



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**PANKREAS KANSERLERİNDE PROGNOSTİK KRİTER
OLARAK PLATELET-LENFOSİT ORANI İLE RED CELL
DISTRIBUTION WIDTH(RDW)-PLATELET ORANININ
İLİŞKİSİNİN SORGULANMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Çağlar ÜSTÜN

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Mustafa ÖZSOY

ANKARA-2020

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PANKREAS KANSERLERİNDE PROGNOSTİK KRİTER
OLARAK PLATELET-LENFOSİT ORANI İLE RED CELL
DİSTRİBÜTİON WIDTH(RDW)-PLATELET ORANININ
İLİŞKİSİNİN SORGULANMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Çağlar ÜSTÜN

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Mustafa ÖZSOY

ANKARA-2020

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi birikimi ve katkılarıyla bana destek olan tez hocam Doç. Dr. Mustafa ÖZSOY'a, eğitimime büyük katkı sağlayan ve üzerimde emeği olan başta Prof. Dr. Mehmet KILIÇ ve Prof. Dr. Abdussamed YALÇIN olmak üzere tüm değerli hocalarıma sonsuz teşekkürler.

Uzmanlık eğitimim boyunca keyifle çalıştığım değerli uzmanlarımıza ve asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin iş yükünü paylaştığımız tüm hemşire ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlara teşekkür ederim.

Yorucu ve yoğun geçen eğitim sürecim boyunca desteğini benden esirgemeyen eşim Feride ÜSTÜN'e, neşe kaynağım kızım Beren ÜSTÜN'e, varlığından güç aldığım, beni bu günlere getiren annem Arife ÜSTÜN'e ve babam Muharrem ÜSTÜN'e, son olarak kardeşim Çağdaş ÜSTÜN'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	6
2.1. Pankreas Anatomisi.....	6
2.1.1. Pankreasın Bölümleri.....	6
2.1.2. Pankreasın Damarları.....	8
2.1.3. Pankreasın Lenfatikleri.....	8
2.1.4.Pankreasın Sinirleri.....	8
2.2. Pankreas Kanseri Epidemiyolojisi.....	9
2.3. Pankreas Kanseri Risk Faktörleri.....	9
2.4. Patoloji.....	15
2.5. Pankreas Kanserinin Genetik Profili	15
2.6. Pankreas Kanserinde Semptom ve Bulgular.....	18
2.7. Pankreas Kanserinde Prognoz	19
2.8. Pankreas Kanserinde Tanı Yöntemleri	20
2.9. Pankreas Kanseri Evreleme.....	24
2.10. Pankreas Kanserinde Tedavi	28
2.10.1. Cerrahi Tedavi.....	28
2.10.2. Adjuvan Kemoterapi.....	30
2.10.3. Neoadjuvan Kemoterapi.....	31
2.10.4. Metastatik Pankreas Kanserinde Sistemik Tedavi.....	31
2.11. Sağkalım.....	33
2.12. Hemogram Parametreleri.....	33
2.11.1. Trombositler.....	33
2.11.2. Red Cell Distribution Width (RDW).....	34
2.11.3. Lenfositler	35
2.13. Pankreas Kanseri ve inflamasyon.....	36

3.GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Olgular	41
3.2. İstatistiksel Analiz	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	65
7. KAYNAKLAR	66
8. ÖZGEÇMİŞ	88



ÖZET

Pankreas Kansерlerinde Prognostik Kriter Olarak Platelet-Lenfosit Oranı İle Red Cell Distribution Width (RDW)- Platelet Oranının İlişkinin Sorgulanması

Amaç: Farklı kanser türlerinde inflamasyon belirteçlerinin prognostik değeri araştırılmıştır. Proinflamatuvar belirteç olan platelet-lenfosit oranı (PLO) çeşitli kanserlerde araştırılmış ve uzun süreli sağkalımı öngördüğü saptanmıştır. RDW-platelet (RPO) oranının ise hepatit B hastalarında karaciğer sirozu gelişme ihtimalinde ve akut pankreatitte mortaliteyi öngörmeye etkisi kanıtlanmıştır. Bu çalışmada, proinflamatuvar belirteçlerin pankreas kanserinde prognostik önemini araştırmayı amaçladık

Yöntem: Çalışma Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurulunun onayı alındıktan sonra gerçekleştirildi. 2015-2019 tarihleri arasında genel cerrahi kliniğine pankreatikoduodenektomi operasyonu planıyla yatırılan hastaların dosyaları incelendi. Hastalardan rutin olarak istenen hemogram değerlerindeki platelet-lenfosit oranı ile RDW-platelet oranı değerlendirildi.

Bulgular: 103 hasta çalışmaya alındı. Bunların 57 'i (%55) erkek, 46 'i (%45) kadın cinsiyettir. Hastaların 76'sına (%73) Whipple, 27'sine (% 27) pilor koruyucu Whipple ameliyatı yapılmıştır. Postoperatif dönemde iki yıllık takipte 50 hasta (% 48.5) yaşarken, 53 hasta (%51,5) ex olmuştur. PLO için cut off değeri 285.4; RPO için 0,047 bulduk. PLO için p değeri 0.026 olup istatistiksel olarak anlamlıdır. RPO log rank ortalama sağ kalım analizinde anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Bizim belirlemelerimize göre PLO pankreas kanseri prognozunu öngörmeye yararlı olabilir. Ancak RPO pankreas kanseri prognozunu öngörmeye yararlı değildir. İnflamasyon belirteçleri maliyet- sonuç açısından değerlendirildiğinde çeşitli kanser hastalarının prognozlarını tahmin etmede çok kullanışlı olabilir. Dolayısıyla cerrahi ya da medikal tedavi seçiminde hekime yol gösterecektir.

ABSTRACT

Investigation of the Relationship Between Platelet-Lymphocyte Ratio and Red Cell Distribution Width (RDW) - Platelet Ratio in Pancreatic Cancers as Prognostic Criteria

Aim: The prognostic value of inflammation markers in different types of cancer has been investigated. Platelet-lymphocyte ratio (PLR), which is a proinflammatory marker, has been investigated in various cancers and has been found to predict long-term survival. RDW-platelet ratio (PPR) has been proven to affect liver cirrhosis in hepatitis B patients and to predict mortality in acute pancreatitis. In this study, we aimed to investigate the prognostic significance of proinflammatory markers in pancreatic cancer.

Methods: The study was conducted after the approval of Yıldırım Beyazıt University Clinical Research Ethics Committee. The files of patients who were admitted to the general surgery clinic with a whipple operation plan between 2015-2019 were examined retrospectively. The platelet-lymphocyte ratio and RDW-platelet ratio in the hemogram values routinely requested from the patients were examined.

Results: 140 patients were included in the study. Of these, 75 (53.6%) are male and 65 (46.4%) are female. 106 (75.7%) of the patients were operated with Whipple, and 34 (24.3%) of them with pylo-protective Whipple surgery. While 66 patients (47.1%) were discharged in the postoperative period, 74 patients (52.9%) were ex. The average lymphocyte count of the patients is $1,296 \times 10^9 / L \pm 0.54 \times 10^9 / L$. The cut off value for PLO is 273.75; We found 0.0495 for RPO. The value of p for the PLO is 0.026 and it is statistically significant. RPO log rank was not significant in the mean survival analysis.

Conclusions: According to our determinations, PLO may be useful in predicting pancreatic cancer prognosis. However, RPO is not useful in predicting pancreatic cancer prognosis. When the inflammatory markers are evaluated in terms of cost-results, they can be very useful in estimating the prognosis of various cancer patients. Therefore, it will guide the physician in the choice of surgical or medical treatment.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA 19-9	: Karbonhidrat Antijen 19-9
COX-2	: Cyclooxygenase-2
CRP	: C-reaktif protein
ECM	: Ekstraselüler matriks
EGF	: Epidermal growth faktörü
ERCP	: Endoskopik retrograd kolanjio pankreatografi
EUS	: Endoskopik ultrasonografi
FOLFIRINOX	: Florourasil, folinik asit [leucovorin], irinotekan ve oksaliplatin
HBV	: Hepatit B
HCC	: Hepatosellüler karsinom
HCV	: Hepatit C
IGF-1	: Insulin like Growth Factor-1
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
MALT	: Mucosa Associated Lymphoid Tissue
MR	: Manyetik rezonans
MRCF	: Manyetik rezonans kolanjio pankreatografi
NK	: Natural killer
RDW	: Red cell distribution width
RPO	: RDW- platelet oranı
RPR	: RDW- platelets ratio
Hb	: Hemoglobin
PLO	: Platelet- lenfosit oranı
PLR	: Platelets- lymphocyte ratio
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SMA	: Superior mezenterik arter
SMV	: Superior mezenterik ven
SPINK1	: Serin Proteaz İnhibitörü Kaja Tip 1
TAM	: Tumor Associated Macrophages
TCR	: T hücresi reseptörü
TNF- alfa	: Tümör nekrozis faktör-alfa

USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör
VWF	: Von Willebrand Faktör
5-FU	: 5-Fluorouracil



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Pankreas kanseri, dünyada kanser ilişkili ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada yer almaktadır (1). Bu tümörlerin çoğu (% 85) duktal epitelden kaynaklanan adenokarsinomlardır. Potansiyel olarak iyileştirici tek tedavi cerrahidir. Geç başvuru nedeniyle, hastaların sadece % 15 - 20'si pankreatektomi için adaydır. Tam bir rezeksiyondan sonra bile prognoz kötüdür. Pankreatikoduodenektomi sonrası beş yıllık sağkalım oranı, lenf nodu negatif olanlar için yaklaşık % 25- 30 ve lenf düğüm pozitif olanlar için% 10'dur (2).

Pankreas kanseri olan hastaların çoğu, hastalık ileri bir aşamaya gelene kadar bulgu vermez. Yüksek pankreas kanseri riski olan hastaları taramak için standart bir program yoktur (örneğin, ailede pankreas kanseri ve kronik pankreatit öyküsü olanlar). Çoğu pankreas kanseri, pankreatik kanallardaki pankreatik intraepitelyal neoplaziler olarak adlandırılan mikroskobik non-invaziv epitel proliferasyonlarından kaynaklanır. Pankreas kanseri için dört ana sürücü gen vardır: *KRAS*, *CDKN2A*, *TP53* ve *SMAD4*. Endoskopik ultrasonografi ve endoskopik ultrasonografi kılavuzlu ince iğne aspirasyonu, pankreas kanseri için yüksek tanı yeteneği sunar. Cerrahiden sonra gemsitabin veya oral floropirimidin türevi S-1 ile adjuvan kemoterapi verilir. FOLFIRINOX (florourasil, folinik asit [leucovorin], irinotekan ve oksaliplatin) ve gemsitabin ile nanotanecik albümin bağlı paklitaksel (nab-paklitaksel), cerrahi adayı olmayan, ancak iyi performans durumuna sahip hastalar için tercih edilen tedavilerdir(3).

Kanser ile inflamasyon arasındaki ilişki daha önce tanımlanmıştır. 1863 senesinde Rudolf Virchow, kronik inflamasyonun meydana geldiği bölgelerde neoplastik dokuların ve lökositlerin varlığını tespit etmiş ve bu bölgelerden kanser hücrelerinin geliştiğini gözlemlemiştir. Son yıllarda yapılan birkaç çalışma da inflamatuvar yolların tümör oluşumu ve metastazında önemli bir rol oynayabileceğini bildirmiştir (4). Bu C-reaktif protein (CRP), platelet-lenfosit oranı (PLO) gibi

inflamatuvar biyomarkerların pankreas kanseri için teşhis göstergesi olması beklenmektedir (5).

İnflamasyon; genetik mutasyonlar, genomik instabilite ve epigenetik modifikasyonlar yoluyla tümör oluşumunu başlatır ve premalign hücrelerin proliferasyonunu indükleyen ve hayatta kalmalarını uzatan doku onarım yanıtlarını aktive edebilir. İnflamasyon ayrıca anjiyogenezi uyarır, immünoşüpresyona neden olur ve sonuçta metastaza neden olan tümör destekleyici mikroçevre oluşumunu destekler. Nedene, mekanizmaya, sonuca ve yoğunluğa göre değişen çeşitli inflamasyon türleri, kanser gelişimini ve ilerlemesini teşvik edebilir. Kalıcı *Helicobacter pylori* enfeksiyonu mide kanseri ve MALT lenfoma ile ilişkilidir. Hepatit B (HBV) veya C (HCV) virüsleri ile enfeksiyonlar hepatosellüler karsinom (HCC) riskini artırır ve *Schistosoma* veya *Bacteroides* türleri ile enfeksiyonlar sırasıyla mesane ve kolon kanserine bağlıdır. Enfeksiyon tarafından tetiklenen inflamatuvar yanıt, tümör gelişiminden önce gelir ve hedefi patojen eliminasyonu olan normal konak savunmasının bir parçasıdır. Bununla birlikte, tümörojenik patojenler konakçı bağışıklığını bozar ve düşük dereceli fakat kronik iltihaplanma ile ilişkili kalıcı enfeksiyonlar oluşturur. Kronik inflamasyon ayrıca çevresel maruziyetle de indüklenebilir. Tütün dumanı ve diğer tahriş edici maddelerden gelen partiküler materyal, daha yüksek akciğer kanseri riski ile ilişkili bir durum olan kronik obstrüktif akciğer hastalığını hızlandırabilir (6). Artan sistemik inflamatuvar yanıtlar ve kötü prognoz arasındaki yakın ilişki, inflamatuvar süreçlerin kanser hücresi aktivasyonu ile de ilişkili olabilir. Kansere bağlı inflamasyon, düzenleyici T hücrelerini toplayarak ve kemokinleri aktive ederek antitümör bağışıklığını baskılayarak tümör ilerlemesine neden olur. Tümörler ayrıca fibrin ve fibronektinin sürekli ekstrasvazasyonunu ve hücre dışı matriksin sürekli üretimini indükleyen bir vasküler geçirgenlik faktörü olan vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) salgılar (7).

Tümör mikroçevresi doğuştan gelen bağışıklık hücreleri (makrofajlar, nötrofiller, mast hücreleri, dendritik hücreler ve doğal öldürücü hücreler) ve adaptif bağışıklık hücreleri (T ve B lenfositler dahil) içerir. Kanser hücrelerine ve çevresindeki

stromaya (fibroblastlar, endotel hücreleri, perisitler ve mezenkimal hücrelerden oluşur) eklenir (8). Bu çeşitli hücreler, doğrudan temas veya sitokin ile kemokin üretimi yoluyla birbirleriyle iletişim kurar, tümör büyümesini kontrol etmek ve şekillendirmek için otokrin ve parakrin yollarla hareket ederler. Bunun sonucunda tümör kontrolü ile büyüme şeklini otokrin ve parakrin ürünlerle etkilerler. İnflamasyonun tümör başlatıcı etki veya anti-tümör etkinlik göstereceğini bu değişik hücre tiplerinden salınan farklı mediatör tipleri belirler (9,10). Tümör mikroçevresi içinde en sık bulunan bağışıklık hücreleri, tümörle ilişkili makrofajlar (TAM) ve T hücreleridir. TAM'lar çoğunlukla tümör büyümesini destekler ve anjiyogenez, invazyon ve metastaz için zorunlu olabilir (11). Yüksek TAM içeriği genellikle kötü prognoz ile ilişkilidir.(12)

Kronik inflamasyonun pankreas kanseri etiyolojisindeki rolü gösterilmiştir. Kronik inflamasyon hücrelere zarar verir ve bu hasarlı hücreleri iyileştirmek için daha sonra büyüme faktörleri salınır. Hücre hasarı ve proliferasyonu, değiştirilmiş hücrelerin üretimini artıran inflamatuvar mikro çevrenin gelişmesine yol açabilir. Sonuç olarak, neoplastik hücreler oluşur. İnflamatuvar mikro çevrenin, onkogenlerin aktivasyonuna veya tümör baskılayıcı genlerin inhibisyonuna neden olan bir genomik hasarın kaynağı olabilir (13).

Pankreas kanseri ve inflamasyon arasındaki ilişkide önemli bir rol oynayan birkaç moleküler belirteç vardır. Hem inflamasyonu yansıtmak hem de kanserin ilerlemesini ve gelişimini evrelemek açısından son derece önemlidir. Bunların en önemlileri özellikle interlökinler, TNF-a ve büyüme faktörleri içeren sitokinlerdir. Sitokin sinyalleri, tümör ilerlemesine iki şekilde katkıda bulunur; birincisi hücre büyümesi ve farklılaşması üzerindeki etki, diğeri ise inflamatuvar bölgede transformasyon geçirmiş hücrelerin apoptozunun inhibisyonudur (14).

Kronik inflamasyon pankreas kanserinin nedenlerinden biridir. Kontrol grup ve kronik pankreatitli hastalar ile kıyaslandığında pankreas kanserli hastalarda CD8 supressör T lenfositleri daha yüksek, CD4 helper T lenfositler rölatif olarak daha düşük

bulunmuştur. Pankreas kanserinin inhibitör sitokinler (IL-10, TGF-B) ve lenfopeni ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Pankreas kanseri olan hastalarda görülen lenfosit sistemi ile bağışıklık sistemi arasındaki denge koordinasyon bozukluklarının kötü prognoz ve tümör ilerlemesinde etkili olabileceği düşünülmektedir (15). Lenfositopeni birçok kanser türünde bulunur ve baskılanmış bağışıklık fonksiyonunun genel bir halini yansıttığı düşünülmektedir (16). Baskılanmış bağışıklık fonksiyonu, tümör hücrelerine konakçı yanıtının azalması nedeniyle sağkalımı olumsuz etkileyebilir. Pankreatik, gastrik ve kolorektal karsinomlu hastaları karşılaştıran bir çalışmada pankreas kanseri hastalarının ameliyat öncesi ve sonrası daha belirgin lenfositopenisi olduğu saptanmıştır (17).

Dolaşımdaki trombositler en iyi vasküler hemostaz, tromboz, ateroskleroz ve inflamasyona katkılarından dolayı bilinir. Bununla birlikte, trombositler ve kanser hücreleri arasındaki etkileşimler daha az takdir edilmektedir. Kan damarlarının kanser hücresi yayılımı için ana anatomik yollar olduğu göz önüne alındığında bu biraz şaşırtıcıdır. Damar içinde dolaşan kanser hücreleri endotel hücreleri, lökositler ve trombositlerle etkileşime girer. Çok sayıda klinik ve patolojik gözlem, kanser hastalarında tromboz riskinin arttığını doğruladı ve kanser oluşumunda aktif pıhtılaşma ve fibrinolitik sistemlerin tutulmasını vurguladı (18). Bir trombosit tabakası ile kaplandığında, tümör hücresi vücudun bağışıklık sisteminden kaçma yeteneğini kazanır ve trombositler tümörleri TNF- α aracılı sitotoksiteden korur. (19,20) Pankreas kanserinde trombosit/lenfosit>200 olanlarda da survinin daha kısa olduğu gösterilmiştir(15).

Kırmızı kan hücresi dağılımı (RDW), eritrosit varyasyonunun ve heterojenliği gösteren hacim seviyesinin bir test ölçüsüdür. Son zamanlarda RDW, inflamatuvar ilişkili bir belirteç olarak kabul edildi ve ortaya çıkan çalışmalar, çeşitli inflamasyon hastalıklarında genel mortaliteyi tahmin etmek için potansiyel bir faktör olduğunu öne sürdü. (21,22) . RDW'nin, en yaygın kullanılan iki plazma inflamatuvar biyobelirteci olan C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ile güçlü ve dereceli bir ilişkisi olduğu bulunmuştur (23). Çeşitli kanser hastalarında RDW'nin

prognostik değeri araştırılmış ve kanıtların toplanması RDW'nin prognoz için bağımsız bir faktör olduğunu göstermiştir (28,29). Mekanizma bilinmemektedir, ancak ilk olarak, RDW'nin IL-6, TNF-a ve tümörün hücre biyolojik davranışını etkileyebilecek diğer dolaşımdaki sitokinlerle korelasyonunun olması (24,25); ikincisi, metabolik yaşlanma ve uzun ömürlülüğten sorumlu kritik faktör olan IGF-1 sinyalinin göstergesi olması (26) ; üçüncü olarak, demir, folat ve B12 vitamini de dahil olmak üzere hastaların beslenme durumunu göstermesi ile ilişkilendirilebilir (27). Pankreas kanseri olan hastaların preoperatif RDW düzeylerinin incelendiği çalışmada temel RDW düzeylerinin hastalık düzeyleri ve cerrahi sonrası hastaneye yatış süresi ile kesinlikle ilişkili ve orantılı olduğunu belirlenmiştir (29). RPO nun kronik hepatit B'li hastalarda inflamasyonun şiddetini yansıttığı gösterilmiştir (30). Kolayca hesaplanan bu indeksin ayrıca akut pankreatitli hastalarda mortaliteyi öngörmede önemli bir belirteç olarak yararlı olabileceği bulunmuştur (31).

Pankreas kanseri hastalarının prognozu hayal kırıklığı yaratmaya devam etmektedir. Bu nedenle pankreas kanserinde bireysel tedavi büyük ilgi görmektedir. Bireysel tedavi için uygun önlemleri almak, prognozu değerlendirmek için biyobelirteçleri aramak özellikle önemlidir (5). Bu çalışmada, inflamasyon ile ilişkili olduğu bilinen pankreas kanserinin prognoz ve tedavi etkinliğinin takibinde; kolay, ucuz ve erişilebilir bir test olan hemogram parametrelerinin (PLO, RPO) önemini belirlemek istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas Anatomisi

Pankreas; bursa omentalis, mide ve colon transversum'un arkasında bulunur ve duodenumun oluşturduğu kavsin içinden solda dalağa kadar transvers olarak uzanır. Sekonder retroperitoneal yerleşimli olup, karın arka duvarı boyunca, columna vertebralis'in önünde L2 vertebra hizasında bulunur (32,33,34). Önde sağdan sola doğru; transvers kolon, bursa omentalis ve mide ile arkada sağdan sola doğru; koledok, v. porta hepatis, v. lienalis, v. kava inferior, v. mezenterika superior, aort, sol böbrek ve dalak hilusu ile komşudur (32,34).

Yumuşak, sarımsak - hafif kırmızımsı renkte, 12-15 cm uzunluğunda, 3 cm genişliğinde, 1-1,5 cm kalınlığında ve 70-100 g ağırlığındadır (34).

2.1.1. Pankreasın Bölümleri

1. Caput pancreatis

Pankreasın en geniş bölümüdür, duodenum'un C harfine benzer kavsinin içinde ve v. mesenterica superior'un sağında bulunur. L2 vertebranın hemen sağında yer alır. Alt kısmında aşağıya ve orta çizgiye doğru uzanan processus uncinatus denilen bir çıkıntısı mevcuttur (34,35).

2- Collum pancreatis

Caput pancreatis ile corpus pancreatis bölümleri arasında bulunur. Uzunluğu 2-2,5 cm olup pankreasın en dar bölümünü oluşturur. A. mesenterica superior'un aorta abdominalis'den ayrıldığı yer ve v. porta hepatis'in başlangıcının önünde yer almaktadır. Anteriorda a. gastroduodenalis tarafından oluşturulan oluk caput pancreatis ile sınırını belirlerken, posteriorda v. porta hepatica'yı oluşturmak üzere v. mesenterica superior ve v. splenica'nın birleşimini içine alan benzer ama daha derin bir oluk sınırı oluşturur (34,36,37,38).

3- Corpus pancreatis

Pankreasın en büyük bölümüdür. L1 ve L2 vertabralar hizasında, vücut orta hattının sol ve yukarısında yer alan parça olup, prizmaya benzer şekilde üç yüze ve üç kenara sahiptir. Ön yüzü midenin arka yüzüyle, alt yüzü jejunum ve ileum kıvrımları ile komşudur. Arka yüzü ise aorta, a. mesenterica superior ve sol böbrek ile komşudur (34,36).

4- Cauda pancreatis

Corpus pancreatis'in sol tarafa devamı şeklindedir. Tamamen periton ile kaplıdır. Dalağın hilumuna kadar uzanabildiği gibi, bazen de dalağa kadar uzanamayıp 3-4 cm kadar sağında da sonlanabilir. Bu durumda lig. pancreaticolienale ile dalağa bağlanır ve dalağa ait damarlar bu ligament aracılığı ile dalağa ulaşır (34,36,37).

2.1.2. Pankreasın Damarları

Pankreasın arteriyel kanı a. hepatica communis, a. mesenterica superior ve a. splenica'ya ait dallar tarafından sağlanır. A. splenica'ya ait rr. Pancreatici, corpus ve cauda pancreatis'i besler. A. gastroduodenalis'in dalı olan a. pancreaticoduodenalis superior anterior-posterior ile a. mesenterica superior'un dalı olan a. pancreaticoduodenalis inferior anterior-posterior caput pancreatis'i beslerler. Pankreasın venleri arterlere paralel olarak seyredir. Venlerin çoğu v. splenica olmak üzere v. porta hepatis (v. pancreaticoduodenalis superior) ve v. mesenterica superior'a (v. pancreaticoduodenalis inferior) açılır (34).

2.1.3. Pankreasın Lenfatikleri

Lenf kapillerleri, asinusların çevresinden başlar ve kan damarları ile birlikte seyredir. Lenf kapillerlerinin çoğu nodi lymphatici pancreatici superiores ve inferiores ile nodi lymphatici splenici'e açılır. Toplanan lenfatik çölyak, hepatik ve superior mezenterik lenf nodlarına açılır. Pankreasın bu kadar yaygın bir şekilde lenfatik dolaşımının olması, kanserlerinin kötü prognoza sahip olması ile ilişkilidir (34,37).

2.1.4. Pankreasın Sinirleri

Pankreas, plexus coeliacus'tan ayrılan sempatik ve parasempatik sinir lifleri tarafından innerve edilir. Sinir lifleri damarlar ile birlikte pankreasa gelir. Parasempatik etki pankreas ekzokrin salgısını arttırırken, sempatik etki azaltır. Parasempatik etki Langerhans adacıklarında bulunan beta hücreleri uyatarak insülin salgılatırken, sempatik etki glukagon salgılatır. Pankreas'ın salgı yapmasında kısmen hormonların da etkisi vardır (32,34,37,39).

2.2. Pankreas Kanseri Epidemiyolojisi

Pankreas kanseri en malign kanserlerden biridir, kansere bağılı ölümlerde dördüncü sıradadır. En yüksek pankreas kanseri insidans ve mortalite oranları gelişmiş ülkelerde bulunmaktadır. Dünya çapında her yıl yaklaşık 265.000 insan pankreas kanseri tanısı almakta ve bunların %74'ü tanıdan sonraki ilk yıl içinde ölmektedir (40,41). Muhtemelen obezite ve diyabet gibi risk faktörlerinin artışına bağılı olarak pankreas kanseri insidansı da artmaktadır (40,42). 2050 yılına kadar pankreas kanserinin kanser ölümlerinin en önemli nedeni olacağı düşünülmektedir (41,43).

Pankreas kanseri hastalarının çoğu 60 yaş üzeri yaşlı hastalardır ve Yeni Zelanda'da yaşayan Maoriler, Havai yerlileri ve siyah Amerikalı nüfus dünya üzerinde en yüksek insidansla görüldüğü yerlerdir. İnsidansının en düşük olduğu yerler ise Hindistan ve Nijerya'dır (44,45). Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre pankreas kanseri erkeklerde en sık görülen 8. kanser iken kadınlarda ise ilk 10'da yer almamıştır (46).

2.3. Pankreas Kanseri Risk Faktörleri

Pankreas kanserinin oluşumunda çeşitli faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir. Risk faktörlerinin çoğu direkt olarak hastalığa neden olmaz, fakat bu faktörlere maruz kalma düzeyi hastalığın gelişmesini etkiler.

Sigara pankreas kanseriyle tutarlı bir şekilde bağlantılıdır. Sigara içmek pankreas kanseri riskini içmeyenlere oranla %75 artırırken, pankreas kanseri vakalarının %25'inin sigara kullanımına bağılı meydana geldiği belirtilmektedir (47). Sigara kullanımı bırakılsa bile kanser riski 10 yıl süreyle devam eder, daha uzun vadede (>10 yıl) aktif içicilere göre yaklaşık %30 oranında risk azalır. Günlük içilen sigara paketi sayısı ile kansere yakalanma riski doğru orantılıdır (47). Tütün kullanımının pankreas kanseri riskini artırması, tütün içerisinde bulunan N-

nitrozaminlerin ve metabolitlerinin duodenumdan pankreas kanalı içine geri akışı ile açıklanmaktadır(48). N-nitrozaminlerin oluşturduğu metabolitlerin DNA kırıkları meydana getirerek K-ras mutasyonuna neden olduğu, ayrıca karsinogenezde rol oynayan siklooksijenaz-2 (COX-2)'nin ve beta adrenerjik sinyal yolağının aktivitesini arttırdığı saptanmıştır (49).

Alkol ve pankreas kanseri arasındaki ilişki incelendiğinde günde 70 gramdan fazla alkol alanlarda 10 yıl geçtikten sonra kansere yakalanma riskinin 6 kat arttığı saptanmıştır. Risk erkeklerde belirgin olarak artmıştır, kadınlarda ise anlamlı bir artış gözlenmemiştir. Ayrıca alkol; pankreatit ve tip 2 diyabet gibi pankreas kanseri ile ilişkilendirilen hastalıklar için de risk faktörüdür (50).

Beslenme alışkanlığı da pankreas kanserine yakalanma riskini etkileyen faktörlerdendir. İşlenmiş et tüketimi ile kansere yakalanma riski özellikle erkeklerde olmak üzere anlamlı bulunmuştur (51). Hayvansal yağ ve protein içeren beslenme kansere yakalanma riskini 2.5 kat artırırken; sebze, meyve ağırlıklı vitamin ve lif ağırlıklı beslenmenin pankreas kanserine karşı koruyucu olduğu tespit edilmiştir (52). Günde üç bardaktan fazla kafein içeren içecek tüketenlerde kansere yakalanma riski 2 kat daha fazla saptanmıştır (53). Fruktoz içeren şeker tüketiminin de pankreas kanseriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fruktoz insülin salınımını uyarmaz ve trigliseride dönüştürülerek organlarda yağlanmaya yani obeziteye ve diyabete zemin hazırlar (54).

Obezite ile pankreas kanseri arasındaki ilişki obezite ile tip 2 diyabet arasındaki ilişkiye bağlanmaktadır. Vücut yağ oranı artışı insülin direncine neden olur, diyabet görülme bile insülin direnci ve anormal glukoz metabolizması pankreas kanseri riskini artırır. Yüksek konsantrasyonda insülin IGF-1 reseptörüne bağlanır ve aktive eder. Bu reseptörün aktivasyonunun, hücre döngüsünün ilerlemesinin modülasyonu dahil, büyümeyi teşvik edici etkileri olduğu bilinmektedir (57). IGF-1'in mitojenik ve anti-apoptotik aktiviteleri, insülininkinden daha güçlü bir etkiye sahiptir (61). Buna bağlı olarak hücre proliferasyonu ve kanser gelişimi insülin düzeyiyle ilişkilidir.

Hiperinsülinemi durumunda pankreas dokusunda mitotik aktivite artar (55). Kanser hücrelerinin kandaki diyetten alınan yağı kullanabildiği ve obezitenin pankreas kanseri gelişme riskini %60 oranında artırdığı gösterilmiştir. Özellikle kadınlardaki elma tipi obezitenin karın içi yağ birikimine neden olması nedeniyle bu tip şişmanlığın pankreas kanseri gelişiminde daha önemli olduğu bilinmektedir (55). Vücut kitle indeksindeki 5 kg/m² 'lik bir artışın, pankreas kanseri riskinde %12'lik bir artışa sebep olduğu başka bir çalışmada ortaya konmuştur (56).

Pankreas kanseri ve tip 2 diyabetes mellitus arasında çift yönlü ve karmaşık bir ilişki vardır. Diyabet; pankreas kanserinin habercisi olma özelliğinin yanında risk faktörü olarak da kabul edilmektedir. Pankreas kanseri olan hastaların % 85'inde diyabet veya hiperglisemi vardır ve bunlar sıklıkla pankreas kanseri teşhisinden 2-3 yıl önce ortaya çıkar. Bununla birlikte yeni tanı diyabeti olan hastalarda diyabet geliştikten 1-3 yıl içinde pankreas kanseri teşhisi konma riski 5-8 kat artar. Ancak tip 2 diyabet pankreas kanserine bağlı diyabete oranla 100 kat daha sık izlenir. Tip 2 diyabet metabolik sendrom, aile öyküsü, kilo artışıyla ilgiliyken, pankreas kanserine bağlı diyabet aile öyküsü ve metabolik sendromun diğer belirtileri olmayan kişilerde de görülebilir (60).Yapılan bir çalışmada rezektabl tümörü ve diyabet hikayesi olan 18 hastaya whipple öncesi ve sonrası oral glukoz tolerans testi yapılmış ve serum insülin değerlerine bakılmış. Operasyondan sonra 8 hastanın bozulmuş glukoz toleransının ameliyat sonrası düzeldiği izlenmiş. Tümörün çıkarılmasıyla kitlenin insülin direnci yapıcı etkisi de yok olmaktadır (58,59). Diyabetes mellitus ve pankreas kanseri arasındaki ilişkinin mekanizmaları arasında insülin direnci, hiperinsülinemi, hiperglisemi ve kronik inflamasyon bulunur. Metformin ve insülin, Tip 2 diyabet için ana tıbbi tedavilerdir. Çalışmalar, metforminin pankreas kanseri riskini azalttığını, insülin tedavisinin daha yüksek pankreas kanseri riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir; bu nedenle, metformin malign lezyonların gelişmesini önlemek için bir tedavi olabilir ve bir antikanser ajanı olarak ümit vaat eder. Pankreas kanseri için potansiyel küratif tedavi cerrahi rezeksiyondur, ancak tip 2 diyabetin sağkalımın azalması ile ilişkili olduğu ve pankreas kanseri nedeniyle opere olan hastalarda daha kötü sonuçları öngören önemli bir komorbidite olduğu gösterilmiştir (61).

Kronik pankreatit; pankreasın tipik yapısı ile işlevlerini değiştiren, hastaların yaşam kalitesini azaltan ekzokrin pankreasın devam eden inflamatuvar bozukluklarının bir spektrumunu temsil eder. Kronik pankreatitteki kalıcı inflamatuvar durum pankreastaki neoplastik hücre oluşumu için en büyük risk faktörlerinden biridir (62). 10 vaka-kontrol çalışması, 5048 pankreas kanseri vakasından oluşan bir veri analizinde, pankreatit öyküsü ile pankreas kanseri tanısı arasında yaklaşık üç kat daha fazla risk gözlemlenmiştir(64). Kronik pankreatitli hastaların yaklaşık %4 ünde pankreas kanseri geliştiği gösterilmiştir (63). Pankreas kanserlerinin ise % 1.34'ünün kronik pankreatite atfedilebileceği tahmin edilmektedir, ancak 65 yaşın altındakiler için bu risk iki kat daha fazladır. Katyonik tripsinojen genindeki ve serin proteaz inhibitörü Kaja1 tip 1 genindeki (*SPINK1*) mutasyonlar kalıtsal pankreatit ile ilişkilidir ve kalıtsal pankreatit formlarına sahip insanlar diğer pankreatit formlarına sahip hastalara göre pankreas kanseri açısından daha yüksek riske sahiptir (64).

Her iki cinsiyet için de pankreas kanseri insidans oranları yaşla birlikte artmaktadır. Genel olarak yaşlıların hastalığıdır. Tanı konan vakaların %90'ından fazlası 55 yaşından büyüktür. Ortalama tanı konma yaşı 72'dir (65).

Pankreas kanseri riski ve alerji arasında ters ilişki olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. 2005 yılında, 14 çalışmadan elde edilen verileri birleştiren bir meta-analiz, herhangi bir alerjik belirtiyeye sahip olmanın, azalmış pankreas kanseri riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (66).

Hepatit B ve C ve *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) dahil olmak üzere birçok enfeksiyon, pankreas kanseri ile ilişkisi açısından incelenmiştir. Sekiz çalışmanın meta-analizi, hem hepatit B hem de C enfeksiyonlarının yüksek bir pankreas kanseri riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (67,68). *Helicobacter pylori* seropozitifliğinin pankreas kanseriyle ilişkisi gösterilememiştir (67).

Benzidin ve beta naftilamin ile ilişkili kimyasal tesislerde 25 yıldan uzun süredir çalışanlarda pankreas kanseri riskinin 5 kat arttığı gösterilmiştir. Matbaacılar,

kömür ve gaz firmaları, petrol rafinerileri, kağıt endüstrisi ve kuru temizleyiciler, mücevher üreticilerinde de pankreas kanseri riski yüksektir (69). Helsinki'de yapılan bir çalışmada, mesleki maruziyetlerin etkileri araştırılmış ve iyonize radyasyona maruz kalanların 4 kat, böcek ilaçları ve solventlerle çalışanların 1,5 kat artmış pankreas kanseri riski olduğu gösterilmiş (70).

Yapılan çalışmalar, periodontal hastalıklar ve diş kaybı da dahil olmak üzere kötü ağız sağlığı ile artmış pankreas kanseri riski arasında sürekli olarak pozitif bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Sekiz çalışmadan elde edilen verileri birleştiren bir meta-analizde periodontitis, yüksek pankreas kanseri riski ile anlamlı derecede ilişkiliydi (67).

Gastrin, kolesistokinin ve bombesin gibi çeşitli gastrointestinal hormonların pankreas kanseri gelişimini etkilediği gösterilmiştir. Bu hormonların etkilediği reseptörler normal ve neoplastik pankreas hücrelerinde bulunur. Bu reseptörlerin aktivasyonu pankreatik karsinogenezi artırır ve yerleşmiş pankreas karsinomunun büyümesini destekler. Gastrektomi ve kolesistektomi gibi geçirilmiş gastrointestinal cerrahi işlemler sonrası pankreas kanseri riskinin artmasında postoperatif dönemde artan gastrin ve kolesistokinin gibi hormonlar sorumlu tutulmuştur (71).

Pankreas kanseri ve kan grubu arasındaki ilişki bu konudaki çalışmalar ile ortaya konmuştur. İnsan kan grubu antijenleri, kırmızı kan hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen glikoproteinlerdir. A ve B kan grubuna sahip insanlarda pankreas kanseri riski O kan grubuna sahip olanlara göre daha yüksektir. Ayrıca O olmayan alel sayısı arttıkça risk artmaktadır (72). ABO kan grupları ve kanserler arasındaki ilişkinin mekanizması detaylı olarak açıklanamamıştır. Mekanizma, kanser ilerlemesini ve metastazını teşvik edebilecek ABO kan grubu ile ilişkili konakçı inflamatuvar süreçlerin modülasyonunu içerebilir. ABO antijenlerini kodlayan genlerin tek nükleotid polimorfizmleri; E-selektin, P-selektin, sICAM-1 ve TNF-alfa'nın dolaşımdaki değerleri ile ilişkili görülmüştür. Sağlıklı hücrelerle karşılaştırıldığında, TNF-alfa kanser hücrelerinden belirgin olarak yüksek miktarda salgınır ve bu apoptozun kanser

hücrelerinde tetiklenmesi ile ilisklidir. Bu proteinler sistemik inflamatuvar yanıtı aracılık eder ve buna bağılı olarak mevcut bulgular ABO kan grubu ile ilişkili genlerin tümör başlangıcı ve malignitede doğrudan bir rol oynadığını desteklemektedir (73).

Pankreas kanseri vakalarının büyük çoğunluğunun doğada sporadik olduğu düşünülse de, vakaların yaklaşık % 10'u genetik faktörlere bağlanabilir. Ailesel pankreas kanseri; iki veya daha fazla birinci derece akrabada pankreas kanseri olması olarak tanımlanır. Ailesel pankreas kanseri tanısı olan hastalarda pankreas kanserine yakalanma riski diğer bireylere göre 6.4 ila 34 kat daha fazladır (74). Birinci derece akrabalarından bir kişide pankreas kanseri görüldüğünde pankreas kanseri gelişme riski 4,5 kat, iki kişide görüldüğünde 8 kat, üç kişide görüldüğünde 32 kat artar (80). Ailesel pankreas kanseri hastalarında sıklıkla gösterilen mutasyonlarından BRCA1 pankreas kanseri riskini 2.2, BRCA2 3.5-8 kat artırmaktadır (76). Bazı kalıtsal hastalıklar ve sendromlarda da pankreas kanseri görülme ihtimali fazladır. Nonpolipozis kolorektal kanser, pankreas kanseri risk artışının gözlemlendiği, otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Bu hastalık MSH2, MLH1, MSH6 ve PMS2, DNA tamir genlerindeki (MMR) mutasyonlara bağılı gelişmektedir. Pankreas kanseri, MMR geni mutasyon taşıyıcılarında mutasyon taşımayanlara göre yaklaşık yedi kat daha fazla izlenmektedir (77). Kistik fibrozis CFTR gen mutasyonunun sebep olduğu otozomal resesif geçişli bir hastalık olup viskoz mukus üretimi pankreas kanalının tıkanmasına yol açarak pankreas kanserine yakalanma ihtimalini artırmaktadır (78). Ayrıca p16 tümör süppressör gen mutasyonu içeren malign melanom hastalığı, STK 11- LK 1B gen mutasyonu olan Peutz-Jeghers sendromu da ailesel pankreas kanseri gelişimine risk faktörü oluşturmaktadır (75). Bu hastalıkların yanı sıra pankreas kanseri, Li fraumeni sendromu, ataksitelanjiyektazi sendromu, multipl endokrin neoplazi tip I sendromu, Von Hippel-Lindau sendromu gibi hastalıklar da pankreas kanseri riskinde artışa neden olmaktadır (79).

2.4. Patoloji

Pankreas kanseri hücrel değişikliklerin aşamalı progresyonu sonucu oluşmaktadır. Pankreas ekzokrin kanserleri genellikle; pankreatik intraepitelyal neoplazi, Intraduktal papiller müsinöz neoplazi, müsinöz kistik neoplazi gibi prekürsör lezyonlardan köken alırlar. En sık görülen prekürsör lezyon pankreatik intraepitelyal neoplazidir. Bu prekürsör lezyonların kanserin tedavi edilebilir evresindeyken saptanması son dönem kanser araştırmalarının önemli bir hedefi olmuştur (41).

Pankreas kanseri tümörün kökenine göre ekzokrin ve endokrin olmak üzere iki başlık altında incelenir. Pankreas kanserlerinin %95'i ekzokrin pankreastan köken alır ve infiltratif duktal adenokarsinom en sık görülen tipidir. Bu kanserlerin %80'i tanı konduğu anda uzak organlara metastaz yapmış olduğu için rezeke edilemez durumda görülürler. Bu nedenle pankreas kanseri en ölümcül kanserlerdendir. Tedavi seçenekleri tümörün evresi ve hastanın genel sağlık durumuna göre değişiklik gösterir (103).

Pankreas ekzokrin kanserleri %80 oranında adenokarsinom şeklinde bulunur. Adenoskuamöz kanser, asiner hücreli kanser, müsinöz non-kistik kanser, IPMN+invaziv kanser, MCN+invaziv kanser, solid pseudopapiller neoplazi, pankreoblastoma, seröz kistadenokanser nadir görülen tiplerdir. Bu alt tiplerin biyolojik davranışı tipik duktal adenokarsinomlardan daha kötü seyirlidir. Dünya sağlık örgütü (WHO) 2010 yılında ekzokrin kaynaklı pankreas lezyonları sınıflamasını güncellemiştir (104).

2.5. Pankreas Kanserinin Genetik Profili

Pankreas kanserinin meydana gelmesinde, onkogenler ile tümör baskılayıcı genlerde meydana gelen mutasyonlar, kromozom değişiklikleri, mikrosatellit kararsızlığı, epigenetik gen sessizleştirme gibi genetik değişiklikler rol oynamaktadır (90).

Genomik kayıplar pankreas kanserinde genel olarak 9p, 17p, 18q, 3p, 8p ve 6q'da meydana gelmektedir. Bu lokuslardan bazıları CDKN2A/P16/MTS1 (9p21), TP53 (17p13), ve MADH4/SMAD4/DPC4 (18q) gibi tümör baskılayıcı genleri içermektedir (91).

İnsanlarda görülen kanserlerin tamamında %20 oranında saptanan K-ras gen mutasyonu %95'lik oranla pankreas kanserinde en sık saptanan mutasyondur ve hücre çoğalması, hücre farklılaşması, hücre gelişimi gibi neoplastik süreç ile yakından ilişkilidir. K-ras geni 12p3'te yerleşim gösterir. K-ras geninde meydana gelen mutasyon, genellikle 12. kodonda nadir olarak da 13 ve 61. kodonda görülen nokta mutasyonudur (92). K-ras geninde meydana gelen mutasyon ile sinyal yolları aktive olabilir. Bu sinyal yolları mutasyona uğramış K-ras ile uyarılarak kanser gelişiminde rol oynarlar. PTEN/PI3K/AKT sinyal yolağı da bunlardan biridir ve AKT onkogeninin hücre zarındaki yerleşimi yoluyla aktivasyonunu düzenler (93). Hücre çoğalması, apoptoz, transkripsiyon ve hücre göçü dahil olmak üzere önemli hücresel süreçleri tetikleyen PI3K, AKT (serin/treonin protein kinaz ailesinin bir üyesi)'nin hücre zarına çekilmesine sebep olurken, bir fosfataz olan PTEN PI3K'a karşı hareket eder, AKT'nin hücre zarındaki yerleşimini bozarak etkinliğini azaltır. Çoğu kanserde PI3K'lar ile AKT'nin ifadesi yüksektir ve PTEN genellikle mutasyona uğrayarak aktivitesini kaybetmiştir. Pankreatik karsinomların yaklaşık %10'unda da apoptozu engelleyen ve anjiyogenezi uyararak AKT'de artış gözlenmektedir (94). K-ras mutasyonunun solid tümörlerde anjiyogenezi uyararak vasküler endotelial büyüme faktöründe (VEGF) de artışa neden olduğu gösterilmiş, bu nedenle bu mutasyonun dolaylı olarak anjiyogeneizde de rol oynadığı belirtilmiştir (95).

Büyüme hormonları ve onların reseptörlerini kodlayan bazı genlerin ifade düzeyleri de pankreas kanserinde artmaktadır. Epidermal büyüme faktörü (EGF) ve epidermal büyüme faktörü reseptörü seviyelerindeki yükseliş ile fibroblast büyüme faktörü (FGF), İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), IGF-1 reseptörü, sinir büyüme faktörü (NGF) genlerindeki ifade artışı azalan yaşam süresi ile ilişkilidir (96).

TP53, SMAD4/DPC4 ve CDKN2A/p16; pankreas kanserinde en sık mutasyonun gözleendiği tümör baskılayıcı genlerdir (97). TP53 geni kromozom 17p'de yerleşim gösterir ve p53 proteinini kodlar, hücre döngüsünün G2-M'de durması, G1-S kontrol noktasının düzenlenmesi, apoptozun indüklenmesi ve DNA tamiri gibi mekanizmalarda etkilidir. TP53 geninde meydana gelen mutasyon sonucu p53 proteininde işlev kaybının olması, DNA hasarının meydana gelmesi durumunda hücre bölünmesinin devam etmesine neden olur, bu da kanser oluşumuna sebep olabilecek genetik anomalilere yol açar (98).

Pankreas tümörü oluşumunda, MLH1, MSH2 gibi DNA tamir mekanizmalarında görevli olan genlerde aktivasyon kaybı sonucu, DNA yanlış eşleşme tamir mekanizmasında meydana gelen hatalar mikrosatellit kararsızlığına neden olur, bu durum pankreas kanseri hastalarının %10' undan daha azında izlenmektedir (99).

Folat alımının pankreas kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir. Birçok çalışmada yüksek folat alımı ile pankreas kanseri gelişiminin %51 oranda azaldığı saptanmıştır. Folat eksikliğinde urasil DNA'ya eklenemediğinden kromozomal kırıklara ve mutasyonlara yol açmaktadır. Aynı zamanda folat eksikliğinde aşırı DNA metilasyonu sonucu önemli protoonkogenlerin sayısı çoğalmakta ve tümör süpressör genlerin sayısı azalmaktadır. Bu konuda en önemli nokta folat metabolizmasında rol oynayan MTHFR genlerindeki polimorfizmdir. Buna bağlı olarak MTHFR gen mutasyonunun pankreas kanseri gelişme riskini arttığı gösterilmiştir (101).

Genetik faktörler arasında p16, BRCA1 ve BRCA2, APC, p53, Rb-1 ve K-ras' ta görülen mutasyonlar pankreas kanserinde önemlidir (100). BRCA 2; meme karsinomunda varlığı iyi bilinen, kromozom 13q'da lokalize bir gendir, mutasyonu en büyük risk faktörü ve en sık kalıtsal bozukluk olarak görülmektedir. INK4A ve LKB1 de önemli genetik mutasyonlardır (101).

Hereditör pankreatitli hastalarda katyonik tripsinojen geni PRSS1 veya serin peptidaz inhibitör geni SPINK1'de mutasyon vardır. Bu hastalar gençlik yıllarından

başlayarak rekürren pankreatit atakları geçirir ve bu hastaların %25-40'ında 70'li yaşlarda pankreas kanseri gelişir (102).

2.6. Pankreas Kanseri Semptom ve Bulgular

Pankreas abdomenin derininde bulunmaktadır. Bu nedenle pankreas kanseri semptom vermeden uzun süre bekleyebilir. Çoğunlukla belirtiler; karın ağrısı, sarılık, iştahsızlık, bulantı, kusma, ani ortaya çıkan diyabet, hazımsızlık, steatore ve idiyopatik pankreatit'dir. Semptomlar pankreas kitlesinin yerleşimine bağlı olarak değişiklik gösterir. Pankreas başı ve uncinat procesde bulunan tümörler safra kanalı, duodenum ve pankreatik kanal obstrüksiyonu ile bulgu verebilir. Bu nedenle ağrısız sarılık pankreas başındaki kitlenin ilk belirtisi olabilir. Genellikle tıkanma sarılığıyla birlikte sırt ve karın ağrısı görülür. Diyabetes mellitus, malabsorbsiyon ve pankreas kanalı tıkanıklığına bağlı pankreatit de daha nadir görülen belirtilerdir (41,81).

Tümör pankreasın dışına yayıldığında peripankreatik sinir plexusları invaze olduğundan üst abdominal karın ağrısı ve sırt ağrısı görülür. Ayrıca peritoneal karsinomatosis veya portal ven oklüzyonu geliştiğinde asit görülür. Pankreas tümörü pankreasın boyun, gövde ve kuyruğunda geliştiğinde genelde sarılık ve gastrik çıkış obstrüksiyonu gelişmez, semptomlar kitle çok büyüyene kadar kilo kaybı ve karın ağrısı şikayetlerinden ibaret kalır (81).

Fizik muayenede $\frac{1}{4}$ hastada aşırı kilo kaybı, ikterik cilt, palpabl distandü safra kesesi bulunabilir. Pankreas tümörü distal safra yollarına bası yaptığında safra kesesinde distansiyon olur ve kolayca palpe edilir. Bu muayene bulgusu Courvoisier bulgusu olarak adlandırılır. Ayrıca malign asit; portal, splenik, mezenterik venlerde tıkanıklığı olan hastalarda kollateraller ve özofageal varisler görülebilecek diğer muayene bulgularıdır (41,81).

2.7. Pankreas Kanserinde Prognoz

Pankreas kanserinin prognozu pankreas tümörü rezeke edilse bile iyi değildir. Küratif rezeksiyon sonrasında %70-90 olguda karsinom yeniden oluşur. Erken teşhis testleri yoktur ve lokalize hastalığı olan hastaların çoğunda tanınabilir hiçbir belirti veya bulgu yoktur (82). Buna bağlı olarak pankreas gövde ve kuyrukta lokalize tümörler daha geç bulgu verdiği için, pankreas başında lokalize olanlara göre daha ileri evrelerde saptanırlar (83).

Tümörün rezeke edilebilmesi prognozun en önemli belirleyicisidir. Genel olarak pankreas kanserinde sağkalım % 6 iken; pankreatikoduodenektomi sonrası beş yıllık sağkalım oranı, lenf nodu negatif olanlar için yaklaşık % 25- 30, lenf düğüm pozitif olanlar için % 10'dur (2). Burada görüldüğü gibi lenf nodu metastazı prognozu belirgin olarak kötüleştirmektedir.

Pankreas kanserinde prognostik faktörler:

1. Evre: tümör evresi en önemli prognostik faktördür (85).
2. Mikroskopik derece: iyi differansiye pankreas kanseri uzun sağkalım ile ilişkilidir (85).
3. Tümör boyutu: pankreasa sınırlı ve çapı 3 cm'den küçük olan karsinomaların sağ kalımı, pankreas dışına uzanan ve çapı 3 cm'den büyük olan karsinomalara kıyasla daha iyidir (86).
4. Vasküler invazyon ve perinöral invazyon önemli prognostik faktörlerdir (87).
5. Lenf nodu metastazı: evreleme sistemine dahil önemli faktördür. Metastatik lenf nodu sayısının toplam lenf nodu sayısına oranı, postoperatif sağ kalımın en iyi göstergelerinden biridir (88).
6. DNA ploidi: Bağımsız prognostik faktördür (85).
7. Rezeke edilebilir pankreas kanseri olan olgularda ağrı prognostik bir faktördür (89).

8.TGF- β 1 ekspresyonu: İyi diferansiye tümörler ile ilişkilidir fakat bağımsız prognostik faktör değildir (85).

2.8. Pankreas Kanserinde Tanı Yöntemleri

Pankreas kanseri mortalitesi en yüksek kanser türlerinden biridir. İştahsızlık, bulantı, kilo kaybı gibi sadece pankreas kanserine özgü olmayan semptomlarla tanı koymak zordur. Tanı aşamasında basit, ucuz, kolay ulaşılabilir, invaziv olmayan, hastaya zarar verme olasılığı en düşük tetkiklerden başlanır. İstenen tetkiklerin duyarlılıkları ve özgüllükleri, yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuç verme olasılıkları göz önünde bulundurulmalıdır.

Pankreas kanseri tanısını erken koyabilmek veya tarama amacıyla kullanılabilecek bir tümör belirteci henüz bilinmiyor. Pankreas kanseri tümör belirteçlerinden CA 19-9'un pankreas tümörlerinin tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Pankreas kanseri varlığında yükselmeyebileceği gibi, tümör dışı nedenlerle oluşan kolestazda da yükselebildiği gösterilmiştir. Diğer tanı araçlarıyla desteklenmesi durumunda CA 19-9 yüksekliği pankreas kanseri tanısını koymada yardımcı olabilir. Görüntüleme yöntemlerine göre rezektabl gibi görünen tümörlerde, eşlik eden yüksek CA 19-9 değerleri, tanı konamamış yaygın hastalığın göstergesi olabilir. Ameliyat yapılan hastalarda takip parametresi olarak yardımcı bir testtir.

Biyokimyasal testler rutin olarak yapılır ancak kolestaz varlığında yol göstericidirler. Tıkanma sarılıklarında olduğu gibi, direkt hâkimiyetli hiperbilirubinemi, GGT, ALP gibi kolestazis enzim yükseklikleri saptanır. Ayrıca, yağda eriyen vitaminlerin emilememesine bağlı olarak, karaciğerde K vitamin ile ilişkili pıhtılaşma faktörlerinin üretimi azalır protrombin zamanında uzama görülebilir. Direkt hakimiyeti olan hiperbilirubinemi, kolestaz enzim yüksekliği tıkanma sarılığının genel laboratuvar bulgularıdır (104).

Mevcut bulgular saptandığında tanı için görüntüleme yöntemlerine başvurulması şarttır.

Transabdominal ultrasonografi (USG); kolay, ulaşılabilir, ucuz ve hastaya zarar vermeyen bir yöntem olduğundan ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografi ile safra yollarında genişlemeyi ve bazen genişlemeye yol açan sebebi görmek mümkündür. Zayıf hastada tanı koyma şansı daha yüksektir. Fakat bağırsak gazlarından etkilenir ve yapan kişinin deneyimine bağlıdır (104). Pankreas tümörlerinin % 50-70'i USG ile tanı alabilmektedir. %75 sensitivite, %85 spesifitesi vardır. Karaciğer metastazlarının saptanmasında da etkilidir (105).

Bilgisayarlı Tomografi (BT); en yaygın kullanılan kesitsel görüntüleme yöntemidir. Hem oral hem de iv kontrast verilerek ve ince kesitler alınarak yapılırsa daha detaylı bilgi verir. Arteriyel ve venöz fazlarda görüntülerin alındığı dinamik kontrastlı tomografi ile kitlenin boyutu, yeri, konfigürasyonu, kontrastlanma şekli, SMA, SMV, portal ven, splenik arter ve splenik ven, çölyak trunkus gibi etraf vasküler yapılar ve mide-duodenumla ilişkisi; karaciğer ve akciğer metastazı; asit ve peritoneal implant varlığı değerlendirilebilir. Pankreas başında yerleşim gösteren tümörlerde tıkanma sarılığı görülür ve safra ile pankreas kanalı belirgin hale gelir. Bu durum kesit görüntülemelerde “çift kanal bulgusu” denilen görünüme yol açar (104). BT' de tümörün anrezektabl bulguları şunlardır; çölyak trunkus veya hepatik arter ya da SMA'nın 180 dereceden fazla tutulumu (180 dereceden az tutuyorsa borderline rezektabl kabul edilir), asit varlığı, uzak metastaz, rezeksiyon sınırı dışındaki büyümüş lenf nodları. SMV ve portal ven invazyonu, venlerde akım devam ettiği sürece rezeksiyon için kontrendike değildir (41).

Manyetik rezonans (MR); pankreas kanseri hastalarının değerlendirilmesi için güvenilir ve doğru bir görüntüleme yöntemidir. Pankreasın yüksek çözünürlükte görüntülenmesine imkan sağlar. Küçük lezyonların tesbit edilmesi ve rezektabilitesinin belirlenmesinde kullanılmaktadır.

Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP); invaziv olmayan bir yöntemdir. Pankreatik ve biliyer tıkanmaların tanısı değerlendirilmesinde yaygın kullanılmaktadır ve ERCP gibi invaziv olmaması bu görüntüleme yöntemini daha avantajlı yapmaktadır. Ancak tespit edilen patolojiden biyopsi alınamaması ve gerektiğinde safra yollarını drene etmek için stent yerleştirilememesi MRCP' nin ERCP ye göre dezavantajıdır (106).

Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP); semptomatik rahatlama ve sınırda rezektabl tümörleri olan hastalarda neoadjuvan kemoterapiye izin vermek için ileri pankreas kanserinde biliyer dekompresyon sıklıkla gereklidir. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) pankreas kanseri hastalarında obstrüktif sarılık tedavisinde ve periampuller tümör şüphesinde biyopsi almada önemli rol oynar. Perkütan transhepatik biliyer drenaj veya cerrahi biliyer baypas gibi diğer biliyer dekompresyon müdahaleleri ile karşılaştırıldığında, ERCP daha az yan etki, daha kısa kalış süresi, azalmış hastane maliyetleri ve iyileşmiş yaşam kalitesi açısından avantajlıdır (107).

Endoskopik Ultrasonografi (EUS); artık pankreas tümörlerinin tanısında önemli rol oynamaktadır. EUS, pankreatik lezyonların saptanması, karakterizasyonu, vasküler invazyon ile pankreas çevresindeki lenf nodlarının tespiti ve doku alımı amacıyla kullanılabilir. EUS' un tanısı rolleri belirlenirken, ablasyon ve drenaj gibi EUS rehberli müdahaleler de pankreatik neoplazmların tedavisinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. İlk olarak 1992'de bildirilen bir çalışmada; EUS eşliğinde alınan biyopsinin, pankreatik solid lezyonların tanısında % 86.8 duyarlılık ve % 95.8 özgüllük sağladığı gösterilmiştir (109). Pankreas tümörünün rezektabl olup olmadığını anlamada önemli olan vasküler invazyon açısından EUS'un duyarlılığı ve özgüllüğü % 86 ve % 93 iken BT' nin sırasıyla % 58 ve % 95 olarak saptanmıştır (108,110).

Sitoloji; pankreas kanseri tanısından önemli basamaklardan biridir. Perkütan ve endoskopik yaklaşımla pankreastan biyopsi alınabilir. Pankreastan BT eşliğinde perkütan biyopsi alma işlemi yaklaşık 20 yıldır uygulanmaktadır. Ancak USG ya da

BT eşliğinde yapılan perkütan biyopsi pankreasın retroperitoneal yerleşimi nedeniyle zordur. Kanama, pankreatit, fistül, abse ve ölüm gibi komplikasyonlar perkütan biyopsi işlemi sonrası görülebilir. Ayrıca biyopsi esnasında tümörün traktus boyunca yayılması ihtimali vardır. Pankreatik kanserlerin BT ve USG ile saptanması için genel duyarlılık sırasıyla %89 ve %76'dır. EUS eşliğinde iiab yapılmasının; bağırsak duvarı ve tümör arasında daha kısa mesafe olması, komşu kan damarlarının delinmesini önlemek için doppler kontrolü yapılabilmesi gibi nedenlerden dolayı avantajları vardır. EUS'un tanısal doğruluğu da %86.6 olarak bildirilmiştir. Bu nedenlerden dolayı biyopsi gereken şartlarda genellikle EUS ile ince iğne aspirasyonu tercih edilmektedir. Pankreas başında kitle olan ve obstrüktif sarılığı bulunan hastalarda preoperatif biyopsi almak gerekli değildir. Çünkü biyopsi sonucu ne olursa olsun eksplorasyon ve rezeksiyon önerilmektedir (112).

Biyobelirteçler; içinde pankreas kanseri için güvenilir bir tanısal biyobelirteç yoktur. Bir dizi potansiyel tümör markeri değerlendirilmiştir, ancak pankreas kanseri teşhisi için en kapsamlı şekilde incelenen karbonhidrat antijeni 19-9'dur (CA 19-9). Tanı için % 79-81 duyarlılık ve % 82-90 özgüllüğü vardır. Bununla birlikte CA 19-9, diğer pankreas ve hepatobiliyer hastalıkların yanı sıra diğer malignitelerde de yükselir. Bu nedenle bir tarama aracı olarak kötü performans gösterir. Ancak CA 19-9'un prognostik bir belirteç olarak ve rezeksiyon sonrası nüksün izlenmesinde rolü vardır. Spesifite ile ilgili sorunlarının yanı sıra CA 19-9'un duyarlılığı da yetersizdir; örneğin, CA 19-9, Lewis antijen-negatif bireylerde saptanamayabilir ve bu nedenle ilerlemiş kanserli hastalarda negatif olabilir (113).

DM, sigara içilmesi, obezite ve kronik pankreatit pankreas kanseri risk faktörlerinden olmasına rağmen, pankreas kanseri taramasının sadece hereditör pankreatit ve genetik sendromu olanlara yapılması önerilmektedir. CA 19-9 pankreas kanserine tanı koymada yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir. Toplumda pankreas kanseri için bilinen bir tarama testi yoktur. Ancak, CA 19-9 benign hastalıklardan siroz, kronik pankreatit, kolanjit ve pankreas kanseri dışındaki gastrointestinal tümörlerde de artabilir. Rezeke edilebilir durumda olan pankreas kanserlerinin sadece %65' inde CA 19-9 yükselir (117).

İncelenmekte olan bir dizi potansiyel pankreas kanseri biyobelirteçleri vardır. Özellikle serum makrofaj inhibitör sitokin, pankreatik adenokarsinomlu hastalarda serumdaki seviyeleri tipik olarak yükselen umut verici bir biyobelirteçtir. Kendi başına kullanıldığında en iyi şekilde performans sergilemesine rağmen, CA 19-9 ile kombine edildiğinde gelişmiş tanısal doğruluk ürettiği gösterilmiştir. Diğer çalışmalar aynı zamanda CECAM-1, Span-1, DUPAN-2, Alpha4GnT, PAM4 ve CEA, CA 19-9 ve CA 242 ile kombine biyobelirteçler gibi tek araştırma biyobelirteçleri üzerinde çalışmıştır, ancak hiçbirisi yeterli tanısal doğruluk göstermemiştir (113,114,115,116,).

2.9. Pankreas Kanseri Evreleme

Bölgesel lenf nodları; pankreas çok zengin bir lenfatik ağ ile sarılmıştır ve doğru tümör evrelemesi için çıkarılan tüm lenf nodları incelenir. Pankreatikoduodenektomi spesmeninin optimal histolojik değerlendirmesi için en az 12 lenf nodu gereklidir. Baş ve boyun yerleşimli pankreas tümörlerinin standart lenf nodu bölgeleri; ana safra kanalı, common hepatik arter, portal ven, posterior ve anterior enterik ven ile süperior mezenterik arterin sağ lateral duvarı boyunca seyreden lenf nodlarıdır. Gövde ve kuyruk yerleşimli kanserler için bölgesel lenf nodu bölgeleri common hepatik arter, çölyak aks, splenik arter ve splenik hilus lenf nodlarıdır (118).

Patolojik evreleme; pankreatikoduodenektomi materyalinde safra kanalı, pankreatik kanal ve süperior mezenterik arter sınırları gros ve mikroskopik olarak değerlendirilir. Süperior mezenterik arter sınırı retroperitoneal, mezopankreatik ve unsinat sınır olarak da adlandırılmaktadır. Total pankreatektomi materyalinde safra kanalı ve retroperitoneal sınırlar incelenir. Duodenal (pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi ile) ve mide (standart pankreatikoduodenektomi ile) sınırları nadiren tutulmasına rağmen incelenerek patoloji raporunda belirtilir. Sınırların raporlanması şu sınırların belgelenmesiyle kolaylaşacaktır; ana safra (hepatik) kanalı, pankreas boynu, süperior mezenterik arter sınırı, diğer yumuşak doku sınırları

(posterior pankreatik, vb), duodenum ve midedir. Süperior mezenterik arter sınırına, genellikle lokal nükslerin pankreas yatağında bu sınır boyunca meydana gelmesinden dolayı özellikle dikkat edilir. Vena kavanın ön yüzü ile pankreas ve duodenumun arka yüzü arasındaki yumuşak doku posterior pankreatik sınırı (retroperitoneal sınır değil) temsil etmektedir. Süperior mezenterik arter sınırı (retroperitoneal veya unsinat sınır) materyalin gros incelemesinin bir parçası olarak boyanır ve materyal daha sonra histolojik analiz için boyalı sınıra dik bir şekilde kesilir. Tümörün sınıra en yakın olduğu mikroskopik uzanımı milimetre cinsinden belirtilir (118).

Evre I ve II tümörler rezektabl iken, Evre III ve IV’ de uzak metastaz ya da ana arteriyel tutulumun varlığı nedeniyle tümör unrezektabldır. Pankreas kanseri hastalarının ortalama yaşam süreleri de evrelere göre farklılık göstermektedir. Evre I ve II tümörlü hastalarda ortalama sağ kalım süresi ortalama 15-22 ay, evre III tümörlü hastalarda 8-18 ay, evre IV tümörlü hastalarda ise 4-8 aydır (119).

Tablo 2.1. Tümör sınıflaması

Primer Tümör (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	En büyük boyutu 2 cm veya daha küçük ve pankreasa sınırlı tümör
T2	En büyük boyutu 2 cm’den büyük ve pankreasa sınırlı tümör
T3	Çölyak aks veya süperior mezenterik artere invaze olmadan pankreas dışına uzanım gösteren tümör
T4	Çölyak aks veya süperior mezenterik artere invaze tümör (unrezektabl tümör)

Bölgesel Lenf Nodları (N)

NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 Bölgesel lenf nodu metastazı var

Uzak Metastaz (M)

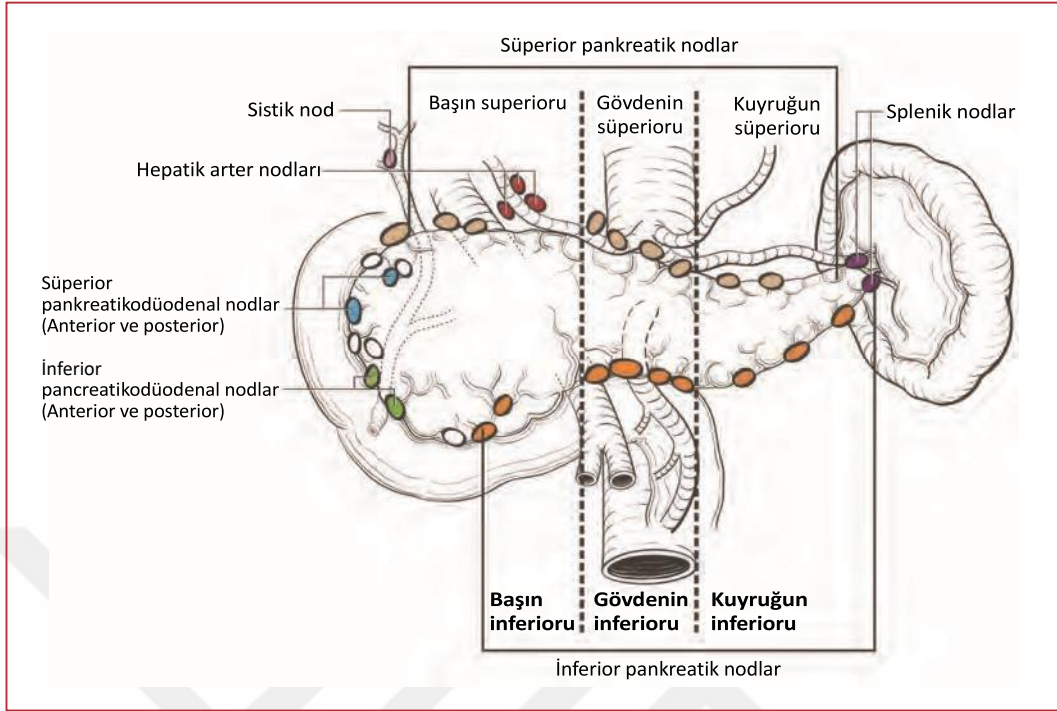
M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

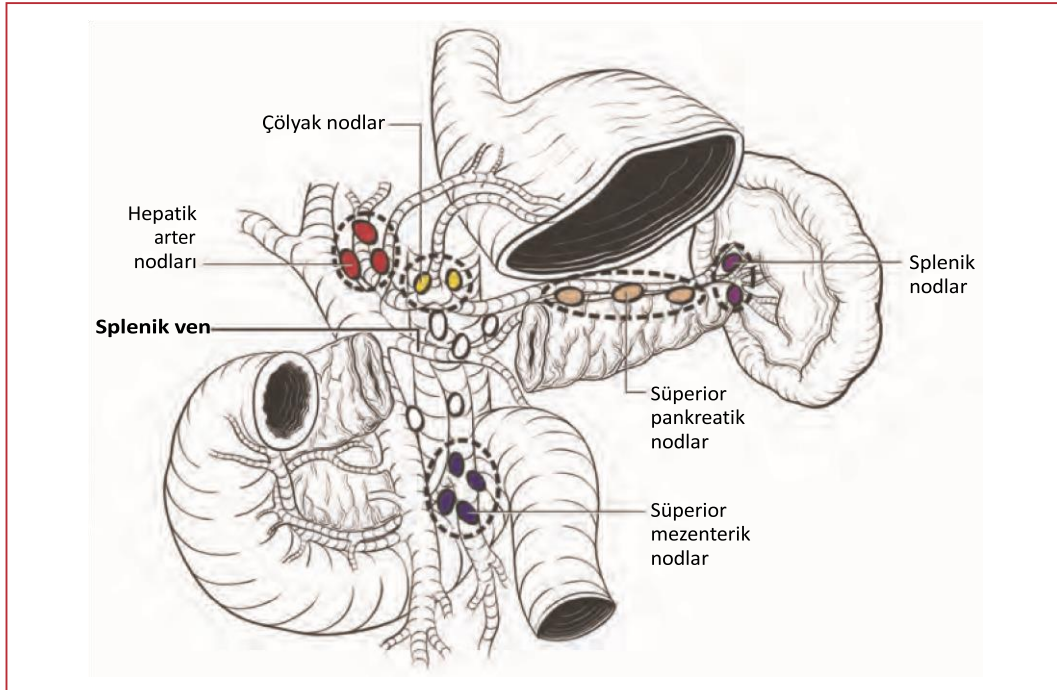
Tablo 2.2. Pankreas kanseri evreleme

ANATOMİK EVRE/PROGNOSTİK GRUPLAR			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T2	N0	M0
Evre IIA	T3	N0	M0
Evre IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Evre III	T4	Herhangi N	M0
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

Şekil 2.1. Pankreasın bölgesel lenf nodları (önden görünüm) (118).



Şekil 2.2. Pankreasın bölgesel lenf nodları (retroperitoneal damarlar ve lenf nodlarını göstermek üzere pankreas gövdesinin çıkarılmış olduğu ön görünüm) (118).



2.10. Pankreas Kanserinde Tedavi

2.10.1. Cerrahi Tedavi

Pankreas kanserinde tek küratif tedavi seçeneği cerrahi rezeksiyondur. Hastalık genel olarak geç tanı aldığından, hastaların ancak %15-20 si tanı anında cerrahi için aday olabilmektedir (120). Baş ve unsinat prosesteki pankreas kanserleri için standart cerrahi yöntem pankreatikoduodenektomi (Whipple)'dir ve klinikle birlikte radyolojik olarak uygun olan hastada pankreatikoduodenektomi için doku tanısı şart değildir. Konvansiyonel Whipple ameliyatında pankreas başı ile birlikte duodenum, jejunumun ilk 15 cm'i, ana safra kanalı ve safra kesesi ve midenin bir kısmı (parsiyel gastrektomi) çıkarılmaktadır ve standart bir lenf nodu disseksiyonu prosedürü uygulanmaktadır. Trunkal vagatomi genellikle yapılmaz. Rekonstrüksiyon sırasıyla pankreatojejunostomi, hepatikojejunostomi ve gastrojejunostomi şeklinde yapılır. Standart Whipple ameliyatından sonra görülen postgastrektomi semptomlarını engellemek amacıyla pilor koruyucu pankreatoduodenektomi ameliyatı uygulanmıştır. Midenin rezeke edilmemesi ve pilor altında 3-4 cm'lik duodenumun korunması Whipple ameliyatından farklıdır. Rekonstrüksiyonda gastrojejunostomi yerine doudenojejunostomi yapılır. Standart Whipple ameliyatına göre daha az lenf diseksiyonu yapılmasına karşın sağkalım oranı daha düşük değildir. En önemli komplikasyonu, standart Whipple ameliyatında görülen komplikasyonlara ek olarak mide boşalmasında gecikmedir (41,121).

Pankreasın gövde ve kuyruk tümörleri ise genellikle intrapankreatik safra yolunda obstrüksiyona neden olmadıklarından geç dönemde bulgu verirler. Tanı anında çoğunlukla lokal ileri veya metastatiktir. Nadiren de olsa erken dönemde yakalanırsa cerrahi öncesi okult peritoneal metastazları saptamak ve operasyon yükünden hastayı kurtarabilmek için batın tomografisi ve laparoskopik explorasyon yapılması önerilmektedir. Lokalize gövde ve kuyruk pankreas kanserlerinde önerilen cerrahi yöntem distal subtotal pankreotektomi ve genellikle kombine edilen splenektomidir. Pankreas başı kanserleri ile kıyaslandığında gövde ve kuyruk

tümörlerinde opere olsa bile prognoz çok daha kötü olup ortalama sağkalım 13 ay civarındadır (122).

Pankreasın tamamen çıkarılması lokal olarak ilerlemiş pankreas kanseri, multifokal veya tekrarlayan ekzokrin ve endokrin tümörlerin tedavisinde potansiyel bir seçenek olarak belirlenmiştir. Total pankreatektomiden sonra morbiditenin standart pankreatoduodenektomiye göre daha az olmadığı; insüline bağımlı diyabetin kontrolünün zor olabileceği, pankreatik enzim replasmanı ihtiyacı ve bikarbonat sekresyonunun olmaması nedeniyle peptik ülser gelişme riskinin artabileceği görülmüştür. Total pankreatektomi, pankreas rezeksiyonu sonrası cerrahi sınırdaki tümör varlığında ve pankreasın anastomoz için uygun olmadığı durumlarda yapılmaktadır (123).

Cerrahi için kontrendike durumlar:

- 1- Karaciğerde, peritonda, omentumda ya da extraabdominal bölgede metastaz varlığı, peripankreatik dokuların ötesindeki nodal tutulumlar
- 2- Superior mezenterik arterin oklüzyonu veya çevresinin %50 den daha fazlasının tümör ile sarılmış olması
- 3- Superior mezenterik venin veya SMV-portal venin birleşme yerinin oklüzyonu
- 4- İnferior vena kava, aorta, çölyak arter ve hepatik arterin direk invazyonu

Borderline rezektabl tümörleri visseral arterlerin çevresinin yarısından daha azının tümörle sarılı olduğu durumlar olarak tanımlayanlar olduğu gibi, başka bir grup SMV veya SMV- portal ven birleşme yerinin kısa segment oklüzyonu olarak tanımlamaktadır. Oklüzyon olmaksızın venlerde artan daralma olarak tarifleyenler de bulunmaktadır. Borderline rezektable pankreas kanserli hastaların önemi, bu hastaların çoğunda cerrahi ile R0 rezeksiyon sağlanamadığından neoadjuvan tedavi ile downstaging sonrası daha kolay rezekte edilebilme potansiyel adayı olduklarının

bilinmesidir. Bu nedenle bu hastalar cerrahi öncesi medikal onkologlar ve radyasyon onkologları ile konsülte edilmelidirler (124).

2.10.2. Adjuvan Kemoterapi

Rekürrens oranlarının yüksek olması pankreas kanserinde rezeksiyon sonrası kemoterapiyi gerekli kılmaktadır (125). Cerrahi olarak negatif sınır elde edilen Whipple ameliyatlarından sonra bile prognoz kötüdür. Bu nedenle cerrahi sonrası kür oranlarını artırmak için kemoterapi, radyoterapi ve kemoradyoterapi kombinasyonları kullanılmaktadır. Kemoterapi için daha sık kullanılan ajan, bolus fluorouracil ile kıyaslandığında sağkalım avantajı sağlamasa da daha tolerabl olduğu gösterilen gempitabindir. Önerilen gempitabin şeması 28 günde bir, 1. 8. ve 15. günlerde haftalık 1000 mg/m² dozudur. Kombine olarak kemoterapötik ajanların kullanımının, seçilmiş vakalarda cevap oranını artırdığı gösterilememiştir. Kemoterapi ile radyoterapinin kombine kullanımının küratif amaçlı yapılan Whipple operasyonu sonrası ve anrezektabl pankreas kanseri olan hastalarda sağkalım oranını arttırdığı belirlenmiştir (126,127,131).

Adjuvan kemoterapi rezeke edilmiş bütün pankreas kanserli hastalara önerilmektedir. Adjuvan kemoterapi için genel olarak önerilen, cerrahi sonrası 4-6 hafta içinde başlanması ve toplamda tedavinin 6 ay sürmesidir. Avrupa da çoğu klinisyen rezeksiyon sonrası sadece kemoterapi kullanırken, Amerika'daki klinisyenlerin çoğu ise adjuvan tedavide kemoradyoterapi kombinasyonunu tercih etmektedir(128,129,130).

2.10.3. Neoadjuvan Kemoterapi

Pankreas kanserinde neoadjuvan yaklaşım için güçlü bir gerekçe vardır, çünkü metastatik olmayan fakat lokal ileri evre tümörün ve postoperatif cerrahi sınır pozitifliği ile başvuran pankreas kanseri hastalarının sayısı fazladır. Ancak neoadjuvan tedavi sırasında tümör ilerlemesi için potansiyel risk vardır, yani başlangıçta rezektabl tümörleri olan hastalar, lokal ileri evre veya uzak organ metastazı ile ortaya çıkabilir. Ek olarak, neoadjuvan tedavi protokolleri genellikle tedaviye başlamadan önce histolojik doğrulama gerektirir ve bu da ek invaziv tanı önlemleri ile sonuçlanır.

Rezektabl tümör hastaları grubunda neoadjuvan tedavi sonrası rezeksiyon ve sağkalım oranları, primer rezeke edilerek, adjuvan tedavi ile tedavi edilenlere benzerdir. Bu nedenle, bu hasta grubunda, mevcut veriler neoadjuvan tedavinin bariz bir avantajına işaret etmemektedir. Başlangıçta rezektabl olmayan tümör hastalarının yaklaşık üçte birinin neoadjuvan tedaviyi takiben rezektabl tümörlere sahip olması ve başlangıçta rezektabl tümör hastaları ile karşılaştırılabilir sağkalım göstermesi beklenir. Bu nedenle lokal ileri evre unrezektabl tümörleri olan hastalar neoadjuvan protokollere dahil edilmeli ve daha sonra rezeksiyon için tekrar değerlendirilmelidir (132).

2.10.4. Metastatik Pankreas Kanserinde Sistemik Tedavi

Metastatik pankreas kanserinde tedavinin amacı semptomların azaltılması ve sağkalımın uzatılmasıdır. Sağkalım avantajı genellikle iyi performansla sahip, ağrı palyasyonunun iyi yönetildiği, safra yollarının açık olduğu ve yeterli beslenme desteğinin sağlanabildiği hastalarla sınırlıdır (133).

Tek ajan kemoterapi ile tedavi metastatik pankreas kanserinin tedavisinin temel basamağını oluşturmaktadır. Ancak aktif tek ajanlar ile ortalama yanıt %10 civarında ve hastaların ortalama sağkalım süreleri 6-7 ay düzeyindedir. Bu düşük

orandaki yanıtlar nedeni ile kemoterapiye görece refrakter kabul edilen pankreas kanserinde asıl sorumlu mekanizmanın inaktive edici (pankreas kanserinde %90 oranında salgılanan p16 protein fonksiyonunun baskılanması sonucunda retinoblastom tümör supresor geninde aşırı üretim görülür) mutasyonların varlığına bağlı olduğu düşünülmektedir (134).

Kombine kemoterapi adayı olmayan, performans durumu 0-1 arasında olan pankreas kanserli hastalarda ilk sıra kemoterapi seçeneği tekli ajan olmalıdır. En çok kullanılan ajanlar gemsitabin, 5-FU ve kapesitabindir.

Gemsitabin ile kombine kullanılan rejimler ile daha yüksek oranda yanıtlar elde edilirken sağkalımda belirgin bir iyileşme sağlanamamıştır. Gemsitabin; sisplatin, oxaliplatin, 5-FU, kapesitabin, taksan ve irinotekanla kombine kullanılabilir. En iyi yanıt oranları nab-paklitaksel ile kombinasyonunda görülmüştür. Tek ajan gemsitabin ile kıyaslandığında gemsitabin+nab paklitaksel kolunda sağkalımda ılımlı bir artış olmakla birlikte (6.6 aya 8.7 ay, $P<0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Nab-paklitaksel kolunda en sık görülen yan etkiler nötropeni, halsizlik ve nöropati olarak bildirilmiştir (135,136).

Tolere edebilen hastalarda en iyi yanıt oranına sahip kombinasyon FOLFİRİNOX (oxaliplatin+irinorekan+5-FU+folinikasit) kemoterapi kombinasyonu dur. Tek ajan gemsitabin ile kıyaslandığında FOLFİRİNOX kolunda hem progresyonsuz sağkalımda (3.3 aya karşı 6.4 ay, $P<0.001$) hem de ortalama sağkalımda (6.8 aya karşı 11.1 ay, $P<0.001$) istatistiksel anlamlı iyileşme sağlanmıştır. Ancak grade 3-4 toksisitelerin (%45 nötropeni, %12.7 diare, %9.1 trombositopeni ve %9 periferik sensöriyal nöropati) sık görülmesi nedeni ile sadece performans durumu çok iyi olan ve bilirubin seviyeleri normal olan hastalarda tavsiye edilmektedir (137).

2.11. Sağkalım

Pankreas kanseri yüksek mortaliteye sahiptir ve kanserden ölümün ilk 5 nedeninden biridir. Cerrahi tedavi edici tedavi için tek potansiyel seçenektir, ancak tüm pankreas kanseri hastalarının toplam beş yıllık sağkalım oranı % 5 ila % 7 arasındadır ve son on yılda ölüm hızında belirgin bir değişiklik yoktur (138). Maalesef, hastaların çoğuna ileri bir aşamada teşhis konur ve bu nedenle bunların sadece % 10 ila % 15'i küratif rezeksiyon için uygundur. Metastatik hastalık için kemoterapinin birincil hedefleri palyasyon ve daha iyi sağkalımdır (139).

Daha radikal pankreatik rezeksiyonlar ve genişletilmiş lenfadenektomiler yapılmasına rağmen sağkalım sonuçları değişmemiştir (140). Mevcut antikanser ilaçlar ile tedavinin sağkalım sonuçları da kötüdür. Son yıllarda tedavi ve sağkalım sonuçlarını iyileştirmek amacıyla adjuvan ve neoadjuvan tedavilerin geliştirilmesi konusunda çaba harcanmaktadır (141).

2.12. Hemogram Parametreleri

2.12.1. Trombositler

Trombositler pıhtılaşmada görevli 2-4 μ çapında, nükleusu olmayan oval veya bikonveks disk biçiminde, hücre parçacıklarıdır. Trombosit, zar dış yüzeyinde glikozaminoglikan ve glikoproteinden zengin, 15-20 nm çapında trombositlerin yapışmasından sorumlu bir hücre yüzey örtüsü bulundurur. Kemik iliğindeki megakaryositlerin parçalanmasıyla oluşan trombositler 1 mm³ kanda 200-400 bin kadar bulunur. Yaşam süreleri ortalama 10 gündür ve kan yaymalarında çoğunlukla kümeler halinde görülürler (142). Trombositler son derece hassas ve hızlı bir aktivasyon tepkisini tetikleyebilirler. Küçük boyutları ve disk şeklindeki morfolojileri, damar duvarına konsantre olmalarını sağlar, böylece endotelial

tabakanın biyokimyasal veya fiziksel değişikliğini hemen hissedebilirler. Trombositlerin hasarlı subendotel dokuda kollajene adhezyonu, platelet membranındaki kollajen reseptörleri aracılığı ile gerçekleşir ve VWF ile hasar bölgesine yapışır (143).

Vasküler bütünlüğün bozulması, derhal yaralanan bölgeye trombosit yapışmasına yol açar. Endotel hücreleri, düz kas hücreleri, fibroblastlar ve ECM bileşenleri dahil olmak üzere damar duvarı ile etkileşim, trombositlerin tüm konakçı savunma aktivitelerinde ve dahil oldukları patolojik süreçlerde anahtar başlangıç olayıdır. Vasküler yaralanmaya cevap, lezyonun doğasına bağlıdır. Kana maruz kalan matris proteinlerine ve hemodinamik koşullara bağlı olarak, trombosit yapışması sonuçta aktivasyon ve agregasyona yol açan farklı reseptörlerin sinerjik fonksiyonunu gerektirir (144).

Trombositler; trombosit kaynaklı büyüme faktörleri, fibroblast büyüme faktörleri, vasküler endotelyal büyüme faktörleri ve epidermal büyüme faktörü gibi çeşitli büyüme faktörlerini serbest bırakarak hücre dönüşümünü, hücrenin hayatta kalmasını ve büyümesini desteklerler. Kapsamlı klinik ve deneysel kanıtlar trombositlerin tümör büyümesinde ve metastazında önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Trombositopeninin de tümör büyümesi ve metastazını azalttığı bildirilsede trombositlerin tükenmesinin, potansiyel olarak ölümcül kanama riski nedeniyle klinik uygulamada değeri yoktur (145).

2.12.2. Red Cell Distribution Width (RDW)

Kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), dolaşımdaki eritrositlerin büyüklüğündeki heterojenliğin bir indeksidir ve periferik kandaki anizositoz miktarını nicелеmek için kullanılabilir. Buna göre, bozulmuş eritropoez ve anormal kırmızı kan hücresi sağkalımını yansıtır, ancak iltihaplanma, beslenme yetersizliği ve böbrek fonksiyonu yetersizliği ile yetersiz eritropoietin üretimi ile de ilişkilidir (146).

RDW, farklı anemi tiplerinin teşhisine yardımcı bir indeks olarak kullanılır, ancak aynı zamanda kolon kanseri ve çölyak hastalığı için potansiyel bir tarama markörü olarak da değerlendirilmiştir. Bunun yanında kardiyovasküler hasta popülasyonunda yüksek RDW daha yüksek mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir (147). RDW ve mortalite arasındaki ilişkinin altında yatan kesin mekanizmalar bilinmemekle birlikte, yüksek RDW'nin inflamasyon, doku hipoperfüzyonu, oksidatif stres veya böbrek yetmezliği gibi devam eden bir hastalık sürecinin varlığı ile bir ilişkisi olabilir (148).

2.12.3. Lenfositler

Lenfositler immün sistemin temel hücreleridir. Özgül patojenlere cevap oluşturarak ve tekrarlayan enfeksiyonlara karşı bağışıklık oluşturarak immün sistemin özgül olmasını sağlamakta ve uyarlanmış bir immün sistemin oluşmasını sağlamaktadır. Başlıca B ve T lenfositler olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Periferik kan lenfositlerinin %80 - %90'ı T lenfositlerden, kalanın büyük bir kısmı da B lenfositlerden, küçük bir oranı ise doğal öldürücü hücrelerden (NK) oluşur (149). Bu lenfositlerin birbirinden farkı, fenotipik bir belirleyici olan bazı membran proteinleridir. Bu proteinlerin hücrelerin biyolojik işlevlerinde de önemli oldukları bilinmektedir. Bu proteinler "cluster of differentiation" (CD) olarak adlandırılır (150).

B Lenfositler: Kemik iliğinden köken alırlar ve erken dönemdeki olgunlaşmalarını kemik iliğinde tamamlarlar. Antikor oluşturabilen tek hücre topluluğudur. B lenfositlerin antijen reseptörleri hücre membranına bağlı olan antikorlardır. Antijenlerin bu antikorlarla karşılaşması sonucu B lenfosit hücreleri aktive olup antikor salgılayan efektör hücreler olan plazma hücrelerine farklılaşırlar (150).

T Lenfositler: Hücresel immün cevaptan sorumludur. T lenfosit öncülleri kemik iliğinden olgun T lenfositler haline gelecekleri timusa giderler. Timusta CD3, CD4 ve CD8 gibi T lenfositlerine özgü hücre yüzey reseptörlerini alırlar. Hücreler CD4

ve CD8 reseptörlerini almalarına göre iki ana gruba ayrılırlar. CD8+ olan hücreler; sitotoksik hücreler olup hedef hücreleri öldürürler. CD4+ hücreler ise; makrofajlar ve B lenfositler gibi diğer diğer immün hücreleri aktive ederler. B lenfositler gibi T lenfositler de özgül antijenleri tanıyan benzersiz TCR moleküllerini bulundurlar (151).

2.13. Pankreas Kanseri ve İnflamasyon

İnflamasyonun kanser gelişimi ve büyümesindeki potansiyel rolü, ilk olarak 1863'te Rudolf Virchow tarafından tanımlanmıştır ve inflamatuvar hücrelerin tümörlere sızdığını gözlemlemiştir. Son yıllarda, kanser biyolojisinde kaydedilen ilerlemeler, inflamasyonun pankreas kanseri gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını doğrulamıştır. Başlangıçta organizmayı doku homeostazının kaybına karşı korumak için tetiklenen bir süreç olan inflamasyonun sürekliliği, neoplastik sürecin birkaç adımında rol oynar (152).

Organ sınırlı kronik inflamatuvar hastalıkların kanser riskini artırdığı gösterilmiştir; inflamatuvar bağırsak hastalıkları olan hastalarda kolorektal kanser, Barrett özofagusu olan hastalarda özofagus kanseri, kronik pankreatitli hastalarda pankreas kanseri riski artmıştır (152). Enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, kökeni bilinmeyen etyolojik faktörler tarafından kronik inflamasyon meydana gelir ve çeşitli kanserlerin gelişimine katkı sağlayan faktörler ortaya çıkar. Bunu destekleyen bir çalışmada, çeşitli kanser hastalarında non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların kullanımının kanserin şiddetinde ve ölüm oranında azalma meydana getirdiği belirlenmiştir (153). Kanserlerin birçoğu tabloda gösterildiği gibi inflamatuvar kökenlidir (154).

Tablo 2.3. İnflamasyon durumları ile ilişkili diğer kanserler

İnflamasyon Durumu	Kanser Hastalıkları
İnflamatuvar bağırsak hastalığı	Kolorektal kanser
H. pylori enfeksiyonu	Gastrik kanser
Kronik viral hepatit	Hepataselüler karsinoma
Haşimoto troiditi	Troid kanserleri/Lenfoma
Human papiloma virusu	Serviks kanseri
Sigara kullanımı	Akciğer kanseri,Pankreas kanseri
Kronik pankreatit	Pankreas kanseri
PİD	Over kanseri

Pankreas kanseri, özellikle pankreas adenokarsinomu, batı dünyasında kanser ölümlerinin dördüncü önde gelen nedenidir ve tahmin eğrileri, akciğer kanserinden hemen sonra 2030 civarında ikinci en yaygın neden olacağını öngörmektedir. İnflamatuvar süreçler, pankreas kanseri gelişimi ve ilerlemesinin anahtar araçları

olarak ortaya çıkmıştır. Pankreas kanseri ve inflamasyonda rol oynayan faktörlerin ilişkisi tabloda özetlenmiştir (155).

Tablo 2.4. İnflamasyon ve pankreas kanseri özeti

İnflamatuvar faktörler	Pankreas kanseri ile ilişkisi
NF- κ B	Hücre çoğalmasına ve yer değiştirmesine katkıda bulunur
IL-6	Pankreatik intraepitelyal neoplaziyi teşvik eder
TLR	TLR4, anjiyogenezi ve TLR9 ile indüklenen epitel hücre çoğalmasını teşvik eder
TGF- β	Genomik instabilite, neo-anjiyogenez,, hücre motilitesini artırır
TNF- α	Transkripsiyon faktörü NF- κ B'yi aktive eder
IL-1- α	Pankreatik hücrelerin metastatik ve invaziv davranışını destekler
IL-4	Antiapoptotik proteinlerin ekspresyonunu artırır ve hücre adezyon moleküllerinin downregülasyonuna aracılık eder
IL-8	VEGF'yi taklit eder ve anjiyogenezi teşvik eder
IL-1- β	Otofajiyi uyarır ve endoplazmik retikulum stresini indükler
COX-2	Çeşitli sitokinlere ve büyüme faktörüne yanıt veren önemli bir enzim
SPINK-1	Mutasyonu, erken tripsinojen aktivasyonuna ve sonuç olarak kalıtsal pankreatite yol açar
ROS	DNA, lipitler ve proteinlere oksidatif hasar verir

Pankreatit, pankreas inflamasyonu olarak tanımlanır. Kronik pankreatit; fibrozis ile sonuçlanan doku dejenerasyonunun sonucu olarak meydana gelir. Genetik faktörler, aşırı alkol tüketimi, sigara kullanımı ve sağlıksız diyet de pankreatit nedeni olabilir. Pankreatit gençlerde nadiren görülür. Bu tür vakaların çoğu katyonik tripsinojen genindeki mutasyonla meydana gelir. Pankreas kanserleri sıklıkla K-Ras onkogeninin somatik aktivasyonu ile oluşur. Pankreas kanseri ve inflamasyon arasındaki bağlantıyı anlatan bir teoriye göre, yumuşak dokuların etrafında ve hücre popülasyonunda hasar oluşur ve pro-tümörojenik mikroçevrenin varlığı ile epitel hücrelerini habis hale dönüştürür. Kronik inflamasyon, inflamatuvar bağırsak hastalığında olduğu gibi hücrelerin hasarına neden olur ve devamında bu hasarlı hücrelerin iyileşmesi için büyüme faktörleri salgınır. Hücre hasarı ve çoğalması normal olmayan mikroçevrenin gelişimine neden olabilir bu da yapısı değişmiş hücrelerin üretimini artırır ve kanserli hücreler oluşur. Mikroçevrenin içeriğindeki faktörler aracılığıyla onkogenlerin aktivasyonu veya tümör baskılayıcı genlerin kaybına neden olan bir genomik hasar gelişebilir ve komşu hücrelerde malignite yönünde değişmiş hücre sayısının artması ile sonuçlanabilir (156).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgular

Çalışma Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurulunun onayı alındıktan sonra gerçekleştirildi. 2015-2019 tarihleri arasında genel cerrahi kliniğine pankreatikoduodenektomi operasyonu planıyla yatırılan hastaların dosyaları geriye dönük incelendi. Hastaların preoperatif hazırlık döneminde laboratuvar inceleme sonuçlarındaki platelet-lenfosit oranı ile RDW-platelet oranı incelendi. Daha sonra hastanın postoperatif ameliyat piyesinin histopatolojik incelemesi doğrultusunda tümör evresi, lenf nodu invazyonu dökümanite edildi ve postoperatif ikinci yıl survileri hastane bilgi sistemi ve hastalara telefon yoluyla ulaşılarak tespit edildi. Hastaların tümör sınıflaması 2010 yılında modifiye edilen The American Joint Committee on Cancer (AJCC)'nin belirlemiş olduğu TNM sınıflamasına göre yapıldı. Tümörün evresi ve lenf nodu tutulum durumu histopatolojik değerlendirme baz alınarak değerlendirildi.

ÇALIŞMADAN ÇIKARILMA KRİTERLERİ

İnoperabl pankreas kanseri hastalar, vasküler rezeksiyon yapılan pankreatikoduodenektomi olguları, aktif enfeksiyonu olanlar, kortikosteroid içeren ilaç kullananlar, bilinen otoimmün hastalığı olanlar, kronik karaciğer hastalığı olanlar, neoadjuvan kt alanlar çalışmaya alınmadı.

3.2. İstatiksel Analiz

SPSS paket programı kullanılarak veriler analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, medyan (minimum ve maksimum değerler) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Yaş dağılımı incelemesinde Q-Q grafiği kullanılmıştır. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında; student -T, parametrik test varsayımları

sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Cut off değeri hesaplanmasında ROC Curve analizi, kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise ki kare analizi ile incelenmiştir. Sağkalım analizlerinde, Kaplan Meier eğrileri kullanılarak bağımsız grupların sağkalım farklılıkları için Log rank yöntemi kullanılmıştır. Değişkenlerin sağkalım üzerine etkilerinin incelenmesinde ise Cox regresyon yöntemi kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4.BULGULAR

Çalışmada 210 tane hasta değerlendirildi. 33 tanesi inoperabl pankreas kanseri, 12 tanesinde şüpheli kronik karaciğer hastalığı, 15 tanesi portal ven rezeksiyonu, 6 tanesinin neoadjuvan kemoterapi alması nedeniyle, 2 tanesi aktif enfeksiyon ve 2 tanesi de SLE gibi otoimmün hastalıklar nedeniyle çalışmamızdan çıkarıldı. Çalışmaya pankreatikoduodenektomi yapılan 140 hasta alındı. Preoperatif radyolojik görüntüleme yönteminde pankreas kanseri olarak raporlanmış ve pankreatikoduodenektomi uygulanmış 140 hastanın postoperatif ameliyat spesmeninin histopatolojik incelemesinde 114 hastada pankreas adenokarsinom tanısı konulmuştur. İkinci sırada 14 hastada kronik pankreatit saptanmıştır. Pankreatikoduodenektomi uygulanan 140 hastanın histopatolojik sonuçları tablo 4.1.' de özetlenmiştir. Histopatolojik incelemede pankreas adenokarsinom tanısı konulan ve Whipple cerrahisi uygulanan 114 hastanın 11 tanesi (%9,6) cerrahi sonrası gelişen komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi; 3 tanesi kardiyovasküler nedenlerle, 8 tanesi pankreatikojunostomi anastomoz kaçağına sekonder gelişen kanama, sepsis ve multiorgan yetmezliği nedeniyle kaybedildi. 103 hasta çalışmaya dahil edilere değerlendirildi. Bu hastaların 57'si erkek, 46'sı kadın hastadır (tablo 4.2.). Cerrahi uygulanan 103 hastanın 58'inde (%56,3) eşlik eden komorbidite mevcutken, 45 hastada (%43,7) ek hastalık saptanmamıştır. Koroner arter hastalığı 26 hastada (%25,2) saptanarak en sık saptanan morbiditedir. Bunu 20 hasta (%19,4) ile diyabetes mellitus izlemektedir. Pankreatikoduodenektomi operasyonlarının tümü açık operasyon şeklindedir. Bu hastaların 76'sına (%73,7) konvansiyonel pankreatikoduodenektomi operasyonu uygulanmışken, 27'sine (%24,3) pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi uygulandı (tablo 4.4) TNM evrelemesinde en fazla sayıda (31 adet) evre 2B, ikinci sırada 17 adet ile evre 2A saptanmıştır. Hastaların TNM sınıflaması tablo 4.5.'te gösterilmiştir. Tüm hastaların adjuvan kemoterapi aldığı saptanmıştır.

57 erkek içerisinde 27 erkek (%47,3'ü) takip süresi sonunda sağ iken, 46 kadının 23'ü (%50'si) bu süreç sonunda sağ olarak saptanmıştır. TNM evresine göre

evre 3C olan 4 hastadan 3'ünün (%75'inin) ex olduğu görülmüştür. Ek hastalığı olan 58 hastanın ise 33'ü (%56,9) ex olarak saptanmıştır (tablo 4.6).

Çalışmamızın temelinde PLO ve RPO'nun ortalama sağkalım üzerine etkinliği araştırılmakta. İlk önce roc-curve analizi kullanılarak bu iki parametrenin cut-off değerlerini bulduk. Şekil 4.1 ve şekil 4.2' de görüldüğü gibi bu eğriye göre PLO için cut off değerini 285.4; RPO için 0,0475 bulduk ve hastaları bu cut off değerinin üstündekiler ve altındakiler olarak gruplandırdık. İlk olarak PLO cut off değerinin ortalama sağ kalım üzerine kaplan meier testine göre anlamlılığının değerlendirdik. Log rank sağ kalım eğrisinde PLO p değeri 0.026 olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Ancak RPO için p değeri 0,255 olup ortalama sağkalım açısından anlamlı bulunmamıştır. PLO için belirlenen cut off değerinin altındaki 52 hastanın 22'si (%42,3) ex olurken, cut off değerinin üzerindeki 51 hastanın 31'inin (%60) ex olmuştur (tablo 4.6).

Tablo 4.7' de görüldüğü gibi 57 erkek hastanın 27'si (%47.3), 46 kadın hastanın 25'i (%54.3) PLO için cut off değerinin altında kalmıştır. Cinsiyet ve PLO arasında istatistiksel olarak anlam izlenmemiştir (p değeri:0.48). PLO ile TNM arasındaki ilişki tablo 4.8' de gösterilmiştir. 26 adet evre 3 hastanın 24'ünün, 48 adet evre 2 hastanın 29'unun PLO cut off değerinin üzerinde izlenmiştir. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde PLO ile TNM grupları arasında anlamlı ilişki vardır (p değeri <0,05).

Homojenite ve dağılım testi incelendiğinde yaş parametremiz mortalite grupları arasında homojen dağılım göstermektedir. Bu sonuçlara göre sağkalım grubunda yani sağ ve ex olan hastaların yaş ortalamaları student –T testine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sağ olan hastaların ortalama yaşı 45,8 iken iki yıllık takip süresinde ex olan hastaların yaş ortalaması 58.08'dir.

PLO için cut off üstü değere sahip hastalarda bir yıllık sağkalım %43 iken, iki yıllık sağkalım %17 olarak bulunmuşken, cut off değerinin altındaki değere sahip hastalarda bir yıllık sağkalım %60, iki yıllık sağkalım %36'dır. PLO artışının postoperatif sağkalım oranında azalmayla ilişkili olduğu izlenmiştir.

Tablo 4.1. Patoloji tanı sınıflandırılması

Patoloji	Sıklık	Oran
Adenokanser	114	%81,4
Kolanjioselüler	3	%2,1
GİST	1	%0,7
İPMN	3	%2,1
Leiomyosarkom	1	%0,7
Duodenum Adenokanser	2	%1,4
Nöroendokrin	2	%1,4
Pankreatit	14	%10
Total	140	%100

Tablo 4.2. Cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Sayı	Oran
Erkek	57	%55,3
Kadın	46	%44,7
Total	103	%100

Tablo 4.3. Ek hastalık

		Sıklık	Oran
Ek hastalık	Yok	45	%43,7
	Var	58	%56,3
	Total	103	%100

Tablo 4.4.

Ameliyat teknigi	Sıklık	Oran
Pilor koruyucu	27	%26,3
Whipple	76	%73,7
Total	103	%100

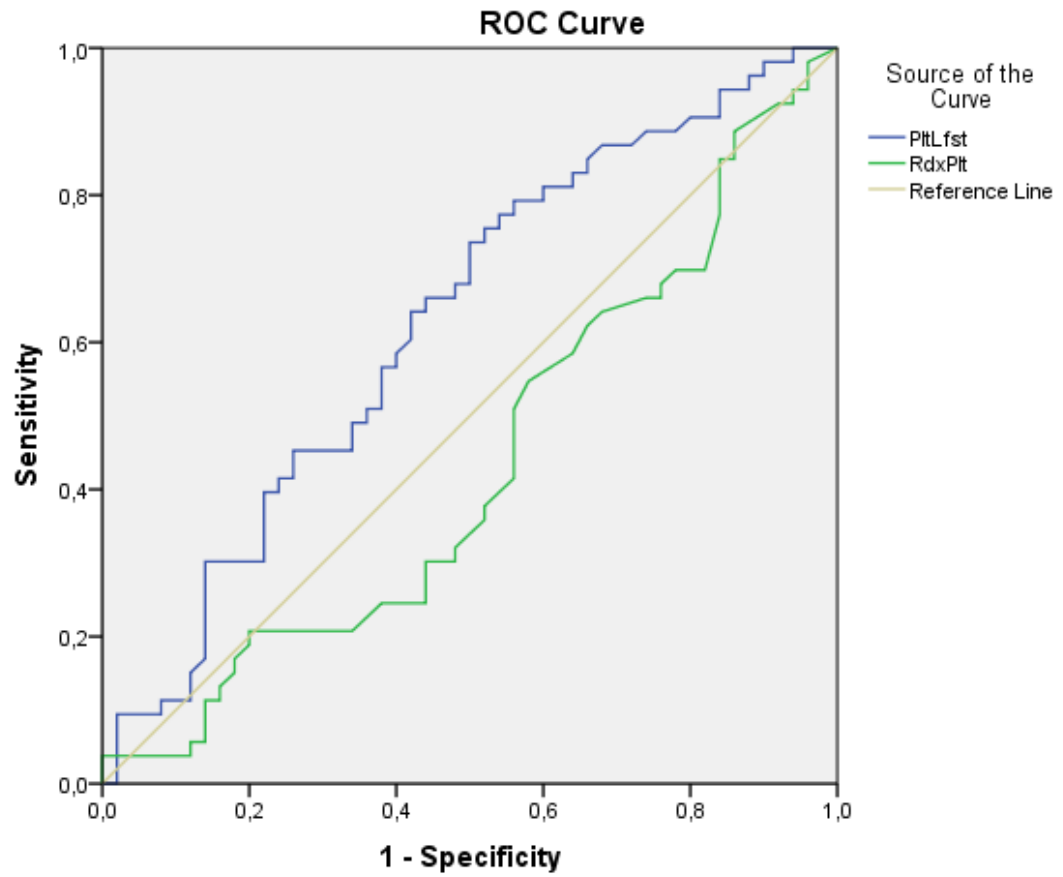
Tablo 4.5. TNM dağılımı

Evre	Sıklık	Oran
1A	16	%15,5
1B	13	%12,6
2A	17	%16,5
2B	31	%30,1
3A	13	%12,6
3B	9	%8,7
3C	4	%3,9
Total	103	%100

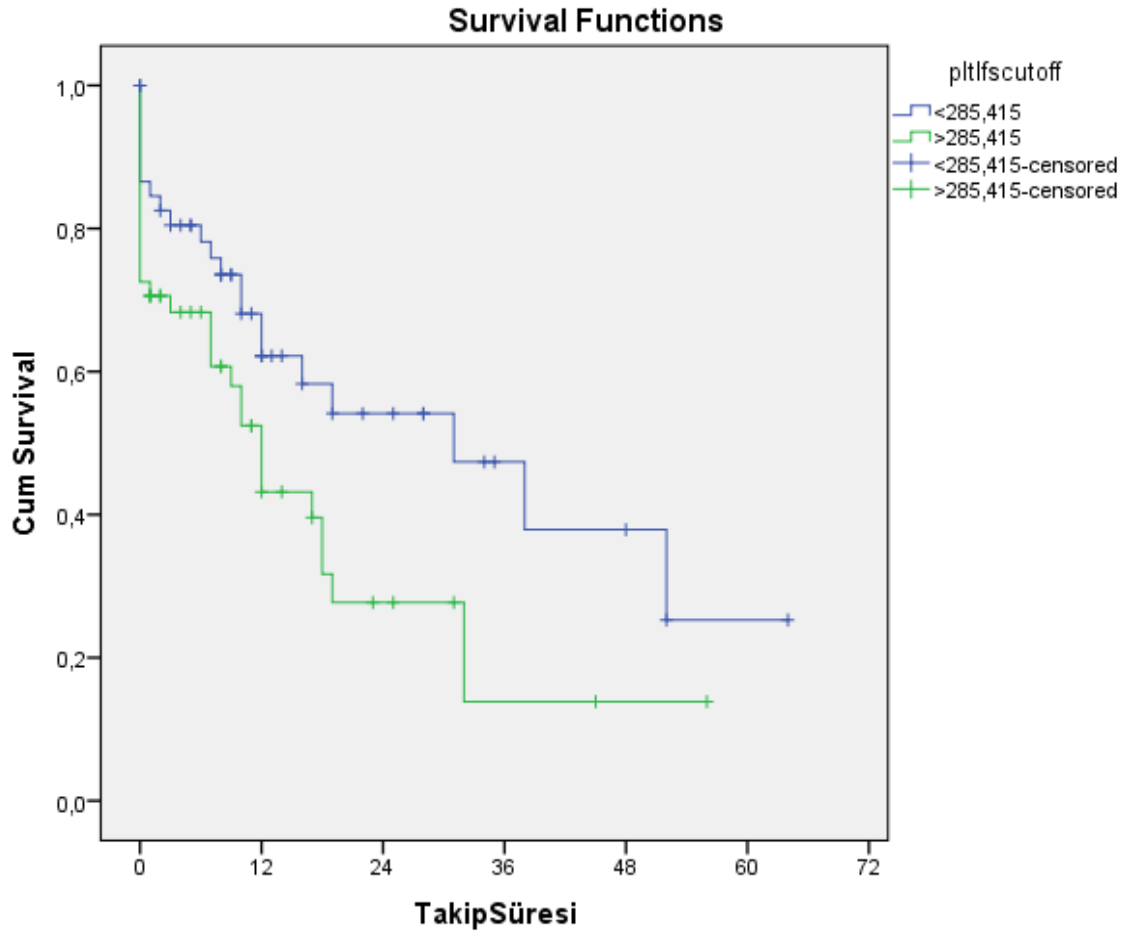
Tablo 4.6.

		Mortalite			
		Sağ		Ex	
		Sayı	Oran	Miktar	Oran
Cinsiyet	Erkek	27	%24.2	30	%29,1
	Kadın	23	%22,30	23	%22,3
TNM	1A	5	%4,8	11	%10,6
	1B	6	%5,82	7	%6,79
	2A	8	%7,7	9	%8,7
	2B	22	%21,3	9	%8,7
	3A	5	%4,8	8	%7,7
	3B	3	%2,9	6	%5,82
	3C	1	%0,9	3	%2,9
Ameliyat	pilor koruyucu	12	%11,6	15	%14,5
	whipple	38	%36,8	38	%36,8
Ek hastalık	yok	25	%24,2	20	%19,4
	var	25	%24.2	33	%32
PLO	<285,415	30	%29,1	22	%21,3
	>285,415	20	%19,4	31	%30
RPO	<0,0475	22	%21,3	29	%28.1
	>0,0475	28	%27.1	24	%23,3

Şekil 4.1.



Şekil 4.2.



Tablo 4.7.

		Cinsiyet		Total
		Erkek	Kadın	
PLO	<285,415	27	25	52
	>285,415	30	21	51
Total		57	46	103

Tablo 4.8.

		TNM			Total
		1	2	3	
PLO	<285,415	26	19	2	47
	>285,415	3	29	24	56
Total		29	48	26	103

Tablo 4.9.

Mortalite	Sayı	Ortalama yaş
sağ	50	45,58
ex	53	58,06
Total	103	

5. TARTIŞMA

İnflamatuvar yanıtlar; tümör gelişiminin başlatma, yükselme, malign dönüşüm, invazyon ve metastaz dahil olmak üzere farklı aşamalarında belirleyici rol oynar. Hepsi olmasa da çoğu katı malignite, pro-tümörojenik bir mikro-ortam oluşturan içsel bir inflamatuvar yanıtı tetikler. Tümör mikroçevresi doğuştan gelen bağışıklık hücrelerini (makrofajlar, nötrofiller, mast hücreleri, dendritik hücreler ve doğal öldürücü hücreler) ve adaptif bağışıklık hücrelerini (T ve B lenfositler dahil) içerir (6).

Tam kan sayımı klinik uygulamada sıklıkla kullanılan bir laboratuvar testidir ve beyaz kan hücresi, kırmızı kan hücresi ve trombosit sayımlarını ve bunların kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) gibi morfolojik indekslerini içerir. Trombositler tümör büyümesini, anjiyogenezi, metastazı ve kansere bağlı trombozu teşvik edebilir. RDW, eritrositlerin boyut değişkenliğini ölçer. Anemi etiyolojisini ayırt etmek için yaygın olarak kullanılır; dolayısıyla, önceki çalışmalarda RDW'nin çölyak hastalığı, kolon kanseri ve akut koroner sendromlu hastalar için yararlı bir belirteç olduğu gösterilmiştir. RDW/ platelet oranı ise inflamasyon şiddetini yansıtır; daha önce hepatit B' li hastalarda fibrozis evrelerini öngörmek ve akut pankreatit hastalarının ciddiyetini değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. (31) Bununla birlikte platelet/lenfosit oranı, kanser hastalarında inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesi için kullanılan hematolojik belirteçtir, çünkü ameliyattan önce test edilmesi nispeten kolaydır ve tedavi üzerinde olumsuz bir etkisi yoktur. Önceki çalışmalar PLO'nın çeşitli tür kanserlerin prognozu ile ilişkili olduğunu gösterdi (157). Platelet, sitokinlerin kritik bir kaynağı olarak doğrudan VEGF, PDGF, FGF ve TGF- β üyelerine bağlanır, bu nedenle trombosit, tümör anjiyogenezi, hücre proliferasyonunu, migrasyonunu ve metastazını düzenleyen salgılanmış büyüme faktörleri için bir rezervuar görevi görür (160). Lenfositler, hücre aracılı antitümör immün yanıtında kritik bir rol oynar. Lenfosit sayısı, konağın bağışıklık sisteminin yanıt verme derecesini yansıtır. Birlikte ele alındığında, PLO trombosit ve lenfositin etkileri ile

birlikte pankreas kanserli hastaların prognozunu tahmin edebilir. Song ve arkadaşları tarafından bildirilen meta-analizde PLO'nın pankreas kanserli hastalardaki prognostik değeri araştırılmış 1.904 hastayı kapsayan 8 çalışma tespit edilerek sınır değeri olan 150'den yüksek PLO'nın pankreas kanserli hastalarda daha kötü toplam sağkalımın bağımsız bir öngörücüsü olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç pankreas kanseri tedavi sonucunu öngörmede PLO'nın önemli destekleyici bilgiler sağlayabileceğini göstermiştir. Örneğin klinisyenler, yüksek riskli hastalar için inflamatuvar yanıtta değişiklikler, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi ve neoadjuvan kemoterapi gibi farklı tedavi stratejileri kullanabilirler (158). Bizim çalışmamızda PLO sınır değeri 285,4 olarak bulundu. Bu sınır değer üzerindeki hastaların sağkalım oranları incelenmiş ve ilk iki yıllık sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir. Ayrıca PLO ile TNM arasındaki ilişki anlamlı çıkmıştır. PLO, pankreas kanserinde evre hakkında bilgi verebilir. Sonuçlar düşük PLO'nın pankreas kanserinde daha uzun ortalama sağkalım ile ilişkili olduğunu doğruladı.

PLO kanser hastalarında inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesi için klinik yaygın bir hematolojik belirteçtir, çünkü ameliyattan önce test edilmesi nispeten kolaydır ve tedavi üzerinde olumsuz bir etkisi yoktur. Önceki çalışmalar PLO'nın çeşitli tür kanserlerin prognozu ile ilişkili olduğunu ve pankreas kanseri hücrelerinin lenfositleri bastırırken trombosit üretimini aktive ettiğini gösterdi. Hamada ve arkadaşları, pankreas kanseri dokularının, megakaryosit proliferasyonunu aktive eden ve daha fazla trombosit üreten büyük miktarlarda IL-6 ürettiğini bildirmiştir (158,159).

Pankreas kanseri genel olarak geç tanı alan, morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir malign tümördür. Dolayısıyla prognoz ile ilişkili basit bir belirteç bulmak yararlı olacaktır. Bu çalışmada PLO ve RPO'nun pankreas kanseri hastalarında sağkalım prognozu ile ilişkisini araştırdık.

Pankreas kanserli hastalarda yüksek PLO değerleri ile kötü sonuçlar arasındaki kesin mekanizmalar belirsizdir. Sistemik inflamasyon, başlangıç, terfi, malign dönüşüm, invazyon ve metastaz dahil olmak üzere tümör gelişiminin farklı

aşamalarında belirleyici rol oynar. Enflamasyon, genetik mutasyonlar, genomik instabilite ve epigenetik modifikasyonlar yoluyla tümör başlangıcını artırabilir ve premalign hücrelerin proliferasyonunu indükleyen ve hayatta kalmalarını uzatan doku onarım yanıtlarını aktive edebilir. Enflamasyon ayrıca anjiyogenezi uyarır, immünosupresyona neden olur ve sonuçta metastazı teşvik eden tümör destekleyici mikroçevre oluşumunu destekler (6). Kansere bağlı inflamasyon, düzenleyici T hücrelerini toplayarak ve kemokinleri aktive ederek antitümör bağışıklığını baskılayarak tümör ilerlemesine neden olur. Tümörler ayrıca fibrin ve fibronektinin sürekli ekstrasvazasyonunu ve hücre dışı matrisin sürekli üretimini indükleyen bir vasküler geçirgenlik faktörü olan vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) salgılar. Trombositler, özellikle anjiyogenezi artırarak kanserin ilerlemesini teşvik edebilen VEGF'nin yanı sıra büyüme faktörü-beta'yı dönüştüren kritik bir sitokin kaynağıdır (7).

Eritrosit boyutunda heterojenliğin bir ölçüsü olan RDW, demir eksikliği anemisinin hassas ve spesifik bir göstergesidir. Son zamanlarda, sıklıkla inflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkili yüksek RDW'nin kronik veya ilerleyici inflamasyon hastalıkları olan hastalarda hastalığa özgü mortaliteyi artırdığına dair kanıtlar artmaktadır. Kronik ve aktif inflamasyonun arttığı inflamatuvar bağırsak hastalığında da RDW'nin arttığı gösterilmiştir (161). Seretis ve diğ. (162), meme kanseri tanısı olan hastalarda RDW'nin fibroadenomlu hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ve primer tümör boyutu, metastatik aksiller lenf bezlerinin sayısı ve HER2'nin aşırı ekspresyonu ile yüksek korelasyona sahip olduğunu gösterdiler. Warwick ve diğ. (163) küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle pulmoner rezeksiyon uygulanan hastalarda preoperatif RDW'nin mortalite ve uzun süreli sağkalımı öngördüğünü bulmuşlardır. Kanser hastalarında yüksek RDW'nin potansiyel mekanizmaları, karsinogeneze genellikle artmış iltihaplanma eşlik edebilir, bu da eritropoietine karşı inhibe yanıtı, retiküloendotelial makrofajlardan azalan demir salınımını ve ilgili inflamatuvar belirteçler yoluyla kırmızı kan hücresi sağkalımını kısaltır. Ayrıca RDW'nin tedaviye daha düşük yanıt, daha kötü prognoz ve yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu gösterilen yetersiz beslenme ile ilişkili olduğu bulunmuştur (162,163).

İnflamatuvar mediatörler ayrıca hemostazı etkiler ve pıhtılaşma anormalliklerine yol açar. Bunlar intravasküler trombozdan yaygın intravasküler pıhtılaşmaya kadar değişir. Trombosit aktive edici faktör, enflamatuvar bir araçtır ve erken aşamalarda rol oynar, burada trombositleri, nötrofilleri, mast hücrelerini aktive eder ve diğer sitokinlerin üretimini artırır. Doku faktörü olarak bilinen pıhtılaşma kaskadındaki bir diğer önemli faktör, koagülopatiyi indükler ve trombosit sayısı, fibrinojen ve AT III seviyelerinin azalmasına neden olur (166). Hu ve ark. (20) RDW'yi çeşitli karaciğer hastalıklarında değerlendirdi. RDW hastalarda artmış ve bilirubin, kreatinin düzeyleri, protrombin zamanı ile pozitif ve trombosit sayısı ve albümin düzeyi ile negatif korelasyon göstermiştir. Kırmızı kan hücrelerinin yarı ömrü bilirubin ve albüminde daha yüksektir; bu nedenle RDW daha kararlı bir endeksi temsil etti. Sepsisin proenflamatuvar sitokinleri, dolaşımda eritrositlerin hayatta kalmasını etkiler, membranlara zarar verir, olgunlaşmayı baskılar ve dolaşıma girip RDW'yi arttırmak için daha büyük ve daha yeni retikülositlere yol açar. Ek olarak, yüksek oksidatif stres ayrıca eritrositlerin hayatta kalmasını azaltabilir ve büyük erken eritrositlerin dolaşımda salınımını artırabilir. Çetinkaya ve arkadaşları (30) akut pankreatit tanısı alan hastalarda RPO' nı araştırmışlar ve mortaliteyi öngörmede etkili bir belirteç olabileceğini öngörmüşlerdir. Çalışmamızda RPO'nın pankreas kanserinde sağkalımı öngörmede anlamlı olmadığı görüldü.

İnflamasyon tümör oluşumunda etkilidir ve inflamasyon belirteçleri hastanın prognozu ve tedavi seçimi konusunda hekime yol gösterebilir. Bu konuda devam eden çalışmaların kanser tedavisine yaklaşımda çığır açacağını düşünüyoruz.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Trombosit/Lenfosit oranının ≥ 285 olması pankreas kanserli hastalarda daha kısa survi ve ileri tümör evresi ile ilişkili bulunmuştur. PLO pankreas kanseri tanısı alan hastalarda prognoz konusunda hekime yol gösterebilir.

RPO'nun pankreas kanserinde prognozu öngörmeye etkili olmadığı görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Aier I, Semwal R, Sharma A, Varadwaj PK. A systematic assessment of statistics, risk factors and underlying features involved in pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol.* 2018, 58: 104–10.
2. Afsar CU, Gunaldi M, Kum P, Sahin B, Erkisi M, Kara IO, Paydas S, Duman BB, Ercolak V, Karaca F, Uyeturk U, Guner SI. Pancreatic carcinoma, thrombosis and mean platelet volume: single center experience from the southeast region of Turkey, *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014, 15 (21): 9143-6.
3. Kamisawa, T., Wood, L. D., Itoi, T. & Takaori, K. Pancreatic cancer, *Lancet*, 2016, 388: 73–85.
4. Dai D, Zhang CF, Williams S, Yuan CS, Wang CZ. Ginseng on cancer: potential role in modulating inflammation-mediated angiogenesis, *J Chin Med*, 2017, 45: 13-22.
5. Yang JJ, Hu ZG, Shi WX, Deng T, He SQ, Yuan SG. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis, *World J Gastroenterol WJG*, 2015, 21(9): 2807–15.
6. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation and cancer, *Cell*, 2010, 140 (6): 883-899.
7. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow?, *Lancet*, 2001, 357 (9255): 539-545.

8. de Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development, *Nat Rev Cancer*, 2006, 6: 24–37.
9. Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation and cancer, *J Clin Invest*, 2007, 117: 1175–1183.
10. Smyth MJ, Dunn GP, Schreiber RD. Cancer immunosurveillance and immunoediting: the roles of immunity in suppressing tumor development and shaping tumor immunogenicity, *Adv Immunol*, 2006, 90: 1–50.
11. Condeelis J, Pollard JW. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis, *Cell*, 2006, 124: 263–266.
12. Murdoch C, Muthana M, Coffelt SB, Lewis CE. The role of myeloid cells in the promotion of tumour angiogenesis, *Nat Rev Cancer*, 2008, 8: 618– 631.
13. Kinzler KW, Vogelstein B. Landscaping the cancer terrain, *Science*, 1998, 280 (5366): 1036–7.
14. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis, *American Journal of Surgery*, 1998, 175 (1): 76– 78.
15. Martin HL, Ohara K, Kiberu A. Prognostic value of systemic inflammation- based markers in advanced pancreatic cancer, *Intern Med J*, 2014, 44: 676– 82.
16. Wenger FA, Jacobi CA, Zieren J, Döcke W, Volk HD, Müller M. Tumor size and lymph-node status in pancreatic carcinoma — is there a correlation to the preoperative immune function? *Langenbecks Arch Surg*, 1999, 384: 473- 478.

17. Romano FC, Uggeri F, Crippa S, Scaini A, Caprotti R. Immunodeficiency in different histotypes of radically operable gastrointestinal cancers, *J Exp Clin Cancer Res*, 2004, 23: 195-200.
18. Jurasz P, Alonso-Escolano D, Radomski MW. Platelet – cancer interactions: mechanisms and pharmacology of tumour cell-induced platelet aggregation, *Br J Pharmacol*, 2004, 143 (7): 819– 826.
19. Philippe C, Philippe B, Fouqueray B, Perez J, Lebreton M, Baud L. Protection from tumor necrosis factor-mediated cytotoxicity by platelets, *Am. J. Pathol*, 1993, 143: 1713– 1723.
20. Shau H, Roth MD, Golub SH. Regulation of natural killer function by nonlymphoid cells, *Nat. Immun*, 1993, 12: 235– 249.
21. Hu ZD, Sun Y, Wang QQ, Han ZJ, Huang YL, Liu XF, Ding CM, Hu CJ, Qin Q, Deng AM. Red blood cell distribution width is a potential prognostic index for liver disease, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2013, 51: 1403–8.
22. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red Blood Cell Distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Archives Of Internal Medicine*. 2009, 169: 515- 23.
23. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients, *Arch Pathol Lab Med*. 2009, 133: 628– 32.
24. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, Ashby D, Kondili E, Gibbs JS, Wharton J, Wilkins MR. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights, *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58: 300– 9.

25. de Gonzalo-Calvo D, de Luxan-Delgado B, Rodriguez-Gonzalez S, Garcia-Macia M, Suarez FM, Solano JJ, Rodriguez-Colunga MJ, Coto-Montes A. Interleukin 6, soluble tumor necrosis factor receptor I and red blood cell distribution width as biological markers of functional dependence in an elderly population: a translational approach, *Cytokine*, 2012, 58:193–8.
26. Podhorecka M, Halicka D, Szymczyk A, Macheta A, Chocholska S, Hus M, Darzynkiewicz Z. Assessment of red blood cell distribution width as a prognostic marker in chronic lymphocytic leukemia, *Oncotarget*, 2016, 7: 32846– 53.
27. Wang R, Du L, Yang X, Jiang X, Duan W, Yan S, Xie Y, Zhu Y, Wang Q, Wang L, Yang Y, Wang C. Identification of long noncoding RNAs as potential novel diagnosis and prognosis biomarkers in colorectal cancer, *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142: 2291- 2301.
28. Riedl J, Posch F, Reitter EM, Eigenbauer E, Marosi C, Schwarzingner I, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Red cell distribution width and other red blood cell parameters in patients with cancer: association with risk of venous thromboembolism and mortality, *Blood*, 2014, 9 (10): e111440.
29. Yilmaz A, Malya FU, Ozturk G, Citgez B, Ozdenkaya Y, Ersavas C, Agan AF, Senturk H, Karatepe O. Effect of pre-operative red blood cell distribution on cancer stage and morbidity rate in patients with pancreatic cancer, *International Journal Of Clinical And Experimental Medicine*, 2014;7:3072–5.
30. Chen B, Ye B, Zhang J, Ying L, Chen Y. RDW to platelet ratio: a novel noninvasive index for predicting hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B, *Plos One*. 2013, 8: e68780.

31. Cetinkaya E, Senol K, Saylam B, Tez M. Red cell distribution width to platelet ratio: new and promising prognostic marker in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 14450– 14454.
32. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Surgical anatomy and technique; a pocket manual, 2nd ed. USA, Springer Science Inc, 2000, 381- 394.
33. Çağlar V. Multi-dedektör Bilgisayarlı Tomografi ile Pankreasta Yaşa Bağlı Hacimsel Değişikliklerin Stereolojik Yöntemle Tespiti ve Vücut Kompozisyonu ile Korelasyonu. Doktora tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Afyonkarahisar, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2011: 1-20.
34. Çağlar V, Gönül Y, Songu A. Pankreas Anatomisi ve Varyasyonları. *Int J of Clin Research*. 2014; 2(2): 77- 82.
35. Mortelé KJ, Rocha TC, Streeter JL, Taylor AJ. Multimodality imaging of pancreatic and biliary congenital anomalies. *Radio Graphics* 2006; 26: 715– 31.
36. Snell RD. Clinical anatomy by regions. 8.th ed. USA, Lippincott Williams&Wilkins, 2007: 256- 258.
37. Gökmen FG. Sistemantik anatomi. İzmir: Güven Kitabevi, 2003: 8- 10.
38. Moore KL, Dalley FA. Clinically oriented anatomy, 4th ed. USA, Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 257- 261.
39. Arıncı K, Elhan A. Anatomi, 1. cilt. 4. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006: 261- 265.
40. Jemal A. Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA: A Cancer J. Clin*, 2011, 61: 69–90.

41. Brunnicardi FC. Schwartz's Principles Of Surgery, 10th edition. Ankara, Güneş Kitapevi , 2016: 1393- 1399.
42. Cui YF, Andersen DK. Diabetes and pancreatic cancer, Endocr Rel Cancer, 2012, 19: F9- F26.
43. Seigel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2012. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2012, 62: 10- 29.
44. Boyle P, Hsieh CC, Maisonneuve P, et al. Epidemiology of pancreas cancer, Int J Pancreatol, 1989, 5: 327.
45. Hariharan D, Saied A, Kocher HM. Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world, HPB (Oxford), 2008, 10: 58.
46. Başara BB, Güler C, Yentür GK, 2013. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı, Ankara, s. 32-3.
47. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis, Langenbecks Arch Surg, 2008, 393: 535–545.
48. Harnack LJ, Anderson KE, Zheng W, Folsom AR, Sellers TA, Kushi LH. Smoking, alcohol, coffee, and tea intake and incidence of cancer of the exocrine pancreas: the Iowa Women's Health Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1997, 6: 1081- 86.
49. Hoffmann D, Rivenson A, Abbi R, Wynder EL. A study of tobacco carcinogenesis: effect of the fat content of the diet on the carcinogenic activity of 4-

(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1- butanone in F344 rats. *Cancer Res*,1993, 53: 2758– 2761.

50. Gupta S, Wang F, Elizabeth A. Holly, Paige M. Bracci. Risk of pancreatic cancer by alcohol dose, duration, and pattern of consumption, including binge drinking a population-based study, *Cancer Causes Control*, 2010, 21 (7): 1047– 1059.

51. Larsson SC, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: metaanalysis of prospective studies, *Br J Cancer*, 2012, 106 (3): 603- 607.

52. Nkondjock A, Krewski D, Johnson KC, Ghadirian P. Dietary patterns and risk of pancreatic cancer, *Int J Cancer*, 2005, 114: 817-23.

53. Laura NA, Cotterchio M, Gallinger S. Lifestyle idietary, and medical history factors associated with pancreatic cancer risk in Ontario, Canada. *Cancer Causes Control*, 2009, 20: 825- 834.

54. Michaud DS, Liu S, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Dietary sugar, glycemic load and pancreatic cancer risk in a prospective study. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94: 1293-1300.

55. Arslan AA, Helzlsouer KJ, Kooperberg C, Shu XO, Steplowski E, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Anthropometric measures, body mass index, and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium (PanScan), *Archives of internal medicine*. 2010, 170 (9): 791- 802.

56. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Body mass index and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of prospective studies, *Int J Cancer*,2007, 120: 1993– 98.

57. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, Liu K, Colangelo L, Dyer A. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA*, 2000, 283: 2552–8.
58. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, von Schenck H, Arnqvist HJ, Larsson J. Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer, *Br J Surg*.1993, 80: 1047- 1050.
59. Saruç M, Karaarslan M, Rasa K. Pancreatic cancer and glucose metabolism, *Turk. J. Gastroenterol*, 2009, 20 (4): 257-260.
60. Sah RP, Nagpal SJ, Mukhopadhyay D, Chari ST. New insights into pancreatic cancer-induced paraneoplastic diabetes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10: 423–33.
61. Li Y, Bian X, Wei S, He M, Yang Y. The relationship between pancreatic cancer and type 2 diabetes: cause and consequence, *Cancer Manag Res*. 2019, 11: 8257- 8268.
62. Wang F, Efird J, Holly EA. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer, *Cancer Res*, 2005, 65: 1036.
63. Kudo Y, Kamisawa T, Anjiki H, Takuma K, Egawa N. Incidence of and risk factors for developing pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis, *Hepatogastroenterology*, 2011, 58: 609– 611.
64. Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, Bracci PM, Li D, Risch HA, Silverman DT, Ji BT, Gallinger S, Holly EA, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4) *Ann Oncol*, 2012, 23: 2964–2970.

65. Bosetti C, Bertuccio P, Negri E, La Vecchia C, Zeegers MP, Boffetta P. Pancreatic cancer: overview of descriptive epidemiology, *Mol Carcinog*, 2012, 51 : 3- 13.
66. Gandini S, Lowenfels AB, Jaffee EM, Armstrong TD, Maisonneuve P. Allergies and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis with review of epidemiology and biological mechanisms, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005, 14: 1908– 1916.
67. Tsai HJ, Chang JS Environmental Risk Factors of Pancreatic Cancer, *J Clin Med*, 2019, 8 (9): 1427.
68. Xu J.H., Fu J.J., Wang X.L., Zhu J.Y., Ye X.H., Chen S.D. Hepatitis B or C viral infection and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of observational studies, *World J. Gastroentero.*, 2013, 19: 4234– 4241.
69. Selenskas S, Teta MJ, Vitale JN. Pancreatic cancer among workers processing synthetic resins, *Am J Int Med*, 1995, 28 (3): 385- 398.
70. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji, Pankreas Neoplazmları, 2007, 204- 205.
71. Guo YS, Townsend CM, Jr. Roles of gastrointestinal hormones in pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000, 7: 276- 285.
72. Wolpin B.M. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *J. Natl. Cancer Inst*, 2009, 101: 424– 431.
73. Li X, Xu H, Gao P. ABO Blood Group and Diabetes Mellitus Influence the Risk for Pancreatic Cancer in a Population from China, *Med Sci Monit*, 2018, 24: 9392– 9398.

74. Shin EJ, Canto MI. Pancreatic cancer screening, *Gastroenterol Clin North Am*, 2012, 41: 143– 157.
75. Tersmette AC, Petersen GM, Offerhaus GJ, Falatko FC, Brune KA, Goggins M, Rozenblum E, Wilentz RE, Yeo CJ, Cameron JL, Kern SE, Hruban RH. Increased risk of incident pancreatic cancer among first-degree relatives of patients with familial pancreatic cancer, *Clin Cancer Res*, 2001, 7 (3): 738- 4.
76. Ferrone CR, Levine DA, Tang LH, Allen PJ, Jarnagin W, Brennan MF, Offit K, Robson ME. BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 433- 8.
77. Yamamoto H, Itoh F, Nakamura H, Fukushima H, Sasaki S, Perucho M, Imai K. Genetic and clinical features of human pancreatic ductal adenocarcinomas with widespread microsatellite instability. *Cancer Res*, 2001, 61: 3139- 44.
78. Neglia JP, FitzSimmons SC, Maisonneuve P, Schöni MH, Schöni-Affolter F, Corey M, Lowenfels AB. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis and Cancer Study Group, *N Engl J Med*, 1995, 332: 494-9.
79. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates LK Jr, Perrault J, Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group, *J Natl Cancer Inst*, 1997, 89: 442-6.
80. Buxbaum JL, Eloubeidi MA, Molecular and clinical markers of pancreas cancer, *JOP*, 2010, 11 (6): 536- 44.
81. Courtney MT, Mark BE, Daniel RB, Kenneth LM, Sabiston textbook of surgery. Philadelphia: WB Saunders Company, 2010, 17; 1667-1674.

82. Wolfgang CL, et al. Recent progress in pancreatic cancer, *Cancer J. Clin*, 2013, 63: 318–348.
83. Gall FP, Kessler H, Hermanek P. Surgical treatment of ductal pancreatic carcinoma, *European Journal of Surgical Oncology*, 1991, 17: 173- 181.
84. Barugola G, Falconi M, Bettini R, Boninsegna L, Casarotto A, Salvia R, Bassi C, Pederzoli P. The determinant factors of recurrence following resection for ductal pancreatic cancer, *Journal of Pancreas*, 2007, 8: 132- 140.
85. Rosai J. Pancreas and ampullar region. Rosai and Ackerman's surgical pathology. China, Elsevier, 2004, 1061- 1073.
86. Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, Winter J, Pawlik TM, Sugar E, Robinson R, Laheru DA, Jaffee E, Hruban RH, Campbell KA, Wolfgang CL, Asrari F, Donehower R, Hidalgo M, Diaz LA Jr, Yeo C, Cameron JL, Schulick RD, Abrams R. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital, *Journal of Clinical Oncology*, 2008, 26: 3503- 3510.
87. Mitsunaga S, Hasebe T, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Nakagohri T, Ochiai A. Detail histologic analysis of nerve plexus invasion in 81 invasive ductal carcinoma of the pancreas and its prognostic impact. *American Journal of Surgical Pathology*, 2007, 31: 1636- 1644.
88. Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality, *Annals of Surgery*. 1990, 211: 447-458.

89. Ceyhan GO, Michalski CW, Demir İE, Müller MW, Friess H. Pancreatic pain, *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2008, 22 (1): 31- 44.
90. Hansel DE, Kern SE, Hruban RH. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer, *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2003, 4: 237- 56.
91. Mahlamaki EH, Hoglund M, Gorunova L, Karhu R, Dawiskiba S, Andren-Sandberg A, Kallioniemi OP, Johansson B. Comparative genomic hybridization reveals frequent gains of 20q, 8q, 11q, 12p, and 17q, and losses of 18q, 9p, and 15q in pancreatic cancer, *Genes Chromosomes Cancer*, 1997, 20: 383-91.
92. Caldas C, Kern SE. K-ras mutation and pancreatic adenocarcinoma. *Int J Pancreatol*, 1995, 18: 1–6.
93. Carnero A, Blanco-Aparicio C, Renner O, Link W, Leal JF. The PTEN/PI3K/AKT signalling pathway in cancer, therapeutic implications, *Curr Cancer Drug Targets*, 2008, 8: 187- 98.
94. Cheng JQ, Ruggeri B, Klein WM, Sonoda G, Altomare DA, Watson DK, Testa JR. Amplification of AKT2 in human pancreatic cells and inhibition of AKT2 expression and tumorigenicity by antisense RNA, *Proc Natl Acad Sci*, 1996, 93: 3636– 41.
95. McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, Abrams SL, Wong EW, Chang F, Lehmann B, Terrian DM, Milella M, Tafuri A, Stivala F, Libra M, Basecke J, Evangelisti C, Martelli AM, Franklin RA. Roles of the Raf/MEK/ ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2007, 1773: 1263– 84.
96. Korc M. Role of growth factors in pancreatic cancer, *Surg Oncol Clin N Am*, 1998, 7: 25- 41.

97. Hong SM, Park JY, Hruban RH, Goggins M. Molecular signatures of pancreatic cancer, Arch Pathol Lab Med, 2011, 135: 716- 27.
98. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control, Nat Med, 2004, 10: 789– 99.
99. Sakorafas GH, Smyrniotis V. Molecular biology of pancreatic cancer: how useful is it in clinical practice? JOP, 2012, 13: 332- 7.
100. Turna H, Demir G , Pankreas Kanseri Tedavisine Medikal Onkolojik Yaklaşım, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi, 2002, 231- 236.
101. Lin Y, Yagyu K, Egawa N, Ueno M, Mori M, Nakao H, Ishii H, Nakamura K, Wakai K, Hosono S, Tamakoshi A, Kikuchi S. An overview of genetic polymorphisms and pancreatic cancer risk in molecular epidemiologic studies, J Epidemiol, 2011, 21 (1): 2- 12.
102. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates LK Jr, Perrault J, Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group, Journal of the National Cancer Institute 1997, 89: 442-446.
103. Li J, Merl MY, Chabot J, Saif MW. Updates of adjuvant therapy in pancreatic cancer: where are we and where are we going? Highlights from the "2010 ASCO Annual Meeting". Chicago, IL, USA. JOP, 2010 Jul 5, 11 (4): 310- 2.
104. Akça T,Çakmak GK, Emre AU. Genel Cerrahi,1.baskı.Ankara:Akademisyen Kitapevi, 2019, 884- 885.

105. Dewitt J, Devereaux BM, Lehman GA, et al. Comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography for the preoperative evaluation of pancreatic cancer: a systematic review, *Clin Gastroenterology and Hepatology*, 2006, 4: 717 – 25.

106. Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangio-pancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study, *Lancet*, 2000, 356: 190-193.

107. Tavakkoli A, Singal AG, Waljee AK, Scheiman JM, Murphy CC, Pruitt SL, Xuan L, Kwon RS, Law RJ, Elta GH, Slaughter PW, Valley TS, Kubiliun N, Nathan H, Rubenstein JH, Elmunzer BJ. Regional and racial variations in the utilization of endoscopic retrograde cholangiopancreatography among pancreatic cancer patients in the United States, *Cancer Med*, 2019, 8: 3420- 3427.

108. Nakai Y, Takahara N, Mizuno S, Kogure H, Koike K. Current Status of Endoscopic Ultrasound Techniques for Pancreatic Neoplasms, *Clin Endosc*, 2019, 52: 527- 532.

109. Vilman P, Jacobsen GK, Henriksen FW, Hancke S. Endoscopic ultrasonography with guided fine needle aspiration biopsy in pancreatic disease. *Gastrointest Endosc*, 1992, 38: 172– 173.

110. Nawaz H, Fan CY, Kloeke J, et al. Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer: a meta-analysis, *JOP*, 2013, 14: 484– 497.

111. Wakabayashi H, Nishiyama Y, Otani T, Sano T, Yachida S, Okano K, Izuishi K, Suzuki Y. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in surgery for pancreatic cancer, *World J Gastroenterol*. 2008, 14: 64– 69.

112. Ardengh JC, Lopes CV, de Lima LF, et al. Diagnosis of pancreatic tumors by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration, *World J Gastroenterol.* 2007, 13: 3112–6.
113. Zhang L, Sanagapalli S, Stoita A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer, *World J Gastroenterol*, 2018, 24: 2047-2060.
114. Koopmann J, Buckhaults P, Brown DA, Zahurak ML, Sato N, Fukushima N, Sokoll LJ, Chan DW, Yeo CJ, Hruban RH, et al. Serum macrophage inhibitory cytokine 1 as a marker of pancreatic and other periampullary cancers, *Clin Cancer Res*, 2004, 10: 2386– 2392.
115. Ni XG, Bai XF, Mao YL, Shao YF, Wu JX, Shan Y, Wang CF, Wang J, Tian YT, Liu Q, et al. The clinical value of serum CEA, CA19-9, and CA242 in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer, *Eur J Surg Oncol.* 2005, 31: 164–169.
116. O'Brien DP, Sandanayake NS, Jenkinson C, Gentry-Maharaj A, Apostolidou S, Fourkala EO, Camuzeaux S, Blyuss O, Gunu R, Dawnay A, et al. Serum CA19-9 is significantly upregulated up to 2 years before diagnosis with pancreatic cancer: implications for early disease detection, *Clin Cancer Res*, 2015, 21: 622– 631.
117. Buxbaum JL, Eloubeidi MA, Molecular and clinical markers of pancreas cancer, *JOP*, 2010, 11 (6): 536- 44.
118. Compton CC, Byrd DR, Aguilar JG, Kurtzman SH, Olawaiye A, Washington MK. *AJCC Kanser Evreleme Atlası*, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2013, 314- 318.

119. Lowery M, O'Reilly E. Dx/Rx: Pancreatic Cancer. Ed: Shah MA. USA, Jones & Bartlett Learning, 2012, 21- 29.
120. Winter JM, Brody JR, Abrams RA, Lewis NL, Yeo CJ. Chapter 49: Cancer of the Pancreas DeVita, Hellman, Rosenberg's cancer: Principles and Practice of Oncology, 10. Edition, 2014, 35-55.
121. Tsao JI, Rossi RL, Lowell JA. Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. Is it an adequate cancer operation, Arch Surg, 1994, 129: 405.
122. Dalton RR, Sarr MG, van Heerden JA, Colby TV. Carcinoma of the body and tail of the pancreas: is curative resection justified? Surgery 1992, 111: 48-57.
123. Janot MS, Belyaev O, Kersting S, et al. Indications and early outcomes for total pancreatectomy at a high-volume pancreas center, HPB Surgery, 2010, 62-65,
124. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy, Ann Surg Oncol, 2006, 13: 1035.
125. John P. Duffy, Howard A. Reber. Pancreatic Neoplasms. Curr Opin Gastroenterol. 2003, 19: 458- 66.
126. Kim HJ, Czischke K, Brennan MF, et al. Does neoadjuvant chemoradiation downstage locally advanced pancreatic cancer? J Gastrointest Surg, 2002, 6: 763- 69.

127. Gastrointestinal tumor study group. Further evidence of affective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer*, 1987, 59 (12): 2006- 2010.
128. Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F, et al. Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study, *J Clin Oncol*, 2010, 28: 4450.
129. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, et al. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol*, 2012, 7: 33- 35.
130. Valle JW, Palmer D, Jackson R, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study, *J Clin Oncol*, 2014, 32: 504.
131. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010, 304: 1073.
132. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages, *Plos Med*, 2010, 7:e1000267.
133. NCCN guidelines version 2. Pancreatic adenocarcinoma, 2015.
134. Plath T, Peters M, Detjen K, et al. Overexpression of pRB in human pancreatic carcinoma cells: function in chemotherapy-induced apoptosis, *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94: 129.

135. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine, *N Engl J Med*, 2013, 369: 1691.
136. Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial, *J Clin Oncol*, 2011, 29: 4548.
137. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemsitabin for metastatic pancreatic cancer, *N Engl J MED*, 2011, 364: 1817-1825.
138. He C, Zhang Y, Cai Z, Lin X, Li S. Overall survival and cancer-specific survival in patients with surgically resected pancreatic head adenocarcinoma: a competing risk nomogram analysis. *Journal of Cancer*, 2018, 9: 3156–3167.
139. Bilici A. Prognostic factors related with survival in patients with pancreatic adenocarcinoma, *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20: 10802–10812.
140. Korolija M, Hadzija MP, Hadzija M, Molecular mechanism in β -cell development: the role of Pdx1, Ngn3 and Pax4 proteins. *Periodicum Biologorum*, 2009, 1: 59- 63.
141. Loeb LA, Haris CC, Advances in chemical carcinogenesis: a historical review and prospeptive, *Cancer Research*, 2008, 68: 6863- 6872.
142. Junqueira L. C., Carneiro J. Kan Hücreleri In: Junqueira L. C., Carneiro J. (eds) *Temel Histoloji*, Nobel Kitapevi, 2006, 975-420-467-5.
143. Stefanini L, Bergmeier W. Negative regulators of platelet activation and adhesion, *J Thromb Haemost*, 2017, doi: 10.1111/jth.13910 [Epub ahead of print].

144. Ruggeri ZM. Platelet adhesion under flow, *Microcirculation*, 2009, 16: 58– 83.
145. Qi C, Wei B, Zhou W, Yang Y, Li B, Guo S. et al. P-selectin-mediated platelet adhesion promotes tumor growth, *Oncotarget*, 2015, 6: 6584– 96.
146. Montagnana M., Danese E. Red cell distribution width and cancer, *Ann Transl Med*, 2016, 4 (20): 399.
147. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, et al. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults, *Arch Intern Med*, 2009, 169: 515- 23.
148. Kim SH, Yeon JH, Park KN, et al. The association of Red cell distribution width and in-hospital mortality in older adults admitted to the emergency department, *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2016, 24: 81.
149. Coates, T.D, Baehner, R. Leucocytosis and leukopenia. In: ‘Haematology: Basic Principles and Practice’ (ed. by R. Hoffman, E. Benz, S.J. Shattil, B. Furie, H.J. Cohen, & L.E. Silberstein), Churchill Livingstone, 1995, Chapter 43: 552– 566.
150. Dalva K, Beksaç M. Mononükleer hücrelerin maturasyonu. Ustaçelebi Ş.(editör). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Ankara : Güneş Kitabevi ,1999, 153–159.
151. Brown KA. Nonmalignant disorders of lymphocytes, *Clin Lab Sci*, 1997, 10 (6): 329– 335.
152. Padoan A, Plebani M, Basso D. Inflammation and pancreatic cancer: focus on metabolism, cytokines, and immunity, *Int. J. Mol. Sci*, 2019, 20 (3): 676.

153. Adhami VM. Pancreatic Cancer and Inflammation. *American Journal of Biomedical Sciences*, 2010, 2 (4), 322- 328.
154. Farrow B, Evers MB. Inflammation and the development of pancreatic cancer, *Surgical Oncology*, 2002, 10: 153– 169.
155. Shadhu K, Xi C. Inflammation and pancreatic cancer: An updated review, *Saudi J Gastroenterol*, 2019, 25 (1): 3- 13.
156. Kinzler KW, Vogelstein B. Landscaping the cancer terrain. *Science*, 1998, 280 (5366): 1036–1037.
157. Yu j, Ding Z, Yang Y, Liu S. Increased platelet-to-lymphocytes ratio is associated with poor long-term prognosis in patients with pancreatic cancer after surgery. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (25): e11002.
158. Song W, Tian C, Wang K, vd. Preoperative platelet lymphocyte ratio as independent predictors of prognosis in pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Plos One* , 2017, 12 : e0178762.
159. Hamada S, Masamune A, Yoshida N, et al. IL-6/STAT3 plays a regulatory role in the interaction between pancreatic stellate cells and cancer cells, *Dig Dis Sci*, 2016, 61:1561–1571.
160. Alexandrakis MG, Passam FH, Moschandrea IA, et al. Levels of serum cytokines and acute phase proteins in patients with essential and cancer-related thrombocytosis. *Am J Clin Oncol*, 2003, 26: 135– 40.
161. Yesil A, Senates E, Bayoglu IV, Erdem ED, Demirtunc R, Kurdas OA. Red cell distribution width: a novel marker of activity in inflammatory bowel disease, *Gut Liver*, 2011, 5: 460– 467.

162. Seretis C, Seretis F, Lagoudianakis E, Gemenetis G, Salemis NS. Is red cell distribution width a novel biomarker of breast cancer activity? Data from a pilot study, *J Clin Med Res*, 2013, 5: 121– 126.
163. Warwick R, Mediratta NM, Shackcloth M, McShane Shaw J, Poullis M. Preoperative red cell distribution width in patients undergoing pulmonary resections for non-small-cell lung cancer, *Eur J Cardiothorac Sur*, 2014, 45: 108– 113.
164. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2009, 12: 223– 226.
165. Hebuterne X, Lemarie E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer, *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2014, 38: 196– 204.
166. Kakafika A, Papadopoulos V, Mimidis K, Mikhailidis DP. Coagulation, platelets, and acute pancreatitis, *Pancreas*, 2007, 34: 15– 20.

ÖZGEÇMİŞ	
Adı Soyadı	: ÇAĞLAR ÜSTÜN
Doğum tarihi	: 06.06.1990
Doğum yeri	: ALTINDAĞ
Medeni hali	: EVLİ
Uyruğu	: T.C.
Adres	: BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI, ANKARA
Tel	: 0537 509 10 92
E-mail	: cglrstn58@gmail.com
EĞİTİM	
Lise	:YAVUZ SULTAN SELİM ANADOLU LİSESİ
Lisans	: HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Tıpta Uzmanlık	: YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
YABANCI DİL BİLGİSİ	
Yabancı dil	: İNGİLİZCE









