

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

METASTATİK/İNOPERABL PANKREATİKOBİLİER SİSTEM
KANSERLERİNDE 2. BASAMAK KEMOTERAPİLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Kadriye BAŞKURT

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2020

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

METASTATİK/İNOPERABL PANKREATİKOBİLİER
SİSTEM KANSERLERİNDE 2. BASAMAK
KEMOTERAPİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Kadriye BAŞKURT

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Bülent YILDIZ

ESKİŞEHİR
2020

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**T.C.****ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ****TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Dr. Kadriye BAŞKURT'a ait Metastatik/ İnoperabl Pankreatikobiler Sistem Kanserlerinde 2. basamak Kemoterapilerin Değerlendirilmesi' adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 17.07.2020

Jüri Başkanı Doç. Dr. Bülent YILDIZ

İç Hastalıkları Ana Bilim dalı

Üye Doç. Dr. Gökür YORULMAZ

İç Hastalıkları Ana Bilim dalı

Üye Doç. Dr. Evren FİDAN

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kurulu'nun'

Tarih ve Sayılı Kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ

Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tezimi hazırlama sürecinde bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren hocalarım Doç. Dr. Bülent Yıldız’a, Doç. Dr. Göknur Yorulmaz’a ve Doç. Dr. Evren Fidan’a teşekkürlerimi sunarım. Eğitim hayatım boyunca olduğu gibi tezimi hazırlama sürecinde de desteklerini benden esirgemeyen sevgili anne ve babama da teşekkürlerimi sunarım.



ÖZET

Başkurt, K. Metastatik/ inoperabl pankreatikobiliar sistem kanserlerinde 2. basamak kemoterapilerin değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2020.

Pankreatikobiliar sistem adenokarsinomları agresif histolojik özelliklere sahip olup lokal, bölgesel ve sistemik metastaz yapmaya eğilimli tümörlerdir. Bizler çalışmamızda metastatik/ inoperabl pankreas ve bilier sistem adenokarsinom tanılı hastalarda 2. basamakta uygulanan kemoterapötik ilaçların sağkalım üzerine etkileri ve yan etki profilleri ile birlikte klinik, patolojik parametreler arasındaki ilişkileri ortaya koymayı amaçladık. Çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji polikliniğine 2010 ve 2019 yılları arasında başvuran pankreatikobiliar sistem kanseri tanılı en az 2 basamak kemoterapi alan ve dosyasına ulaşılabilen 74 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların cinsiyet dağılımı, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans değeri (PD), operabilite durumu, metastaz bölgesi, serumdaki CA 19.9 seviyesi ile birinci ve ikinci basamakta uygulanan tedaviler belirlenerek bunların genel sağkalım (GS) ve Progresyonsuz sağkalım (PS) üzerine etkileri araştırılmıştır. GS ve PS analizinin yanı sıra ikinci basamak tedavilere yanıt oranları ve gelişen yan etki profilleri incelenmiştir. Tanındaki ECOG PD’u 0 ve operabl olanların GS’ı istatistiksel anlamı daha uzun tespit edilmiştir. Tanı anında CA 19.9 seviyesi ile GS süreleri arasında istatistiksel anlamı bir fark görülmemiştir. İkinci basamakta XELOX kolunda GS’nı, FOLFİRİNOX ve gemitabin kombinasyon koluna kıyasla daha kısa olduğu tespit edilmiştir. İkinci basamakta uygulanan her üç kol arasında gerek yanıt oranları gerekse de PS açısından herhangi bir fark tespit edilmemiştir. İkinci basamak tedavilerin yan etkilerine bakıldığında grade 2 lökopeni ve grade 3 nötropeni görülme oranı FOLFİRİNOX ve gemitabin kombinasyonları kollarında istatistiksel anlamı olarak XELOX koluna göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak konunun açıklığa kavuşabilmesi için daha fazla hastanın dahil edildiği çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Pankreatikobiliar sistem kanserleri, ikinci basamak tedavi, genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım

ABSTRACT

Baskurt, K. Evaluation of second line chemotherapies in metastatic/ inoperable pancreaticobiliary system cancers. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Residency Thesis, Eskisehir 2020.

Pancreaticobiliary system adenocarcinomas have aggressive histological features and are prone to develop local, regional and systemic metastases. In our study, we aimed to assess the efficacy and safety of the chemotherapeutic drugs in second line therapy and clinical, pathological parameters of patients with advanced pancreaticobiliary cancers. Our study was conducted in Eskisehir Osmangazi University Hospital department of medical oncology, recruitment ran from January 2010 and the last follow-up concluded in December 2019. 74 patient whose file informations were available and received second line chemotherapy were analyzed retrospectively. The characteristics of patients were identified such as, gender distribution, ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status (PS), operability status, region if there is metastasis and serum level of CA 19.9 at the time of diagnosis. In addition we also identified the first line and second line chemotherapies which patients did receive and evaluated the relation between these parameters and overall survival (OS) as well as progression free survival (PFS). We also evaluated response rates and the adverse effect profiles of chemotherapeutic agents after the second line treatment. Patients with ECOG PS 0 and patients with an operable state at the time of diagnosis was associated with a significantly improved OS. No difference was observed in OS according to the serum CA 19.9 level. OS outcomes of XELOX, FOLFIRINOX and gemcitabine combination arms as second line therapies were evaluated and XELOX arm was associated with a poorer OS and the difference was statistically significant. No statistically difference was seen in PFS analyze comparing three arms as second line therapy, similarly no difference was found in response rate. In second line setting our study demonstrated that the rate of grade 2 leucopenia and grade 3 neutropenia was higher in FOLFIRINOX arm and gemcitabine combinations arm comparing to the XELOX arm and the difference was statistically significant. In summary to clarify the issue more large-scale and multi center studies and longer follow-up is needed.

Key Words: Pancreaticobiliary system cancers, Second line therapy, Overall survival, Progression free survival

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar.....	xiv
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pankreas ve Bilier Sistem Embriyolojisi	3
2.2. Pankreas ve Bilier Sistem Histolojisi.....	3
2.2.1. Pankreas Histolojisi.....	3
2.2.2. Bilier Sistem Histolojisi	6
2.3. Pankreas ve Bilier Sistem Anatomisi.....	9
2.3.1. Pankreas Anatomisi	9
2.3.2. Bilier Sistem Anatomisi	11
2.4. Pankreas Kanseri	13
2.4.1. Pankreas Kanseri Epidemiyolojisi	13
2.4.2. Pankreas Kanseri Risk Faktörleri.....	13
2.4.3. Pankreas Kanseri Görüntüleme ve Tanı Yöntemleri.....	13

2.4.4. Pankreas Kanserinde Tümör Markerları.....	14
2.4.5. Pankreas Kanseri Klinik Prezantasyonu.....	14
2.4.6. Pankreas Kanseri Patofizyolojisi.....	16
2.4.7 Pankreas Kanseri Evreleme	19
2.4.8. Pankreas Kanseri Tedavisi.....	22
2.5. Bilier Sistem Kanserleri.....	27
2.5.1. Bilier Sistem Kanserleri Epidemiyolojisi.....	27
2.5.2. Bilier Sistem Kanserleri Klinik Prezantasyonu.....	27
2.5.3. Bilier Sistem Kanserlerinin Patofizyolojisi.....	28
2.5.4. Bilier Sistem Kanserlerinde Klasifikasyon	29
2.5.5. Bilier Sistem Kanserlerinde Risk Faktörleri.....	30
2.5.6. Bilier Sistem Kanserlerinde Tanı Yöntemleri.....	31
2.5.7. Bilier Sistem Kanserlerinde Prognoz.....	33
2.5.8. Bilier Sistem Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımı.....	34
3-GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1. İstatistiksel Değerlendirme.....	37
4-BULGULAR.....	38
4.1. Hastaların Genel Özellikleri.....	38
4.2. Genel Sağkalım (GS) Analizi.....	41
4.3. Progresyonsuz Sağ Kalım Analizi (PS).....	49
4.4. İkinci Basmak Tedavide Gelişen Yan etkiler.....	51
4.4.1. Hepatotosisite.....	51
4.4.2. Nefrotoksisite.....	52

4.4.3. Lökopeni.....	53
4.4.4. Nötropeni.....	54
4.4.5. Trombositopeni.....	55
5.TARTIŞMA.....	57
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	67
KAYNAKLAR.....	69



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BillN	Bilier intraepitelyal neoplazi
BRCA 1-2	Breast Cancer Gene 1-2
BT	Bilgisayarlı tomografi
CA 19.9	Karbonhidrat antijen 19.9
CDKN2A	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
CEA	Karsinoembriyonik antijen
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CONKO-003	Charite Onkologie- 003
ECOG PD	Eastern Cooperative Oncology Group Performans Durumu
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ERCP	Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi
EUS	Endoskopik ultasonoografi
FDA	Food and Drug Administration
FF	5-Fluorourasil-folinik asit
FOLFİRİNOX	5-Fluorourasil-folinik asit-irinotekan-oksaliplatin
FOLFOX	5-Fluorourasil-folinik asit- oksaliplatin
G-CSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor
GS	Genel Sağkalım
GTP	Guanozin Trifosfat
IPMN	İntraduktal papiller musinöz karsinom
OFF	5-Fluorourasil -folinik asit- oksaliplatin
OS	Overall Survival
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene
LN	Lenf Nodu
MAPK	Membranda Mitojenle Aktive Edilen Protein Kaskadı

MCN	Musinöz kistik neoplazi
MDM2	Mouse Double Minute 2 Homolog
MLH1	MutL Homolog 1
MMR	Missmatch Repair
MR	Manyetik Rezonans
MRCP	Manyetik Rezonans Kolanjiyografi
MSH2-6	MutS Homolog 2-6
MSI	Microsatellite Instability
PanIN	Pankreas intraepitelyal neoplazi
PET BT	Pozitron emisyon tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi
PD1	Programmed cell death protein 1
PDAC	Pankreas duktal adenokarsinom
PFS	Progression Free Survival
PH	Progresif Hastalık
PMS2	Postmeiotic Segregation 2
PRODIGE	Partenariat de Recherche en Oncologie Digestive
PRSS1	Mutations of Human Cationic Trypsinogen
PS	Progresyonsuz Sağkalım
PTK	Perkütan Transhepatik Kolanjiografi
PY	Parsiyel Yanıt
RB	Retinoblastoma
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RT	Radyoterapi
S-1	Oral Fluoropirimidin
SH	Stabil Hastalık
SMA	Superior Mezenterik Arter
SMAD4	Mothers Against Decapentaplegic Homolog 4
SMV	Superior Mezenterik Ven
SOX	S-1-oksaliplatin

SPINK1	Serine Protease İnhibitor Kazal-type 1
STK11	Serine/ Threonine Kinase 11
TGF- β	Transforming Growth Factor Beta
TNM	Primer tümör, lenf nodu ve uzak metastaz
TP53	Transformation-related Protein 53
TY	Tam Yanıt
XELOX	Kapesitabin-oksaliplatin



ŞEKİLLER

Sayfa

2.1. Pankreas'ın histolojik özellikleri	4
2.2. Karaciğerin mikroskopik özellikleri.....	7
2.3. Safra ağacı yapısı ve safra kesesi.....	8
2.4. Pankreasın anatomik olarak komşulukları.....	10
2.5.Biliyer sistem kanserleri için AJCC tarafından yapılan klasifikasyon.....	30
4.1 Tanı anında operabilite durumuna göre GS eğrisi.....	41
4.2 Tümör lokalizasyonuna göre GS eğrisi.....	42
4.3. İkinci basamak tedavi öncesi ölçülen CA 19.9 seviyelerine GS eğrisi.....	43
4.4 Tanı anında ECOG PD'ne göre GS eğrisi.....	44
4.5 İkinci basamak öncesi ECOG PD'ne göre GS eğrisi.....	45
4.6 Metastaz sahasına göre GS eğrisi.....	46
4.7 Birinci basamak tedavi kollarına göre GS eğrisi.....	47
4.8 İkinci basamak tedavi kollarına göre GS eğrisi.....	48
4.9 Birinci basamakta tedavi kollarının PS eğrisi.....	49
4.10 İkinci basamak tedavi rejimleri PS eğrisi.....	50

TABLOLAR

Sayfa

2.1. Pankreas kanseri TNM evrelemesi.....	20
4.1 Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	38
4.2 İkinci basamak tedavi kollarına göre hastaların daha önceden almış oldukları birinci basamaktaki tedavi rejimlerinin dağılımı.....	40
4.3 Hastaların ECOG PD'ne göre dağılımı ve beklenen genel sağkalım	45
4.4 Hastaların ikinci basamakta aldıkları tedavilerin dağılımı ve tedavi kollarına göre GS karşılaştırılması	48
4.5 Tedavi kollarının yanıt değerlendirmesi.....	51
4.6 İkinci basamakta üç tedavi kolunda gelişen hepatotoksiste verileri.....	52
4.7 İkinci basamakta üç tedavi kolunda gelişen nefrotoksiste verileri.....	52
4.8 İkinci basamakta üç tedavi kolunda gelişen lökopeni verileri.....	53
4.9 İkinci basamakta üç tedavi kolunda gelişen nötropeni verileri.....	54
4.10 İkinci basamakta üç tedavi kolunda gelişen trombositopeni verileri.....	55
4.11 İkinci basamak tedaviler ile görülen yan etkilerin özeti	56

1-GİRİŞ

Pankreas kanseri ilişkili 2018 ABD verilerine göre yılda 55440 yeni vaka, bunlardan da ex olan hasta sayısı 44330'dır[1]. 2020 yılında ise ABD'de 57600 pankreas kanser vakası ve bunlardan da 47050'sinin ex olacağı tahmin edilmektedir[2]. Her iki cinste de %7'lik oranla kansere bağlı mortalitede 4. sırada yer almaktadır. Bilier sistem tümörlerine bağlı mortalite de yine ilk 10 içinde bulunmaktadır[1]. Türkiye 2015 yılı kanser istatistikleri verilerine göre ise pankreas kanseri insidansı erkeklerde %5,6 kadınlarda %3,7'dir[3]. Rutin bir tarama yöntemi bulunmamakta ve hastaların büyük bir kısmı (yaklaşık %80'i) ileri evrede tanı almaktadır. İleri evre hastalıkta 5 yıllık sürvi %1-2 civarındadır[4].

Pankreatikobilier sistem adenokarsinomları agresif histolojik özelliklere sahip olup lokal, bölgesel ve sistemik metastaz yapmaya eğilimli tümörlerdir. Aynı zamanda kemoterapilere karşı direnç geliştirmeye eğilimli oldukları gösterilmiştir[5].

Karın ağrısı, bulantı, kusma, sarılık, halsizlik ve nutrisyonel bozukluklar pankreatikobilier sistem kanserlerinde sık görülen semptomlar olup, hastaların hayat kalitesinde azalma ve dolayısıyla da performans durumunda kötüleşme ile ilişkilendirilmiştir[6, 7].

Evre en önemli prognostik faktörlerden biridir. Ortalama sürvi lokal ileri evrede yaklaşık 6-9 ay iken, metastatik evrede 6 ay civarındadır[8, 9]. Tanı anında sıklıkla kanda tümör belirteçlerinden CA19.9 ve Karsinoembriyonik antijen (CEA) seviyesi bakılır. CA19.9 spesitivitesi CEA'e göre daha yüksek (%93 vs. %79) ancak sensitivitesi daha düşüktür (%50 vs. %79). CA19.9 pankreas kanserinde hem prognostik hem de prediktif bir markerdir[10]. Bazı çalışmalarda rezeksiyon sonrası CA19.9 yüksekliği daha kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Hartwig ve arkadaşlarının yaptığı prospektif randomize çalışmada ileri evre pankreas kanserinde tedavi öncesi CA19.9 seviyesi sürvi için bağımsız bir prognostik faktör olarak saptanmıştır[11]. Tedavi süresince CA19.9 seviyesindeki düşüşün tedaviden fayda görme ile ilişkili olduğu da bazı çalışmalarda gösterilmiştir[12, 13].

Birinci basamak tedavide genellikle gemsitabin, fluorourasil, oksaliptatin içeren kemoterapi rejimleri kullanılmaktadır. Tedavi seçiminde hastanın fizyolojik yaşı,

komorbid hastalıkları ve performans durumu değerlendirmede önemli bir yer tutar. Kombinasyon rejimleri (gemsitabin-sisplatin, gemsitabin-oksaliplatin ya da folinik asit-florourasil-oksaliplatin-irinotekan (FOLFIRINOX) tek ajan tedavilere göre daha yüksek cevap oranları ve sürvilere sahipken, toksisite oranları daha yüksektir. Günümüzde inoperabl/metastatik pankreatikobiler sistem kanserlerinde hastanın performansı intensif tedaviyi tolere edebilecek düzeyde ise kılavuzlarda kombinasyon rejimleri önerilmektedir[14].

Birinci basamakta tedavi protokolleri belirli iken, 2.basamak tedavide hangi kemoterapi ajanları veya kemoterapi kombinasyonlarının kullanılacağına dair net bir bilgi yoktur. Literatürde 2.basamak tedavide prospektif randomize bir çalışma bulunmamaktadır. Kılavuzlarda genellikle hastanın ilk basamakta almış olduğu tedavi göz önünde bulundurularak almadığı diğer kemoterapi ajanlarının verilmesi önerilmektedir. Bu aşamada seçilecek olan tedavi rejimine karar verirken uygulanacak tedavinin etkinliği, yan etki profili, hastanın performans durumu, komorbid hastalıklar ve ilk uygulanan tedavide gelişen toksisite profili göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu çalışmamızda metastatik/ inoperabl Pankreas ve bilier sistem adenokarsinom tanılı hastalarda 2. basamakta uygulanan kemoterapötik ilaçların sağkalım üzerine etkileri ve yan etki profilleri ile birlikte klinik/ patolojik parametreler arasında ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

2-GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas ve Bilier Sistem Embriyolojisi

Fetal hayatın dördüncü haftasında ön barsağın kaudal kısmından arka ve ön pankreas tomurcukları olarak çıkar. Her iki çıkıntı da sağa döner ve ventral pankreasın çıktığı noktanın yanında birbiriyle birleşir. Daha sonra duodenum döndükçe pankreas da sola kayar. Erişkinde sadece başın kaudal kısmı ve processus uncinatus ön pankreastan kaynaklanır. Başın kranial parçası, gövdenin tümü ve kuyruk dorsal pankreastan çıkar. Dorsal pankreas kanalının büyük kısmı ventral pankreas kanalı ile birleşir ve ana pankreas kanalını (Wirsung) oluşturur. Küçük bir kısım aksesuar kanal (Santorini) olarak kalır. İnsanların % 5-10'unda ventral ve dorsal pankreas kanalları birleşmez ve pankreas dokusunun büyük bir kısmı Santorini kanalı ile minor papillaya açılır. Sadece ventral pankreasın küçük bir kısmı safra kanalı ile ortak olarak papilla vateriye açılır[15].

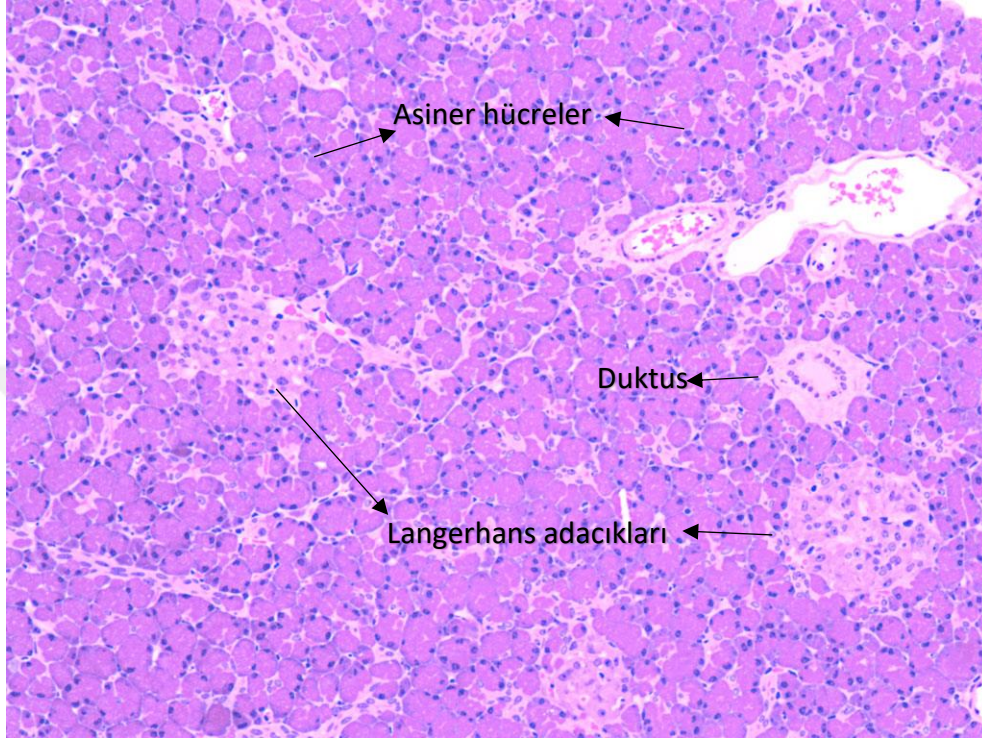
Bilier sistem ise gestasyonun 4. haftasında foregut (önbağırsak) distalinden karaciğer tomurcuklanmaya başlar. Karaciğer parankimi geliştikçe ön bağırsak ile arasındaki hücreler prolifer olmaya başlar ve bunlar da bilier sistemin prekürsörü olarak gelişirler. Gestasyonun 4. ve 5. Haftaları arasında primordial safra kesesi, bilier duktusun kaudal çıkıntısından tomurcuklanmaya başlar ve sonrasında safra kesesi ve sistik kanalına farklılaşır[16].

2.2. Pankreas ve Bilier Sistem Histolojisi

2.2.1. Pankreas Histolojisi

Pankreas, gastrointestinal sistemin bir parçası olarak sindirim enzimlerinin yapımından ve bağırsaklara salınımından sorumludur. Aynı zamanda metabolizmayı düzenleyen hormonların yapımı, kana salınımı ve depolanmasından sorumlu bir endokrin organdır. Pankreas histolojik olarak ekzokrin pankreas ve endokrin pankreas olarak iki parça halinde incelenebilir. Ekzokrin pankreas; sindirim enzimlerinin yapımından ve duodenuma salınımından sorumlu dokudur ve konnektif bağ dokusu, damarlar ve sinir hücreleri ile ilişkili asiner / duktal hücreleri içerir. Pankreas dokusunun %95'inden fazlasını ekzokrin pankreas oluşturur. Endokrin pankreas ise

insülin, glukagon, somatostatin ve pankreatik peptitlerin yapımı ve kana salınımından sorumlu adacık hücrelerini içeren kısımdır[17].



Şekil 2.1. Pankreasın Histolojik Özellikleri.

Şekil 1’de pankreasın histolojik olarak iki ana fonksiyonel alanı gösterilmiştir. İnsülin ve glukagon gibi hormon salgılanmasından sorumlu endokrin pankreas daha açık renkte boyanmış olan Langerhans adacık hücrelerinin kümelenmesiyle meydana gelmiştir. Şekil 1’de aynı zamanda besinlerin sindirimi ve absorpsiyonu için gereken enzimlerin yapımı ve sekrete edilmesinden sorumlu asiner ve duktal hücrelerin bir araya gelmesiyle oluşan ekzokrin pankreasın histolojik özellikleri de gösterilmiştir[18].

Ekzokrin Pankreas

Sentezlediği ve salgıladığı sindirim enzimlerini duktus pankreatikus aracılığı ile duodenuma boşaltan saf seröz bir bez olup, günde ortalama 1200 ml sindirim sıvısı salgılar. Ekzokrin pankreas, ince bağ dokusundan oluşan septumlarla lob ve lobüllere

bölünür. Başlıca seröz asinuslar ve asiner hücreler ile boşaltma kanalları (duktuslar) olmak üzerine iki bölüm halinde incelenebilir[14, 19].

Seröz asinuslar ve asiner hücreler: Bir bazal membranın üzerine oturmuş, dar bir lümenin çevresinde dizilmiş piramidal hücrelerden oluşur. Asiner hücreler, sentroasiner hücrelerden daha büyük olmaları ve içerdikleri zimojen granülleri nedeniyle koyu boyanmaları nedeniyle kolay tanınabilirler. Asiner hücrelerin bazal yüzleri damarlar, sinirler ve konnektif dokudan oluşan intertisyel alan ile komşudurlar. Nükleus ve nükleolus asiner hücrelerin bazal yüzlerine yakın konumlanmıştır. Hücrelerin bazal yüzlerinde çok sayıda iyi gelişmiş sisternalar bulunur. Dolayısıyla, bazal sitoplazma hematoksilin-eozin ile yoğun biçimde bazofilik boyanır. Sentezlenen enzimler golgide işlendikten sonra ‘zimojen granüller’ olarak apikal bölgeye taşınırlar. Apikal sitoplazma bu granüller nedeniyle asidofilik boyanmaktadır. Zimojen granüllerin sitoplazmik zar ile birleşmesiyle ekzositoz yoluyla üretilen enzimler lümene salgılanmış olurlar[14, 19].

Boşaltma Kanalları (duktal sistem): Asinüslerin lümeninde, lümene doğru sarkan veya onu sınırlayan sentroasiner hücreler bulunur. Küboidal vasıfta olan bu hücreler interkalar duktus ya da diğer adıyla intralobuler duktus olarak anılırlar. Intralobuler duktuslar birleşerek asiner tubulleri interlobuler duktuslara bağlayan kanal yapılarıdır. Interlobuler duktuslar da, ana duktal kanala (Wirsung kanalı) ve yardımcı pankreas kanalına (Santoroni kanalı) açılarak pankreastan salgılanan sekresyonu duodenuma drene ederler[17, 19].

Asiner hücrelerden salgılanan enzimler, sentroasiner ve duktal hücrelerce salgılanan bikarbonattan zengin solusyonun içerisine karışarak sırasıyla; Asinus, Asiner tubuller, Intralobuler duktus, Interlobuler duktus, Wirsung ve Santoroni olarak devam eden yolu izler. Wirsung kanalı koledok ile birleşerek duodenumda papilla duodeni majora açılır. Santoroni ise minor papilla ile doğrudan duodenuma açılır[17, 19].

Endokrin Pankreas

Langerhans hücreleri olarak da anılan adacık hücreleri pankreasın histolojik olarak endokrin komponentini oluşturur. Bu adacık hücrelerinden salgılanan

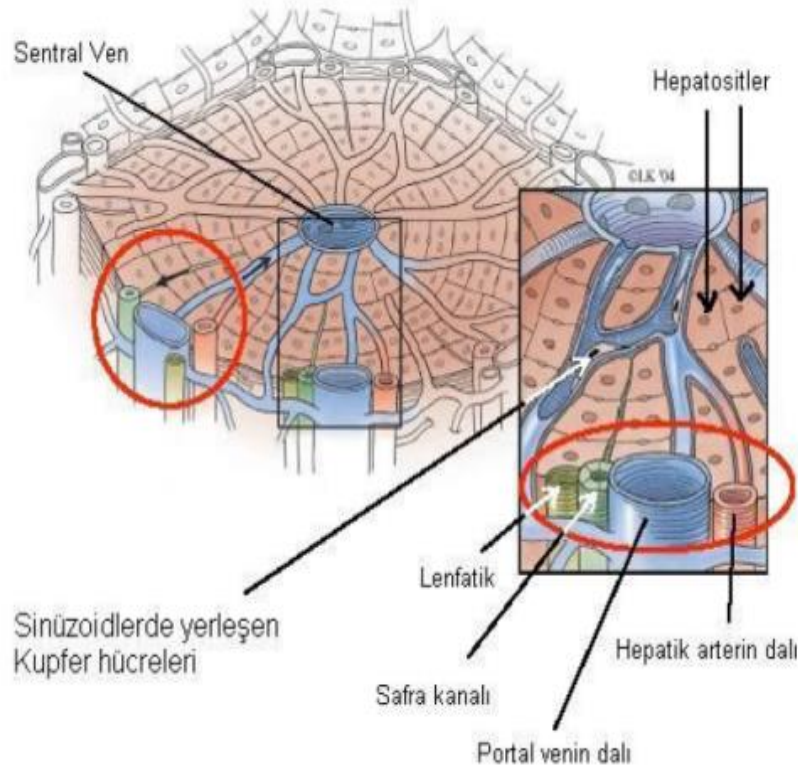
hormonlara spesifik antikorlar ile immünohistokimyasal olarak boyanarak β -hücreler (insülin), α -hücreler (glukagon), δ - hücreler (somatostatin) birbirlerinden ayrılır. Bu sayılanların yanında PP-hücreler olarak anılan pankreatik polipeptitleri salgılayan başka bir adacık hücre tipi de vardır[17].

2.2.2. Bilier Sistem Histolojisi

Safra sıvısı lesitin, kolesterol ve hemoglobinin yıkılmasıyla oluşan bilirubin gibi hem organik hem de safra tuzları gibi inorganik bileşenlerden meydana gelir. Safra tuzları ince bağırsaklarda yağların sindirimi ve absorpsiyonu için gereklidir[17, 19].

Karaciğer parankiminde histolojik ve fizyolojik olarak üç farklı lobül tanımlanmaktadır. Klasik karaciğer lobülü karaciğerin yapısal ve fonksiyonel ünitesidir. Karaciğerin her bir lobülü, altı adet portal alanla çevrelenmiş olup lobülün tam ortasında hepatik venin uzantısı olan sentrilobüler ven vardır. Remark kordonları, her bir sentrilobüler venden başlayarak periferde doğru ışınal uzanan hepatositlerin dizilmesi ile oluşan yapılara verilen isimdir. Tek sıra halinde dizilen hepatositlerin arasında ışınal uzanan sinüzoidler mevcuttur. Karaciğerde bulunan lobül yapısının periferinde konumlanan portal alan (portal triad); bir venül (portal ven dalı), bir arteriol (hepatik arter dalı), safra kanalikülü ve birçok lenfoid ağdan meydana gelir (Şekil 2). Portal alanda kan akımı periferden merkeze doğru gerçekleşirken, safra akışı tam tersi yönde merkezden periferde doğrudur. Üç klasik karaciğer lobülünün sentrilobüler venlerini köşe kabul eden ve santralde portal alan bulunan üçgen şeklinde olan yapı “portal lobül” olarak isimlendirilmektedir. İki komşu klasik lobül içerisinde aynı hepatik arter ve vena porta dalından kanlanan yapı ise “asinüs” olarak isimlendirilmektedir[17, 19].

Şekil 2 de karaciğerde bulunan her bir lobül yapısının ortasından bulunan santral ven, lobülün çevresinde bulunan ve portal ven dalı, hepatik arter dalı, safra kanalikülü ve birçok lenfatik ağdan meydana gelen portal triad gösterilmiştir.



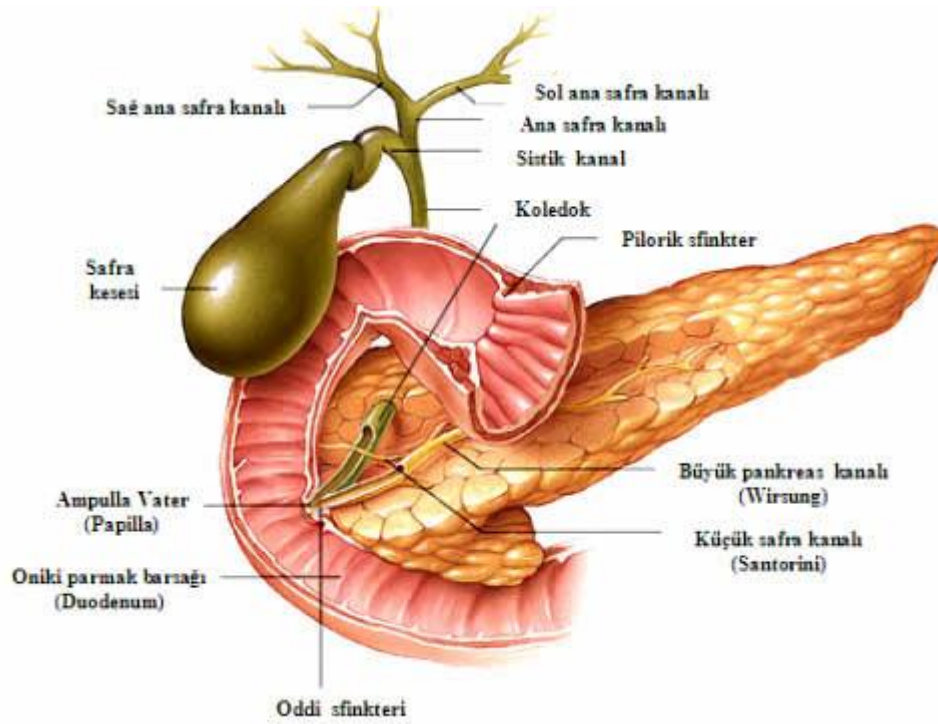
Şekil 2.2. Karaciğerin Mikroskobik Özellikleri.

Hepatositlerin plazma yüzeylerinin sıkı bağlantılar meydana getirdiği ve safra ağacının en küçük dalı olarak kabul edilen bilier kanaliküller ile safra ağacı arasında fizyolojik bağlantıyı sağlayan yapılar “Hering kanalları” olarak tanımlanmıştır. Hering kanalları, “kolanjiyosit” olarak adlandırılan küboidal epitel hücreleri ile döşelidir[19, 20].

Bahsedilen bu bilier kanallar birleşerek devamında portal alanda küboidal epitelle döşeli olan intralobuler safra kanallarına, intralobuler safra kanalları ise birleşerek kübik ve prizmatik epitelle döşeli olan interlobüler safra kanallarına açılır. Interlobüler bilier duktuslar birleşerek sağ ve sol hepatik kanalı oluştururlar. Sağ ve sol hepatik kanala kadar ya da diğer bir deyişle anatomik olarak porta hepatisin 1 cm altına kadar intrahepatik safra yolları olarak adlandırılan safra ağacı devamında ekstrahepatik safra yolları olarak anılmaya başlanır ve ana hepatik kanal olarak isimlendirilir. Hepatik kanal, safra kesesinden çıkan sistik kanal ile birleşerek ana safra kanalını (koledok) oluşturur. Hepatik kanallar, sistik kanal ve koledok tek katlı

prizmatik epitel, lamina propria ve ince bir düz kas tabakasından oluşur. Düz kas tabakası distalde konsantrik olarak kalınlaşarak “oddi sfinkterini” meydana getirir (Şekil3)[19, 20].

Safra kesesi, karaciğerin alt yüzü ile komşuluk gösteren armut şeklinde, lümeninde yaklaşık 30-50 ml safra sıvısını depolayabilen bir yapıdır. Histolojik olarak duvar yapısında basit kolumnar epitel ve lamina propriadan meydana gelen mukoza, farklı yönlerde doğru uzanım gösteren kaslardan oluşan ince bir kas tabakası ve keseyi dışardan saran seroza bulunmaktadır[19].



Şekil 2.3. Safra Ağacı Yapısı ve Safra Kesesi [19].

2.3. Pankreas ve Bilier Sistem Anatomisi

2.3.1. Pankreas Anatomisi

Pankreas ilişkili hastalıkların erken teşhisi, batında derin bir şekilde konumlanmış olması ve fizik muayene ile erişilememesi nedeniyle zordur. Sindirim fonksiyonu ile ilişkili belirtilerin ortaya çıkması için asiner dokunun %50'den fazlasının zarar görmüş olması gerekmektedir[21]. Zengin kanlanımı ve lenfatik dolaşımı ile pankreası çevreleyen koruyucu fasiyal bir yapının olmaması, belirgin semptomlar ortaya çıkmadan malign süreçlerin hızlı bir şekilde ilerlemesine izin verir[21].

Pankreas, yapısal olarak baş, boyun, unsinat proses, gövde ve kuyruk olmak üzere beş bölüm halinde incelenebilir. Uzunluğu 12-15 cm, genişliği 3-4 cm, kalınlığı 1.5-2 cm ve yaklaşık olarak ağırlığı 80-90 gramdır. Birinci lomber vertebra seviyesinde retroperitoneal alanda oblik bir uzanım göstermektedir[22, 23]

Pankreasın ana kanalı olan Wirsung, bez boyunca uzanım gösterir ve genellikle koledokun distal kısmı ile birleşerek duodenumun ikinci kısmına açılan ampulla vateri meydana getirir. Santorini adı verilen aksesuar pankreatik kanal ise pankreasın baş kesiminde konumlanır. Genellikle ana kanal ile ilişki gösterir ve yaklaşık 2 cm yukarısından duodenuma açılır[23].

Pankreasın Komşulukları

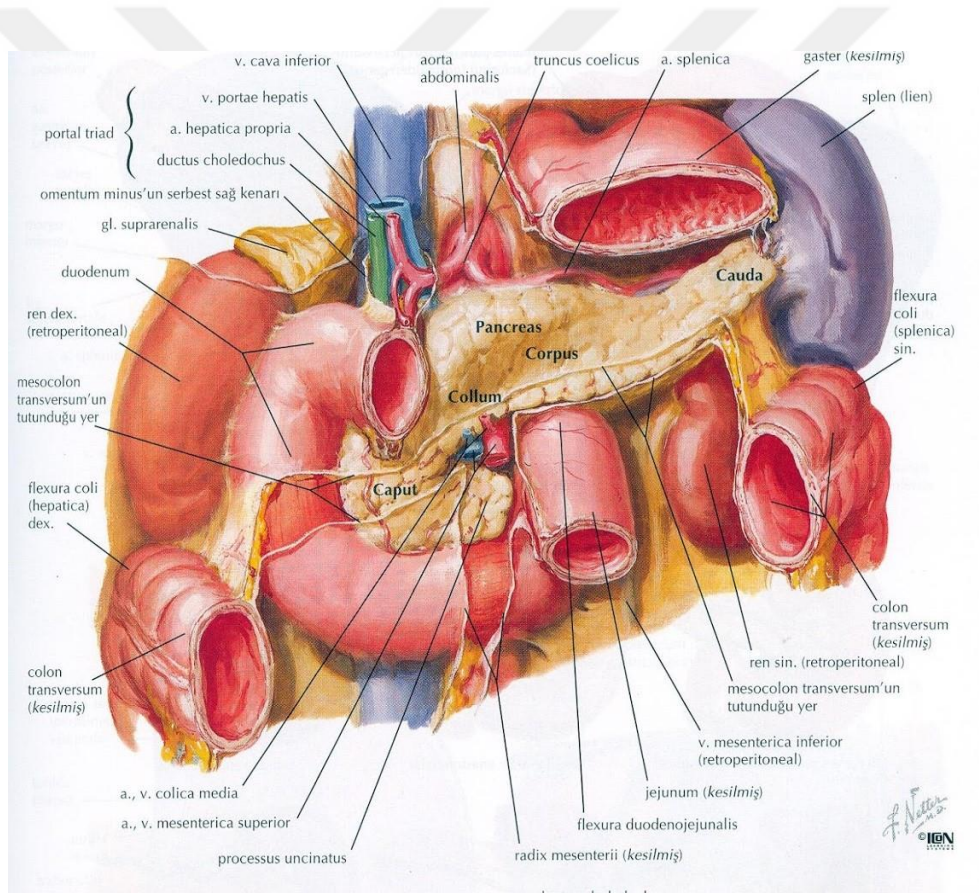
Pankreasın baş kısmı, duodenumu medialinde “C” şeklinde olan bir kavisle sarmakta ve karaciğer kaudat lobunun inferiorunda portal-splenik konfluensin sağında yer almaktadır. Baş kısmından; inferomedial olarak unsinat proses uzanım gösterir ve superior mezenterik arter ve ven ile önden komşuluk gösterir.

Pankreasın boyun kısmı baş ve gövde arasında, portal splenik konfluensin önünde yer almaktadır.

Pankreasın gövde kısmı en büyük bölümüdür. Kanlanmasının büyük kısmı üst komşuluğu boyunca uzanan splenik arter tarafından sağlanmaktadır[23]. Gövdenin ön kısmı midenin antrumunun arka duvarı ile komşuluk göstermektedir.

Kuyruk kısmı ise kabaca sol böbrek anteriorunda, splenik fleksura ve transvers kolonun arkasında yer almaktadır ve aortanın sol dış kısmından başlayarak splenik hilusa kadar uzanır.

Pankreas posteriorda; vena kava inferior, portal venin başlangıç kısmı, aorta ve superior mezenterik arter/ venin üzerinde konumlanmıştır. En solda ise diyaframın sol krusu, sol böbrek ve adrenal bez ile komşuluk göstermektedir. Bezin gövdesi boyunca posteriorda splenik ven yer alır. İnferior mezenterik ven ile birleşerek pankreasın boyun kısmının arkasından superior mezenterik ven ile birleşerek portal veni oluşturmaktadırlar (Şekil 4) [23].



Şekil 2.4. Pankreasın Anatomik Komşulukları [22].

Pankreasın Damarsal Yapıları

Arterial Dolaşım: Çölyak trunkusdan köken alan splenik arter pankreasın kan dolaşımının büyük bir kısmını sağlamaktadır. Splenik arterin dalları pankreasın gövde ve kuyruk kısmını besler. Splenik arterin ana dallarından birincisi kuyruk kısmının yakınında splenik arterden köken alır, “arteria pankreatika magna” olarak bilinir ve pankreas boynuna kadar uzanım gösterir. Splenik arterin bilinen ikinci ve nispeten daha küçük olan diğer bir dalı ise “arteria pankreatika kauda” olarak adlandırılır ve kuyruk kısmını besler[22].

Gastroduodenal arterin bir dalı olan superior pankreatikoduodenal arter ile superior mezenterik arterin bir dalı olan inferior pankreatikoduodenal arter; pankreasın baş kesimi boyunca ön ve arka dallarını verirler. Bu dallar önde anterior pankreatikoduodenal arteri, arkada ise posterior pankreatikoduodenal arteri meydana getirmek üzere anastomoz yaparlar[22].

Venöz Dolaşım: Pankreasın venöz dolaşımı başlıca pankreas gövdesinin arka kesimi boyunca uzanan splenik ven ve vena pankreatika magnanın pankreas boyun kısmında superior mezenterik ven ile bileşerek portal vene dökülmeleri ile sağlanır[22].

Lenfatik Dolaşım: Pankreasın lenfatik dolaşımı arterial yapılarına paralel olarak seyreder ve başlıca pankreatikosplenik, çölyak, superior mezenterik ve pilorik nodlara dökülür[22].

2.3.2. Bilier Sistem Anatomisi

Hepatositler safrayı üretilip bilier kanaliküllere sekrete ederler ve bu bilier kanaliküller, küçük interlobüler bilier kanallara; interlobüler kanallar ise portal triadın yapısı içerisinde buluna büyük toplayıcı bilier kanallara; büyük toplayıcı kanallar ise sağ ve sol olmak üzere hepatik safra kanallarına dönüşür. Adından da anlaşılacağı gibi sağ hepatik kanal karaciğerin sağından sekrete edilen, sol hepatik kanal ise karaciğerin solundan sekrete edilen safrayı koledoka ulaştırır. Ana hepatik kanal, porta hepatisi geçtikten hemen sonra sağ ve sol hepatik kanalın birleşmesiyle meydana gelen bilier

kanalın devamında sistik kanal ile birleşmesiyle meydana gelir ve duodenuma safra akımını sağlar[24].

Bilier duktusun uzunluğu, sistik kanal ile hangi seviyede birleşeceğine göre 5 ile 15 cm arasında değişkenlik göstermektedir. Bilier duktus, duodenumun superior kısmının arka yüzüne komşu bir şekilde iner ve sonrasında pankreas başının arka yüzünde bir oyuk üzerine yerleşir[24].

Bilier duktusun proksimal kesimini sistik arter; orta kesimini hepatica propria'nın ramus dekster dalı; retroduodenal kesimini ise pankreatikoduodenal arterin posterior superior dalı ve gastroduodenal arter beslemektedir[24].

Bilier duktusun proksimal kesiminin venöz yapıları doğrudan karaciğere; distal kesimi ise pankreatikoduodenal ven aracılığı ile portal vene drene olur. Lenfatik drenajı sistik lenf nodu, hepatik lenf nodu ve çölyak lenf nodu aracılığı ile olur.

Safra kesesi; karaciğerin visseral yüzünde, kaudat lob ve sağ lob arasında kendi ismi ile anılan fossa vesica biliariste konumlanmıştır ve yaklaşık 7-10 cm uzunluktadır[24]. Fundus, boyun ve korpus olmak üzere üç bölümden oluşan safra kesesinin boyun kısmından çıkan ve 3-4 cm uzunluğunda olan sistik kanalın ana hepatik kanal ile birleşmesi ile koledok meydana gelir. Safra kesesinin tamamen periton ile örtülü karaciğer ile komşu olan fundus kısmı, 9. kosta ile midklavikuler hattın kesiştiği noktada palpe edilebilir ki bu noktaya “Murphy noktası” adı verilmektedir. Safra kesesinin gövde kısmı karaciğerin visseral yüzü ile, transvers kolon ve duodenumun superior kesimi ile komşuluk göstermektedir.

Safra kesesi ve sistik kanalı, hepatica propria'nın ramus dekster dalının devamında meydana gelen sistik arter beslemektedir. Safra kesesi ve sistik kanalın venöz drenajı ise sistik ven aracılığı ile porta hepatis'e olurken; lenfatik drenajı ise hepatik lenf nodları aracılığı ile sağlanmaktadır[24].

2.4. Pankreas Kanseri

2.4.1. Pankreas Kanseri Epidemiyolojisi

Kanser dünya genelinde başlı başına büyük bir sağlık sorunu olup ABD’de 2. en sık sağlık problemidir. Yapılan araştırmalara göre 2016 yılında ABD’de kayıtlara geçen toplamda 2.744.248 ölümün %22’si kanser nedeni olarak tespit edilmiştir. ABD kanser istatistikleri 2019 verilerine göre erkeklerde kanser ilişkili ölümlerde akciğer, prostat ve kolorektal kanserlerden sonra 23.800 vaka ile pankreas kanseri 4. sırada yer almıştır. Kadınlarda da benzer şekilde akciğer, meme ve kolorektal kanserlerden sonra 21.950 vaka ile 4. en sık mortalite nedenidir[25].

Türkiye kanser istatistikleri 2018 verilerine göre de pankreas kanseri, kanser ilişkili ölümlerde akciğer, mide ve kolon tümörlerinden sonra 6.416 vaka ile 4. sırada yer almıştır[26].

2.4.2. Pankreas Kanseri Risk Faktörleri

Yapılan pek çok çalışma ile pankreas kanseri ile ilişkili risk faktörleri ortaya konmaya çalışılmıştır. Çoğu çalışmada yaş ve sigara ortak risk faktörü olarak öne çıkmıştır [27, 28]. Ayrıca yaş ve sigaranın dışında aile öyküsü de diğer bir risk faktörü olarak kabul görmektedir [29]. Herediter pankreatit, herediter non-polipozis kolorektal kanser, Ataksi Telenjektazi ve Peutz- Jegher’s sendromu gibi bazı genetik sendromlar pankreas kanseri insidansında artma ile ilişkilendirilmiştir[29].

2.4.3. Pankreas Kanseri Görüntüleme ve Tanı Yöntemleri

Karın ağrısı veya sarılık ile başvuran hastada ayırıcı tanı için öncelikle bilgisayarlı tomografi (BT) önerilmektedir. Çekilen BT’de pankreasta kitle saptanması halinde ise doku tanısı gerekmektedir. Doku tanısı; BT rehberli ince iğne aspirasyonu, transabdominal ince iğne aspirasyonu ya da endoskopik ultrason (EUS) eşliğinde ince iğne aspirasyonu ile yapılabilmektedir. Aynı zamanda potansiyel rezektabl pankreas kanseri olan hastalarda EUS ile kitlenin vasküler yapılar ile ilişkisi de ayrıntılı olarak değerlendirilebilmektedir[27].

İnce kesitli dinamik abdominopelvik BT evreleme aşamasında en önemli görüntüleme yöntemidir. Bu tetkikle kitlenin çevresini saran mezenterik arter ve ven,

portal ven ve çölyak trunkus ile ilişkisini değerlendirmekle birlikte hepatik metastaz, peritoneal implant, bölgesel lenfadenopati ve asit olup olmadığı aydınlatılabilmektedir[27].

2.4.4. Pankreas Kanseri Tümör Markerları

Pankreas kanserinde CA19.9 düzeyi prognostik bir belirteç olmakla birlikte takipte de kullanılmaktadır. İleri evre hastalarda tanı anında bakılan CA19.9 düzeyi ile sağkalım arasındaki ilişki bize prognoz hakkında fikir verirken; kemoterapi alan hastalarda tedavi seyrindeki düzeyi de yanıt değerlendirilmesinde kullanılmaktadır [30].

2.4.5. Pankreas Kanseri Klinik Prezantasyonu

Pankreas kanseri mortalite oranı oldukça yüksek bir malignitedir ve çoğu solid organ malignitesi gibi küratif tedavi seçeneği cerrahidir. Çoğunlukla ileri evrede tanı alması nedeniyle hastaların yalnızca %15-20'sinde tanı anında cerrahi yapılabilmektedir. Ancak, uygulanacak cerrahi prosedüre rağmen hastalığın prognozu kötüdür. Yapılan çalışmalarda 5 yıllık sağkalım %10-15, median sağkalım ise 10 ila 20 ay arasında saptanmıştır[31, 32].

Van Erning ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada gövde ve kuyruk lokalizasyonunda olan pankreas tümörlerinin pankreas başı tümörlerine göre kitle çapının daha büyük olduğu, tanıda daha fazla metastatik ve daha az oranda rezektabl oldukları saptanmıştır. Pankreas gövde tümörleri, çölyak trunkus ve major vasküler yapılara olan yakın ilişkisi nedeniyle daha çok unrezektabl kabul edilmektedirler. Pankreas kuyruğunda lokalize ve metastatik olmayan kitlelerin ise daha çok mide, dalak ve adrenal bez gibi vital olmayan yapılara olan komşuluğu nedeniyle pankreas başı tümörlerine göre daha fazla rezeksiyon şansı vardır. Bunun yanında pankreas başı kanserlerinde bilier obstrüksiyon gibi operasyonu geciktirecek komplikasyonlar nedeniyle de rezeksiyon şansı kuyruk kesiminde lokalize tümörlere göre daha düşük saptanmıştır [33].

Çoğu pankreas kanseri adenokarsinom histolojisinde olup duktal epitelden köken aldıkları için; endokrin ve ekzokrin fonksiyon bozukluğundan çok semptomlar genellikle kitle basısı ilişkili olmaktadır. Klinik prezantasyon kitlenin büyüklüğüne,

lokalizasyonuna ve metastaz bölgesine göre değişkenlik göstermektedir. Pankreas kanseri sıklıkla karın ağrısı, sarılık ve kilo kaybıyla prezente olmaktadır[34]. Erken dönemde genellikle semptomlar spesifik değildir ve bu nedenle çoğu hasta ileri evrede tanı almaktadır [34].

Pankreas kanserinin prezentasyonu tümör lokalizasyonuna göre değişkenlik göstermektedir. Vakaların %60-70'i baş-boyun bölgesinde lokalize olmakta ve obstrüksiyona bağlı ikter ön plandayken, %20-25'i gövde ve kuyruktan köken almaktadır[35]. Pankreas başı tümörü olan hastalarda en sık görülen semptomlar arasında kilo kaybı (%92), ikter (%82), ağrı (%72), iştahsızlık (%64), idrar renginde koyulaşma (%63), akolik gayta (%62), bulantı (%45), kusma (%37) ve halsizlik (%35) yer alır iken; gövde ve kuyruk kökenli tümörlerde kilo kaybı (%100), ağrı (%87), bulantı (%43), halsizlik (%42), kusma (%37), iştahsızlık (%33), konstipasyon (%27) ve ikter (%7) yer almaktadır[34].

Ağrı en sık semptomlardan birisi olup boyut olarak küçük tümörlerde (<2cm) de olabilmektedir [36]. Ağrı tipik olarak kemirici, visseral vasıfta olup genellikle epigastrik bölgede lokalize bazen de yanlara ya da bel kısmına yayılım gösterebilmektedir. Karın ağrısı yemekle ilişkili veya supine pozisyonunda uzanmakla artan vasıfta olabilmektedir. Ağrı sıklıkla geceleri artış göstermektedir. Şiddetli sırt ağrısı pankreasın gövde veya kuyruk kesiminde oluşan kitlesel bir lezyon için şüphe uyandırmalıdır. Nadiren de akut başlangıçlı bir ağrı varlığında tümörün bilier kanalı oklüde etmesi nedeniyle meydana gelen akut pankreatit ile ilişkili olabilmektedir.

İkter pankreas baş kesimindeki tümöral dokunun ortak bilier kanalı infiltre etmesi sonucu gelişen hiperbilirubinemi nedeni olmaktadır. Iktere kaşıntı, idrar renginde koyulaşma ya da akolik gayta eşlik edebilmektedir. Hiperbilirubinemi tipik olarak kolestatik tipte olup, tetkiklerde konjuge bilirubin hakimiyeti dikkat çekmektedir. Pankreas başı kaynaklı olan kitlesel lezyonlarda ikter erken bir belirti olarak karşımıza çıkabilirken, ağrısız ikter prognostik olarak ağrı ve obstrüktif iktere göre daha iyi olarak kabul edilmektedir [37]. Sarılık gövde ve kuyruk kesimi kaynaklı tümörlerde hastalığın geç dönemlerinde ve karaciğer metastazlarına bağlı olarak gelişmektedir.

Metastatik hastalığa bağlı bulgular ile de vakalar prezente olabilmektedir. Metastaz bölgeleri genellikle karaciğer, periton ve akciğerdir. Metastatik vakalarda karşımıza çıkabilecek bazı belirtiler arasında; karında kitle, asit, sol supraklaviküler lenf nodu (Virchow nodülü), palpe edilebilen periumbilikal kitle (Sister Mary Joseph'in lenf düğümü) yer almaktadır.

2.4.6.Pankreas Kanseri Patofizyolojisi

Diğer tüm kanserlerde olduğu gibi pankreas kanseri de temel olarak kanserle ilişkili bazı genlerde kalıtsal veya kazanılmış olan mutasyonlar nedeniyle oluşan genetik temelli bir hastalık olup pankreas dokusunun hem ekzokrin hem endokrin komponentlerini içerebilmektedir.

Pankreas ilişkili neoplaziler geniş bir spektrumu kapsayan çeşitlilikte olup histolojik olarak farklılaştıkları epitelyal ya da non epitelyal yapılara göre klasifiye edilirken davranışsal özelliklerine göre benign, pre-malign ve malign şeklinde gruplandırılmaktadırlar. Epitelyal neoplaziler ya endokrin ya da ekzokrin olarak gruplandırılırken, ekzokrin neoplaziler duktal ve asiner kökenli olabilmektedirler[38].

Pankreas duktal adenokarsinomu (PDAC), tüm pankreas ilişkili neoplazilerin %90'ından sorumlu olup, pankreas kanseri denildiğinde genellikle PDAC'den söz edilmektedir[39].

Pankreas Kanseri Moleküler Patofizyolojisi

Pankreas kanserlerinde en sık rastlanan genetik mutasyonlar; KRAS, STK11, CDKN2A, TP53, SMAD4, BRCA 1-2 ve Lynch sendromunda görülen MMR gen mutasyonu olarak sıralanabilir[40].

KRAS geni, 12p12.1 kromozomunda lokalize olup membran bağlayıcı Guanozin trifosfat (GTP) proteinini kodlamaktadır. Bu gen üzerinde meydana gelen mutasyonlar, KRAS proteini ile düzenlenen GTPase aktivitesini bozar ki bu da hücre membranında mitojenle aktive edilen protein kaskadında (MAPK) sürekli bir aktivasyonla sonuçlanır. KRAS gen mutasyonu olguların büyük kısmında kodon 12 de nokta mutasyonu şeklinde tespit edilmektedir[40].

STK11 gen dizisindeki mutasyon Peutz-Jegher sendromuna neden olmaktadır. Bu kişilerde gastrointestinal sistemde polipler görülmektedir ve kolorektal kanser riskinde artış söz konusudur. Bazı çalışmalarda STK11 mutasyonu varlığında pankreas kanseri riskinin 132 kat artmış olduğu gösterilmiştir[41].

Familiyal pankreatit hastalarında pankreas kanseri riskinde artış gözlenmiş olup; PRSS1, SPINK1 ve CFTR gibi pek çok genetik mutasyon ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalarda pankreas kanseri gelişme riskinde 26-87 kat artış olduğu gösterilmiştir[41].

CDKN2A geni 9q21.3 kromozomunda lokalize olup tümör supresor protein görevi gören P16^{INK4A} ve P14^{ARF} proteinlerini kodlamaktadır. Yaklaşık %95'i üzerinde bir oranla çoğu pankreas kanseri vakasında CDKN2A geni pek çok farklı mekanizma ile inaktive olmuştur. Bu mekanizmalar; homozigot delesyonlar, tek allelde inaktivasyon yapan mutasyon ile diğer allelde kayıp gelişmesi ya da promotor hipermetilasyon mekanizması şeklinde sıralanabilir[40]. P16^{INK4A} proteini, G1/S kontrol noktasında siklin D/CDK4/6 kompleksini; dolayısı ile de Retinoblastoma (RB) proteini fosforilasyonunu inhibe ederek hücre siklusunu kontrol eder. P14^{ARF} proteini ise; TP53'ün çalışmasını indükleyen bir onkogen olan MDM2'yi inhibe eder. CDKN2A geninde bulunan üç exondan ikisinin P16^{INK4A} ve P14^{ARF} proteinlerinde ortak olması nedeniyle, bu gende meydana gelen mutasyonlar bahsi geçen bu proteinlerde inaktivasyona neden olur[42, 43].

TP53 17p13.1 kromozomu üzerinde lokalizedir ve pankreas kanseri vakalarının %75'inden fazlasında inaktive tespit edilmiştir[44]. TP53 stres ile indüklenebilen bir transkripsiyon faktörü olup hücre siklusunu sonlandırma ya da hasarlı hücrede apoptozu sağlayarak kanserden koruyucu bir görev almaktadır. Bu proteinin fonksiyonel kaybı hücresel sağkalımı artırır ve DNA hasarı varlığında bölünmenin devam etmesine yol açar. TP53 geninde bilinen çoğu tümör supresor genlerde olduğunun aksine delesyon, anlamsız mutasyon, çerçeve kayması, uç uca ekleme ya da kırpma şeklinde değil; tipik olarak tek bir allelde meydana gelen anlamsız mutasyona bir diğer allelin kaybının eşlik etmesi ile meydana gelmektedir [40, 45].

SMAD4 geni 18q21.3 kromozomu üzerinde lokalizedir ve pankreas kanserli vakaların yaklaşık yarısından fazlasında homozigot delesyon nedeni inaktive bulunmuştur[46]. SMAD4 geni TGF-B sinyalleri için anahtar konumdadır. TGF-B ile reseptörünün bağlanması ile SMAD4 ve diğer faktörlerle bir kompleks oluşturarak SMAD2/3 ün fosforilasyonunu ve hücrel büyüme düzenleyen diğer faktörlerin transkripsiyonunu stimüle eder. SMAD4 fonksiyon kaybı, bu gene bağlı TGF-B yolağını inhibe ederek düzensiz hücrel proliferasyona neden olur[47].

Pankreas kanser tanısı alan hastalarda BRCA 1-2 mutasyonu %4-7 civarında görülmektedir. BRCA 1-2 mutant olan hastalarda pankreas kanseri gelişme riski 2-6 kat artmakla beraber bu kişiler genel popülasyona göre daha erken yaşlarda pankreas kanseri tanısı almaktadır. Askenazi yahudilerinde pankreas kanseri tanısı alanlarda BRCA 1-2 mutasyonu %5.5 ve %19 arasında pozitif saptanmaktadır[41].

Lynch sendromu DNA mismatch tamir (MMR) gen dizilimlerindeki (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2) mutasyon nedeniyle meydana gelmektedir. Lynch sendromu vakalarında pankreas kanseri riskinde 9-11 kat kadar artış vardır[41]. Mikrosatellit instabilite (MSI), daha çok kolon kanserinde nadiren de pankreas kanserinde sağkalım açısından prognostik öneme sahiptir. Mikrosatellitler, kısa DNA sekanslarının veya tek nükleotidlerin kodlandığı alanlardır. MSI, DNA MMR aktivitesinde kayıp nedeniyle meydana gelir. MMR gen dizisinde meydana gelen mutasyonlar tamir hatalarına ve sonrasında da DNA replikasyonu sırasında mikrosatellitlerin kısalması veya uzaması ile kendini gösteren destabilizasyon hatalarına yol açar. Tümör dokuları içerdiği mikrosatellit yoğunluğuna göre MSI high (MSI-H), low (MSI-L) ve stabil (MSS) olarak gruplandırılır. Lokal ileri ve/ veya metastatik pankreas kanserlerinde MSI bakılması önerilmektedir[41].

Pankreas Neoplazileri'nin Histopatolojik Klasifikasyonu

Benign lezyonlar: Benign lezyonlar arasında asiner kistadenom, seröz kistadenom ve pilorik gland adenomu yer almaktadır. Tedavileri cerrahi eksizyonla mümkündür.

Pre-malign lezyonlar: Maligniteye progrese olma potansiyeline sahip olup bu lezyonlar eskiden hafif orta ve şiddetli olmak üzere 3 alt grupta incelenirken artık

günümüzde sadece ‘düşük’ ve ‘yüksek’ gradeli olmak üzere iki kategoride incelenmektedir[48].

Premalign lezyonlar başlıca pankreas intraepitelyal neoplazi (PanIN), intraduktal papiller musinöz karsinom (IPMN), musinöz kistik neoplazi ve diğerleri olarak sıralanabilir.

Malign lezyonlar: Pankreas adenokarsinomu en sık görülen pankreatik malignitedir. Gros olarak sert kıvamlı, gri-beyaz renkte ve genellikle pankreas dokusu içerisinde veya çevre dokulara invaze şekilde karşımıza çıkar. Pankreas kanseri baş kesiminde kuyruk lokalizasyonuna göre 3 kat daha sık görülmektedir[49].

Bu tip kanserlerin duktal olarak adlandırılmış olması, ana pankreatik kanal veya diğer ana kanallardan orijin aldığı anlamına gelmez. Çoğu duktal Aden kanser daha çok asiner doku içerisindeki daha küçük kanallardan yani periferel bir kökenden gelir.

PDCA’nın dışında diğer malign lezyonları;

- İntraduktal papiller musinöz karsinom ilişkili invaziv karsinom (%2-3)
- Musinöz kistik neoplazi (MCN) ilişkili invaziv karsinom (<%1)
- Solid psödopapiller neoplazi (<%1)
- Asiner adacık ilişkili neoplazi (<%1)
- Pankreatoblastom (<%1)
- Seröz kistadenom (<%1).

2.4.7 Pankreas Kanseri Evreleme

Pankreas kanseri evrelemesi Amerikan Kanser Komitesi (AJCC)’nin T (Tümör çapı), N (Lenf Nodu), M (Metastaz) sistemine göre yapılmaktadır. Günümüzde kullanılan AJCC’nin 2017’de yayınlanan 8’inci basısına göre pankreas kanseri TNM evrelemesi Tablo 2.1. de gösterilmektedir[50].

Tablo 2.1. Pankreas Kanseri TNM Evrelemesi.

Primer Tümör Çapı	
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi.
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma insitu; -Yüksek dereceli pankreatik intraepitelyal neoplazi (PanIn-3) -Yüksek dereceli displazili intraduktal papiller musinöz neoplazi -Yüksek dereceli displazili intraduktal tubulopapiller neoplazi -Yüksek dereceli displazili musinöz kistik neoplazi
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 2 cm
T1a	Tümörün en büyük çapı ≤ 0.5 cm
T1b	Tümörün en büyük çapı >0.5 cm ve <1 cm
T1c	Tümörün en büyük çapı 1-2 cm
T2	Tümörün en büyük çapı 2 - <4 cm
T3	Tümörün en büyük çapı >4 cm
T4	Tümörün çapından bağımsız olarak, çölyak trunkus, superior mezenterik arter ve/veya ortak hepatic arter invazyonu
Bölgesel Lenf Nodları(LN)	
Nx	Lenf Nodu (LN) tutulumu değerlendirilemedi
N0	LN tutulumu yok
N1	1-3 bölgesel LN metastazı
N2	≥ 4 bölgesel LN metastazı
Uzak metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 2.1. Devam Pankreas Kanseri TNM Evrelemesi.

EVRE			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1	N0	M0
Evre 1B	T2	N0	M0
Evre 2A	T3	N0	M0
Evre 2B	T1-3	N1	M0
Evre 3	T 1-3	N2	M0
	T4	N 0-2	M0
Evre 4	T 1-4	N 0-2	M1

Hastalığın evresi ilerledikçe beklenen sağkalım süresi kısalmaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre 5 yıllık sağkalım oranı sırasıyla Evre 1A da %39, Evre 1B de %34, Evre 2A da %28, Evre 2B de %21 ve Evre 3 te %11 olarak tespit edilmiştir[50].

Genel olarak pankreas kanserinin cerrahiye uygun olup olmadığı kitlenin çevre yapılarla ilişkisi ve/veya uzak metastaz varlığına dayanmaktadır. Unrezektable olma kriterlerini kitlenin bulunduğu bölgeye göre değişkenlik göstermektedir[51].

Pankreas başı tümörlerinde kitle; superior mezenterik arteri veya çölyak trunkusu >180 dereceden fazla sarmışsa, superior mezenterik arter (SMA)'in ilk verdiği jejunal dal ile ilişkili ise, superior mezenterik vende (SMV) veya portal vende tümör nedenli oklüzyon (trombüs gibi), SMV'ye drene olan jejunal venin proksimal kısmı ile ilişkisi olması durumunda unrezektable kabul edilmektedir[51].

Gövde veya kuyruk tümörlerinde kitle; SMA veya çölyak trunkus ile >180 dereceden fazla sarmışsa, çölyak trunkus veya aortaya invaze ise, SMV veya portal vene invaze ya da bu damarlarda tümör nedenli oklüzyon varlığında unrezektable kabul edilmektedir. Uzak metastaz ve rezeksiyon sahasının dışında uzak LN tutulumu da inoperabilite kriterlerindendir[51].

2.4.8. Pankreas Kanseri 1. Basamak Tedavisi

Metastatik veya Lokal İleri Hastalıkta Tedavi:

Metastatik pankreas kanseri tanılı hastalarda tedavinin temel hedefi palyasyondur. Sistemik tedavi ile sağkalımda artış ancak kabul edilebilir performans durumu olan hastalarda sağlanabilmektedir (ECOG PD 0-1, yeterli bilier drenaj ve oral alım durumu iyi olan hastalar)[41].

Performans durumu düşük hastalarda kombinasyon rejimlerinin yerine tek ajan gemsitabin tedavisi daha uygun bir yaklaşımdır. Bu hastalarda palyatif destek tedavisi de diğer bir seçenek olarak akılda tutulmalıdır. Performansı kötü olan metastatik hastalarda Radyoterapi palyasyon amacıyla uygulanabilir[41].

Lokal ileri pankreas kanseri olan hastalarda da metastatik hastalarda olduğu gibi primer amaç palyasyon ve sağkalımda uzama sağlamaktır. Bu hastalarda da metastatik olgularda olduğu gibi performans durumuna göre sistemik tedaviye karar verilmektedir.

Tek Ajan Gemsitabin: Metastatik ve Lokal ileri pankreas kanseri hastalarında tek ajan gemsitabinin klinik olarak fayda sağladığı ve sağkalımı iyileştirdiği 5-FU ile karşılaştırıldığı çalışmalarda gösterilmiştir. Aynı zamanda da tek ajan gemsitabinin, performans durumu kötü olan metastatik ve lokal ileri evre pankreas kanserinde semptom kontrolünde de etkili olduğu saptanmıştır[41, 52]. Burris ve arkadaşlarının çalışmasında ileri evre pankreas kanseri hastalarında klinik fayda (ağrı, fizik aktivite, kilo kaybı) değerlendirilmiş ve klinik düzelme gemsitabin kolunda %24 iken, 5-FU kolunda %5 olarak bulunmuştur ($p=0.00022$). Yine aynı çalışmada median sağkalım, gemsitabin kolunda 5.65 ay iken 5-FU kolunda 4.41 ay olarak saptanmıştır ($p=0.0025$) [52].

Gemsitabin Kombinasyonları: İleri evre hastalıkta gemsitabinin, bolus 5-FU tedavisine üstünlüğü bilinmektedir. Performans durumu iyi olan hastalarda kombinasyon rejimleri öne çıkmaktadır. Gemsitabin potansiyel sinerjistik ajanlar ile kombine (sisplatin, oksaliplatin, kapesitabin, 5-FU ve irinotekan) ya da çoklu ilaç kombinasyonları (sisplatin, epuribisin, gemsitabin, 5-FU) şeklinde tedavide kullanımı vardır [53, 54]. Randomize çalışmalardan elde edilen veriler eşliğinde düzenlenen

metaanalizde gemsitabin kombinasyonları ile tek ajan gemsitabin'e göre sürvi avantajı gösterilmiştir. Ancak kombinasyonlarda toksisitede anlamlı olarak artış gözlenmiştir [55, 56].

Daha önceden tedavi almamış 861 metastatik pankreas kanserli hastanın alındığı Faz III MPACT çalışmasında hastalar Gemsitabin-Nab-paklitaksel ve tek ajan gemsitabin ile karşılaştırılmıştır. Genel sağkalım(GS) kombinasyon kolunda 8.7 ay iken, gemsitabin kolunda 6.6 ay bulunmuştur ($p<0.0001$; HR 0.72). Progresyonsuz sağkalım(PS) ve yanıt oranları da kombinasyon kolunda anlamlı daha iyiydi [57].

Gemsitabin'le bevacizumab veya setuksimab gibi yeni hedefe yönelik ajanların kombinasyonları ile yapılan Faz II çalışmalarının sonuçları umut vad ediyor olsa da yapılan faz III çalışmalarda sadece gemsitabin ile erlotinib kombinasyonu, tek ajan gemsitabine göre GS'da istatistiksel olarak anlamlı düzelme sağlamıştır[58-60].

Yapılan çalışmalarda gemsitabin ile platin kombinasyonunun sağkalım verileri çelişkili olup randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarında platin kombinasyonlarının kullanımını ileri evrede desteklememektedir [61-63].

Ancak yine de bazı BRCA mutasyonu taşıyan ailesel pankreas kanseri vakalarında özellikle platin sensitif olabilecekleri akılda tutulmalıdır. Yapılan retrospektif bir çalışmada ailede meme, over ya da pankreas kanseri öyküsü de olan metastatik pankreas kanseri hastalarında gemsitabin sisplatin kombinasyonu tek ajan gemsitabine üstün bulunmuştur. Ailede sadece pankreas kanseri olan hasta grubunda ise sisplatin kombinasyonu ile sağkalımda artış daha belirgin bulunmuştur (6.3 vs. 22.9 ay; HR 0.34; 95% CI, 0.15-0.74; $p<0.01$)[64]. Gemsitabin sisplatin kombinasyonu herediter risk faktörleri olan seçilmiş bazı vakalarda iyi bir seçim olabilmektedir. Rehberler metastatik ve lokal ileri pankreas kanser tanılı hastalarda gemsitabin sisplatin kombinasyonunu BRCA 1- 2 mutasyonu saptanması halinde önermektedir[41].

Cunningham ve arkadaşlarının yapmış oldukları Faz III randomize çalışmada gemsitabin kapesitabin kombinasyonu ile tek ajan gemstabin alan hastalar karşılaştırılmış olup kombinasyon kolunda PS ve yanıt oranlarında anlamlı fark saptanırken GS'da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştı[65]. Yine başka bir

randomize Faz III çalışmada da kombinasyon kolunda tek ajan gemsitabin koluna göre GS benzer iken yanıt oranında istatistiksel anlamlı bir artış tespit edilmiştir (%43.7 vs. %17.6; $p=0.001$) [66].

ECOG 2297 çalışmasında metastatik pankreas kanserlerinde tek ajan gemsitabin ile gemsitabin - bolus 5-FU/ lökovorin (FF) kombinasyonu karşılaştırılmış ve her iki kol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir[53]. Asya kaynaklı bazı çalışmalarda ise gemsitabin ile oral flupirimidin (S-1) kombinasyonunun lokla ileri pankreas kanser tanılı hastalarda sağkalımda ve yanıt oranlarında faydası olduğu gösterilse de veriler çelişkilidir[41]. 2000 den fazla hastanın incelendiği 8 randomize kontrollü çalışmanın meta analizine göre gemsitabine flupirimidin kemoterapisi eklendiğinde GS'da anlamlı olarak uzama görülmüştür[67].

Oksaliplatin Kombinasyonları: 2003 yılında Fransız bir araştırma grubu tarafından 5-FU, irinotekan ve oksaliptatin (FOLFİRİNOX) kombinasyonunun metastatik solid tümörler üzerinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Çalışmalarında 2 pankreas kanserli hasta olup bu hastalarda FOLFİRİNOX rejimi antitümör aktivite göstermiştir[68]. Daha sonra, metastatik pankreas kanserli hastalarda yapılan Faz II randomize çalışmada ise $\geq 30\%$ cevap oranı elde edilmiştir[69].

Metastatik pankreas kanserlerinde yapılan Faz III randomize PRODIGE çalışmasında ECOG PD iyi olan hastalarda FOLFİRİNOX ile gemsitabin karşılaştırılmıştır. FOLFİRİNOX kolunda median PS 6.4 ay iken gemsitabin kolunda 3.3 ay olarak saptanmıştır ($p<0.001$). Median GS'da FOLFİRİNOX kolunda istatistiksel olarak anlamlı daha uzun saptanmıştır (11.1 ay vs. 6.8 ay; $p<0.001$) [70]. PRODIGE çalışmasının sunmuş olduğu kanıtlara dayanarak FOLFİRİNOX rejimi metastatik ve performans durumu iyi (ECOG PD 0-1) olan hastalarda birinci basamakta kategori 1 olarak önerilmektedir [41].

FOLFİRİNOX rejimi tek ajan gemsitabine göre metastatik pankreas kanserlerinde 1. basamakta yanıt oranı ve sağkalım üzerine üstün olsa da toksisite profili nedeniyle dikkatli olmak gerekmektedir. PRODIGE çalışmasında FOLFİRİNOX kolunda nötropeni %45.7, diyare %12.7, trombositopeni %9.1 ve

sensorial nöropati %9 oranında görülmüş olup grade 3/4 toksisite görülme oranı gemitabin koluna kıyasla daha fazlaydı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı [70].

Metastatik ve Lokal İleri Pankreas Kanseri Hastalarda İkinci Basamak Tedavi:

Pankreas kanserinde gemitabin bazlı tedaviler sonrası ikinci basamak tedavilerin etkinliği ile ilgili bazı çalışmalar yapılmış olmakla birlikte bu çalışmalardan elde edilen veriler sınırlıdır. Yapılan çalışmaların sonuçları ikinci basamakta kemoterapi ile devam etmenin destek tedaviye olan üstünlüğüne işaret etmektedir[71]. Metastatik pankreas kanseri olan hastalarda gemitabin bazlı tedavi sonrası ikinci basamakta flupirimidin bazlı rejimler kabul edilebilir bir seçenek gibi görünmektedir [72-75]. Dana önceden flupirimidin bazlı tedavi verilen hastalarda gemitabin bazlı tedaviler ikinci basamakta seçilebilir. İkinci basamak tedavi performans durumu iyi olan hastalarda düşünülmelidir[41].

2008 yılında yapılan bir Faz III CONKO-003 çalışmasında FF rejimine oksaliptatin eklenmesi hastalarda median progresyonsuz sağkalımda (13 ay vs. 9 ay; $p=0.012$) ve median genel sağkalımda (20 ay vs. 13 ay; $p=0.014$) istatistiksel olarak anlamlı uzama sağlamıştır. CONKO-003 çalışmasından elde edilen sonuçlar ışığında daha önceden flupirimidin bazlı tedavi almayan hastalarda FF-oksaliptatin kombinasyonu 2. basamakta tercih edilen bir tedavi rejimi olarak kabul görmektedir[76]. GS oksaliptatin kolunda 3.3 aya karşı 5.9 ay istatistiksel anlamlı uzun tespit edilmiştir ($p=0.01$) [7].

CONKO-003 çalışmasının aksine başka bir Faz III çalışma olan PANCREOX çalışmasında ise ikinci basamakta FF tedavisine oksaliptatin eklenmesi olumlu sonuçlar vermemiştir. Bu çalışmada metastatik pankreas kanserli 108 hasta gemitabin bazlı tedavi sonrası mFOLFOX ve infüzyoner FF alanlar olmak üzere iki kola ayrılmıştır. PS'de iki kol arasında anlamlı fark görülmemekle (3.1 ay vs. 2.9 ay, $p=0.99$) beraber GS mFOLFOX kolunda daha kısa bulunmuştur (6.1 ay vs. 9.9 ay, $p=0.02$) [77]. Aynı zamanda tedaviye oksaliptatin eklenmesiyle grade 3/4 toksisitede istatistiksel anlamlı artış saptanmıştır (%63 vs. %11) [77].

Diğer randomize Faz III NAPOLİ çalışmasında ise önceden gemsitabin bazlı tedavi alan metastatik pankreas kanserli hastalarda nanolipozomal irinotekan tedavisinin etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmada hastalar nanolipozomal irinotekan monoterapisi, FF ve kombinasyon kollarına ayrılmıştır (n=417). Median PS irinotekan almayan gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (3.1 ay vs. 1.5 ay; HR 0.56, %95 CI, 0.41-0.75; $p<0.001$). Yine bu grupta nötropeni (%27), halsizlik (%14), diyare (%13) ve kusma (%11) gibi grade 3/4 toksisiteler de daha fazla saptanmıştır[78]. Yakın dönemde pankreas kanser tanılı hastalarda gemsitabin tedavisini takiben FF ve nanolipozomal irinotekan kombinasyonu “U.S. Food and Drug Administration” (FDA) tarafından onaylanmıştır[41].

Son yıllarda, tümör hücreleri dahil antijen sunan hücreler ile immün hücrelerin etkileşimini inhibe eden “immun checkpoint inhibitor antibodies” yeni tedavi seçenekleri olarak gündeme gelmiştir. Pembrolizumab, anti PD-1 reseptör antikoru olup PD-L1 ve PD-L2 etkileşimini bloke ederek antitümör immüniteyi güçlendirmektedir[41]. 12 farklı mismatch tamir hasarı (dMMR) saptanan pankreas dahil olmak üzere ileri evre kanseri olan hastalarla yapılan bir Faz II çalışmada pembrolizumab ile stabil yanıt saptanmıştır (hastaların %53’ünde objektif yanıt oranı ve %21 tam yanıt oranı). Pankreas kanserli toplamda 6 hastada %62 oranında objektif yanıt görülmüştür (2 hastada tam yanıt, 3 hastada progresif hastalık görülmüştür) [79].

Performans durumu iyi olan ve daha önce gemsitabin bazlı tedavi alan hastalarda ikinci basamak tedavi seçenekleri: FF ve lipozomal irinotekan, FOLFİRİ, FOLFİRİNOX, FOLFOX, CapeOx, kapesitabin, devamlı 5-FU infüzyonu ve Pembrolizumab (sadece MSI-H ve dMMR tümörlerde) olarak sıralanabilir. Daha önceden fluopirimidin bazlı rejim alan performans durumu iyi olan hastalarda ise ikinci basamakta; FF ve nanolipozomal irinotekan (daha önceden irinotekan almayan hastada) kombinasyonu, gemsitabin Nab-paklitaksel, gemsitabin sisplatin, gemsitabin erlotinib, gemsitabin monoterapisi, Pembrolizumab (sadece MSI-H ve dMMR tümörlerde) önerilebilir. Performans durumu kötü olan hastalarda ise ikinci basamakta gemsitabin, kapesitabin ve devamlı infüzyonel 5-FU, tedavi seçenekleri arasındadır[41].

Radyoterapi ve Kemoradyoterapi yaklaşımı:

Pankreas kanserinde radyoterapi genellikle gemitabin ya da fluropirimidin bazı kemoterapilerle adjuvan tedavide nüks riskini azaltmak için eş zamanlı olarak verilmektedir. Kemoterapi, radyasyonun tümör hücrelerindeki toksik etkisini arttırmaktadır. Mekanizması halen net olarak aydınlatılamamış olsa da S fazında kalan tümör hücrelerini azaltır. Bu fazda hücrelerin radyoterapiye daha dirençli oldukları gösterilmiştir[80].

Metastatik evrede ise RT analjezik tedaviye refrakter ağrı varlığında palyasyon amacıyla uygulanabilmektedir[41].

2.5. Bilier Sistem Kanserleri

2.5.1. Bilier istem Kanserleri Epidemiyolojisi

2019 kanser istatistik verilerine göre karaciğer ve safra kanalı kanserleri erkeklerde %5 oranında 5. sık görülen malignite iken; mortalitede %7'lik oranda pankreas kanserinden sonra 5. sırada yer almaktadır. Kadınlarda en sık görülen 10 kanser içinde yer almazken, mortalitede %4 oranıyla 7. sırada bulunmaktadır[25].

2018 Tüerkiye verilerine göre karaciğer ve bilier sistem kanserleri en sık görülen ilk 10 kanser içinde değilken, mortalitede karaciğer kökenli kanserler %3.7 ile 9. sırada ve safra kesesi kanserleri %0.99 oranında 19. sırada yer almaktadır[26].

2.5.2. Bilier Sistem Kanserleri Klinik Prezantasyonu

Ekstrahepatik bilier sistem kanserleri genellikle tümöral kitlenin bilier drenajı engelleyecek şekilde obstrüksiyona yol açmasıyla durumunda semptomatik hale gelir. Hastada ikter, kaşıntı, akolik gayta ve idrar renginde koyulaşma gibi semptomların olması bilier obstrüksiyona işaret eder. Obstrüktif semptomların dışında hastalarda karın ağrısı (%30-50), kilo kaybı (%30-50) veya ateş (%20) gibi semptomlar da eşlik edebilmektedir[81]. Karın ağrısı genellikle künt vasıfta ve sağ üst kadranda lokalizedir. Sık olmamakla birlikte hastalar bazen kolanjit ile de prezente olabilmektedir.

Intrahepatik safra kanallarından köken alan kolanjiyokarsinomlar (olguların %20'si) ekstrahepatik kolanjiyokarsinomlardan farklı olarak daha çok künt vasıflı sağ üst kadranda ağrısı, kilo kaybı ile prezente olma eğilimine sahip olup tanıda nadiren ikter görülür [82]. Bazı vakalar ise asemptomatik olup erken dönemde tesadüfen yapılan laboratuvar testleri ve görüntülemeler sonucuyla da metastatik evrede metastatza bağlı semptomlar sonucunda tanı alabilmektedirler.

2.5.3. Bilier Sistem Kanserlerinin Patofizyolojisi

Intraduktal papiller müsinöz neoplazisi (IPMN), bilier intraepitelyal neoplazi (BillN) ve nadiren de bilier müsinöz kistik neoplazi prekanseröz lezyonlardır[83].

Bilier Sistem Kanserleri Moleküler Patofizyolojisi

Bilier sistem epitelinde normal hücrelerden malign hücrelere dönüşümü için gereken genetik anomaliler yapılan çalışmalarda kolorektal karsinogenez ile benzer olarak bulunmuştur. Kolanjiyokarsinomların moleküler patofizyolojisi diğer tüm gastrointestinal sistemler ile karşılaştırıldığında halen tam olarak aydınlatılamamakla birlikte literatürde p53 mutasyonu ve SMAD4 mutasyonu ile ilişkili oldukları gösterilmiştir[84].

Yapılan çalışmalarda invaziv bilier kanal tümörlerinin patogeneğinde bazı onkogenlerin (RAS, ERBB2, BRAF, EGFR, PIK3CA, CTNNB1) ve tümör supresör genlerin (p53, SMAD4, CDKN2A) rol oynadığı ortaya konulmuştur. Nakanishi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vakaların 1/3'ünde p53 overekspresyonu görülürken; intrahepatik kolanjiyokarsinomların %45-54'ünde, ekstrahepatik karsinomların ise %10-15'inde KRAS mutasyonu saptanmıştır[84].

Bilier Kanal Kanserleri Patolojisi

Kolanjiyokarsinom olgularının %90'ından adenokarsinomlar sorumludur. Diğer histolojik tiplerin çoğunluğu ise skuamöz hücreli karsinomlar meydana getirmektedirler. Adenokarsinomlar, sklerozan, nodüler ve papiller olmak üzere üç tipte karşımıza çıkmaktadırlar [81, 85].

Sklerozan tümörler, yoğun bir dezmoplastik reaksiyon ile karakterize olup fazla miktarda fibrozis içerirler. Bu durum biyopsi ve sitoloji ile preoperatif tanımı

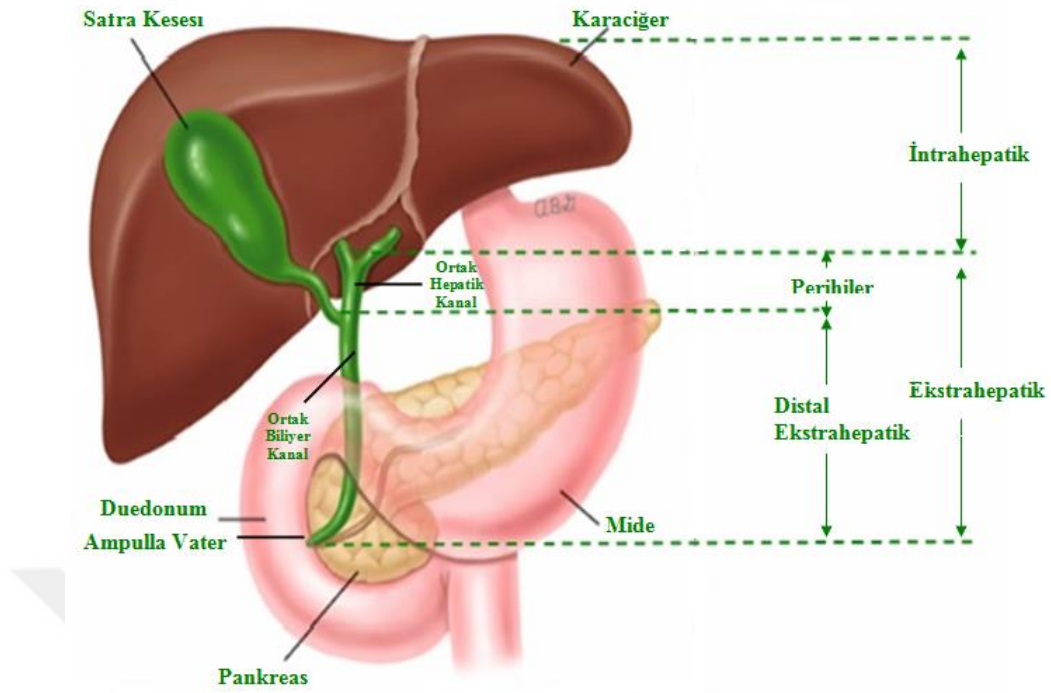
diğer tümörlere göre daha güç kılar. Bu tip tümörler bilier duvarı daha fazla ve daha erken invaze etmeye eğilimlidirler. Bunun sonucunda da tanı anında daha düşük rezeksiyon şansına sahip ve kötü prognozlu vakalar olarak karşımıza çıkarlar[81].

Nodüler kolanjiyokarsinomlar, safra kanalını daraltıcı anuler tarzda büyüyen tümörler olup oldukça invazivdirler. Çoğu hastada tanı esnasında hastalık ileri aşamada tespit edildiğinden rezeksiyon ve kür şansı düşüktür.

Papiller tip tümörler oldukça nadir bir kolanjiyokarsinom tipi olup genellikle ortak bilier kanal içerisinde obstrüksiyona neden olan kitlelerdir ve ana bilier kanalda meydana geldikleri içine erken aşamada semptom verirler. Dolayısıyla tanı anında en yüksek rezeksiyon ve kür şansı olan tümörlerdirler[85].

2.5.4. Bilier Sistem Kanserlerinde Klasifikasyon

Bilier sistem kanserleri uzun süredir safra kesesi, ekstrahepatik bilier sistem ve ampulla vater kanserleri ile anılırken intrahepatik bilier sistem kanserleri primer karaciğer kanserleri olarak anılmaktaydı. Ancak son dönemlerde kolanjiyokarsinom terimi şekil 2.5.'de görüldüğü gibi AJCC tarafından safra kesesi ve ampulla vater dışlanarak, intrahepatik ve ekstrahepatik (perihiler ve distal ekstrahepatik) olarak iki gruba ayrılmıştır[86].



Şekil 2.5. Biliyer Sistem Kanseri İçin AJCC Tarafından Yapılan Klasifikasyon [86].

İntrahepatik kolanjiyokarsinomlar, küçük çaplı intrahepatik duktuslardan (periferik kolanjiyokarsinomlar olarak anılır) veya büyük çaplı intrahepatik duktus proksimali ile sağ ve sol hepatik duktus bifurkasyonu arasında kalan kısımdan köken alırlar. Ekstrahepatik bilier duktus perihiler (konfluens dahil) ve distal segment olmak üzere duodenum arkasında konumlanan ortak bilier duktus ile sistik kanalın ortak bilier kanala döküldüğü alana geçiş noktasını içine almaktadır [87]. Kolanjiyokarsinom olgularında tümörün %50'si perihiler, %40'ı distal ve %10'u da intrahepatik yerleşimlidirler[88].

2.5.5. Bilier Sistem Kanserlerinde Risk Faktörleri

Safra Kesesi Kanseri Risk Faktörleri

Safra kesesi kanserinde, safra kesesi taşları ile beraber kronik inflamasyon yaygın görülen risk faktörü olup, taşın büyüklüğü ile orantılı olarak risk de artmaktadır. Bunun dışında pankreatikobilier kanal anomalileri, safra kesesi polipleri

(soliter, semptomatik ve 1 cm'den büyük polipler), kronik tifo enfeksiyonları, primer sklerozan kolanjit ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları diğer risk faktörleri arasında sayılabilir[89].

Kolanjiyokarsinom Risk Faktörleri

Kolanjiyokarsinom tanısı alan hastaların büyük çoğunluğunda predispozan bir faktör belirlenememiş olsa da bazı hastalarda kronik inflamasyona yol açan safra kesesi kanserleri risk faktörleri ile benzer durumların bu hastalar için de geçerli olabileceği düşünülmektedir. Bu risk faktörleri; primer sklerozan kolanjit, bilier kanal taşları, koledok kistleri ve karaciğerde tanımlanan enfeksiyonlar olarak sıralanabilir. Kolanjiyokarsinomda farklı olarak safra kesesi taşları risk faktörleri arasında yoktur. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları da primer sklerozan kolanjit ile olan ilişkisi nedeniyle kolanjiyokarsinom için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. İntrahepatik kolanjiyokarsinomda ise ek olarak; hepatit B enfeksiyonu, siroz, diyabet, obezite, alkol, sigara da risk faktörleri arasında sayılabilir[89].

2.5.6. Bilier Sistem Kanserlerinde Tanı Yöntemleri

Safra Kesesi Kanserlerinde Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri:

Bilier sistem kanserleri, agresif histolojik yapısı olması nedeniyle hızla yayılabilmektedirler. Bu nedenle de sıklıkla ileri evrede tanı konulabilmektedir. Bunun yanında bu hastalar klinikte kronik kolesistit ve bilier koliği klinikte taklit ettiği için geç tanı alabilmektedirler[89].

Safra kesesi kanseri şüphesi olan hastada tanıda hepatik rezervi ortaya koymak adına karaciğer fonksiyon testleri bakılmalıdır. Görüntülemelerde ise kitlenin safra kesesi duvarı invazyon derecesini, çevre dokuya invazyonu, LN ve uzak organ metastazı olup olmadığını ve vasküler invazyon olup olmadığını ortaya koymak için toraks, abdomen ve pelvik BT ya da MR önerilmektedir. MR, benign durumlar ile invaziv kitlenin ayırımında daha avantajlı bir tekniktir. Bunun dışında PET BT'nin safra kesesi tanısındaki rolü henüz netleşmemiş olup yapılan bazı çalışmalarda radyolojik olarak okült LN ve bazı uzak metastazların ortaya konmasında daha etkin olabileceği ileri sürülmüştür [89].

İkter ile prezente olan hastalarda tümörün karaciğer ve safra yollarına invazyonunun değerlendirilmesi için ek görüntüleme tekniklerinden faydalanılabilir. Bunlar manyetik rezonans kolanjiyografi (MRCP), endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) ve perkütan transhepatik kolanjiyografi (PTK) olarak sıralanabilir[89].

Kolanjiyokarsinomlarda Tanı ve Göntüleme Yöntemleri:

Kolanjiyokarsinom erken evrede, serum karaciğer fonksiyon testlerinde hafif derecede bozulma ile karşımıza çıkmaktadır[89]. Tanıda karaciğer fonksiyon testleri ile beraber bazal CEA ve CA19.9 bakılmaktadır. CEA ve CA19.9 kolanjiyokarsinom için spesifik olmayıp bazı maligniteler ve benign durumlarda da artabilmektedir[89]. İntrahepatik ve ekstrahepatik kolanjiyokarsinomlarda öncelikle rezeksiyon ya da transplantasyon gibi cerrahi seçenekler açısından hasta değerlendirilmelidir. Hiler kolanjiyokarsinom tanılı hastalarda transperitoneal biyopsi kontraendike olup transplantasyon şansını ortadan kaldırmaktadır. Rezeksiyon yapılacak hastalarda biyopsi yapılması şart olmayıp potansiyel transplant adaylarında intraluminal biyopsi önerilmektedir[89].

Görüntülemelerde kitlenin karaciğer, damarlar ve bölgesel lenf nodları ile ilişkisini ortaya koymak ve satellit lezyonları saptamak adına kontrastlı trifazik üst abdomen ve pelvis BT ya da MR çekilmesi önerilir. Uzak metastaz varlığını araştırmak için ise toraks BT çekilmelidir. Distal ortak bilier kanal kanserleri için endoskopik ultrason tekniği ile kitlenin veya anormal kalınlaşma görüntülenebilmekte gerektiğinde biyopsi de alınabilmektedir. Bilier kanal kanseri tanısında kolanjiyografi tekniği yerine kontrastlı MRCP veya BT önerilmektedir. Hiler kolanjiyokarsinomlarda MRCP'nin ERCP'ye göre sensitivite, spesivite ve tanısal doğruluğunun daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Rezeksiyon şansı olmayan ve teröpatik müdahale gereken hastalarda zorunlu durumlar dışında direkt kolanjiyografiden kaçınılmalıdır. Ekstrahepatik kolanjiyokarsinomlarda tanıda ERCP/PTK gibi yöntemler komplikasyonlara ve bilier ağaçta kontaminasyona neden olabilmektedir. Distal kanal tümörlerinde ERCP görüntülemeye tamamlayıcı olarak ve bilier kanalda obstrüksiyon varlığında palyasyon amaçlı önerilmektedir. Ek olarak ERCP ile fırça sitolojisi de alınabilmektedir[89].

2.5.7. Bilier Sistem Kanserlerinde Prognoz

Safra Kesesi Kanserlerinde Prognoz:

Bu kanserler tümörün safra kesesinin peritoneal yüzünde veya karaciğer yüzünde olma durumuna göre farklı şekilde evrenmektedir. Yapılan çalışmalarda karaciğer yüzünde lokalize olan kanserlerin peritoneal yüzde lokalize olanlara göre daha kötü prognozu olduğu gösterilmiştir[90, 91]. Evre safra kesesi kanserlerinde en önemli prognostik faktördür[89].

Tümörün histolojik değerlendirmesi de prognostik faktörlerden olup iyi diferansiye olan safra kesesi kanserlerinde prognoz, kötü diferansiye olan safra kesesi tümörlerine göre daha iyidir [92].

Özellikle ileri evre safra kesesi tümörlerinde olmak üzere, makroskopik ve mikroskopik olarak tam rezeksiyon sağlanmasının sağkalımı uzattığı bilinmektedir[92] [93] [94].

Kolanjiyoselluler Kanserlerde Prognoz:

İntrahepatik kolanjiyoselluler kanserlerde multiple kitle, vasküler invazyon varlığı ve bölgesel lenf nodu yayılımı prognostik belirteç olarak kabul görmektedir. Tümör çapı yapılan pek çok çalışmada prognoz ile ilişkili bulunmamıştır[89].

Ekstrahepatik kolanjiyoselluler kanserlerde LN metastazı, tümör invazyon derinliği, hiler ve distal ekstrahepatik kolanjiyoselluler kanserlerde sağkalım açısından bağımsız prediktif bir faktördür[89].

Hiler kolanjiyoselluler kanserlerde tümörün biler kanalda yayılımı, portal venöz invazyon varlığı ve hepatik atrofi yokluğu durumuna göre T1-3 olarak klasifiye edilir. Negatif cerrahi sınır, iyi diferansiye histolojik yapı ve konkomitan parsiyel hepatektomi varlığı rezeksiyon sonrası iyi prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir[89].

2.5.8. Bilier Sistem Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımı

Bilier sistem kanserleri ile ilgili yapılan çalışmalarda hasta popülasyonu kısıtlı olup, çoğu çalışma bilier kanal, safra kesesi, pankreas kanseri ya da hepatosellüler kanserden oluşan toplu gruplar ile yapılmıştır. Bu nedenle spesifik tedavi rejimleri ile ilgili literatür bilgisi kısıtlıdır. Bu tip kanserler benzer lokalizasyonlardan köken almalarına rağmen tedavi yanıtları değişiklik göstermektedir.

İleri Evre Bilier Sistem Kanserlerinde Tedavi:

İleri evre bilier sistem kanserli hastalarda prognoz kötüdür ve sadece destek tedavi uygulananlarda median sürvi kısadır. İleri evre bilier sistem kanserlerinde tedavi seçenekleri olarak klinik çalışmalar, sistemik tedavi (fluoropirimidin bazlı veya gempitabin bazlı kemoterapiler, MSI-H/ dMMR tümörü olan hastalarda pembrolizumab), fluoropirimidin bazlı kemoradyoterapi veya kemoterapi ile eş zamanlı olmayan radyoterapi sayılabilir [89].

Kemoterapi: Yapılan çalışmalarda gempitabin ve platin bazlı rejimlerin ileri evre bilier sistem kanseri olan hastalarda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımda tek ajan gempitabin alan hastalara göre daha üstün olduğu gösterilmiştir [95, 96]. Yapılan çalışmalar sonucunda ileri evre bilier sistem kanserlerinde gempitabin ve sisplatin kombinasyonu birinci basamakta standart rejim olarak kabul görmüştür [89]. Yapılan Faz II çalışmalardan elde edilen deneyimlere dayanarak rehberlerde gempitabin ve oksaliplatin veya kapesitabin; kapesitabin ve oksaliplatin veya sisplatin; flurourasil ve oksaliplatin veya sisplatin kombinasyonları ya da tek ajan flurourasil, gempitabin ve kapesitabin rejimleri kabul gören tedavi seçenekleridir[89]. Gempitabin ve Nab-paklitaksel kombinasyonu ise ileri evre kolanjiyosellüler sistem kanserlerinde önerilmektedir[89].

Kemoradyoterapi ve Tek Radyoterapi: İleri evre bilier sistem kanserlerinde kemoradyoterapi, tümörün lokal etkileri nedenli ortaya çıkabilecek semptomları kontrol altına almada faydalı olabilmektedir. Kemoradyoterapi ile ilgili klinik çalışmaların verileri kısıtlı olup, mevcut veriler ışığında standart bir rejim yoktur[89].

Mevcut kanıtlar ışığında, inoperabl veya metastatik intrahepatik kolanjiyosellüler kanser tanılı hastalarda radyoterapi önerilebilmektedir. Diğer yandan ileri evre safra kesesi ve ekstrahepatik kolanjiyoselluler sistem kanser tanılı hastalarda radyoterapi uygulanmasını destekler nitelikte yeterli kanıt yoktur[89].



3-GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji Polikliniğine 2010 ve 2019 yılları arasında başvuran pankreas ve kolanjiyosellüler karsinomlu hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Çalışmamız için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 19.02.2019 tarihli ve karar no:02 sayılı Etik kurul onayı alınmıştır. Metastatik veya inoperabl pankreas ve kolanjiyosellüler kanser tanılı en az 2 basamak kemoterapi alan ve dosya verilerine ulaşılabilen 74 hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir

Olguların dosyaları incelenerek demografik özellikleri, operasyon durumu, adjuvan tedavi alıp almadığı ve tümör lokalizasyonları belirlenmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların tanı esnasında ve ikinci basamak kemoterapi başlanmadan önceki performans durumları belirlenmiştir. Hastaların performans durumları ECOG PD skalasına göre değerlendirilmiş olup, asemptomatik, tanı almadan önceki tüm aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilen hastalar ECOG PD 0; semptomatik fakat tamamen ayakta, zorlu fiziksel aktivitelerde kısıtlama olan ancak hafif işleri yapabilen hastalar ECOG PD 1; semptomatik fakat ayakta ve kendi bakımını yapabilen, gündüz saatlerinin %50'inden fazlasını ayakta geçirebilen hastalar ECOG PD 2; semptomatik ve kendi bakımını yapmakta zorlanan gündüz saatlerinin %50'den fazlasını yatakta geçiren hastalar ECOG PD 3; tamamen yatalak hastalar ECOG PD 4 ve ölüm ECOG PD 5 olarak değerlendirilmiştir[97].

Çalışmaya alınan olguların metastaz bölgeleri, ikinci basamak kemoterapi başlanmadan önceki CA19.9 ve CEA düzeyleri, birinci ve ikinci basamakta aldıkları kemoterapi rejimleri ve toplamda kaç kür aldıkları, birinci ve ikinci basamak tedavi sonrası progresyon tarihleri, takiplerinde exitus olan hastaların ex oldukları tarih kaydedilmiştir. İkinci basamak kemoterapi sonrası yapılan ilk radyolojik incelemeye göre ikinci basamak tedavilere olan yanıt değerlendirmesi kaydedildi. Hematolojik (anemi, lökopeni, trombositopeni) ve non-hematolojik (hepatotoksisite ve nefrotoksisite) yan etkiler ve bu nedenlerle tedaviye ara verilme veya tedavinin kesilmesi dosya verilerinden taranmıştır.

GS, tanı anından son görüş tarihi veya herhangi bir nedene bağlı gelişen ölüm tarihine kadar geçen süre; PS ise verilen sistemik kemoterapilerin başlangıç tarihinden sonra progresyona kadar geçen süre olarak tanımlandı. İkinci basamak kemoterapilerden sonraki yanıt değerlendirmeleri RECIST versiyon 1.1(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)’e göre yapıldı [98]. Tam yanıt (TY); tedavi sonrası tüm hedef lezyonların yok olması, patolojik lenf nodlarının hepsinin kısa aksının <10 mm olması, parsiyel yanıt (PY); hedef lezyonların çaplarının toplamında en az %30 azalma olması, stabil hastalık(SH); parsiyel hastalık kadar küçülmemiş ancak progresif hastalık kadar da büyümemiş hastalık cevabı, progresif hastalık (PH) ise bazaldeki hedef lezyonların çaplarının toplamda en az %20 artış olması ve toplam çapın en az 5 mm artış göstermesi veya en az bir yeni lezyonun tespit edilmesi olarak tanımlandı[98].

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi “IBM SPSS 23” paket programı ile yapıldı. Hastaların klinik ve demografik özelliklerinin ilk analizi için tanımlayıcı istatistik kullanıldı. Buna göre medyan ve ortalama değerler verildi. Sağkalım analizleri için “Kaplan-Meier metodu” kullanıldı ve grupların sağkalımını karşılaştırmak için long-rank regresyon analizi kullanıldı. Gruplar arası oranların karşılaştırılması için “Pearson ki-kare” testi kullanıldı. $P < 0.05$ olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4-BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya alınan 74 pankreatikobiliar kanserli hastanın ortalama yaşı 61 (39-77) tespit edildi. Olguların 33 (%44,6)'ü kadın, 41 (%55,4) erkekti. Hastaların 49 (%66,2)'u pankreas kanseri, 25 (%33,8)'i bilier sistem kanseri tanılıydı. Pankreas kanseri tanılı 49 hastada tümör; %67,4 (33) pankreas başı, %22,4 (11) gövde ve %10,2 (5) kuyruk lokalizasyonundaydı. Bu hastaların 27 (%36,5)'si tanı anında operabl iken 47 (%63,5)'si tanı anında metastatik/ inoperabldı. Hastaların tanı anında ECOG PD değerlendirmesinde 43 (%58,1)'ü ECOG PD 0, 27 (%36,5)'si ECOG PD 1 ve 4 (%5,4)'ü ECOG PD 2 saptanmıştı. İkinci seri kemoterapi başlanmadan önce yapılan değerlendirmede hastaların 41 (%55,4)'inde karaciğer metastazı, 19 (%25,7)'unda akciğer metastazı, 14 (%18,9)'ünde bölgesel /yumuşak doku /damar invazyonu görülmüştü. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri.

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	33	44,6
Erkek	41	55,4
Tanı		
Pankreas Kanseri	49	66,2
Bilier Sistem Kanseri	25	33,8
Tümör Lokalizasyonu		
Baş	33	67,4
Gövde	11	22,4
Kuyruk	5	10,2

Tablo 4.1. Devamı Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Operabilite		
Operabl	27	36,5
Metastatik/inoperabl	47	63,5
ECOG Performans değeri		
0	43	58,1
1	27	36,5
2	4	5,4
Metastaz Bölgesi		
Akciğer	19	25,7
Karaciğer	41	55,4
Yumuşak doku / damar invazyonu	14	18,9

Birinci basamakta 19 (%25,7) hasta 5-Fluorourasil bazlı, 55 (%74,3) hasta gemsitabin bazlı kemoterapi almıştı. İkinci basamakta 32 (%42,2) hasta XELOX (Oksaliplatin IV 130 mg/m² 1. Gün, Kapesitabin 500 mg tablet 2x3 1-14.gün 21 günde bir), 13 (%17,6) hasta FOLFİRİNOX (IV 5-fluorourasil 400 mg/m² bolus, folinik asit 400 mg/m², oksaliplatin 85mg/m², irinotekan 180mg/m² ve folinik asit 2400 mg/m²/46 saat infüzyon 14 günde bir), 15 (%20,3) hasta Gemsitabin kombinasyonları (gemsitabin nab-paklitaksel kombinasyonunda gemsitabin 1000 mg/m² ve Nab-Paklitaksel 125 mg/m² 1. 8. 15. gün 28 günde bir, tek ajan gemsitabin tedavisinde gemsitabin 1000 mg/m² 1. ve 8. gün 21 günde bir, gemsitabin-cisplatin kombinasyonunda gemsitabin 1000 mg/m² 1. ve 8. günde ve cisplatin 75 mg/m² 1. günde 21 günde bir) ile tedavi edilmişti. İkinci basamak tedaviler XELOX,

FOLFİRİNOX ve gemsitabin kombinasyonları şeklinde kategorize edildi. İkinci basamakta bu tedavilerin dışında 2 (%2,7) hasta FF, 1 (%1,4) hasta İrinotekan-oksaliptatin 1 (%1,4) hasta tek ajan irinotekan, 1 (%1,4) hasta tek ajan Nab-paklitaksel, 1(%1,4) hasta Nab-paklitaksel- karboplatin, 8 (%10,8) hastaya tek ajan kapesitabin tedavilerini almıştı. Bu hastalar “diğer kemoterapiler” grubu olmak üzere dördüncü grupta toplandı ve analize dahil edilmedi.

İkinci basamakta XELOX tedavisi alan toplamda 32 hastanın 1(%3,1)’i birinci basamakta 5-FU bazlı, 31(%96,9)’i ise gemsitabin bazlı rejim almıştı. FOLFİRİNOX alan 13 hastanın 11(%84,6)’i birinci basamakta gemsitabin bazlı, 2(%15,4)’si 5-FU bazlı tedavi almıştı. İkinci basamakta gemsitabin kombinasyonları verilen toplamda 15 hastadan 13(%86,7)’ü birinci basamakta 5-FU bazlı rejim alırken geriye kalan 2(%13,3) hasta gemsitabin bazlı rejim almıştı. İkinci basamak tedavi kollarına göre hastaların daha önceden almış oldukları birinci basamaktaki tedavi rejimlerinin dağılımı tablo 4.2’de gösterilmektedir.

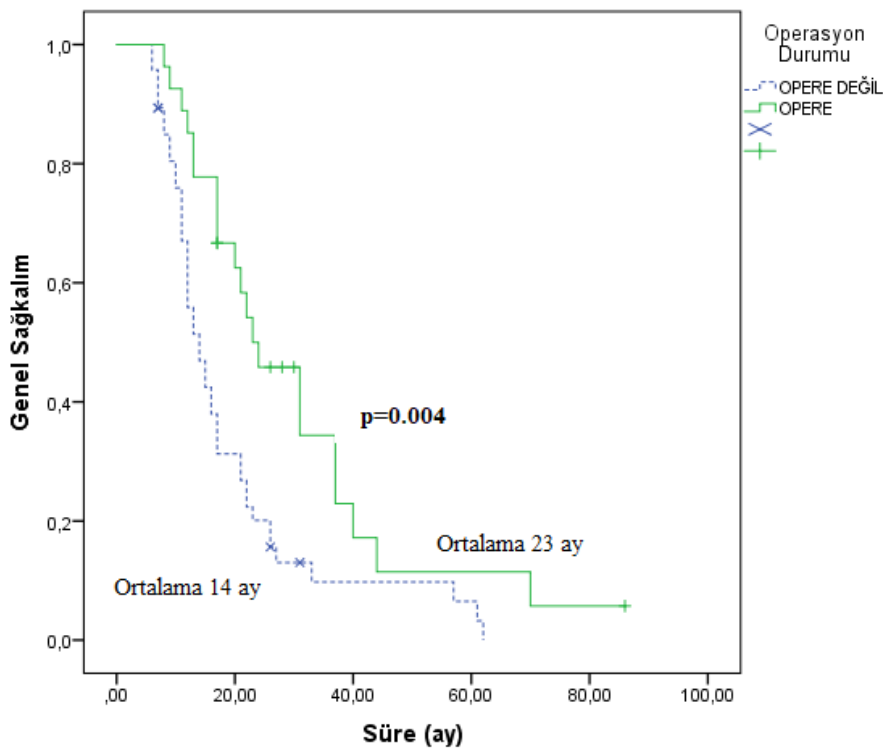
Tablo 4.2. İkinci basamak tedavi kollarına göre hastaların daha önceden almış oldukları birinci basamaktaki tedavi rejimlerinin dağılımı.

2. Basamakta uygulanan tedavi			
	XELOX (n=32)	FOLFİRİNOX (n=13)	Gemsitabin kombinasyonları (n=15)
1. Basamakta uygulanan tedavi			
5-FU bazlı rejim	1 (%3,1)	2 (%15,4)	13 (%86,7)
Gemsitabin bazlı rejim	31 (%96,9)	11 (%84,6)	2 (%13,3)

4.2. Genel Sağkalım Analizi

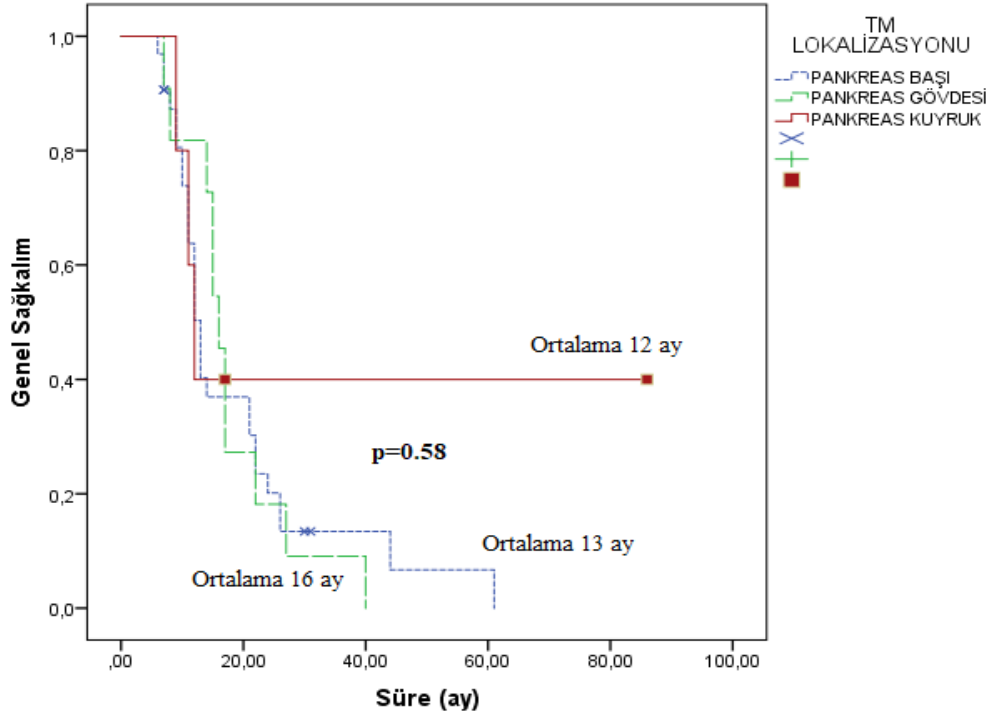
Hastaların genel sağkalım süresi 17 ± 1.05 ay olarak saptandı.

Tanıda operabl olarak değerlendirilen hastalarda median GS 23 ± 4.14 ay, metastatik/ inoperabl olarak değerlendirilenlerde ise GS 14 ± 1.66 ay olarak tespit edildi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,004$). Tanı anında operabilite durumuna göre GS bulguları Şekil 4.1’de verildiği gibidir.



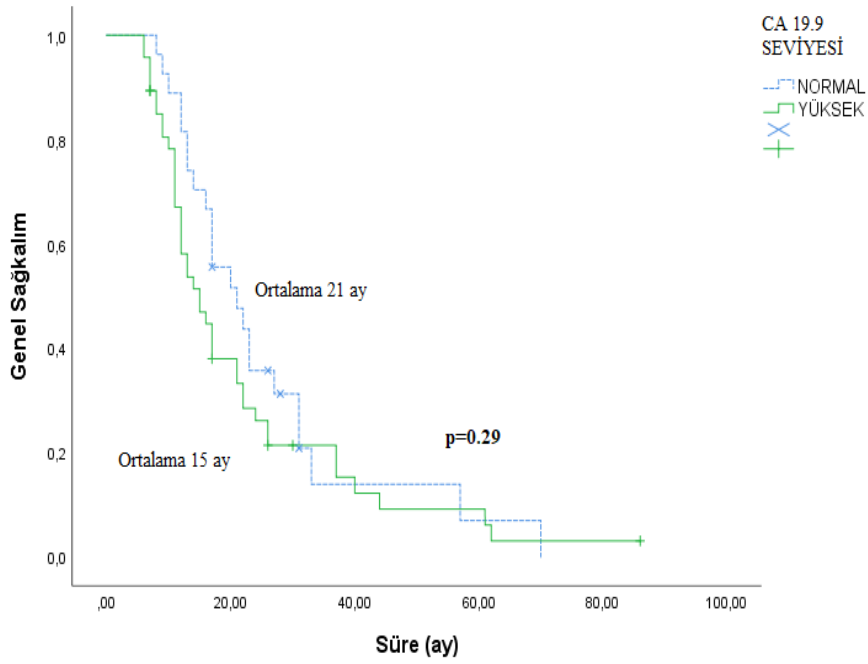
Şekil 4.1 Tanı anında operabilite durumuna göre GS eğrisi.

Pankreas kanser olgularında tümör lokalizasyonlarına göre median GS süreleri değerlendirildiğinde; pankreas başı lokalizasyonu olanların 13 ± 0.7 ay, pankreas gövdesinde olanların 16 ± 0.9 ay ve pankreas kuyruğunda olanların 12 ± 1 ay olarak saptandı. Tümör lokalizasyonuna göre pankreas kanseri tanılı hastaların GS süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,58$). Tümör lokalizasyonuna göre pankreas kanser tanılı hastaların GS verileri Şekil 4.2’de gösterildiği gibidir.



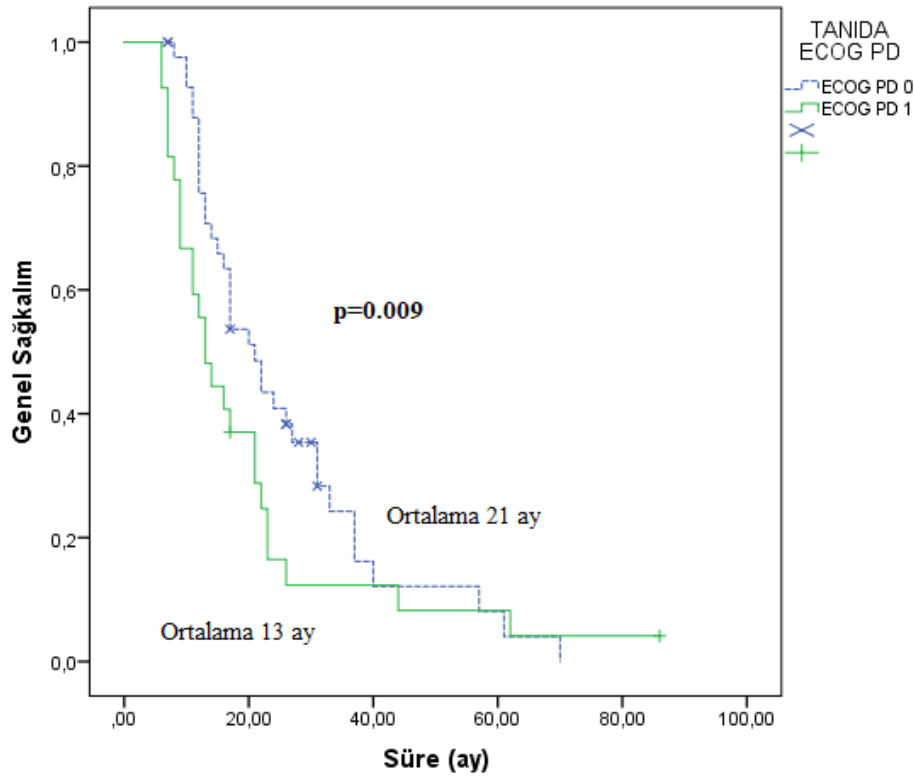
Şekil 4.2. Tümör lokalizasyonuna göre GS eğrisi.

Hastalar, ikinci basamak tedavi öncesi bakılan CA 19.9 seviyesi <37 U/ml (ölçülemeyen) ve ≥ 37 U/ml (yüksek) olanlar üzere iki kola ayrılmıştır. CA 19.9 seviyesi <37 u/ml olan kolda GS 21 ± 4 ay, CA 19.9 seviyesi ≥ 37 U/ml olan kolda ise GS 15 ± 2.2 ay olarak tespit edilmiştir. İkinci basamak tedavi öncesi ölçülen CA 19.9 seviyelerine göre pankreatikobilier sistem kanser tanılı hastalarda GS süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p=0.29$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. İkinci basamak tedavi öncesi ölçülen CA 19.9 seviyelerine GS eğrisi.

Tanı anında yapılan değerlendirmede ECOG PD 0 olan hastaların median GS 21 ± 2.3 ay iken ECOG PD 1 olan hastaların median GS süresi 13 ± 1.7 aydı ve bu iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (Şekil 4.3) ($p=0,009$). Tanıda ECOG PD 2 olan 4 hasta GS analizine dahil edilmedi.

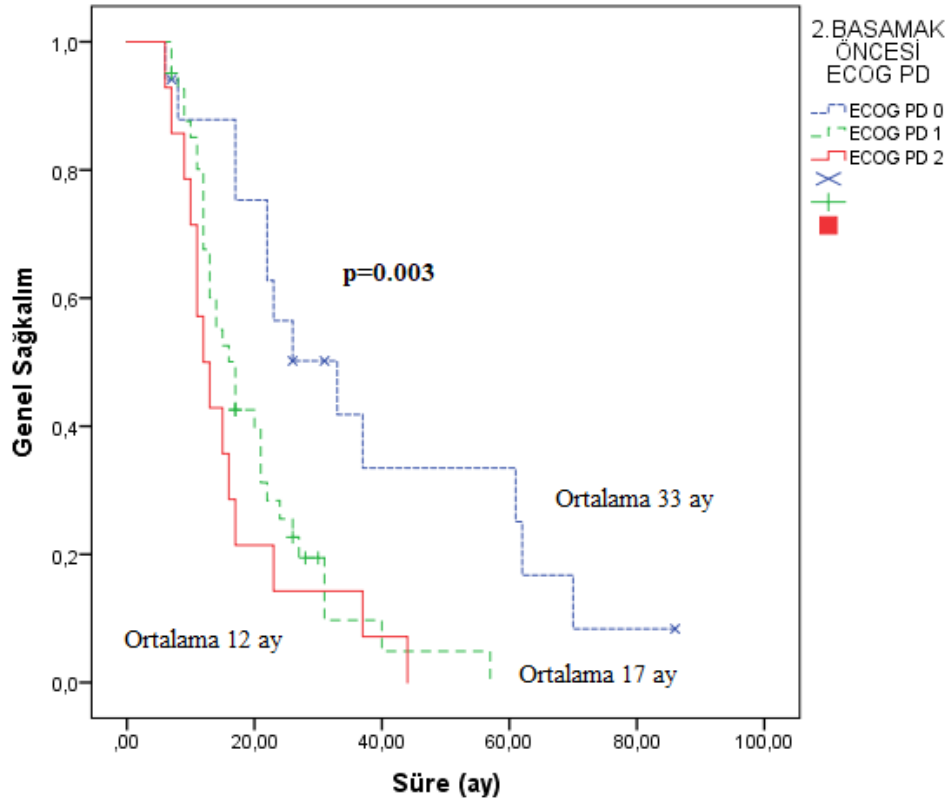


Şekil 4.4. Tanı anında ECOG PD'ne göre GS eğrisi.

İkinci basamak tedavi başlanmadan önce yapılan performans değerlendirmesinde 17 (%23,0) hastanın ECOG PD 0, 41 (%55,2) hastanın ECOG PD 1, 14 (%18,9) hastanın ECOG PD 2 ve 2 (%2,7) hastanın ECOG PD 3 olarak değerlendirildi. ECOG PD'ne göre hastaların median GS süreleri sırasıyla 33 ± 8.8 ay, 17 ± 1.8 ay ve 12 ± 1.8 ay tespit edildi. ECOG PD 3 olan 2 hasta GS analizine dahil edilmedi (Tablo 4.3). ECOG PD 0 ve 1 kolları ile 0 ve 2 kolları arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptandı (sırasıyla $p=0,012$ ve $p=0,009$). ECOG PD 1 ve 2 olan kollar arasında ise herhangi bir fark yoktu ($p= 0,81$). Bu üç grubun beklenen GS süreleri karşılaştırıldığında ECOG PD 0 olan hastaların GS süreleri daha uzundu ve istatistiksel olarak fark anlamlıydı ($p=0,003$) (Şekil 4.4).

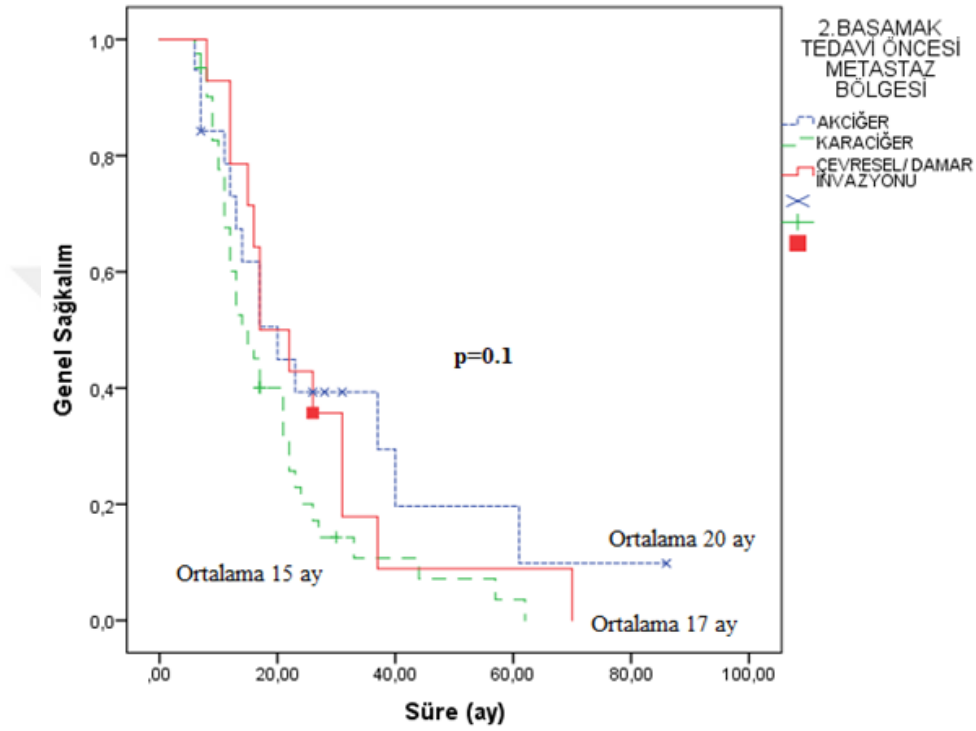
Tablo 4.3. Hastaların ECOG PD'ne göre dağılımı ve beklenen genel sağkalım.

ECOG PD	% / Sayı (n)	Beklenen GS (ay)
0	%23 / 17	33±8.8
1	%55,2 / 41	17±1.8
2	%18,9 / 14	12±1.8
3	%2,7 / 2	/



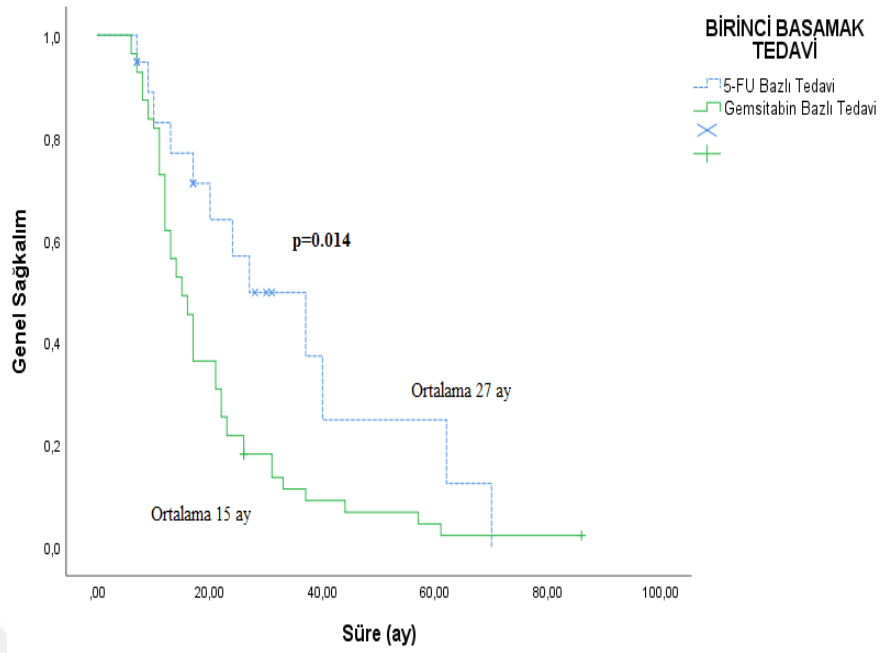
Şekil 4.5. İkinci basamak öncesi ECOG PD'ne göre GS eğrisi.

Metastaz bölgesi ile GS arasındaki ilişki incelendiğinde akciğer metastazı olanlarda GS süresi 20 ± 4.1 ay, karaciğer metastazı olanlarda GS süresi 15 ± 1.9 ay ve çevresel invazyon/ damar invazyonu olanlarda ise GS süresi 17 ± 3.7 aydı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.1$) (Şekil 4.5).



Şekil 4.6. Metastaz sahasına göre GS eğrisi.

Birinci basamak tedaviler ile sağkalım arasındaki ilişki incelendiğinde 5-FU bazlı tedavi alan hasta kolunda GS 27 ± 8.5 ay iken, gemsitabin kombinasyonları kolunda GS 15 ± 1.3 ay olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.014$) (Şekil 4.7).



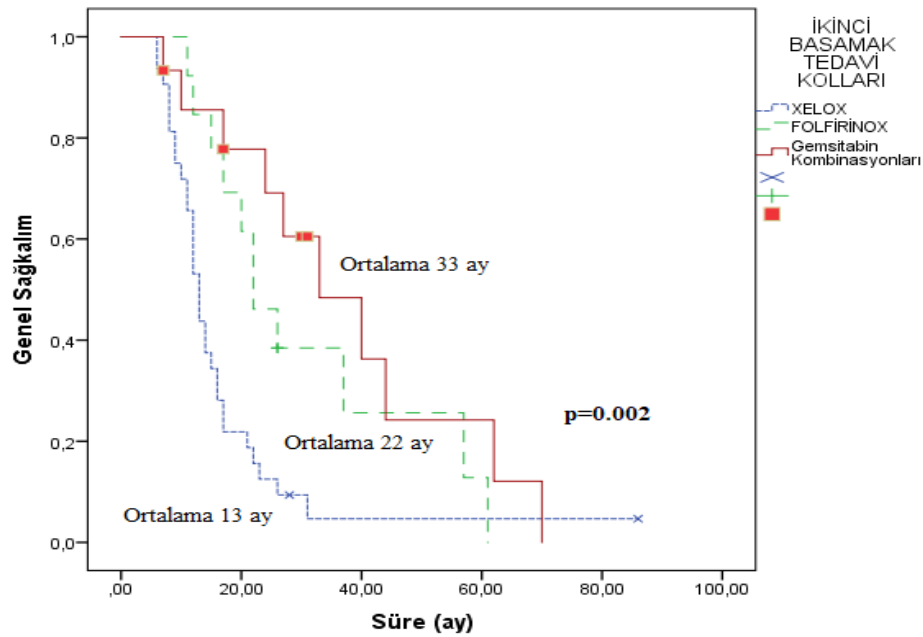
Şekil 4.7. Birinci basamak tedavi kollarına göre GS eğrisi.

İkinci basamak tedaviler ile sağkalım arasındaki fark incelendiğinde XELOX kolunda GS 13 ± 0.8 ay, FOLFİRİNOX kolunda 22 ± 3.5 ay ve gemsitabin kombinasyonları kolunda ise 33 ± 8.3 ay bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.002$) (Tablo 4.4). İkinci basamakta diğer tedavileri alan toplamda 14 (%18,9) hasta örneklem küçüklüğü nedeniyle GS analizine dahil edilmedi.

Tablo 4.4. Hastaların ikinci basamakta aldıkları tedavilerin dağılımı ve tedavi kollarına göre GS karşılaştırılması.

Gruplar	Sayı (n)	Yüzde (%)	Beklenen GS (ay)
XELOX	32	%42,2	13±0.8
FOLFİRİNOX	13	%17,6	22±3.5
Gemsitabin Kombinasyonları	15	%20,3	33±8.3

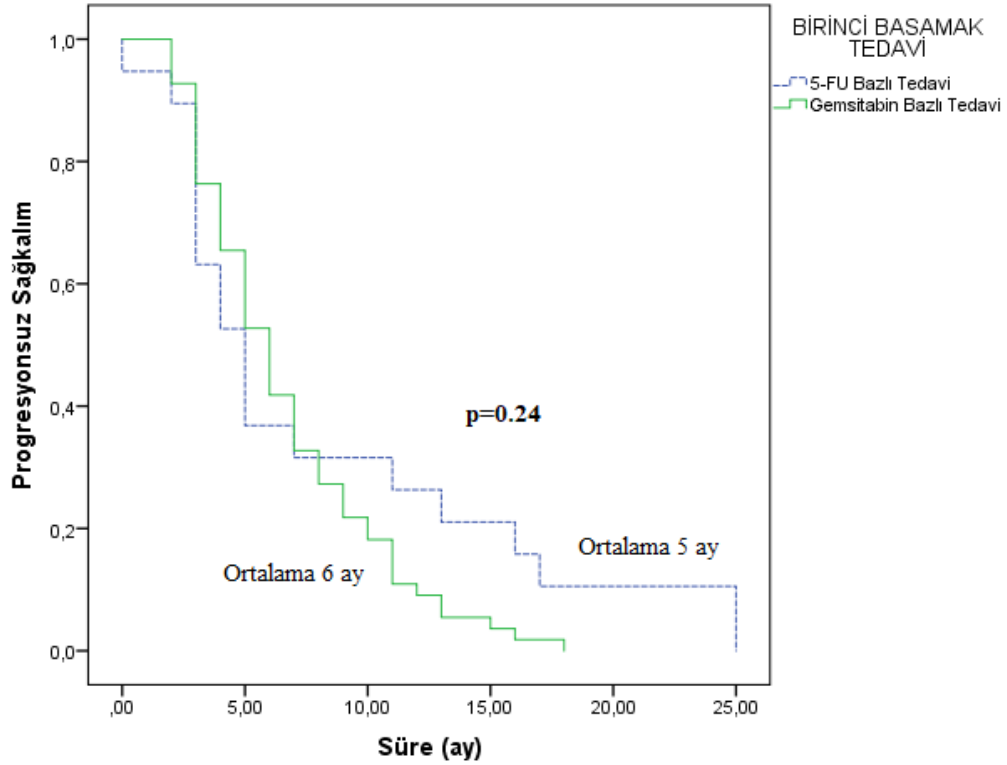
Gemsitabin kombinasyonları ile FOLFİRİNOX kolları arasında GS’da istatistiksel anlamlı bir fark saptanmazken ($p=0.672$) gerek FOLFİRİNOX ile gerekse de gemsitabin kombinasyonları ile XELOX kolu karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık tespit edildi (sırasıyla $p=0.04$ ve $p=0.006$) (Şekil 4.8’da gösterilmiştir).



Şekil 4.8. İkinci basamak tedavi kollarına göre GS eğrisi.

4.3. Progresyonsuz Sağ Kalım Analizi (PS)

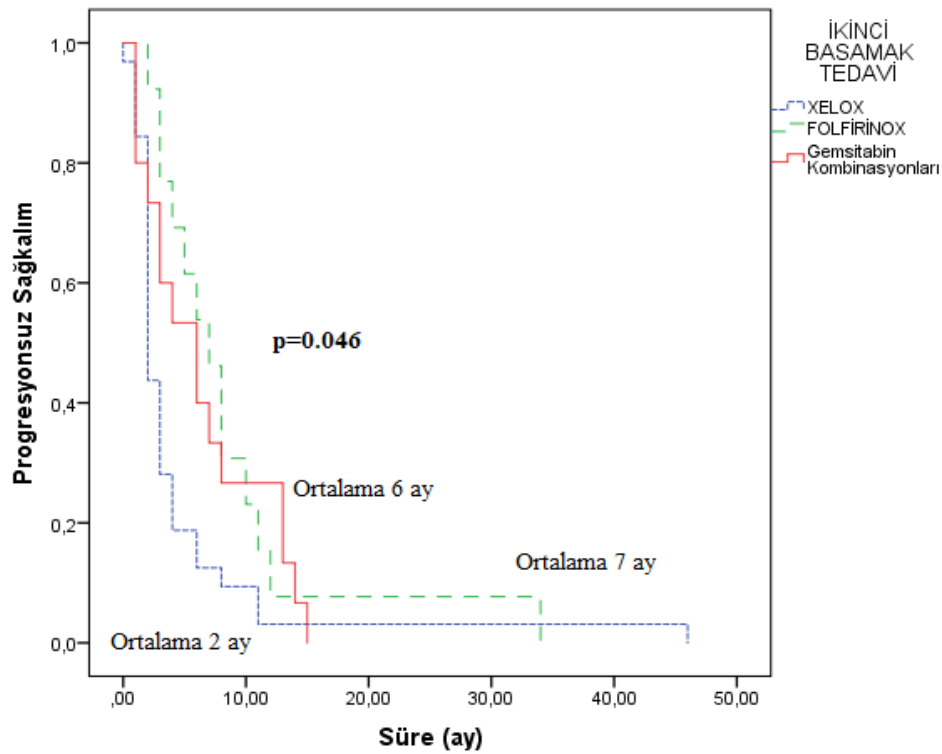
5-FU bazlı tedavi uygulanan hastalar ortalama 4 kür tedavi almışken, gempitabin bazlı tedavi uygulananlar ortalama 5 kür tedavi almışlardı ($p=0.278$). Birinci basamak tedavide 5-Fluorourasil bazlı rejim alan hastalarda PS 5 ± 0.8 ay iken gempitabin bazlı rejim alan hasta kolunda PS 6 ± 0.5 aydı ve iki kol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Şekil 4.9) ($p=0.24$).



Şekil 4.9. Birinci basamakta tedavi kollarının PS eğrisi.

İkinci basamakta XELOX kolundaki hastalar ortalama 3 kür, FOLFİRİNOX kolundaki hastalar ortalama 5 kür ve gempitabin kombinasyonları kolundaki hastalar ortalama 5 kür tedavi almışlardı ($p=0.013$). İkinci basamakta XELOX alan hasta kolunda median PS 2 ± 0.2 ay, FOLFİRİNOX kolunda PS 7 ± 1.3 ay ve gempitabin

kombinasyonları kolunda da PS 6 ± 1.8 aydı ve ikinci basamakta bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,046$) (Şekil 4.10). PS'da XELOX kolu, gerek FOLFİRİNOX kolu gerekse de gemitabin kombinasyonları kolu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (sırasıyla $p=0.06$ ve $p=1.0$). Benzer şekilde FOLFİRİNOX kolu ile gemitabin kombinasyonları kolu karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ($p=1.0$).



Şekil 4.10. İkinci basamak tedavi rejimleri PS eğrisi.

İkinci basamakta uygulanan kemoterapi rejimlerinden elde edilen yanıt incelendiğinde, XELOX kolunda hastaların 3(%9,3)'ünde PY, 7 (%22)'sinde SH ve 22(%68,7)'sinde PH gözlendi. FOLFİRİNOX kolundaki hastaların 4(%30,7)'ünde PY, 4(%30,7)'ünde SH ve 5(%38,6)'inde PH gözlendi. Gemitabin kombinasyonları kolunda ise 4 (%26,4) hastada PH, 7 (%47,2) hastada SH ve 4 (%26,4) hastada PH tespit edildi. Yanıt oranlarında üç kol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

saptanmadı ($p=0.055$). Tedavi kollarının yanıt değerlendirilmesi Tablo 4.5'te özetlenmiştir.

Tablo 4.5. Tedavi kollarının yanıt değerlendirmesi.

Yanıt değerlendirilmesi	XELOX (n=32)/ %	FOLFİRİNOX (n=13) /%	Gemsitabin kombinasyonları (n=15)/%	Toplam (n=60)/%
Parsiyel Yanıt	3 (%9,3)	4 (%30,7)	4 (%26,4)	11 (%18,3)
Stabil Hastalık	7 (%22)	4 (%30,7)	7 (%47,2)	18 (%30,0)
Progresif Hastalık	22 (%68,7)	5 (%38,6)	4 (%26,4)	31 (%51,7)

4.4. İkinci Basmak Tedavide Gelişen Yan etkiler

4.4.1. Hepatotoksisite:

XELOX kolundaki 32 hastanın, 3 (%9,3)'ünde grade 1, 1 (%3,1)'inde grade 2, 1 (%3,1)'inde grade 3 ve 2 (%6,2)'sinde grade 4 hepatotoksisite geliştiği tespit edildi. FOLFİRİNOX kolundaki alan 13 hastanın 1 (%7,7)'inde grade 1 hepatotoksisite görülürken grade 2-4 hepatotoksisite görülmedi. Gemsitabin kombinasyonu alan 15 hastanın olduğu üçüncü kolda ise 1 (%6,7) hastada grade 1, 1 (%6,7) hastada grade 3 hepatotoksisite saptandı. Yan etki açısından hepatotoksisite incelendiğinde 3 tedavi kolu arasından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.6$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. İkinci basamakta üç tedavi kolunda gelişen hepatotoksiste verileri.

Hepatotoksiste	XELOX (n=32) /%	FOLFİRİNOX (n=13) /%	Gemsitabin kombinasyonları (n=15) /%
Grade 0	25 (%78,3)	12 (%92,3)	13 (%86,6)
Grade 1	3 (%9,3)	1 (%7,7)	1 (%6,7)
Grade 2	1 (%3,1)	0	0
Grade 3	1 (%3,1)	0	1 (%6,7)
Grade 4	2 (%6,2)	0	0

4.4.2. Nefrotoksiste

XELOX tedavisi alan 32 hastanın sadece 4 (%12,5)'ünde grade 1 nefrotoksiste tespit edildi. FOLFİRİNOX kolunda ise 13 hastanın 1 (%7,7)'inde grade 1 nefrotoksiste gözlemlendi. Gemsitabin kombinasyonları koluna bakıldığında ise 15 hastanın 1 (%6,7)'inde grade 1 ve 1 (%6,7) hastada grade 2 nefrotoksiste saptandı. Nefrotoksiste açısından 3 tedavi kolu arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p=0.6$) (Tablo4.7).

Tablo 4.7. İkinci basamakta üç tedavi kolunda gelişen nefrotoksiste verileri.

Nefrotoksiste	XELOX (n=32)/%	FOLFİRİNOX (n=13)/%	Gemsitabin kombinasyonları (n=15) /%
Grade 0	28 (%87,5)	12 (%92,7)	13 (%86,6)
Grade 1	4 (%12,5)	1 (%7,7)	1 (%6,7)
Grade 3	0	0	1 (%6,7)

4.4.3. Lökopeni

İkinci basamakta verilen tedavi rejimlerine bağlı gelişen lökopeni incelendiğinde XELOX kolundaki 32 hastanın 27 (%84,5)'sinde lökopeni saptanmadı. Olguların 2 (%6,2)'sinde grade 1 lökopeni gözlenirken 1 (%3,1)'er olguda grade 2,3 ve 4 lökopeni saptandı.

FOLFİRİNOX kolunda toplamda 13 hastanın 3 (%23,1)'ünde grade 1, 6 (%46,2)'sında grade 2, 1 (%7,7)'inde grade 3 ve 1 hastada (%7,7) grade 4 lökopeni geliştiği görüldü. Gemsitabin kombinasyonları alan 15 hastanın olduğu grupta ise 4 (%26,6) hastada grade 1, 4 (%26,6) hastada grade 2, 2 (%13,3) hastada grade 3 lökopeni tespit edildi ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). FOLFİRİNOX ve gemsitabin kombinasyonları kolunda grade 2 lökopeni oranı daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. İkinci basamakta üç tedavi kolunda gelişen lökopeni verileri.

Lökopeni	XELOX (n=32) /%	FOLFİRİNOX (n=13) /%	Gemsitabin kombinasyonları (n=15) /%
Grade 0	27 (%84,5)	2 (%15,3)	5 (%33,5)
Grade 1	2 (%6,2)	3 (%23,1)	4 (%26,6)
Grade 2	1 (%3,1)	6 (%46,2)	4 (%26,6)
Grade 3	1 (%3,1)	1 (%7,7)	2 (%13,3)
Grade 4	1 (%3,1)	1 (%7,7)	0

4.4.4. Nötropeni

İkinci basamakta verilen kemoterapilere ikincil gelişen nötropeniye bakıldığında XELOX kolunda 32 hastanın 2 (%6,2)'sinde grade 1, 3 (%9,3)'ünde grade 2, 1 (%3,1)'inde grade 3 ve 1 (%3,1)'inde grade 4 nötropeni geliştiği görülürken geriye kalan 25 (%78,3) hastada nötropeni saptanmadı. FOLFİRİNOX kolunda 2 (%15,4) hastada grade 1, 3 (%23,1) hastada grade 2, 4 (%30,8) hastada grade 3, 2 (%15,4) hastada grade 4 nötropeni saptanırken geriye kalan 2 (%15,4) hastada nötropeni gelişmediği görüldü. Gemsitabin kombinasyonları koluna bakıldığında ise 2 (%13,3) hastada grade 1, 3 (%20,1) hastada grade 2, 4 (%26,6) hastada grade 3, 1 (%6,7) hastada grade 4 nötropeni saptanırken geriye kalan 5 (%33,3) hastada nötropeni saptanmamıştır (Tablo 4.9). Yapılan analizde üç grup arasında istatistiksel olarak fark anlamlıydı ($p=0.01$). Grade 3 nötropeni oranı FOLFİRİNOX ve gemsitabin kombinasyonları kollarında istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. İkinci basamakta üç tedavi kolunda gelişen nötropeni verileri.

Nötropeni	XELOX (n=32) /%	FOLFİRİNOX (n=13) /%	Gemsitabin kombinasyonları (n=15) /%
Grade 0	25 (%78,3)	2 (%15,4)	5 (%33,3)
Grade 1	2 (%6,2)	2 (%15,4)	2 (%13,3)
Grade 2	3 (%9,3)	3 (%23,1)	3 (%20,1)
Grade 3	1 (%3,1)	4 (%30,8)	4 (%26,6)
Grade 4	1 (%3,1)	2 (%15,4)	1 (%6,7)

4.4.5. Trombositopeni

Çalışmaya alınan hastaların verilen tedavi sonrası trombosit değerleri incelendiğinde XELOX kolunda 7 (%21,7) hastada grade 1, 2 (%6,2) hastada grade 2, 3 (%9,3) hastada grade 3, 2 (%6,2) hastada grade 4 trombositopeni geliştiği ve bunların dışındaki 18 (%56,6) hastada trombositopeni gelişmediği görüldü. FOLFİRİNOX kolunda 2 (%15,4) hastada grade 1, 2 (%15,4) hastada grade 2 ve 2 (%15,4) hastada grade 3 trombositopeni gelişirken geriye kalan 7 (%53,8) hastada trombositopeni saptanmadı. Gempitabin kombinasyonları koluna bakıldığında 2 (%13,3) hastada grade 1, 2 (%13,3) hastada grade 2, 5 (%33,5) hastada grade 3 trombositopeni görülürken geriye kalan 6 (%39,9) hastada trombositopeni görülmedi (Tablo 4.10). Yapılan analizde üç tedavi kolu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.5).

Tablo 4.10. İkinci basamakta üç tedavi kolunda gelişen trombositopeni verileri.

Trombositopeni	XELOX (n=32) /%	FOLFİRİNOX (n=13) /%	Gempitabin kombinasyonları (n=15) /%
Grade 0	18 (%56,6)	7 (%53,8)	6 (%39,9)
Grade 1	7 (%21,7)	2 (%15,4)	2 (%13,3)
Grade 2	2 (%6,2)	2 (%15,4)	2 (%13,3)
Grade 3	3 (%9,3)	2 (%15,4)	5 (%33,5)
Grade 4	2 (%6,2)	0	0

Tablo 4.11. İkinci basamak tedaviler ile görülen yan etkilerin özeti.

	XELOX		FOLFİRİNOX		Gemsitabin Kombinasyonları		P değeri
	Tüm gradeler	Grade 3-4	Tüm gradeler	Grade 3-4	Tüm gradeler	Grade 3-4	
Hepatotoksisite	7 (%21,9)	3 (%9,4)	1 (%7,7)	0	2 (%13,4)	1 (%6,7)	1.0
Nefrotoksisite	4 (%12,5)	0	1 (%7,7)	0	2 (%13,4)	0	-
Lökopeni	5 (%15,7)	2 (%6,3)	11 (%84,7)	2 (%15,4)	10 (%65,7)	2 (%13,3)	0.69
Nötropeni	7 (%22)	2 (%6,3)	11 (%84,7)	6 (%46,2)	10 (%66,6)	5 (%33,3)	0.56
Trombositopeni	14 (%43,8)	5 (%15,6)	6 (%46,2)	2 (%15,3)	9 (%59,9)	5 (%33,3)	0.61

Yan etkiler nedeniyle XELOX kolunda 14 (%43,8) hastada tedaviye ara verildiği ve takiben 11 (%34,3)'inde de tedavinin kesildiği saptandı. FOLFİRİNOX kolundaki 13 hastanın 8 (%61,5)'inde yan etkiler nedeniyle tedaviye ara verildiği ve 1 (%7,6)'inde tedavinin durdurulduğu, gemsitabin kombinasyonları kolunda ise 15 hastanın 10 (%66)'unda tedaviye ara verildiği ve 1(%6,6)'inde tedavinin kesildiği bilgisine ulaşıldı. Yan etki nedeniyle tedavi kolları karşılaştırıldığında XELOX kolunda diğer kollara göre istatistiksel olarak daha fazla tedavinin kesilmek sorunda kaldığı tespit edildi (p=0.039).

5-TARTIŞMA

Pankreas adenokarsinomu agresif seyirli bir tümördür. Tüm kanserler göz önüne alındığında insidans olarak 11. Sırada iken kansere bağlı ölümlerde 4. Sıradadır. Bilier sistem tümörlerinde kansere bağlı ölümlerde yine ilk 10 içinde bulunmaktadır. Pankreatikobilier sistem kanserlerinin bölgesel metastaz yapmaya ve kemoteropatlara karşı direnç geliştirmeye eğilimli oldukları gösterilmiştir. Bu tip kanserler genellikle geç semptom vermeleri nedeniyle küratif rezeksiyon şansını yitirmiş, inoperabl ya da metastatik evrede tanı almaktadırlar. Bu nedenle de prognozu kötü ve 5 yıllık sağkalım oranları %1-2 civarındadır[99].

Pankreatikobilier sistem kanserlerinde prognostik faktörler arasında tanı anında hastanın yaşı, ECOG PD, metastatik veya operabl olma durumu ve CA 19.9 düzeyi bulunmaktadır. Pankreatikobilier sistem kanserli hastalarda tedavi öncesi ECOG PD ve komorbid özellikleri tedavi seçimi konusunda başlıca yol gösterici faktörler olarak kabul edilmektedir[14].

Kalser ve arkadaşlarının pankreas adenokarsinomu tanısı alan hastalar ile yapmış oldukları bir çalışmada yaş ortalaması 61 bulunmuştur. Benzer şekilde Conroy ve arkadaşlarının yapmış oldukları başka bir çalışmada da hastaların yaş ortalaması 61 iken Peixoto ve arkadaşlarının lokal ileri pankreas adenokarsinom tanısı alan hastalarla yapmış oldukları başka bir çalışmada da yaş ortalaması 65 tespit edilmiştir. Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 61 saptanmış ve literatürdeki yaş verilerine yakın bulunmuştur [37, 70, 100, 101]. Etnik kökene göre erkek ve kadın sayısı değişmekle beraber çalışmamızdaki gruplardaki dağılıma benzer cinsiyet dağılımı literatürle uyumluydu [7, 77, 78].

Metastatik pankreas kanserinde genel sağkalım 8-11 ay civarındadır [101]. Lowery ve arkadaşlarının metastatik bilier sistem kanseri olan 198 hasta ile yaptığı bir çalışmada da GS 11 ay saptanmıştır [102]. Çalışmamızda ise 49'u pankreas ve 25'i bilier sistem kanserli 74 hastanın GS süresi 17 ± 1.05 ay olarak tespit ettik. Taş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pankreas kanseri tanılı hastalar içerisinde 154 metastatik evrede olan olgunun median sağkalım süresi 179 gün saptanırken 1 yıllık

sağkalımı %7 olarak bulunmuştur. Bu hasta grubunda ECOG PD 2-4 hastaların median GS'ı 93 gün saptanırken ECOG PD 0-1 olan hastaların median GS'ı 223 gün saptanmış ve ECOG PD ile median GS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$)[103].

Kalser ve arkadaşlarının pankreas adenokarsinom tanısı alan 393 hasta ile yaptığı bir çalışmada da ECOG PD 0-1 olan hastaların GS'ı 41 hafta iken ECOG PD 3-4 olan hastaların ise GS'ı 28 hafta saptanmış ve ECOG PD ile GS arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) [37].

Bizim çalışmamızda da ikinci basamak tedavi öncesi yapılan değerlendirmeye göre ECOG PD 0 olan hastaların median GS süresi 33 ± 8.8 ay, ECOG PD 1 olan hastaların beklenen median GS süresi 17 ± 1.8 ay ve ECOG PD 2 olan hastaların beklenen median GS süresi 12 ± 1.8 ay olarak hesaplandı ve ECOG PD ile GS arasındaki ilişki benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.003$).

Pankreas kanseri hastalarında serum CA 19.9 seviyesinin prognostik önemi literatürde pek çok çalışmada gösterilmiştir. Peixoto ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada serum CA 19.9 seviyesi yüksek olan (≥ 1000) hastaların beklenen median GS'ı düşük olan hastalara kıyasla istatistiksel anlamlı daha kısaydı (9.4 aya karşı 12.6 ay) ($p=0.009$) [100]. Taş ve arkadaşlarının yaptığı pankreas kanserli hastalarda prognostik faktörlerin değerlendirildiği bir çalışmada, ileri evrede serum CA 19.9 seviyesinin yüksek ölçüldüğü kolda genel sağkalımın daha kısa olduğu saptanmıştır ($p<0.001$)[103]. Katz ve arkadaşlarının yapmış oldukları başka bir çalışmada ise CA 19.9 seviyesi yüksek (<37 U/ml) olan hasta kolunda beklenen GS'ı, CA 19.9 seviyesi yüksek olan kol ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı daha uzun tespit edilmiştir (CA 19.9 seviyesi yüksek olan kolda 52.8 ay iken düşük olan kolda 21.2 ay) ($p<0.002$) [104].

Bizim çalışmamızda ise literatürdeki çalışmalardan farklı olarak serum CA 19.9 seviyesi ile median GS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır

(CA 19.9 seviyesi yüksek olan kolda GS 15 ± 2.2 iken CA 19.9 seviyesi düşük olan kolda 21 ± 4 ay) ($p=0.29$).

Pankreas Kanserli hastalarda tümör lokalizasyonu incelendiğinde %47-65 pankreas başında ve %15-18 gövde ve kuyruk kesiminde olduğu saptanmaktadır [105]. Bizim çalışmamızda da 49 pankreas kanser tanılı olgunun 33'ü (%67,4) pankreas başı, 11'i (%22,4) gövde ve 5'i (%10,2) kuyruk lokalizasyonundaydı ve literatürdeki veriler ile uyumluydu. Taş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pankreas başı yerleşimli olgularda diğer lokalizasyonlara göre genel sağkalım daha kısa bulunmuştur. ($p=0.019$)[103]. Peixoto ve arkadaşlarının pankreas kanserli olgularla yaptığı çalışmada ise tümör lokalizasyonu ile median GS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0.479$) [100]. Bizim çalışmamızda Pexito ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu olarak pankreas baş yerleşimli tümörlerde median GS 13 ± 0.7 ay, gövdesinde yerleşimli tümörlerde 16 ± 0.9 ay ve kuyruk lokalizasyonlu tümörlerde 12 ± 1 ay olarak saptanmış olup tümör lokalizasyonu ile GS arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p=0.58$).

Taş ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tanı anında operabilite durumu göz önüne alındığında, inoperabl hasta grubunda beklenen median GS istatistiksel anlamlı daha kısaydı ($p<0.001$) [103]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tanı anında metastatik/ inoperabl olan hasta grubunun GS'ı 14 ± 1.66 ay iken, operabl olan hasta grubunun GS'ı 23 ± 4.14 aydı ve istatistiksel anlamlıydı ($p=0.004$).

Metastatik bölgeleri ile genel sağkalım arasındaki ilişki incelendiğinde Oweria ve arkadaşlarının çalışmasında lenf nodu ve akciğer metastazlı olguların karaciğer metastazlı olgulara kıyasla daha uzun sağkalıma sahip olduğu, ancak karaciğer metastazı ve kemik metastazı arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir[106]. Çalışmamızda ise metastaz bölgeleri ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.1$).

İnoperabl/ metastatik pankreatikobilier sistem kanserli hastalarda birinci basamak tedavide gemesitabin bazlı rejimler standart yaklaşım olarak kabul görmekte iken son yıllarda birinci basamakta FOLFİRİNOX ve Gemesitabin Nab-Paklitaksel kombinasyon rejimleri öne çıkmıştır. İnoperabl/ metastatik pankreas kanserli ECOG PD daha ileri olup agresif tedavi rejimlerini tolere edemeyecek komorbid özelliklere

sahip hastalarda ise tek ajan gemitabin uygun bir yaklaşımdır. Birinci basamak tedavide FOLFİRİNOX ve Gemitabin Nab-Paklitaksel rejimlerini gemitabin ile karşılaştıran geniş randomize kontrollü çalışmalar mevcut iken literatürde bu iki tedaviyi kafa kafaya karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır[107]. Birinci basamakta FOLFİRİNOX kombinasyon rejimi ile tek ajan gemitabin tedavisinin karşılaştırıldığı Corony ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FOLFİRİNOX kolunda median GS 11.1 ay iken tek ajan gemitabin kolunda 6.8 ay olarak bulunmuştur ($p<0.001$)[70]. Progresyonsuz sağkalım süresine bakıldığında FOLFİRİNOX kolunda 6.4 ay iken tek ajan gemitabin kolunda 3.3 ay bulunmuştur ($p<0.001$). Birinci basamakta FOLFİRİNOX alan hastaların GS ve PS analizinde anlamlı üstünlük saptanırken $\text{grade}\geq 3$ toksisite görülme oranı gemitabin koluna kıyasla daha fazla bulunmuştur[70].

Birinci basamakta Gemitabin Nab-Paklitaksel ile tek ajan gemitabin tedavisinin kıyaslandığı Von Hoff ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli başka bir çalışmada, Gemitabin Nab-Paklitaksel kolunda median GS 8.5 ay iken tek ajan gemitabin kolunda 6.7 ay olarak bulunmuştur ($p<0.001$)[108]. Progresyonsuz sağkalım süresi Gemitabin Nab-Paklitaksel kolunda 5.5 ay iken, tek ajan gemitabin kolunda 3.7 ay olarak bulunmuştur ($p<0.001$)[108].

Bizim çalışmamıza alınan toplamda 74 hasta; birinci basamakta 5-Fluorourasil bazlı rejim alanlar ve Gemitabin bazlı rejim alanlar olmak üzere iki kola ayrılmış olup yapılan analizde bu iki kolun GS süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.014$) (5-FU bazlı tedavi alan kolda GS 27 ± 8.5 ay iken gemitabin bazlı tedavi alan kolda GS 15 ± 1.3 ay). Progresyonsuz sağkalım analizinde ise iki tedavi kolu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.24$).

Literatürde pankreas kanserli hastalarda 2. basamak tedavilerin incelendiği çalışmalar, genellikle 1. basamakta gemitabin bazlı tedaviler sonrasında progrese olan hastaların dahil edildiği çalışmalar olup günümüz pratiğini çok yansıtmamaktadır. Birinci basamakta son dönemlerde performans durumu iyi olan olgularda tercih edilen FOLFİRİNOX veya Gemitabin Nab-Paklitaksel kombinasyonları ile progresyon gösteren hastalarda ikinci basamakta hangi tedavinin hastalar için en uygun seçenek olduğu konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır.

Oettle ve arkadaşlarının yaptığı CONKO-003 çalışmasında birinci basamakta gempitabin alan ve takibinde progrese olan metastatik pankreas kanseri tanımlı hastalarda OFF rejimi (5-Fluorourasil -folinik asit- oksaliplatin) ile FF rejiminin genel sağkalım analizi ve yanıt oranları karşılaştırılmıştır. CONKO-003 çalışmasında OFF kolunda median GS 5.9 ay iken FF kolunda GS 3.3 aydı ($p=0.01$). Benzer şekilde PS'da istatistiksel olarak OFF kolunda daha uzundu (2.9 aya karşı 2 ay; $p=0.019$). CONKO- 003 çalışması sonrasında gempitabin refrakter ileri evre metastatik pankreas kanser tanımlı hastalarda ikinci basamakta FF tedavisine oksaliplatin eklenmesi ile genel sağkalım süresinin belirgin olarak uzadığı gösterilmiştir. Bu çalışma birinci basamakta FOLFİRİNOX ve Gempitabin Nab-Paklitaksel tedavi kombinasyonlarının kullanımından önce yapılmış olmakla birlikte gempitabin dirençli hastalarda ikinci basamakta OFF rejiminin kabul edilebilir bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir[7].

Gill ve arkadaşlarının yapmış oldukları PANCREOX adlı çok merkezli randomize faz 3 çalışmada da gempitabin refrakter ileri evre pankreas kanserli hastalarda FF tedavisi ile mFOLFOX6 tedavi rejimi karşılaştırılmıştır. mFOLFOX6 kolunda 39 hastanın, FF kolunda ise 44 hastanın verileri analiz edilmiş ve mFOLFOX6 kolunda GS süresi 6.1 ay iken FF kolunda 9.9 ay olarak saptanmıştır ($p=0.024$). PS, mFOLFOX6 kolunda 3.1 ay iken FF kolunda 2.9 ay olarak tespit edilmiştir($p=0.9$). Çalışmada FF kolundaki hastalarda progresyon sonrası aldıkları diğer tedaviler mFOLFOX6 kolundaki hastalara kıyasla istatistiksel olarak daha fazlaydı ($p=0.015$). mFOLFOX6 progresyon sonrası diğer tedavi seçeneklerin kullanımının daha az olması bu rejimin daha az tolerabl olmasına bağlanmıştır. PANCREOX çalışması ile CONKO-003 çalışmalarından elde edilen sonuçlar arasındaki uyumsuzluk tedavi rejimlerindeki oksaliplatin doz yoğunluğundaki farklılıktan, dolayısıyla da oksaliplatin kombinasyonuna tolerasyonda meydana gelen farklılıktan kaynaklandığı ileri sürülmüştür[77].

Ohkawa ve arkadaşlarının yapmış oldukları Japonya kökenli çok merkezli bir çalışmada gempitabin refrakter metastatik pankreas kanserli hastalarda ikinci basamak tedavide S1 (oral flupirimidin- 80-120 mg/gün 1-28 gün/ 6 haftada bir) ile SOX (S-1 ve oksaliplatin -S1 80-120 mg/gün 1-14. gün ve oksaliplatin 100 mg/gün IV 1. gün her 3 haftada bir) kombinasyonu karşılaştırılmıştır. S1 tedavi kolunda 135 hastanın GS'ı 6,9 ay iken SOX kolundaki 136 hastanın GS'ı 7,4 ay bulunmuştur ve istatistiksel

anlamlılık tespit edilmemiştir ($p=0.8$). PS açısından her iki kol arasında istatistiksel bir fark tespit edilmemiştir (2.8 aya karşı 3 ay; $p=0.18$)[109].

Gilliam ve arkadaşlarının yapmış olduğu gemsitabin bazlı kemoterapi sonrası progrese olan metastatik pankreas kanseri hastaların değerlendirildiği çok merkezli bir faz 3 çalışma olan NAPOLI-1' de ikinci basamakta Nanolipozomal irinotekan monoterapisi (3 haftada bir 120 mg/m^2 , 100 mg/m^2 irinotekan'a eşdeğer), 5-FU-folinik asit ve Nanolipozomal irinotekan (80 mg/m^2 , 70 mg/m^2 irinotekan'a eşdeğer) ile FF kombinasyonunu alan hastalar değerlendirilmiştir. Nanolipozomal irinotekan ile 5-FU ve Folinik asit kombinasyonunu kolunda median GS 6.1 ay iken, FF kolunda GS 4.2 ay saptanmıştır ($p=0.012$). Tek ajan kolu ile FF kolunda GS açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (4.9 aya karşı 4.2 ay; $p=0.94$). PS ise Nanolipozomal irinotekan ve FF kombinasyon kolunda 3.1 ay iken FF kolunda 1.5 aydı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.0001$). Nanolipozomal irinotekan monoterapi alan grup ile FF alan grup karşılaştırıldığında PS'da iki kol arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.1$) [78].

Portal ve arkadaşlarının FOLFİRINOX ile birinci basamakta progrese olan hastalarda ikinci basamakta Gemsitabin Nab-Paklitaksel tedavisinin etkinliğini değerlendirdikleri başka bir çalışmada ise GS 18 ay iken PS 14 ay olarak bulunmuştur[110].

Biz çalışmamızda metastatik pankreatikobilier sistem kanseri tanısı alan hastalarda ikinci basamak tedavide uygulanan kemoterapilerin GS ve PS süreleri üzerine etkileri ile yan etki profillerini gözden geçirdik. İkinci basamakta XELOX kolunda GS, FOLFİRINOX ve gemsitabin kombinasyonları kolları ile karşılaştırıldığında daha kötüydü ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (XELOX kolunda 13 ± 0.8 ay iken FOLFİRINOX kolunda 22 ± 3.5 ay ve gemsitabin kombinasyonları kolunda 33 ± 8.3 ay) ($p=0.04$). FOLFİRINOX kolu ile gemsitabin kombinasyonları kolunun GS analizinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.6$). PS analizinde ise çalışmamızda üç tedavi kolu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir($p=0.046$).

İkinci basamak tedavi rejimlerinin etkinliğine bakıldığında Gill ve arkadaşlarının yapmış oldukları PANCREOX çalışmasında mFOLFOX6 kolunda

parsiyel yanıt oranı %13,2 iken FF kolunda %8,5 olarak gözlemlenirken istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.36$). Her iki koldaki hastalarda tam yanıt tespit edilmemiştir. Stabil yanıt oranı ise mFOLFOX6 kolunda %44,7 iken FF kolunda %55,3 olarak bulunmuştur[77].

Ohkawa ve arkadaşlarının gemitabin refrakter metastatik pankreas kanserli hastalarla yaptıkları çalışmada S1 ve SOX tedavi kollarında yanıt oranları (RR) değerlendirildiğinde; S1 kolunda %11,5 iken SOX kolunda %20,9 olarak tespit edilmiştir ($p=0.04$). Bu çalışmada ikinci basamakta S1'e oksaliptatin eklenmesi GS ve PS'da faydalı bulunmamışken SOX kombinasyonunun tedaviye yanıt oranı tek ajan S1 monoterapisine kıyasla daha yüksek bulunmuştur [109].

Portal ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada FOLFİRİNOX refrakter metastatik pankreas kanserli 54 hastanın ikinci basamakta Gemitabin Nab-Paklitaksel kombinasyonuna yanıtları değerlendirildiğinde 10 (%17,5) hastada parsiyel yanıt, 23 (%40,5) hastada stabil hastalık ve 21 (%37) hastada ise progresif hastalık saptamış olup tam yanıtı hasta bildirilmemiştir [110].

Bizim çalışmamızda ise ikinci basamak tedavi kolları yanıt oranlarına göre karşılaştırıldığında XELOX kolunda 3 (%9,3), FOLFİRİNOX kolunda 4 (%30,7), gemitabin bazlı tedavi verilen üçüncü kolda ise 4 (%26,4) hastada parsiyel yanıt görülmüş olup, kollar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.55$). İkinci basamak tedavide XELOX tedavi kolunda diğer tedavi kollarına göre yanıt oranlarında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemesine rağmen bu tedavi kolu daha kısa GS süresi ile ilişkilendirilmiştir.

Yan etkiler açısından bakıldığında metastatik pankreas kanserli hastaların alındığı CONKO-003 çalışmasında ikinci basamakta OFF rejimi ile FF alan hastalar karşılaştırılmıştır. Hematolojik yan etkilere bakıldığında OFF kolunda 1 (%1,3) hastada grade 3 trombositopeni görülmüştür. OFF kolunda 3, FF asit kolunda da 2 olmak üzere toplamda 5 (%6,6) hastada grade 3 anemi bildirilmiştir. Hematolojik yan etkilerde iki tedavi kolu arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. Grade 1-2 nörotopati saptanan hasta sayısı OFF kolunda 29 (%38,2) iken FF kolunda 6 (%7,1)

olup, grade 3 nöropati OFF kolunda 3 (%4,0) hastada görülmüştür. Grade 1 ve üzeri nöropati gelişme durumu açısından iki kol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.001$)[7].

Gill ve arkadaşlarının yapmış oldukları PANCREOX çalışmasında ikinci basamak tedavide mFOLFOX6 ve FF alanlar olmak üzere iki grupta gelişen grade 3 ve üzeri yan etkiler değerlendirilmiştir. mFOLFOX kolunda toplamda 49 hastanın 16 (%32,7)'sında, FF kolunda 53 hastanın 2 (%3,8)'sinde nötropeni saptanırken, mFOLFOX kolunda 4(%8,2) hastada, FF kolunda 1 (%1,9) hastada trombositopeni görülmüştür. Hematolojik yan etkilerin yanı sıra mFOLFOX kolunda 2 (%4,1) hastada periferik nöropati görülürken FF kolunda nöropati gelişen hasta bildirilmemiştir. Hematolojik ve nonhematolojik olmak üzere grade 3 ve üzeri yan etki görülme oranı mFOLFOX kolunda %63 iken FF kolunda bu oran %11'de kalmıştır. mFOLFOX kolunda gelişen yan etkiler nedeniyle tedavinin kesilme oranı daha fazla tespit edilmiş olup FF tedavisi daha tolerabl bulunmuştur (mFOLFOX kolunda %10 iken FF kolunda %0) [77].

Conro ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada performansı iyi olan metastatik pankreas kanserli hastalarda FOLFIRINOX rejimi dahilinde verilen oksaliptatinin GS'da yararının gösterilmiş olması nedeniyle, Gill ve arkadaşlarının yapmış oldukları PANCREOX çalışmasında oksaliptatin ile gelişebilecek yan etkiler de göz önüne alınırsa oksaliptatin bazlı kemoterapilerin ileri evre pankreas kanserli olgularda daha çok birinci basamak tedavide hastaların performans durumu görece iyiyken daha yararlı olabileceğine işaret edilmiştir [70, 77].

Gilliam ve arkadaşlarının yapmış oldukları NAPOLI-1 çalışmasında ikinci basamak tedavi sonrası gelişen grade 3-4 nötropeni; Nanolipozomal irinotekan 5-FU folinik asit kombinasyon tedavisini alan 117 hastanın 32 (%27)'sinde, Nanolipozomal irinotekan monoterapisi alan 147 hastanın 22 (%15)'sinde, FF verilen kontrol grubunda ise 134 hastanın 2 (%1)'sinde görülmüştür. NAPOLI-1 çalışmasında aynı zamanda diyare, bulantı, kusma iştah kaybı gibi gastrointestinal ve alopesi gibi diğer yan etkiler açısından da üç tedavi kolu karşılaştırılmış olup tedavi gerektiren ciddi toksisite gelişme durumu Nanolipozomal irinotekan 5-FU folinik asit kombinasyon kolunda 56 (%48), Nanolipozomal irinotekan monoterapi kolunda 90 (%61) ve FF

kolunda ise 60 (%45) olguda bildirilmiştir. Nötropeni irinotekan kolunda daha az saptanmasına rağmen diğer yan etkiler ile beraber değerlendirildiğinde ilaca bağlı toksisite nedeni tedavisi sonlandırılan hasta sayısı Nanolipozomal irinotekan 5-FU folinik asit kombinasyon kolunda 13 (%11), Nanolipozomal irinotekan monoterapisi verilen kolda 17 (%12) ve FF kolunda da 10 (%7) olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada kombinasyon kolunda Nanolipozomal irinotekan dozunun monoterapi koluna göre daha düşük dozda (90mg/m^2 'a karşı 120mg/m^2) uygulanmasına rağmen grade 3-4 nötropenin kombinasyon grubunda daha fazla olması FF ile ilişkilendirilmiştir[78].

Ohkawa ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yan etki profili açısından karşılaştırıldığında ise S1 kolunda 132 hasta arasında, hematolojik yan etkilerden grade 3 ve üzeri lökopeni 3 (%2,3), nötropeni 15 (%11,4), trombositopeni 6 (%4,5) olguda bildirilmiştir. SOX kolunda ise 136 hastanın 6 (%4,4)'sında lökopeni, 11 (%8,1)'inde nötropeni ve 14 (%10,3)'ünde trombositopeni saptanmıştır. Grade 3 ve üzeri yan etkilerde iki kol arasında anlamlı fark bulunmamıştır[109].

Portal ve arkadaşlarının yapmış oldukları başka bir çalışmada ise metastatik pankreas kanser tanılı, birinci basamakta FOLFİRİNOX ile progrese olan 57 hastada ikinci basamakta Gempitabin Nab-Paklitaksel verildikten sonra gelişen yan etkiler incelenmiş olup 7 (%12,5) hastada grade 3 nötropeni, 3 (%5) hastada grade 3 trombositopeni ve 2 (%3,5) hastada ise grade 3 anemi bildirilmiş olup yalnızca 1(%1,5) hastada grade 4 trombositopeni bildirilmiştir. Hematolojik yan etkilerin yanında 7 (%12,5) hastada grade 3 nörotoksikite saptanmıştır. Hematolojik ve nörolojik yan etkilerin yanında bulantı, kusma gibi gastrointestinal yan etkiler ve el ayak sendromu, alopesi, halsizlik gibi diğer yan etkiler açısından da ele alınmış olup grup geneline bakıldığında grade 3-4 yan etki toplamda 21 (%38) hastada bildirilmiştir. Bu çalışmada 4'ü periferik nörotoksikite, 2'si hematolojik toksisite ve 1'i asteni/kuvvet kaybı nedeni olmak üzere toplamda 7 (%12,5) hastada, Nab-Paklitaksel tedavisinin kesildiği bildirilmiştir. FOLFİRİNOX ile progrese olan hastalarda oksaliplatin sonrası verilen Nab-Paklitaksel ile nörotoksik yan etkilerde artış olması ana kaygı olmuştur. Ancak Von Hoff ve arkadaşlarının yapmış oldukları MPACT çalışmasında Gempitabin Nab-Paklitaksel alan hastalarda bildirilen nörotoksikite ile kıyaslandığında Portal ve arkadaşları yapmış oldukları bu çalışmada

ikinci basamakta tedavi alan hastaları ele almış olmalarına rağmen Nap-Paklitaksel ilişkili nörotoksisite gelişme oranı daha düşük bulunmuştur [57, 110].

Bizim çalışmamızda da metastatik pankreas ve bilier sistem kanseri olan hastalarda ikinci basamakta XELOX, FOLFİRİNOX ve gemsitabin kombinasyonları olmak üzere üç tedavi kolunda gelişen yan etkilerden hepatotoksisite, nefrotoksisite ve trombositopeni gelişme durumuna bakıldığında kollar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bunların dışında FOLFİRİNOX kolunda 6 (%46,2) hastada, gemsitabin kombinasyonları kolunda ise 4 (%26,6) hastada grade 2 lökopeni saptanmış olup XELOX koluna göre daha fazla bulunmuştur ($p<0.05$). FOLFİRİNOX kolunda 4(%30,8) hastada grade 3, 2(%15,4) hastada grade 4 nötropeni görülürken gemsitabin kombinasyonları kolunda 4(%26,6) hastada grade 3, 1(%6,7) hastada grade 4 nötropeni görülmüş olup her iki kolda XELOX koluna göre nötropeni görülme oranı daha fazla bulunmuştur ($p=0.01$). Ancak tedavi kesilme durumu açısından bu üç kol ele alındığında FOLFİRİNOX ve gemsitabin kombinasyonları kollarının her ikisinde de 1'er hastada tedavi kesildiği saptanmıştır (FOLFİRİNOX kolunda %7,6 iken gemsitabin kombinasyonları kolunda %6,6 oranında). Buna karşın XELOX kolunda ise 11 hastada (%34,3) tedavi tamamen kesilmiş olup bu durumun oksaliplatin ilişkili nörotoksisite nedeniyle olabileceği sonucuna varılmıştır. FOLFİRİNOX ve gemsitabin kombinasyonları kollarında XELOX koluna göre daha sık sitopeni görülmesine rağmen, bu kollarda hastalara profilaktik uygulanan G-CSF desteği nedeni ile bu tedavilerin daha az oranda kesilmek durumunda kalındığı kanaatine varılmıştır.

6-SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya dahil edilen 74 olgunun GS süresi 17 ay olarak tespit edilmiştir.
2. Tanıda operabl olan hastaların GS'ı 23 ay iken metastatik/ inoperabl olarak değerlendirilen hastaların GS'ı 14 ay bulunmuştur.
3. Tedavi öncesi ECOG PD değerlendirmesinde performans durumu kötüleştikçe hastaların GS süreleri daha kısa bulunmuştur.
4. Pankreas kanseri hastalarında tümör lokalizasyonu ile GS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
5. İkinci basamak tedavi öncesi bakılan serum CA 19.9 seviyesi ile GS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
6. Birinci basamakta 5-FU bazlı tedavi alan hastaların GS'ı 27 ay iken, gemsitabin alan hastaların GS'ı 15 ay saptanmıştır. PS analizinde ise 5-FU bazlı tedavi alan hastalar ile gemsitabin bazlı tedavi alan hastalar arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.
7. İkinci basamak tedavide FOLFİRİNOX kolunda GS 22 ay, gemsitabin kombinasyonları kolunda GS 33 ay saptanırken XELOX kolunda GS 13 ay saptanmıştır ve XELOX uygulanan koldaki hastaların GS süreleri diğer iki kola göre istatistiksel olarak daha kısa tespit edilmiştir. Üç kol arasında PS süreleri ve tedavi yanıtları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.
8. İkinci basamak tedavi sonrası görülen yan etkilerde hepatotoksisite, nefrotoksisite ve trombositopeni gelişme durumu açısından her üç kol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemezken; FOLFİRİNOX ve gemsitabin kombinasyonları kollarında, grade 2 lökopeni ve grade 3 nötropeni görülme oranları XELOX koluna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır.

9. Tek merkezli çalışmamızda hastalığın doğası gereği kötü seyirli olması ve genel sağkalımların diğer malignitelere göre kısa olması nedeniyle hasta sayısı sınırlı kalmıştır. Aynı zamanda hastaların ileri yaş, komorbid hastalıklar ve ECOG PD düzeyleri nedeniyle 2. basamak tedavi aşamasında tedavi alamamaları veya kombinasyon rejimlerini tolere edememeleri nedeniyle çok farklı kemoterapi seçeneklerinin uygulanmamış olması çalışmamızın handikaplarından. İkinci basamak tedavilerin etkinlik ve yan etkilerinin daha net ortaya konabilmesi için daha fazla hastanın dahil edilebildiği çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Segal, R., K. Miller, and A.J.C.C.J.C. Jemal, Cancer statistics, 2018. 2018. 68: p. 7-30.
2. Society, A.C. Key Statistics for Pancreatic Cancer. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer/about/key-statistics.html>.
3. Türkiye Kanser istatistikleri 2015. 2018; Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf.
4. Bakanlığı, T.S.J.U.h.w.s.g.t., Kanser istatistikleri. 2013.
5. Donohue, J.H., A.K. Stewart, and H.R.J.C.I.I.J.o.t.A.C.S. Menck, The National Cancer Data Base report on carcinoma of the gallbladder, 1989-1995. 1998. 83(12): p. 2618-2628.
6. Todaka, A., et al., S-1 monotherapy as second-line treatment for advanced pancreatic cancer after gemcitabine failure. 2010. 40(6): p. 567-572.
7. Oettle, H., et al., Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. 2014. 32(23): p. 2423-2429.
8. Louvet, C., et al., Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. 2005. 23(15): p. 3509-3516.
9. Hellman, S., S.A. Rosenberg, and V.T. DeVita, Cancer: principles & practice of oncology. Vol. 2. 1997: Lippincott-Raven.
10. Ballehaninna, U.K. and R.S.J.J.o.g.o. Chamberlain, The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. 2012. 3(2): p. 105.
11. Hartwig, W., et al., CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy. 2013. 20(7): p. 2188-2196.

12. Pelzer, U., et al., Value of carbohydrate antigen 19-9 in predicting response and therapy control in patients with metastatic pancreatic cancer undergoing first-line therapy. 2013. 3: p. 155.
13. Hess, V., et al., CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial. 2008. 9(2): p. 132-138.
14. Sohal, D.P., et al., Metastatic pancreatic cancer: ASCO clinical practice guideline update. 2018. 36(24): p. 2545-2556.
15. Bakanlığı, S., AKUT PANKREATİT TANISINDA ÜRİNER TRİPSİNOJEN-2 KALİTATİF ÖLÇÜMÜNÜN DEĞERİ.
16. Keplinger, K.M. and M.J.S.C. Bloomston, Anatomy and embryology of the biliary tract. 2014. 94(2): p. 203-217.
17. Longnecker, D.S.J.P.T.E.P.K.B., Anatomy and Histology of the Pancreas. 2014.
18. http://medcell.med.yale.edu/histology/digestive_organs_lab/pancreas.php.
19. Mescher, A.L., Junqueira's Basic Histology Text&Atlas. 14 th ed. 2016, New York: McGraw-Hill Medical.
20. Roskams, T.A., et al., Nomenclature of the finer branches of the biliary tree: canals, ductules, and ductular reactions in human livers. 2004. 39(6): p. 1739-1745.
21. Pansky, B.J.I.J.o.P., Anatomy of the pancreas. 1990. 7(1-3): p. 101-108.
22. <https://www.earthslab.com/anatomy/pancreas/> Available from: <https://www.earthslab.com/anatomy/pancreas/>.
23. Ellis, H.J.S., Anatomy of the pancreas and the spleen. 2013. 31(6): p. 263-266.
24. Keith L. Moore, A.F.D., Anne M. R. Agur, MOORE Clinically Oriented ANATOMY. Seventh Edition ed.: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.
25. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A.J.C.a.c.j.f.c. Jemal, Cancer statistics, 2019. 2019. 69(1): p. 7-34.

26. Bray, F., et al., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. 2018. 68(6): p. 394-424.
27. Li, D., et al., Pancreatic cancer. 2004. 363(9414): p. 1049-1057.
28. Armstrong, B.K.J.I.J.o.E., Cancer epidemiology and prevention. 1996.
29. Hruban, R.H., et al., Genetics of pancreatic cancer: from genes to families. 1998. 7(1): p. 1-23.
30. Boeck, S., et al., Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19-9 as tumor marker in patients with pancreatic cancer. 2006. 70(4): p. 255-264.
31. Yeo, C.J., et al., Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. 1997. 226(3): p. 248.
32. Yeo, C.J., et al., Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. 1995. 221(6): p. 721.
33. van Erning, F.N., et al., Association of the location of pancreatic ductal adenocarcinoma (head, body, tail) with tumor stage, treatment, and survival: a population-based analysis. 2018. 57(12): p. 1655-1662.
34. Frelove, R. and A.J.A.f.p. Walling, Pancreatic cancer: diagnosis and management. 2006. 73(3): p. 485-492.
35. Modolell, I., L. Guarner, and J.J.A.o.o. Malagelada, Vagaries of clinical presentation of pancreatic and biliary tract cancer. 1999. 10(suppl_4): p. S82-S84.
36. Tsuchiya, R., et al., Collective review of small carcinomas of the pancreas. 1986. 203(1): p. 77.
37. Kalser, M.H., J. Barkin, and J.M.J.C. Macintyre, Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical presentation. 1985. 56(2): p. 397-402.
38. Haeberle, L., I.J.T.g. Esposito, and hepatology, Pathology of pancreatic cancer. 2019. 4.
39. Cascinu, S., et al., Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2010. 21(suppl_5): p. v55-v58.
40. Saiki, Y. and A.J.P.i. Horii, Molecular pathology of pancreatic cancer. 2014. 64(1): p. 10-19.

41. network, n.c.c. NCCN Guidelines version 1.2020 pancreatic adenocarcinoma. 2020; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf.
42. Bardeesy, N., et al., Both p16Ink4a and the p19Arf-p53 pathway constrain progression of pancreatic adenocarcinoma in the mouse. 2006. 103(15): p. 5947-5952.
43. Muniz, V.P., et al., The ARF tumor suppressor inhibits tumor cell colonization independent of p53 in a novel mouse model of pancreatic ductal adenocarcinoma metastasis. 2011. 9(7): p. 867-877.
44. Jones, S., et al., Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. 2008. 321(5897): p. 1801-1806.
45. Redston, M.S., et al., p53 mutations in pancreatic carcinoma and evidence of common involvement of homocopolymer tracts in DNA microdeletions. 1994. 54(11): p. 3025-3033.
46. Iacobuzio-Donahue, C.A., et al., Missense mutations of MADH4: characterization of the mutational hot spot and functional consequences in human tumors. 2004. 10(5): p. 1597-1604.
47. Siegel, P.M. and J.J.N.R.C. Massagué, Cytostatic and apoptotic actions of TGF- β in homeostasis and cancer. 2003. 3(11): p. 807.
48. Basturk, O., et al., A revised classification system and recommendations from the Baltimore consensus meeting for neoplastic precursor lesions in the pancreas. 2015. 39(12): p. 1730.
49. Ren, B., X. Liu, and A.A.J.T.A.j.o.p. Suriawinata, Pancreatic ductal adenocarcinoma and its precursor lesions: histopathology, cytopathology, and molecular pathology. 2019. 189(1): p. 9-21.
50. Van Roessel, S., et al., International validation of the eighth edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM staging system in patients with resected pancreatic cancer. 2018. 153(12): p. e183617-e183617.
51. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2019, NCCN.
52. Burris, H. and A.M.J.E.j.o.c. Storniolo, Assessing clinical benefit in the treatment of pancreas cancer: gemcitabine compared to 5-fluorouracil. 1997. 33: p. S18-S22.

53. Berlin, J.D., et al., Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. 2002. 20(15): p. 3270-3275.
54. Fine, R.L., et al., The gemcitabine, docetaxel, and capecitabine (GTX) regimen for metastatic pancreatic cancer: a retrospective analysis. 2008. 61(1): p. 167-175.
55. Sun, C., et al., Does gemcitabine-based combination therapy improve the prognosis of unresectable pancreatic cancer? 2012. 18(35): p. 4944.
56. Ciliberto, D., et al., Role of gemcitabine-based combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomised trials. 2013. 49(3): p. 593-603.
57. Von Hoff, D.D., et al., Randomized phase III study of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas (MPACT). 2013, American Society of Clinical Oncology.
58. Moore, M.J., et al., Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. 2007. 25(15): p. 1960-1966.
59. Kindler, H.L., et al., Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. 2005. 23(31): p. 8033-8040.
60. Xiong, H.Q., et al., Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II Trial. 2004. 22(13): p. 2610-2616.
61. Heinemann, V., et al., Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. 2006. 24(24): p. 3946-3952.
62. Colucci, G., et al., Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients

- with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study. 2010. 28(10): p. 1645-1651.
63. Colucci, G., et al., Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: A prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale. 2002. 94(4): p. 902-910.
 64. Fogelman, D., et al., Family history as a marker of platinum sensitivity in pancreatic adenocarcinoma. 2015. 76(3): p. 489-498.
 65. Cunningham, D., et al., Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. 2009. 27(33): p. 5513-5518.
 66. Lee, H.S., et al., A randomized, multicenter, phase III study of gemcitabine combined with capecitabine versus gemcitabine alone as first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer in South Korea. 2017. 96(1).
 67. Li, Q., et al., Efficacy and safety of gemcitabine-fluorouracil combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. 2014. 9(8).
 68. Ychou, M., et al., An open phase I study assessing the feasibility of the triple combination: oxaliplatin plus irinotecan plus leucovorin/5-fluorouracil every 2 weeks in patients with advanced solid tumors. 2003. 14(3): p. 481-489.
 69. Ychou, M., et al., Randomized phase II trial comparing folfirinox (5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I] and oxaliplatin [O]) vs gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA). First results of the ACCORD 11 trial. 2007. 25(18_suppl): p. 4516-4516.
 70. Conroy, T., et al., FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. 2011. 364(19): p. 1817-1825.
 71. Rahma, O., et al., Second-line treatment in advanced pancreatic cancer: a comprehensive analysis of published clinical trials. 2013. 24(8): p. 1972-1979.
 72. Chiorean, E.G., et al., Second-line therapy after nab-paclitaxel plus gemcitabine or after gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer. 2016. 115(2): p. 188-194.

73. Maisey, N., et al., Multicenter randomized phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin in inoperable pancreatic cancer. 2002. 20(14): p. 3130-3136.
74. Xiong, H.Q., et al., Phase 2 trial of oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. 2008. 113(8): p. 2046-2052.
75. Pelzer, U., et al., Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. 2011. 47(11): p. 1676-1681.
76. Pelzer, U., et al., A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study. 2008. 26(15_suppl): p. 4508-4508.
77. Gill, S., et al., PANCREOX: A randomized phase III study of fluorouracil/leucovorin with or without oxaliplatin for second-line advanced pancreatic cancer in patients who have received gemcitabine-based chemotherapy. 2016. 34(32): p. 3914-3920.
78. Wang-Gillam, A., et al., NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. 2019. 108: p. 78-87.
79. Le, D.T., et al., Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. 2017. 357(6349): p. 409-413.
80. Seiwert, T.Y., J.K. Salama, and E.E.J.N.c.p.O. Vokes, The concurrent chemoradiation paradigm—general principles. 2007. 4(2): p. 86-100.
81. Nakeeb, A., et al., Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. 1996. 224(4): p. 463.
82. Saha, S.K., et al., Forty-year trends in cholangiocarcinoma incidence in the US: intrahepatic disease on the rise. 2016. 21(5): p. 594-599.
83. Klöppel, G., et al., Precancerous lesions of the biliary tree. 2013. 27(2): p. 285-297.

84. Nakanishi, Y., et al., Expression of cell cycle-related molecules in biliary premalignant lesions: biliary intraepithelial neoplasia and biliary intraductal papillary neoplasm. 2008. 39(8): p. 1153-1161.
85. Jarnagin, W.R., et al., Papillary phenotype confers improved survival after resection of hilar cholangiocarcinoma. 2005. 241(5): p. 703.
86. Amin, M.B. and S.B. Edge, AJCC cancer staging manual. 2017: Springer.
87. uptodate. 2019; Available from:
https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-classification-of-cholangiocarcinoma?search=biliary%20cancer&source=search_result&selectedTitle=3~128&usage_type=default&display_rank=3.
88. DeOliveira, M.L., et al., Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. 2007. 245(5): p. 755.
89. Network, N.-N.C.C. Hepatobiliary Cancers. 2020; Available from:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf.
90. Lee, H., et al., Surgical strategy for T2 gallbladder cancer according to tumor location. 2015. 22(8): p. 2779-2786.
91. Shindoh, J., et al., Tumor location is a strong predictor of tumor progression and survival in T2 gallbladder cancer: an international multicenter study. 2015. 261(4): p. 733.
92. Schauer, R.J., et al., Prognostic factors and long-term results after surgery for gallbladder carcinoma: a retrospective study of 127 patients. 2001. 386(2): p. 110-117.
93. Tsukada, K., et al., Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the TNM stage. 1996. 120(5): p. 816-821.
94. Miyazaki, M., et al., Radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. 1996. 83(4): p. 478-481.
95. Harder, J., et al., Outpatient chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with biliary tract cancer. 2006. 95(7): p. 848-852.
96. Valle, J., et al., Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. 2010. 362(14): p. 1273-1281.

97. Péus, D., et al., Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. 2013. 13(1): p. 72.
98. Eisenhauer, E.A., et al., New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). 2009. 45(2): p. 228-247.
99. Society, A.C., Cancer facts & figures 2015. 2015: American Cancer Society.
100. Peixoto, R.D.A., et al., Prognostic factors and sites of metastasis in unresectable locally advanced pancreatic cancer. 2015. 4(8): p. 1171-1177.
101. Rochefort, P., et al., Long-Term Survivors in Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Retrospective and Matched Pair Analysis. 2019. 24(12): p. 1543-1548.
102. Lowery, M.A., et al., Second-line chemotherapy in advanced biliary cancers: A retrospective, multicenter analysis of outcomes. 2019. 125(24): p. 4426-4434.
103. Tas, F., et al., Performance status of patients is the major prognostic factor at all stages of pancreatic cancer. 2013. 18(5): p. 839-846.
104. Katz, M.H., et al., Serum CA 19-9 as a marker of resectability and survival in patients with potentially resectable pancreatic cancer treated with neoadjuvant chemoradiation. 2010. 17(7): p. 1794-1801.
105. Cannistrà, M., et al., Metastases of pancreatic adenocarcinoma: A systematic review of literature and a new functional concept. 2015. 21: p. S15-S21.
106. Oweira, H., et al., Prognostic value of site-specific metastases in pancreatic adenocarcinoma: A Surveillance Epidemiology and End Results database analysis. 2017. 23(10): p. 1872.
107. Sohal, D.P., et al., Metastatic pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. 2016. 34(23): p. 2784.
108. Von Hoff, D.D., et al., Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. 2013. 369(18): p. 1691-1703.
109. Ohkawa, S., et al., Randomised phase II trial of S-1 plus oxaliplatin vs S-1 in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer. 2015. 112(9): p. 1428-1434.

110. Portal, A., et al., Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic adenocarcinoma after Folfirinox failure: an AGEO prospective multicentre cohort. 2015. 113(7): p. 989-995.



