tespit edilir. Kısıtlanmış alan, DWI'de odaklanmış yüksek sinyal (beyaz) ve karşılık gelen ADC görüntüsünde düşük sinyal (siyah) olarak

tespit edilebilir (122). Doku organizasyonundaki daha sağlam ve kompakt bir mimariye doğru değişim, su moleküllerinin difüzyonunun kısıtlanmasını ve daha düşük ADC değerlerini açıklayabilir (123).

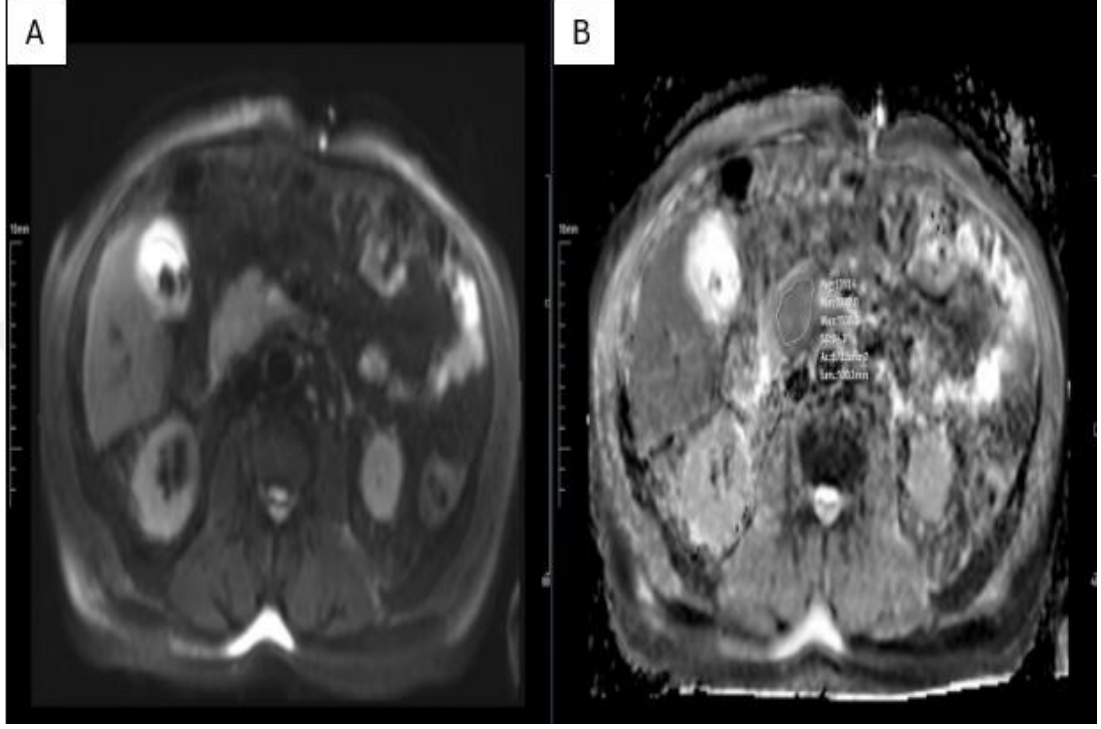
Brown hareketi (Brownian hareketi), mikroskop altında gözlemlenen küçük parçacıkların sıvı veya gaz içinde düzensiz ve rastgele hareket etmesidir. b-değeri, görüntüleri elde etmek için kullanılan gradyanların gücünü ve zamanlamasını yansıtır. Operatör, bu değerleri belirlerken sekans parametrelerini seçer. Adsay ve ark., pankreatik duktal adenokarsinom içinde yer alan glandüler oluşum için 2 adet modelin derecelendirme sistemi önermişlerdir. Derecelendirme sistemi klinik sonuçlar ile iyi korelasyon göstermiştir (124). Benzer şekilde, Kalimuthu ve arkadaşları, morfolojik modele dayalı gruplarının klinik sonuçlarının, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasından daha iyi korelasyon gösterdiğini tespit etmiştir (125).

Tüm MRG görüntüleri, daha ileri analiz için PACS sisteminden alındı. Tüm vakaların geleneksel MRG ve Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DWI) incelemeleri, 1,5 Tesla süper iletken MRG cihazı (SignaHDxt, GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, ABD ve MAGNETOM Aera, Siemens, Erlangen, Almanya) kullanılarak yapıldı. Bu görüntüler, üst vücut/aksiyel planda 8 coil kullanılarak "Tek atışlı eko-planar" sekansına, her üç yönde (x, y, z) difüzyona duyarlı gradyanlar uygulanarak elde edilmiştir.

Görünür Difüzyon Katsayısı (ADC) haritaları, ayrı bir çalışma istasyonunda (Advantage Workstation 4.4-GE Medical Systems ve Siemens Healthineers, Syngo via) bir yazılım (Functool) kullanılarak oluşturuldu. ADC haritaları, b50 ve b800 değerleri kullanılarak elde edilen DWI'den üretildi. Tümör ADC ölçümleri, tek dilim yöntemi kullanılarak elde edildi. Tüm görüntü verileri, 4 yıllık deneyime sahip bir radyoloji asistanı tarafından, karın ve pankreas görüntülemesinde 15 yıllık deneyime sahip bir radyologun gözetiminde geriye dönük olarak incelendi ve bu nedenle ortak okuma yeterli görüldü.

Tümör alanları, DWI yüksek b değerlerinde normal pankreas sinyali ile karşılaştırıldığında yüksek sinyal yoğunluğu gösteren odak kitleler olarak kabul

edildi. Geleneksel MRG görüntülerin rehberliğinde, artefaktlardan, vasküler yapılardan, pankreas kanalından ve sağlıklı dokulardan uzakta, en büyük tümör alanını içeren görüntü dilimi boyunca tümör sınırına serbest el ile bir ROI (İlgili bölge) çizildi.



Şekil 17: A. Difüzyon manyetik rezonans görüntüsü, **B.** Difüzyon ağırlıklı görüntüleme 'de ADC ölçümü

3.4 ÇALIŞMANIN SİSTEMATİK PLANLANMASI

Çalışmamız etik kurul onayı alındıktan sonra retrospektif olarak pankreas kanserlerinden patolojik tanısı adenokarsinom olan 54 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar demografik özellikleri, ameliyat öncesi ve sonrası laboratuvar parametreleri ve radyolojik görüntülemeleri, ameliyat notları ve patoloji raporları analiz edilerek çalışma ile ilgili veriler sağlandı.

Patoloji raporlarında elde ettiğimiz verileri patoloji anabilim dalında çalışmaya dahil edilen hastalara ait patolojik preparatlara ulaşıldı. Bu preparatlardan mikroskopik olarak stroma oranları hesaplandı. Patoloji raporlarında tümör TNM evresi, malign tutulum gösteren lenf nodu sayısı ve piyes ile çıkartılan toplam lenf nodu sayısı

belirlendi. Sonrasında malign tutulum gösteren lenf nodu sayısını piyes ile çıkartılan toplam lenf nodu sayısı oranı olarak elde ettiğimiz sayısal değeri Patolojik Lenf Nodu İndeksini saptadık. Buradaki istatistiksel olarak ADC (ortalama) sayısal değerini oransal olarak lenf nodu sayısal değeriyle karşılaştırıp oransal bir veri elde ettik.

Radyoloji anabilim dalında çalışmaya dahil edilen hastaların operasyon öncesi manyetik rezonans görüntülemelerinde ADC hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların sağkalım süreleri, adjuvan kemoterapi tedaviler ile ilgili bilgilere İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin veri tabanından ulaşıldı.

Pankreas kanserli hastaların operasyon sonrası uzak metastaz ve lokal rekürrensi değerlendirmek için İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin veri tabanında kayıtlı olan PET (Pozitron Emisyon Tomografisi), MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) ve BT (Bilgisayarlı Tomografi) görüntüleri değerlendirmeye alınarak gerekli olan verilere ulaşıldı. Toplanan veriler, belirlenen çalışma kriterlerine göre analiz edildi. İstatistiksel analizler, çalışmanın hipotezlerini test etmek amacıyla uygun yazılımlar kullanılarak yapıldı

3.5 İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için SPSS 21.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ise ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum olarak verildi. Bağımsız iki gruptaki sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları, eğer değişkenler normal dağılım koşulunu sağlıyorsa Student T testi ile, normal dağılım koşulunu sağlamıyorsa Mann Whitney U testi ile yapıldı.

Bağımsız ve normal dağılım gösteren veriler arasındaki karşılaştırmalar için One-Way ANOVA testi yapıldı. Eğer analizde anlamlı bir fark bulunduysa, bu farkın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için Post Hoc analiz olarak Tukey testi kullanıldı. Nitel veriler için Chi-square testi ve Fisher'ın Kesin Testi (Exact Test) kullanıldı.

Korelasyon analizlerinde, normal dağılım göstermeyen veriler için Spearman korelasyon katsayısı, normal dağılım gösteren veriler için ise Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı. Korelasyon analizlerinin yorumları şu şekilde yapıldı: “.00-.19: çok zayıf, .20-.39: zayıf, .40-.59: orta, .60-.79: güçlü, .80-1.0: çok güçlü”. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi

3.6 ETİK KURUL ONAYI

Çalışmaya 23/01/2023 tarihinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınan 249 karar numaralı etik kurul onayından sonra başlandı.

4 BULGULAR

Çalışmaya 21 kadın ve 33 erkek toplamda 54 hasta dahil edilmiş olup ortalama yaşları $66,61 \pm 10,29$ olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar göz önüne alındığında ortalama sağkalım $22,54 \pm 15,32$ aydır.

Hastaların tümör stroma oranı yüksek ve düşük olarak gruplanması sonrasında değerlendirilen parametrelere göre karşılaştırıldığında tümör stroma oranı düşük olan hastalarda anlamlı olarak ADC ortalamasının ve perinöral invazyonun daha yüksek olduğu gözlenmiştir (sırasıyla $p:0,037$, $p:0,028$).

Bakılan diğer parametreler yaş, adjuvan kemoterapi alma durumu, uzak metastaz varlığı, lokal rekürrens durumu, tümör TNM evresi, patolojik lenf nodu indeksi, lenf nodu evresi, sağkalım süresi, lenfovasküler invazyon varlığında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (tablo 6, tablo 7).

TABLO 6: Tüm hastalarda tümör stroma oranı ile sayısal parametrelerin karşılaştırılması (ADC: Görünür Difüzyon Katsayısı)			
	Tümör stroma oranı düşük (Stromadan zengin)	Tümör stroma oranı yüksek (Stromadan fakir)	P değeri
Yaş (yıl) (median-IQR)	70.00- 15.00	66.00- 13.00	0.286
Patolojik lenf nodu indeksi (median-IQR)	0.11-0.33	0.12 $\pm$ 0.17	0.778
Sağkalım süresi (ay) (ortalama$\pm$SS)	22.44 $\pm$ 13.67	22.70 $\pm$ 18.16	0.953
ADC ortalaması (ortalama$\pm$SS)	1379.44 $\pm$ 171.50	1282.65 $\pm$ 138.81	0.037

TABLO 7: Tüm hastalarda tümör stroma oranı ile kategorik parametrelerin karşılaştırılması				
		Tümör stroma oranı düşük (Stromadan zengin)	Tümör stroma oranı yüksek (Stromadan fakir)	P değeri
Adjuvan kemoterapi alma durumu (n,%)	Evet	25 (%73,5)	15 (%75,0)	0,905
	Hayır	9 (%26,5)	5 (%25,0)	
Uzak metastaz varlığı (n,%)	Evet	18 (%52,9)	8 (%40,0)	0,358
	Hayır	16 (%47,1)	12 (%60,0)	
Lokal rekürrens durumu (n,%)	Evet	6 (%17,6)	4 (%20,0)	0,830
	Hayır	28 (%82,4)	16 (%80,0)	
Tümör TNM evresi (n,%)	1A	1 (%2,9)	3 (%15,0)	0,110
	1B	6 (%17,6)	1 (%5,0)	
	2A	5 (%14,7)	0 (%0,0)	
	2B	11 (%32,4)	9 (%45,0)	
	3	11 (%32,4)	7 (%35,0)	
Lenf Nodu Evresi (n,%)	N0	12 (%35,3)	4 (%20,0)	0,245
	N1	11 (%32,4)	11 (%55,0)	
	N2	11 (%32,4)	5 (%25,0)	
lenfovasküler invazyon varlığı (n,%)	Evet	34 (%100,0)	18 (%90,0)	0,133
	Hayır	0 (%0,0)	2 (%10,0)	
Perinöral invazyon varlığı (n,%)	Evet	31 (%91,2)	13 (%65,0)	0,028
	Hayır	3 (%8,8)	7 (%35,0)	

Tümör stroma oranı düşük olan hastalar içerisinde perinöral invazyonun sağkalım üzerine etkisi olup olmadığı değerlendirildiğinde, perinöral invazyon varlığının sağkalımı etkilemediği gözlemlenmiştir (p:0.417) (tablo 8, şekil18).

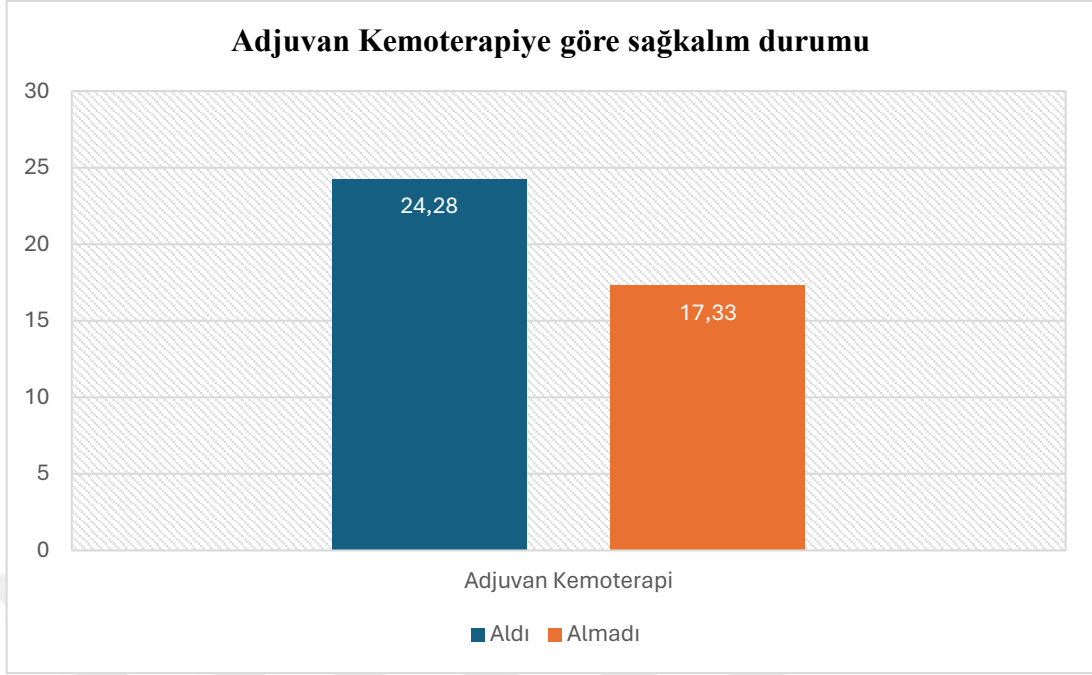
TABLO 8: Tümör stroma oranı yüksek olan hastalarda perinöral invazyon durumuna göre sağkalımların karşılaştırılması			
	Perinöral invazyon var (n:31)	Perinöral invazyon yok (n:3)	P değeri
Sağkalım süresi (ay) (ortalama±SS)	21,84±14,18	28,67±1.52	0,417



ŞEKİL18: Tümör stroma oranı yüksek olan hastalarda perinöral invazyon durumuna göre sağkalımların karşılaştırılması

Tümör stroma oranı düşük olan hastalar içerisinde adjuvan kemoterapinin sağkalım üzerine etkisi olup olmadığı değerlendirildiğinde, adjuvan kemoterapi almanın sağkalımı etkilemediği gözlemlenmiştir (p:0.196) (tablo 9, şekil 19).

TABLO 9: Tümör stroma oranı düşük olan hastalarda adjuvan kemoterapi alma durumuna göre sağkalımların karşılaştırılması			
	Adjuvan Kemoterapi alan (n:25)	Adjuvan Kemoterapi almayan (n:9)	P değeri
Sağkalım süresi (ay) (ortalama±SS)	24,28±11,96	17,33±17,38	0,196

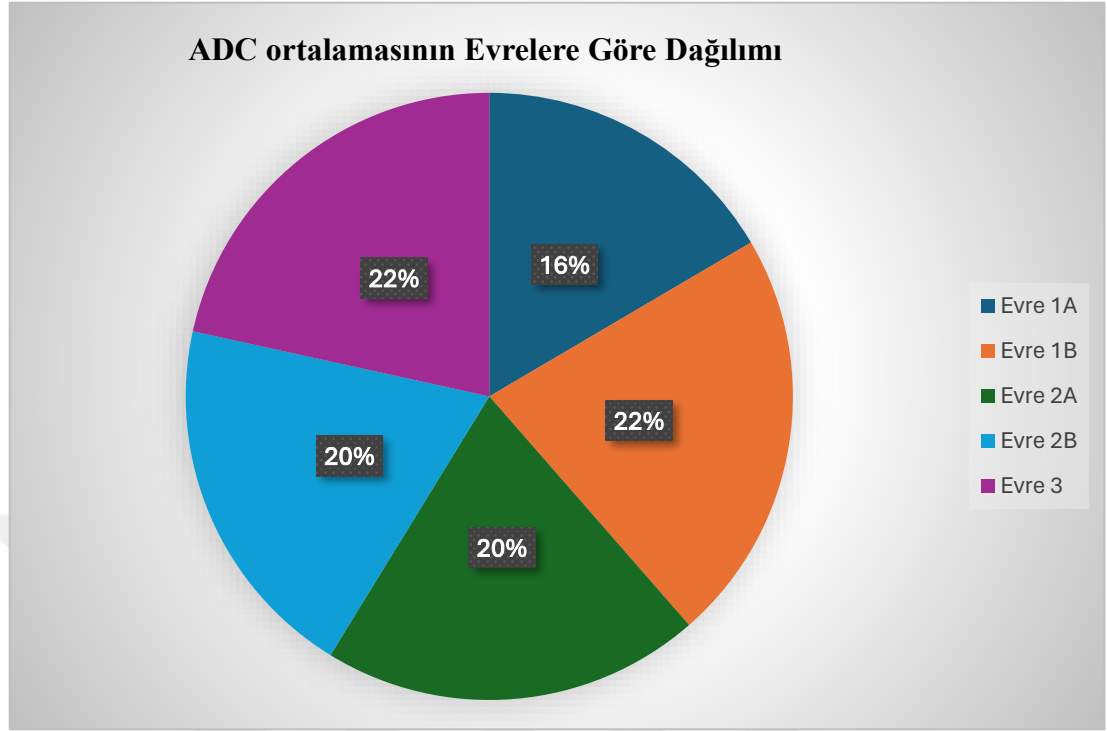


ŞEKİL19: Tümör stroma oranı düşük olan hastalarda adjuvan kemoterapi alma durumuna göre sağkalımların karşılaştırılması

ADC ile tümör evresi arasında bir ilişki olup olmadığı değerlendirildiğinde evreler arasında ADC ortalamasının anlamlı olarak farklılık gösterdiği ($p:0.000$), bu farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı ile ilgili yapılan alt grup analizlerinde ise Evre 1A ile Evre 1B arasında, Evre 1A ile Evre 3 arasında anlamlı farklılık gözlemlendiği belirlenmiştir (sırasıyla $p:0,001$, $p:0,001$) (tablo 10, şekil 20).

TABLO 10: Tüm hastalarda ADC ortalamasının tümör evrelerine göre dağılımı (ADC: Görünür Difüzyon Katsayısı)

		ADC ortalaması (ortalama $\pm$ SS)	P değeri
Tümör TNM evresi	1A	1088,00 $\pm$ 112,67	0,000
	1B	1449,14 $\pm$ 128,77	
	2A	1328,40 $\pm$ 40,45	
	2B	1294,65 $\pm$ 103,53	
	3	1417,94 $\pm$ 190,82	



ŞEKİL20: Tüm hastalarda ACD ortalamalarının tümör evrelerine göre dağılımı dağılımı (ADC: Görünür Difüzyon Katsayısı)

Evreler ile ADC ortalaması arasında korelasyon bulunup bulunmadığı değerlendirildiğinde düşük düzeyle pozitif yönlü bir korelasyon belirlenmiştir. ADC ortalaması ile sağkalım veya patolojik lenf arasında bir ilişki olup olmadığı değerlendirildiğinde herhangi bir korelasyon belirlenmemiştir. ADC ortalaması ile patolojik lenf nodu indeksi ve sağkalım süresi arasında bir ilişki olup olmadığı değerlendirildiğinde aralarında herhangi bir korelasyon belirlenmemiştir (tablo 11).

TABLO 11: Tüm hastalarda ADC ortalamasının parametrelere göre korelasyon analizleri		
	P değeri	R değeri
Tümör evresi	0,047	0,272
Patolojik lenf nodu indeksi	0,127	0,210
Sağkalım	0,618	0,068

5 TARTIŞMA

Tümör hücreleri ve tümör etrafında bulunan dokunun mikro çevrelerinin üzerine etki eden prognostik ve/veya prediktif değere sahip ek biyobelirteçler tespit etmek için moleküler mekanizmaları, tümör hücresinin yapısı, genetik mutasyonları, tümör immün yanıtını ve gen ekspresyonlarının araştırılması gerekmektedir. Ancak, bu metotlarla veri toplama işlemleri yüksek maliyetlere yol açmaktadır. Geleneksel mikroskopik analiz yöntemi basit, ucuz ve etkilidir; bundan dolayı mikroskopik analiz temelli bir biyobelirteç faydalı olabilir. Tümör stroma oranının prognostik etkisi ilk olarak 2007 yılında kolon kanserleri üzerinde yapılan bir çalışmada bildirilmiştir. Daha sonraki çalışmalar, TSO'nun, meme kanseri, rektum kanseri, hepatoselüler kanser ve özofagus kanseri gibi diğer kanserde prognostik etkisi olduğunu göstermiştir. TSO ile ilgili çalışmalar gün geçtikçe artmakla birlikte, bugüne kadar pankreas kanserlerinde tümör ile stroma ilişkisini araştıran bir çalışma yayınlanmamıştır.

TSO'nun prognostik etkisi tam olarak anlaşılmamış olsa da tümör ile ilişkili stroma bileşenleri kanser progresyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Ekstraselüler matriks (ECM), kanser hücrelerinin stromal hücrelerle iletişimini kolaylaştırır ve ECM'deki değişiklikler kanserin ilerlemesini sağlar. Örneğin, matriks metalloproteinazlar ECM'yi bozarak kanser hücrelerinin yayılmasını kolaylaştırır. Kanserle ilişkili fibroblastlar (CAF'ler), erken evrelerde gap junction'ları artırarak temas inhibisyonunu baskılar ve daha sonra tümör büyümesi ile metastazını teşvik eder. Stroma hücreleri ayrıca anjiyogenezi destekleyerek tümörün kanlanmasını ve büyümesini artırır. Bu stromal bileşenlerin ve kanser hücreleri arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması, kanser tedavisinde yeni ve etkili yaklaşımların geliştirilmesine olanak sağlayabilir.

Li H ve arkadaşları 2017'de 51 safra kesesi kanseri hastasının dahil edildiği çalışmada 19 vaka yüksek stroma oranı, 32 vaka düşük stroma oranı olarak değerlendirilmiş. Bu hastalara palyatif rezeksiyon ve R0 rezeksiyon uygulanmıştır. Bu hastaların sağkalım süresi değerlendirildiğinde; stromadan zengin gruptaki hastalar için ortalama sağkalım süresi 6 ay ve stroma fakir grup için medyan sağkalım süresi

17 ay olarak hesaplanmış. 3 yıllık genel sağkalım oranı, stromadan fakir grupta %19,7 ve stromadan zengin grupta %7,2 olarak bulunmuştur. İstatiksel olarak analiz edildiğinde TSO ile sağkalım süresi arasında anlamlı bir sonuç saptanmıştır (p:0,02) (126).

Uzun M.A ve arkadaşları 2022’de yaş ortalaması 64,6 yıl olan safra kesesi kanseri 20 kadın ve 8 erkek hastanın tümör stroma oranı değerlendirilmiştir. 28 hastaya R0 rezeksiyon uygulanmıştır. Yüksek stroma oranı sahip 15 hasta ve düşük stroma oranına sahip 13 hastanın sağkalım süreleri karşılaştırıldığında; stroma açısından zengin grup daha düşük sağkalım oranlarına sahip olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,526) (127).

Aurello P ve arkadaşları 2017’de yaptıkları çalışmada ortalama yaşı 70,1 yıl olan, Evre Ib/II/III mide kanseri olan 106 hastanın (49 kadın ve 57 erkek) TSO’nun sağkalıma etkisini değerlendirmişlerdir. Çalışma katılan hastalara tüm hastalara R0 rezeksiyon uygulanmış. Stromadan fakir 41 hasta ve stromadan zengin 65 hasta 38 aylık takip süresi sonunda karşılaştırıldığında; stromadan zengin hastalar daha kötü seyretilmişlerdir. Her iki grupta 5 yıllık aktüeryal genel sağkalım (%26’e karşı %81) ve hastalıksız sağkalım (%26’e karşı %88) karşılaştırıldığında, stromadan zengin grup istatistiksel olarak anlamlı derecede kötü bulunmuştur (p<0,001) (128).

West NP ve arkadaşlarının 2010’da yaptığı çalışmada ortalama yaş 69 yıl olan 145 kolon kanser tanılı hastaların TSO ile sağkalım arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu hastalara R0 rezeksiyon uygulanmış. Stromadan zengin 35 hasta, stromadan fakir 110 hasta değerlendirildiğinde 5 yıllık aktüeryal genel sağkalım stromadan zengin hastalarda kötü bulunmuştur. Bu çalışmada TSO’nun tek başına bağımsız bir prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir (p:0,024) (129).

Wang K ve arkadaşları 2012’de ortalama yaşı 60 olan 95 özofagus skuamoz hücreli karsinom (ESCC) hastasının TSO’nu değerlendirmiştir. Hastaların 65’inin stroma açısından fakir, 30’unun ise stroma açısından zengin olduğu saptanmıştır. Bu hastaları, R0 rezeksiyon sonrasında ortalama 40 ay boyunca takip etmişlerdir. Stroma açısından fakir grupta, 3 yıllık genel sağkalım oranı %64, hastalıksız sağkalım oranı %57 olarak tespit edilmiştir. Buna karşılık, stroma açısından zengin gruptaki hastalar için bu oranlar %23’tür. Ayrıca, stroma açısından fakir gruptaki hastalar için medyan

genel sağkalım süresi 39 ay iken, stroma açısından zengin grupta bu süre 24 ay olarak bulunmuştur. Bu araştırma, tümör stroma oranının, ESCC hastalarında bağımsız bir prognostik faktör olduğunu ortaya koymaktadır. Stroma açısından zengin tümörler, kötü prognoz ve artmış nüks riski ile ilişkilendirilmiştir (p:0,001) (130).

Wang D ve arkadaşlarının 2023'te ortalama yaş 52 olan 95 hepatoselüler kanserli (HCC) hastanın TSO'nu değerlendirmişlerdir. Çalışmaya dahil edilen 80'i erkek ve 15'i kadın olan hastalara R0 rezeksiyon uygulanmış. Patolojik değerlendirmede stromadan zengin grupta 26 hasta, stromadan fakir grupta ise 69 hasta tespit edilmiştir. Stromadan zengin ve stromadan fakir grupların ortalama genel sağkalım sırasıyla 27 ay ve 36 aydı. Stromadan zengin ve stromadan fakir grupların medyan hastalıksız sağkalım sırasıyla 14,5 ay ve 27 aydı. TSO 'nun HCC'li hastalarda operasyon sonrası prognozu öngörmede yeni bir biyobelirteç olarak kabul edilebileceğini saptamışlardır (p<0,001) (131).

Zhang T ve arkadaşları 2015'te ortalama yaşı 60 olan küçük hücreli dışı akciğer kanseri 404 hastanın TSO'nu değerlendirmişlerdir. Çalışmaya dahil edilen 295'i erkek ve 109'u kadın hasta R0 rezeksiyon sonrası ortalama 51 ay takip edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda tümör stroması fakir 302 hasta ve tümör stroma zengin 102 hasta tespit edilmiştir. Stromadan fakir grupta 5 yıllık genel sağkalım oranı ve hastalıksız sağkalım oranı sırasıyla %63,9 ve %55,7 ve stromadan zengin grupta sırasıyla %40,4 ve %37,5 idi. Bu çalışmada da stroma açısından zengin tümörler kötü prognoz ve artmış nüks riski ile ilişkilendirilmiştir (p<0,001) (132).

Kruijff E.M ve arkadaşları 2011'de yaptıkları çalışmada 574 erken meme kanseri hastasının TSO'nu değerlendirmişlerdir. Hasta grubunun tamamı için, stroma açısından zengin tümörlere sahip hastalar, stroma açısından fakir tümörlere sahip olanlara kıyasla daha düşük hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süresi göstermişlerdir. Stroma açısından zengin tümörlere sahip hastalarda, stroma açısından fakir tümörlere sahip olanlara kıyasla 2,92 kat daha yüksek nüks riski saptanmıştır. 5 yıllık nüksüz sağkalım oranları, stroma açısından zengin tümörlere sahip olanlarda %56, stroma açısından fakir tümörlere sahip olanlarda ise %81 olarak bulunmuştur. TSO'nun meme kanserli ve özellikle triple negatif kanser alt grubunda nüksüz sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğunu bulmuşlardır (p:0,006) (133).

Li H ve arkadaşları yaptıkları çalışmada TSO'nun cinsiyet, yaş, UICC N-evresi, UICC M-evresi, pTNM evresi, cerrahi sınır ve ameliyat yöntemleri ile ilişkisinin olmadığını, ancak UICC T-evresi ile anlamlı bir ilişki gösterdiğini ortaya koymuşlar (126).

Uzun M.A ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; TSO'nun ileri yaş (≥ 60 yıl), cinsiyet, tümörün yerleşimi, T evresi (T1/T2 veya T3/T4), N evresi (N0 veya N1/N2), M evresi, AJCC evresi ve lenfovasküler invazyon (LVI) açısından anlamlı bir istatistiksel fark göstermemiştir (127).

Aurello P ve arkadaşları yaptıkları çalışmada stromadan zengin hastalarda istatistiksel anlamlı ($p < 0,001$) derecede daha yüksek ortalama metastatik lenf nodu sayısı ve lenf nodu oranı ve lenfovasküler invazyon yüzdesi saptamışlardır. T1 veya N0 hasta grubu stromadan fakir grupta daha fazla bulunmuş, böylece daha düşük TNM evresi saptanmasına rağmen TSO'nun gastrik kanserlerde kötü prognozun bağımsız bir işareti olarak değerlendirilmiştir. (128).

Bizim çalışmamızda stromadan zengin tümör grubu ile stromadan fakir tümör grubunun sağkalım değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Çalışmamızı sadece pankreas başına yerleşim gösteren adenokanserli R0 rezeksiyon uygulanan hastalar dahil edildi

Çalışmamızda, TSO yaş, uzak metastaz, lokal rekürrens durumu, TNM evresi, patolojik lenf nodu indeksi, lenf nodu evresi ve lenfovasküler invazyon parametreleriyle karşılaştırıldığında bu parametrelerle TSO arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ve bizim sonuçlarımız daha önce yapılan gastrointestinal malignitelerde TSO oranının değerlendirildiği çalışma sonuçlarıyla uyumluydu.

Uzun M.A ve arkadaşlarının çalışmasında, yüksek stroma oranı ile perinöral invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p:0,212$). Bu durumu çalışmalarındaki hasta sayısının yeterli düzeyde olmamasına bağlanmıştır. Öte yandan, Aurello P ve arkadaşlarının çalışmalarında, yüksek stroma oranı ile perinöral invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Bizim çalışmamızda ise, stromadan zengin tümörler ile perinöral invazyon arasındaki ilişki, diğer çalışmalarla uyumlu olarak bulunmuştur ($p:0,028$).

Matsuki M ve arkadaşları 2007 de ADC oranlarını pankreas kanseri (n:8), tümörle ilişkili kronik pankreatit (n:8) ve normal pankreas (n:7) olan hasta gruplarında karşılaştırdılar. Karsinomdaki ADC değerinin normal pankreas ve tümörle ilişkili kronik pankreatite kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğu görülmüş. ADC değerlerinin düşüşünün nedeni, malignitelerin genellikle daha büyük hücre çapına ve normal dokudan daha yoğun hücresellliğe sahip olması ve bu durumun su difüzyonunu kısıtlaması olarak düşünülmektedir (134).

Zunder S.M ve arkadaşları tarafından 2020’de Rektum kanserlerinde birbirinden bağımsız iki grup halinde çalışma yapılmıştır. Birinci grupta 23 hasta stromadan fakir, 21 hasta stromadan zengin olarak sınıflandırılmış. İkinci grupta 37 hasta stromadan fakir, 32 hasta stromadan zengin olarak sınıflandırılmış. Bu iki grup birbirinde bağımsız iki merkezde TSO ile ADC (ortalama) değerleri hesaplanıp istatistiksel olarak karşılaştırılmış ve iki grup kendi içinde iyi uyum sağlamasına rağmen TSO ile ADC (ortalama) arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır (135).

Aoyagi T ve arkadaşlarının 2012’de Özofagus tümörü tanısı alan ve R0 rezeksiyon geçiren 17 hastanın TSO ile ADC değerlerini ve ADC ile tümör evresini istatistiksel olarak karşılaştırmışlardır. Stromal kollajen miktarı arttıkça ADC değerleri azalmış. Tümörlerin ADC değerleri ile stromal kollajen miktarı arasında negatif bir korelasyon tespit etmişler (136).

Yamada S ve arkadaşları 2020’de 26 intrahepatik kolanjiokarsinom (IHCC) hastasının TSO ile ADC oranları karşılaştırmışlardır. Ameliyat sonrası ADC değeri genel sağkalım ile negatif korelasyon gösterirken, hastalıksız sağkalım oranları iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermemiş (137).

Aoyagi T ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Evre T1 grubundaki ADC değerleri, evre T2/pT3 grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Ancak, ADC değerleri lenf nodu metastazı, hücre farklılaşması veya patolojik evreye göre anlamlı bir farklılık göstermemiştir (136).

Yamada S ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tümör boyutu, yeri ve lenf nodu metastazı (LNM) açısından ADC ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (137).

Riviere D.M ve arkadaşları 2024'te pankreas duktal adenokarsinomlu 40 hastanın tümör farklılaşma derecesine göre iyi, orta ve kötü olarak 3 ayrı grup olarak sınıflandırmışlar. Bu grupları ADC değerlerini hesaplayıp istatistiksel olarak karşılaştırmışlar. ADC ile tümörün farklılaşma derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bulamamışlar (p:0,082) (138).

Çalışmanızda ADC ve sağkalıma arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak anlamlı bulamadık. ADC ve sağkalım ilişkisini araştıran literatürdeki makalelerde ise çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bunun nedeni olarak pankreas kanserinde baskın histopatolojik özellik olan desmoplastik reaksiyon, bol fibröz doku ve anormal hücre dışı matriks bileşenlerinin birikimine bağlı olarak ADC değerlerini düşürebilir. Ancak ödem, nekroz alanları, kistik bölümler veya büyük kanallar ADC'yi artırarak bu düşüşü dengeleyebilir. Sonuç olarak bütün bu heterojenitelerden dolayı ADC'nin prognostik faktör olarak değerlendirmek mümkün değildir.

TSO düşük (stromadan zengin) olan hastaların ADC değerinin anlamlı düşük olduğunu saptadık (p:0.037). ADC ile tümör evresi arasında bir ilişki olup olmadığı değerlendirildiğinde evreler arasında ADC ortalamasının anlamlı olarak farklılık gösterdiği (p:0.000), bu farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı ile ilgili yapılan alt grup analizlerinde ise Evre 1A ile Evre 1B arasında, Evre 1A ile Evre 3 arasında anlamlı farklılık saptadık (sırasıyla p:0,001, p:0,001). Sonuç olarak da literatürdeki çalışmalarda stromadan zengin tümörlerin (TSO düşük) ADC değeri ile tümör evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttur. Dolayısıyla ileri evre tümörlerde ADC değerinin yüksekliği beklenen bir durum olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmanızın eksikliklerine dair aşağıdaki değerlendirdiğimizde; pankreas kanserleri genellikle yoğun stroma oranına sahip tümörlerdir. Ancak, farklı patolojik tanılar (adenokarsinom, seröz kistadenokarsinom, pankreatoblastoma vb.) stroma oranında farklılıklar gösterebilir. Sadece adenokarsinomları dahil etmemiz, TSO ve ADC değerlerinin sağkalım ile ilişkisi üzerine olan istatistiksel anlamlılığını tespit etmemizi zorlaştırmış olabilir. Bu bulgular, gelecekteki araştırmalarda daha geniş ve çeşitli bir hasta grubu seçerek çalışmanın kapsamını genişletmeniz gerektiğini göstermektedir. Böylece, farklı tümör tiplerinin sağkalım üzerindeki etkisini daha net bir şekilde inceleneceği kanaatindeyiz.

6 SONUÇ

Pankreas kanserlerinde prognozunu öngörmeye daha etkili belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır ve bu alandaki çalışmalar sürmektedir. Çalışmamızda, maliyeti düşük, uygulanabilirliği yüksek, basit ve ucuz belirteçler olan Tümör Stroma Oranı (TSO) ve Görünür Diffüzyon Katsayısı (ADC) üzerinde durduk. Sonuç olarak, çalışmamızda TSO'nun pankreas adenokarsinomlu hastalar için sağkalım üzerine etkisi olmadığı, fakat stromadan zengin tümöral dokuların daha fazla perinöral invazyona sebep olduğu belirlenmiştir. Ayrıca ADC'nin de sağkalım üzerine etkisi olmadığı ama tümör evresi ile ilişki olduğu, TSO düşük olan hastaların ADC'nin de anlamlı olarak yüksek bulunduğu sonucuna varılmıştır. Her ne kadar pankreas kanseri için bakılan prognostik parametrelerden bazılarında TSO ve ADC açısından anlamlı bir ilişki saptanmasa da bulunan anlamlı sonuçlar TSO ve ADC'nin gelecekte daha kapsamlı çalışmalar ile pankreas kanserinin prognozunu değerlendirilmesinde ve tedavi planlamasında potansiyel bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız, büyük örnek gruplarını ve farklı patolojik tanıları kapsayan geniş çaplı araştırmalara öncü bir çalışma olma özelliğindedir.

7 KAYNAKLAR

1. The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved, December, 2020.
2. 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 CA 19-9. *J Gastroint Dig Syst* 2013;3:134-138)
3. De Wever O, Mareel M. Role of tissue stroma in cancer cell invasion. *J Pathol.* 2003;200(4):429-47. <https://doi.org/oi:0.1002/path.1398>
4. Wu J, Liang C, Chen M, Su W. Association between tumor-stroma ratio and prognosis in solid tumor patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7(42):68954-65. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12135>
5. Zhang R, Song W, Wang K, Zou S. Tumor-stroma ratio (TSR) as a potential novel predictor of prognosis in digestive system cancers: a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2017; 472:64-8. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.07.003>
6. Moore vd 2016) 11. Sharp KW. Schwartz's Principles of Surgery, 9th Edition, F. Charles Brunicaudi, Dana K. Anderson, Timothy R. Billiar, David L. Dunn, John G. Hunter, Jeffrey B. Matthews, Raphael E. Pollack (Eds.). McGraw-Hill Professional, New York (2009). *The American Journal of Surgery.* 2011;201(2):272.).
7. Millbourn e. On the excretory ducts of the pancreas in man, with special reference to their relations to each other, to the common bile duct and to the duodenum. *Acta Anat (Basel)* 1950; 9:1.
8. Bockmann DE. Anatomy and fine structure. In: Beger HG, Warshaw AL, Buchler MW, et al, editors. *The pancreas.* 2nd ed. Massachusetts, Unated States: Blackwell Publishinh; 2008
9. Mills SE. Sternberg's Diagnostic surgical pathology. Lippincott Williams & Wilkins, Cilt 2, Philadelphia 2010 p: 1442-1443
10. Chang ML. Fatty Pancreas-Centered Metabolic Basis of Pancreatic Adenocarcinoma: From Obesity, Diabetes and Pancreatitis to Oncogenesis. *Biomedicines.* 2022 Mar 17;10(3):692. doi: 10.3390/biomedicines10030692. PMID: 35327494; PMCID: PMC8945032
11. Oliveira G, Freire PP, Cury SS, de Moraes D, Oliveira JS, Dal-Pai-Silva M, Reis PP, Carvalho RF. An Integrated Meta-Analysis of Secretome and Proteome Identify Potential Biomarkers of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancers (Basel).* 2020 Mar 18;12(3):716. doi: 10.3390/cancers12030716. PMID: 32197468; PMCID: PMC7140071
12. GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators. 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; 4:934.
13. GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators. 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; 4:934.

14. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/ (Accessed on May 01, 2020).
15. Blackford AL, Canto MI, Klein AP, et al. Recent Trends in the Incidence and Survival of Stage 1A Pancreatic Cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Analysis. *J Natl Cancer Inst* 2020; 112:1162.
16. Rebours V, Lévy P, Ruszniewski P. An overview of hereditary pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2012; 44:8.
17. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *Med Clin North Am* 2000; 84:565.
18. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol* 2015; 44:186.
19. Carreras-Torres R, Johansson M, Gaborieau V, et al. The Role of Obesity, Type 2 Diabetes, and Metabolic Factors in Pancreatic Cancer: A Mendelian Randomization Study. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109.
20. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, et al. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001; 286:921.
21. Li D, Morris JS, Liu J, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA* 2009; 301:2553.
22. Yuan C, Bao Y, Wu C, et al. Prediagnostic body mass index and pancreatic cancer survival. *J Clin Oncol* 2013; 31:4229
23. Michaud DS, Vrieling A, Jiao L, et al. Alcohol intake and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium (PanScan). *Cancer Causes Control* 2010; 21:1213.
24. Lucenteforte E, La Vecchia C, Silverman D, et al. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2012; 23:374.
25. Anderson KE, Johnson TW, Lazovich D, Folsom AR. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the incidence of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1168.
26. Bradley MC, Hughes CM, Cantwell MM, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and pancreatic cancer risk: a nested case-control study. *Br J Cancer* 2010; 102:1415.
27. Association between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal malignancy", section on 'Pancreatic cancer'.
28. Hassan MM, Li D, El-Deeb AS, et al. Association between hepatitis B virus and pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:4557.
29. Mahale P, Torres HA, Kramer JR, et al. Hepatitis C virus infection and the risk of cancer among elderly US adults: A registry-based case-control study. *Cancer* 2017; 123:1202.
30. Huang J, Magnusson M, Törner A, et al. Risk of pancreatic cancer among individuals with hepatitis C or hepatitis B virus infection: a nationwide study in Sweden. *Br J Cancer* 2013; 109:2917.

31. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005; 92:2076.
32. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, et al. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med* 2006; 166:1871.
33. Chow WH, Gridley G, Nyrén O, et al. Risk of pancreatic cancer following diabetes mellitus: a nationwide cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:930.
34. Calle EE, Murphy TK, Rodriguez C, et al. Diabetes mellitus and pancreatic cancer mortality in a prospective cohort of United States adults. *Cancer Causes Control* 1998; 9:403.
35. Wideroff L, Gridley G, Møller M, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1360.
36. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, et al. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *Jama* 2005; 293:194.
37. Aggarwal G, Kamada P, Chari ST. Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. *Pancreas* 2013; 42:198.
38. Bosetti C, Rosato V, Li D, et al. Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol* 2014; 25:2065.
39. Batabyal P, Vander Hoorn S, Christophi C, Nikfarjam M. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:2453.
40. Klein AP, Hruban RH, Brune KA, et al. Familial pancreatic cancer. *Cancer J* 2001; 7:266.
41. Olson SH, Kurtz RC. Epidemiology of pancreatic cancer and the role of family history. *J Surg Oncol* 2013; 107:1.
42. Wolpin BM, Chan AT, Hartge P, et al. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:424.
43. Annese V, Minervini M, Gabbriellini A, et al. ABO blood groups and cancer of the pancreas. *Int J Pancreatol* 1990; 6:81.
44. Risch HA, Yu H, Lu L, Kidd MS. ABO blood group, *Helicobacter pylori* seropositivity, and risk of pancreatic cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:502.
45. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, et al. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2018; 19:758.
46. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328:1433.
47. Ekblom A, McLaughlin JK, Karlsson BM, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:625.
48. Tanaka M. Controversies in the management of pancreatic IPMN. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8:56.
49. Pergolini I, Sahara K, Ferrone CR, et al. Long-term Risk of Pancreatic Malignancy in Patients With Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm in a Referral Center. *Gastroenterology* 2017; 153:1284.
50. Klimstra DS. Noductal neoplasms of the pancreas. *Mod Pathol* 2007; 20 Suppl 1:S94.

51. Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, et al. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann Surg* 2008; 247:571.
52. Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:579.
53. Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, et al. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:977.
54. Basturk O, Hong SM, Wood LD, et al. A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *Am J Surg Pathol* 2015; 39:1730.
55. Basturk O, Esposito I, Fukushima N, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia. 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.307.
56. Terhune PG, Phifer DM, Tosteson TD, Longnecker DS. K-ras mutation in focal proliferative lesions of human pancreas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7:515.
57. Shi C, Klein AP, Goggins M, et al. Increased Prevalence of Precursor Lesions in Familial Pancreatic Cancer Patients. *Clin Cancer Res* 2009; 15:7737.
58. Brat DJ, Lillemo KD, Yeo CJ, et al. Progression of pancreatic intraductal neoplasias to infiltrating adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:163.
59. Brockie E, Anand A, Albores-Saavedra J. Progression of atypical ductal hyperplasia/carcinoma in situ of the pancreas to invasive adenocarcinoma. *Ann Diagn Pathol* 1998; 2:286.
60. Takaori K, Matsusue S, Fujikawa T, et al. Carcinoma in situ of the pancreas associated with localized fibrosis: a clue to early detection of neoplastic lesions arising from pancreatic ducts. *Pancreas* 1998; 17:102.
61. Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatol* 2006; 6:17.
62. Basturk O, Esposito I, Fukushima N, et al. Pancreatic intraductal tubulopapillary neoplasm. 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.317.
63. Basturk O, Berger MF, Yamaguchi H, et al. Pancreatic intraductal tubulopapillary neoplasm is genetically distinct from intraductal papillary mucinous neoplasm and ductal adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2017; 30:1760.
64. Rooney SL, Shi J. Intraductal Tubulopapillary Neoplasm of the Pancreas: An Update From a Pathologist's Perspective. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140:1068.
65. Klimstra DS, Pitman MB, Hruban RH. An algorithmic approach to the diagnosis of pancreatic neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133:454.
66. Tseng JF, Warshaw AL, Sahani DV, et al. Serous cystadenoma of the pancreas: tumor growth rates and recommendations for treatment. *Ann Surg* 2005; 242:413.

67. Goh BK, Tan YM, Yap WM, et al. Pancreatic serous oligocystic adenomas: clinicopathologic features and a comparison with serous microcystic adenomas and mucinous cystic neoplasms. *World J Surg* 2006; 30:1553.
68. Bassi C, Salvia R, Molinari E, et al. Management of 100 consecutive cases of pancreatic serous cystadenoma: wait for symptoms and see at imaging or vice versa? *World J Surg* 2003; 27:319.
69. Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. Tumors of the pancreas. In: *Atlas of tumor pathology*, 6th ed, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC 2007. Vol 4.
70. Strobel O, Z'graggen K, Schmitz-Winnenthal FH, et al. Risk of malignancy in serous cystic neoplasms of the pancreas. *Digestion* 2003; 68:24.
71. Law JK, Ahmed A, Singh VK, et al. A systematic review of solid-pseudopapillary neoplasms: are these rare lesions? *Pancreas* 2014; 43:331.
72. Marchegiani G, Andrianello S, Massignani M, et al. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: Specific pathological features predict the likelihood of postoperative recurrence. *J Surg Oncol* 2016; 114:597.
73. Kloppel G, Basturk O, Klimstra DS, et al. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas. 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.340.
74. Martin SK, Agarwal G, Lynch GR. Subcutaneous fat necrosis as the presenting feature of a pancreatic carcinoma: the challenge of differentiating endocrine and acinar pancreatic neoplasms. *Pancreas* 2009; 38:219.
75. -Bien E, Godzinski J, Dall'igna P, et al. Pancreatoblastoma: a report from the European cooperative study group for paediatric rare tumours (EXPeRT). *Eur J Cancer* 2011; 47:2347.
76. Klimstra DS. Nonductal neoplasms of the pancreas. *Mod Pathol* 2007; 20 Suppl 1:S94.
77. Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. Tumors of the pancreas. In: *Atlas of tumor pathology*, 6th ed, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC 2007. Vol 4.
78. Glick RD, Pashankar FD, Pappo A, Laquaglia MP. Management of pancreatoblastoma in children and young adults. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012; 34 Suppl 2:S47.
79. Ohike N, La Rosa S. Pancreatoblastoma. 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.337.
80. Pleskow DK, Berger HJ, Gyves J, et al. Evaluation of a serologic marker, CA19-9, in the diagnosis of pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 1989; 110:704.
81. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3:105.
82. DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 1999; 117:1464.

83. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:350.
84. Lamerz R. Role of tumour markers, cytogenetics. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 4:145.
85. Goggins M. Molecular markers of early pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:4524.
86. Kim HJ, Kim MH, Myung SJ, et al. A new strategy for the application of CA19-9 in the differentiation of pancreaticobiliary cancer: analysis using a receiver operating characteristic curve. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1941.
87. Molina V, Visa L, Conill C, et al. CA 19-9 in pancreatic cancer: retrospective evaluation of patients with suspicion of pancreatic cancer. *Tumour Biol* 2012; 33:799.
88. Maisey NR, Norman AR, Hill A, et al. CA19-9 as a prognostic factor in inoperable pancreatic cancer: the implication for clinical trials. *Br J Cancer* 2005; 93:740.
89. Berger AC, Garcia M Jr, Hoffman JP, et al. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol* 2008; 26:5918.
90. Karachristos A, Scarneas N, Hoffman JP. CA 19-9 levels predict results of staging laparoscopy in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2005; 9:1286.
91. Fujioka S, Misawa T, Okamoto T, et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels for the evaluation of curability and resectability in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14:539.
92. Kiliç M, Göçmen E, Tez M, et al. Value of preoperative serum CA 19-9 levels in predicting resectability for pancreatic cancer. *Can J Surg* 2006; 49:241.
93. Bergquist JR, Puig CA, Shubert CR, et al. Carbohydrate Antigen 19-9 Elevation in Anatomically Resectable, Early Stage Pancreatic Cancer Is Independently Associated with Decreased Overall Survival and an Indication for Neoadjuvant Therapy: A National Cancer Database Study. *J Am Coll Surg* 2016; 223:52.
94. Karachristos A, Scarneas N, Hoffman JP. CA 19-9 levels predict results of staging laparoscopy in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2005; 9:1286.
95. -Brambs HJ, Claussen CD. Pancreatic and ampullary carcinoma. Ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging and angiography. *Endoscopy* 1993; 25:58.
96. Karlson BM, Ekblom A, Lindgren PG, et al. Abdominal US for diagnosis of pancreatic tumor: prospective cohort analysis. *Radiology* 1999; 213:107.
97. Maringhini A, Ciambra M, Raimondo M, et al. Clinical presentation and ultrasonography in the diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas* 1993; 8:146.
98. Valls C, Andía E, Sanchez A, et al. Dual-phase helical CT of pancreatic adenocarcinoma: assessment of resectability before surgery. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178:821.
99. O'Connell MJ, Paulson EK, Jaffe TA, Ho LM. Percutaneous biopsy of periarterial soft tissue cuffs in the diagnosis of pancreatic carcinoma. *Abdom Imaging* 2004; 29:115.
100. Nino-Murcia M, Jeffrey RB Jr, Beaulieu CF, et al. Multidetector CT of the pancreas and bile duct system: value of curved planar reformations. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176:689.

101. Fulcher AS, Turner MA. MR pancreatography: a useful tool for evaluating pancreatic disorders. *Radiographics* 1999; 19:5.
102. Kim JH, Kim MJ, Chung JJ, et al. Differential diagnosis of periampullary carcinomas at MR imaging. *Radiographics* 2002; 22:1335.
103. Chen CT, Chiang CL, Huang HH. IgG4-related double duct sign mimicking pancreatic head cancer. *QJM* 2016; 109:207.,
104. Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of pancreatic carcinoma. Imaging techniques and tumor markers. *Pancreas* 1992; 7:66.
105. Yamaguchi T, Shirai Y, Nakamura N, et al. Usefulness of brush cytology combined with pancreatic juice cytology in the diagnosis of pancreatic cancer: significance of pancreatic juice cytology after brushing. *Pancreas* 2012; 41:1225.,
106. Korc P, Sherman S. ERCP tissue sampling. *Gastrointest Endosc* 2016; 84:557.
107. Uehara H, Tatsumi K, Masuda E, et al. Scraping cytology with a guidewire for pancreatic-ductal strictures. *Gastrointest Endosc* 2009; 70:52.
108. Varghese JC, Farrell MA, Courtney G, et al. Role of MR cholangiopancreatography in patients with failed or inadequate ERCP. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173:1527.
109. Adamek HE, Albert J, Breer H, et al. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet* 2000; 356:190.
110. Lopez Hänninen E, Amthauer H, Hosten N, et al. Prospective evaluation of pancreatic tumors: accuracy of MR imaging with MR cholangiopancreatography and MR angiography. *Radiology* 2002; 224:34.
111. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2014; 371:1039.
112. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology* 2014; 270:248.
113. Gemenetzis G, Groot VP, Blair AB, et al. Incidence and risk factors for abdominal occult metastatic disease in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2018; 118:1277.
114. Kazanjian KK, Reber HA, Hines OJ. Laparoscopic gastrojejunostomy for gastric outlet obstruction in pancreatic cancer. *Am Surg* 2004; 70:910.
115. Tomlinson JS, Jain S, Bentrem DJ, et al. Accuracy of staging node-negative pancreas cancer: a potential quality measure. *Arch Surg* 2007; 142:767.
116. Evans DB, Farnell MB, Lillemoe KD, et al. Surgical treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:1736.
117. Hüttner FJ, Fitzmaurice C, Schwarzer G, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2:CD006053.
118. Diener MK, Knaebel HP, Heukauf C, et al. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 2007; 245:187.

119. Patel AG, Toyama MT, Kusske AM, et al. Pylorus-preserving Whipple resection for pancreatic cancer. Is it any better? Arch Surg 1995; 130:838.
120. Finak G, Bertos N, Pepin F, Sadekova S, Souleimanova M, Zhao H, Chen H, Omeroglu G, Meterissian S, Omeroglu A, Hallett M and Park M. Stromal gene expression predicts clinical outcome in breast cancer. Nat Med 2008; 14: 518-527.
121. W.E. Mesker, J.M. Junggeburt, K. Szuhai, et al., The carcinoma-stromal ratio of colon carcinoma is an independent factor for survival compared to lymph node status and tumor stage, Cell Oncol 29 (2007)387–398.
122. Fukukura, Y.; Takumi, K.; Kamimura, K.; Shindo, T.; Kumagae, Y.; Tateyama, A.; Nakajo, M. Pankreas adenokarsinomu: Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme bulgularının değişkenliği. *Radyoloji* 2012 , 263 , 732–740.
123. Wang, Y.; Chen, ZE; Nikolaidis, P.; McCarthy, RJ; Merrick, L.; Sternick, LA; Horowitz, JM; Yaghmai, V.; Miller, FH Pankreas adenokarsinomlarının difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme: Histopatoloji ve tümör derecesi ile ilişkisi. *J. Magn. Reson. Imaging* 2011 , 33 , 136–142. .
124. Adsay, NV; Basturk, O.; Bonnett, M.; Kilinc, N.; Andea, AA; Feng, J.; Che, M.; Aulicino, MR; Levi, E.; Cheng, JD Pankreas duktal adenokarsinomu için yeni ve daha pratik bir derecelendirme şeması önerisi. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005 , 29 , 724–733.
125. Kalimuthu, SN; Wilson, GW; Grant, RC; Seto, M.; O'Kane, G.; Vajpeyi, R.; Notta, F.; Gallinger, S.; Chetty, R. Moleküler alt tipleri tahmin eden ve klinik sonuçla ilişkili olan pankreas duktal adenokarsinomunun morfolojik sınıflandırması. *Gut* 2020 , 69 , 317–328.].
126. Li H, Yuan SL, Han ZZ, Huang J, Cui L, Jiang CQ, ve diğerleri. Safra kesesi kanserinde tümör-stroma oranının prognostik önemi. *Neoplazma*. 2017;64(4):588-93.
127. Uzun MA, Tilki M, Gönültaş A, Aker F, Kayaoglu SA, Okuyan GÇ. Is the tumor-stroma ratio a prognostic factor in gallbladder cancer? *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2022 May;68(5):664-669. doi: 10.1590/1806-9282.20220037.PMID: 35584493
128. Aurello P, Berardi G, Giullitti D, Palumbo A, Tierno SM, Nigri G, D'Angelo F, Piloizzi E, Ramacciato G. Tumor-Stroma Ratio is an independent predictor for overall survival and disease free survival in gastric cancer patients. *Surgeon*. 2017 Dec;15(6):329-335. doi: 10.1016/j.surge.2017.05.007. Epub 2017 Jun 17. PMID: 28629870.
129. West NP, Dattani M, McShane P, Hutchins G, Grabsch J, Mueller W, Treanor D, Quirke P, Grabsch H. The proportion of tumour cells is an independent predictor for survival in colorectal cancer patients. *Br J Cancer*. 2010 May 11;102(10):1519-23. doi: 10.1038/sj.bjc.6605674. Epub 2010 Apr 20. PMID: 20407439; PMCID: PMC2869173.
130. Wang K, Ma W, Wang J, Yu L, Zhang X, Wang Z, Tan B, Wang N, Bai B, Yang S, Liu H, Zhu S, Cheng Y. Tumor-stroma ratio is an independent predictor for survival in esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Oncol*. 2012 Sep;7(9):1457-61. doi: 10.1097/JTO.0b013e318260dfe8. PMID: 22843085.

131. Wang D, Luo J, Tao Y. Tumor-stroma ratio predicts prognosis and PD-L1 expression in hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2023 May 12;23(1):434. doi: 10.1186/s12885-023-10859-6. PMID: 37173640; PMCID: PMC10182686.
132. Zhang T, Xu J, Shen H, Dong W, Ni Y, Du J. Tumor-stroma ratio is an independent predictor for survival in NSCLC. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Sep 1;8(9):11348-55. PMID: 26617859; PMCID: PMC4637675.
133. de Kruijf EM, van Nes JG, van de Velde CJ, Putter H, Smit VT, Liefers GJ, Kuppen PJ, Tollenaar RA, Mesker WE. Tumor-stroma ratio in the primary tumor is a prognostic factor in early breast cancer patients, especially in triple-negative carcinoma patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Feb;125(3):687-96. doi: 10.1007/s10549-010-0855-6. Epub 2010 Apr 2. PMID: 20361254.
134. Matsuki M, Inada Y, Nakai G, Tatsugami F, Tanikake M, Narabayashi I, Masuda D, Arisaka Y, Takaori K, Tanigawa N. Diffusion-weighted MR imaging of pancreatic carcinoma. *Abdom Imaging*. 2007 Jul-Aug;32(4):481-3. doi: 10.1007/s00261-007-9192-6. PMID: 17431713.
135. Zunder SM, Perez-Lopez R, de Kok BM, Raciti MV, van Pelt GW, Dienstmann R, Garcia-Ruiz A, Meijer CA, Gelderblom H, Tollenaar RA, Nuciforo P, Wasser MN, Mesker WE. Correlation of the tumour-stroma ratio with diffusion weighted MRI in rectal cancer. *Eur J Radiol*. 2020 Dec;133:109345. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109345. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33120239.
136. Aoyagi T, Shuto K, Okazumi S, Hayano K, Satoh A, Saitoh H, Shimada H, Nabeya Y, Kazama T, Matsubara H. Apparent diffusion coefficient correlation with oesophageal tumour stroma and angiogenesis. *Eur Radiol*. 2012 Jun;22(6):1172-7. doi: 10.1007/s00330-011-2359-0. Epub 2012 Jan 19. PMID: 22258519.
137. Yamada S, Morine Y, Imura S, Ikemoto T, Arakawa Y, Saito Y, Yoshikawa M, Miyazaki K, Shimada M. Prognostic prediction of apparent diffusion coefficient obtained by diffusion-weighted MRI in mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2020 Jul;27(7):388-395. doi: 10.1002/jhbp.732. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32162483
138. Riviere DM, Maas MC, Brosens LAA, Stommel MWJ, van Laarhoven CJHM, Hermans JJ. Limited Role of the Apparent Diffusion Coefficient (ADC) for Tumor Grade and Overall Survival in Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Mar 7;14(6):573. doi: 10.3390/diagnostics14060573. PMID: 38534994; PMCID: PMC10968963.