



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ REZEKE EDİLEMİYEN PANKREAS KANSERİNDE
KEMOTERAPİ VE KEMORADYOTERAPİ TEDAVİLERİNİN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr.Gülen TANDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2012



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ REZEKE EDİLEMİYEN PANKREAS KANSERİNDE
KEMOTERAPİ VE KEMORADYOTERAPİ TEDAVİLERİNİN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr.Gülen TANDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. Ender KURT

BURSA-2012

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iii
Giriş ve Amaç	1
Gereç ve Yöntem	39
Bulgular	43
Tartışma ve Sonuç	51
Kaynaklar	58
Özgeçmiş	69
Teşekkür	70

ÖZET

Pankreas kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde dördüncü sırada kanserden ölüm nedenidir. Pankreas tümörlerin büyük çoğunluğu (%85), duktal epitelden kaynaklanan adenokarsinomlardır. Medyan sağkalım lokal ileri hastalığı olanlar için 8 -12 ay iken, metastatik hastalığı olanlar için daha azdır. Lokal ileri rezeke edilemeyen pankreas kanserinde radyoterapi ve kemoterapi uygulanması ile sağkalım artar. Lokal ileri rezeke edilemeyen pankreas kanseri için optimal tedavi tartışmalıdır.

Bu çalışmada lokal ileri rezeke edilemeyen pankreas kanseri olan 59 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların genel (OS) ve progresyonsuz sağkalımları (PFS) ve toksisiteleri değerlendirilmiştir. Hastaların 25'i kemoterapi (19'u 5FU ile gemsitabin, 6'sı tekli gemsitabin) alıp, daha sonra eş zamanlı gemsitabin ile beraber radyoterapi almış olup, 34'ü ise sadece kemoterapi almıştır (15'i tekli gemsitabin, 19'u ise 5FU ile gemsitabin). Kemoradyoterapi ve kemoterapi grubu OS ve PFS açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında genel sağkalım süreleri açısından anlamlı fark saptanmıştır. Kemoradyoterapi grubunda OS 19.27±4.14 ay bulunurken, PFS 17.094±4.065 ay bulunmuştur. Kemoterapi grubunda ise OS 12.394±2.43 ay, PFS 7.602±0.93 ay bulunmuştur (sırasıyla p=0.040 ve p=0,006). Toksikite açısından bakıldığında kemoradyoterapi kolunda grade 3-4 gastrointestinal mukozit %20,8 görülmüş olup grade 3-4 hematolojik toksisite %4-12.5 bulunmuştur. Kemoterapi kolunda ise grade 3-4 hematolojik toksisite %11-14, gastrointestinal toksisite ise %17,6 bulunmuştur. Her iki grup arasında toksisite açısından anlamlı fark görülmemiştir.

Sonuç olarak; bizim çalışmamızda kemoradyoterapi alan ve kemoterapi alan hastalar karşılaştırıldığında, OS ve PFS kemoradyoterapi alan grupta anlamlı olarak daha uzun bulunmuş, her iki grup arasında toksisite açısından anlamlı fark görülmemiştir.

Anahtar kelimeler: lokal ileri pankreas kanseri, kemoterapi, kemoradyoterapi

SUMMARY

Comprasion of Chemoradiotherapy and Chemotherapy Treatments at Unresetable Locally Advanced Pancreatic Cancer

Pancreatic cancer is the fourth cause of deaths cancer-related in the United States. The majority of these tumors (85%), are adenocarcinomas arising from the ductal epithelium. Approximately 40 percent of the patients have metastatic disease and 30 to 40 percent have locally advanced unresectable tumors. Median survival is 8 to 12 months for patients with locally advanced disease, and quite short those with metastatic disease. Radiotherapy and chemotherapy increases survival of unresectable locally advanced pancreatic cancer. However, the optimal treatment for locally advanced unresectable pancreatic cancer is controversial.

In this study, 59 patients with locally advanced unresectable pancreatic cancer were analyzed retrospectively and chemoradiotherapy and chemotherapy arms evaluated for overall and progression-free survival and toxicity. Twenty-five of the patients received chemotherapy (19 patients received gemcitabine and 5FU and 6 patients gemcitabine alone) then received radiotherapy with concurrent gemcitabine and 34 of the patients received only chemotherapy. Overall survival and progression-free survival were significantly longer in the chemoradiotherapy group compared to the chemotherapy only group. In Chemoradiotherapy arm, overall survival (OS), was 19.7 ± 4.4 months, and progression-free survival (PFS) was 17.094 ± 4.065 months, in chemotherapy group OS was 12.394 ± 2.43 months, and PFS was 7.602 ± 0.93 months ($p=0.040$ and $p=0.006$, respectively). In chemoradiothreapy arm grade 3-4 gastrointestinal toxicity rate %20.8, and grade 3-4 hematologic toxicity was %4-12.5, in chemothreapy arm grade 3-4 hematologic toxicity %11-14 while gastrointestinal toxicity was %17.6. No significant difference was found interm of toxicity between the groups. As a result, our findings suggest that chemoradiotherapy confers significant survival benefit with comperabl toxicity profile compared to the chemotherapy only.

Key words: Locally Advanced Pancreatic Cancer, chemoradiotherapy, chemotherapy

GİRİŞ

Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 44.030 kişi ekzokrin pankreas kanserine yakalanmakta ve bu hastaların neredeyse tamamı kaybedilmektedir (1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde dördüncü sırada kanserden ölüm nedenidir ve görülme sıklığı giderek artmaktadır. Kırkbeş yaşından sonra görülme sıklığı artmaktadır. Pankreas tümörlerin büyük çoğunluğu (%85), duktal epitelden kaynaklanan adenokarsinomlardır.

Pankreas kanserinde sağkalım tümörün evresine, gradine, opere edilebilmesi ve rezeksiyon sınırlarının durumuna bağlıdır (1). Kür şansı sunan tek tedavi cerrahidir. Ancak, hastaların sadece % 15 -20'si tanı anında rezektabldır. Yaklaşık % 40 hastada tanıda metastatik hastalık varken, %30-40 hastada ise lokal ileri rezeke edilemeyen tümörler bulunmaktadır (komşu yapılara, çölyak ve superior mezenterik vene invazyon nedeniyle). Medyan sağkalım lokal ileri hastalığı olanlar için 8 -12 ay iken, metastatik hastalığı olanlar için çok daha azdır. Tek başına cerrahi ile de sağkalım iyi değildir. Beş yıllık sağkalım %5-20 arasında saptanmıştır. Cerrahi ile cerrahi sonrası adjuvan radyoterapi ve eş zamanlı kemoterapinin karşılaştırıldığı çalışmalarda sağkalım avantajı saptanmıştır.

Pankreas kanserinde rezeke edilebilen olgularda postoperatif radyoterapi ve kemoterapi ile iki yıllık sağkalım %18-50, median sağkalım 10,9-22,7 ay olarak bildirilmiştir. Rezeke edilemeyen lezyonlarda radyoterapi ve kemoterapi uygulanması ile median sağkalım 3-6 aydan 9-13 aya, iki yıllık sağkalım ise, %0,5 ten %10-20 ye yükselir (2). Rezeke edilemeyen tümörlerde radyoterapi ve kemoterapinin birbirlerine üstünlüğü halen tartışmalıdır (3). Ancak tüm bu tedavi yaklaşımlarına rağmen beş yıllık yaşayan hasta sayısı azdır ve lokal kontrol oranı düşüktür. Unrezektabl hastalarda radyoterapi ve kemoterapi ile 1 yıllık sağkalım %22-46 median sağkalım 8,2-11,4 ay arasında saptanmıştır (2).

Lokal ileri rezeke edilemeyen pankreas kanseri için optimal tedavi tartışmalıdır. Tek başına radyoterapinin kullanımı, kemoterapinin tek kullanımı, ve kombine kemoradyoterapinin cerrahi veya cerrahi tedavi olmadan kullanımı hala tartışmalıdır (1).

I.Pankreas

IA. Pankreasın Embriyolojisi

Pankreas gelişimine duodenumun iç yüzünü döşeyen endodermden ayrılan iki tomurcuk halinde başlar. Dorsal ve ventral olmak üzere iki taslaktan gelişir. Dorsal ve ventral taslaklar, intrauterin hayatın 7. haftasında birleşirler (4,5,6,7,8). Dorsal pankreas tomurcuğu dorsal mezenter içinde, ventral pankreas tomurcuğu ise koledok yakınındadır. Duodenum sağa doğru rotasyon yaparak C şeklini alırken, ventral pankreas tomurcuğu da koledoğun duodenuma açıldığı noktaya birlikte arkaya doğru hareket eder. Bu hareketiyle ventral tomurcuk dorsal tomurcuğun hemen altına ve arkasına gelir. Bir süre sonra dorsal ve ventral pankreas tomurcuklarının parankim ve duktus sistemleri birleşir (5,6,9). Ventral tomurcuktan unsinat çıkıntı ve pankreas başının arka ve alt kısmı oluşur. Pankreas başının önü, kuyruğu ve gövde kısımları da dorsal tomurcuktan gelişir (5,6,7,9).

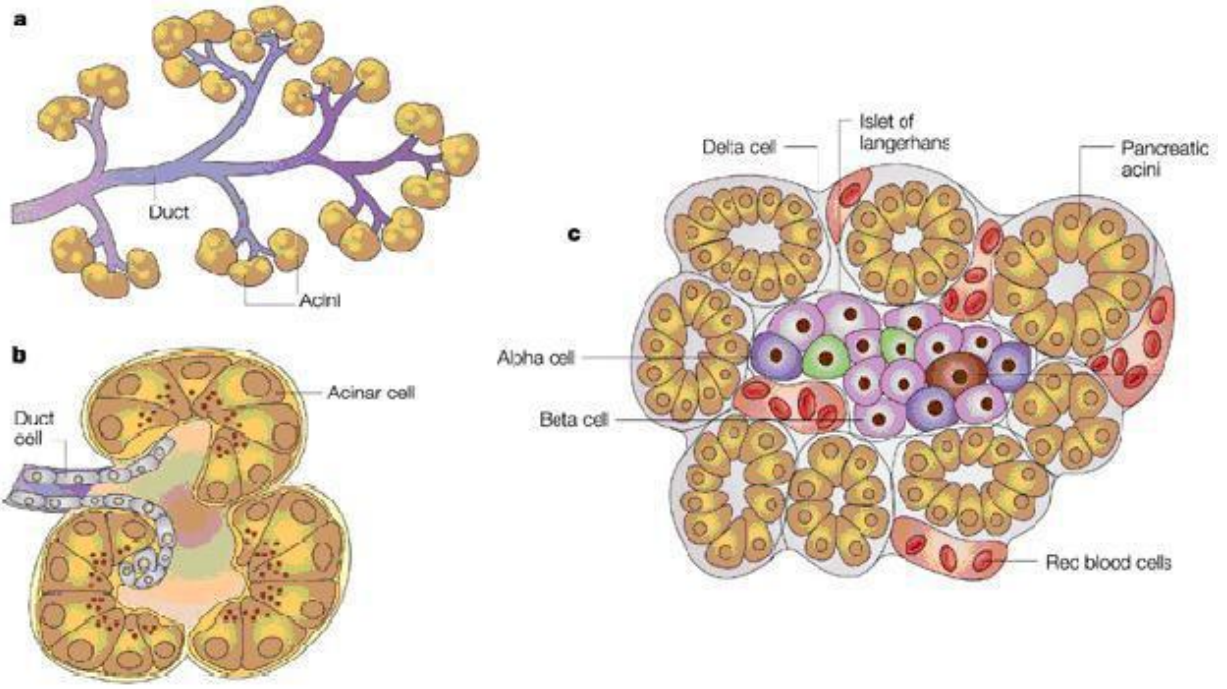
Pankreas endodermal kökenlidir (6,10). Sindirim enzimleri üreten pankreatik ekzokrin hücreler, sindirim enzimlerini taşıyan pankreatik duktal hücreler, insülin, glukagon ve somatostatin üreten Langerhans adacıklarındaki pankreatik endokrin hücreler, pankreatik tomurcuğun endoderminden diferansiye olur (11). Pankreasın büyümesinde ve diferansiyasyonunda mezoderm tabakası içerisindeki bağlantılar ve mezodermde eksprese edilen birkaç büyüme düzenleyici transkripsiyon faktörü önemli rol oynar (10,11).

Wirsung duktusu dorsal pankreas duktusunun distali ve ventral pankreas duktusunun tümünün birleşmesiyle meydana gelir (9,11). Dorsal pankreas duktusunun proksimal kısmı ya tümüyle oblitere olur veya aksesuar pankreas duktusu (Santorini) adı verilen küçük bir duktus halinde kalır. Ana

pankreas duktusu, koledokla birlikte duodenuma majör papilladan, eğer varsa aksesuar duktusta minör papilladan açılır (4,9,11). İnsanların %10'unda ise dorsal ve ventral duktuslar hiç birleşmez ve duodenuma ayrı ayrı açılırlar (5,9). Fetal yaşamın 3. ayında pankreas parankiminden gelişen Langerhans adacıkları organın tümüne dağılır. İnsülin salgısı 5. ay civarında başlar. Glukagon ve Somatostatin salgılayan hücreler de parankimal hücrelerden gelişir (9). Bağ dokusu ise pankreas tomurcuğunun çevresindeki visseral mezodermden köken alır (9,11).

I.B Pankreasın Histoloji ve Fizyolojisi

Endodermal kökenli bir organ olan pankreas, protein ve karbonhidrat sindiriminin ve glukoz dengesinin ana düzenleyicisidir. Ekzokrin pankreas (organ doku kitlesinin %80'i) sindirici zimojenleri (tripsinojen, kimotripsinojen, karboksipeptidaz, deoksiribonükleaz, ribonükleaz, triaçilgliserol lipaz, fosfolipaz A2, elaztaz ve amilaz) üretilip gastrointestinal sisteme gönderen duktal ve asiner hücrelerin dallanmış ağından meydana gelir. Duktal ağ boyunca fonksiyonel birimler şeklinde sıralanan asiner hücreler, mide ve duodenumdan gelen uyarılara cevap olarak zimojenleri sentezler ve bunları duktal lümene sekrete ederler. Asiner ünite sınırları içinde duktus yakınındaki hücreler sentroasiner hücrelerdir. Kan dolaşımına gönderilen hormonların sekresyon yoluyla metabolizma ve glukoz dengesini düzenleyen endokrin pankreas, özelleşmiş dört endokrin hücre tipinin bir araya gelerek meydana getirdiği Langerhans adacıklarından oluşur. Langerhans adacıklarında α hücreleri glukagon, β hücreleri insülin, D hücreleri somatostatin, PP hücreleri de pankreatik polipeptid salgılar (12) (şekil-1).



Şekil-1: Pankreasın Anatomisi: a) Pankreatik asinüslerin dağılımı, b) Asinüs yapısı, c) Pankreatik hücrelerin dağılımı

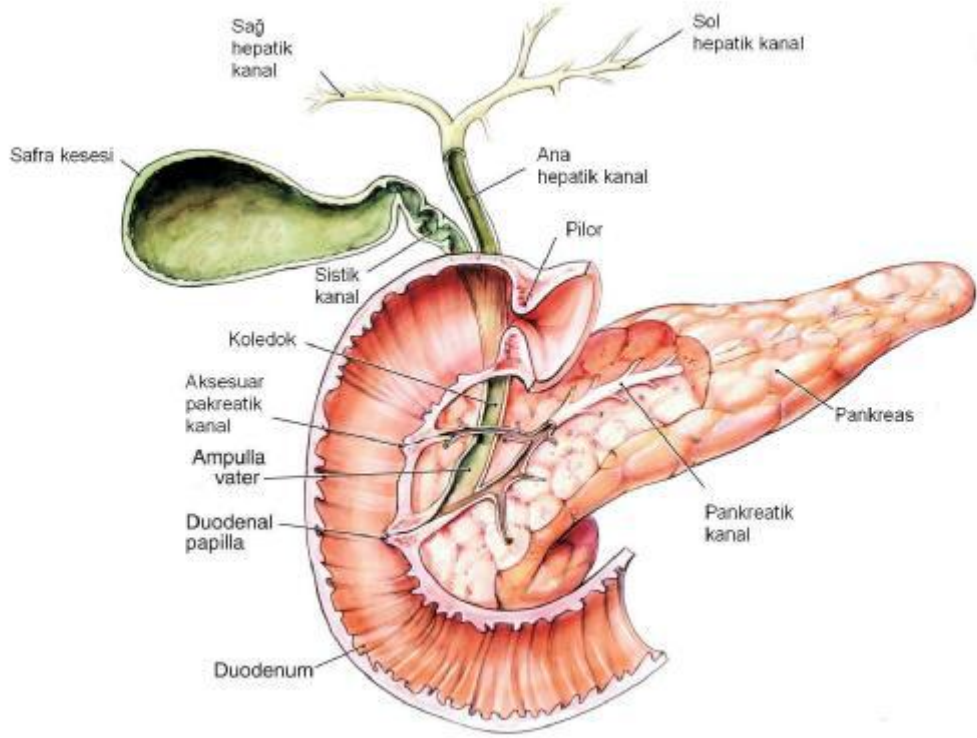
I.C Pankreasın Anatomisi

I.C.a Pankreasın Komşulukları

Pankreas midenin arkasında, sağında duodenum, solunda dalak olmak üzere retroperitonda transvers olarak uzanır. Pankreas, uncinat proses ile birlikte olan baş, boyun, gövde ve kuyruk kısımlarına bölünür. Baş, orta hatta ikinci lomber vertebra hizasında uzanır. Başın posterior yüzeyi sağ böbreğin medial kenarının yanında, sağ renal damarların ve inferior vena kavanın üzerinde bulunur. Unsinat proses, portal ven ve süperior mezenterik damarların arkasında posteriora ve bezin başının soluna uzanır. Bezin gövdesiyle başını birleştiren boyun süperior mezenterik damarlar ve portal venin önündedir. Süperior mezenterik ve portal venin ön yüzü ile pankreasın boyun kısmının posterioru arasında genellikle dallar yoktur. Böylece pankreas başının rezeksiyonu sırasında ikisi künt diseksiyon ile emniyetle ayrılabilir. Pankreasın gövdesi birinci lomber vertebra hizasında uzanır ve süperior mezenterik venin sol sınırından başlar. Posterior yüzü aorta, sol adrenal bez ve böbrek, sol renal damarlar ve üst sınırında uzanan splenik arter ve venle temas halindedir. Pankreasın kuyruğu onikinci torasik vertebra arasında uzanır ve ucu dalak hilusuna ulaşır.

I.C.b Safra ve Pankreatik Kanallar

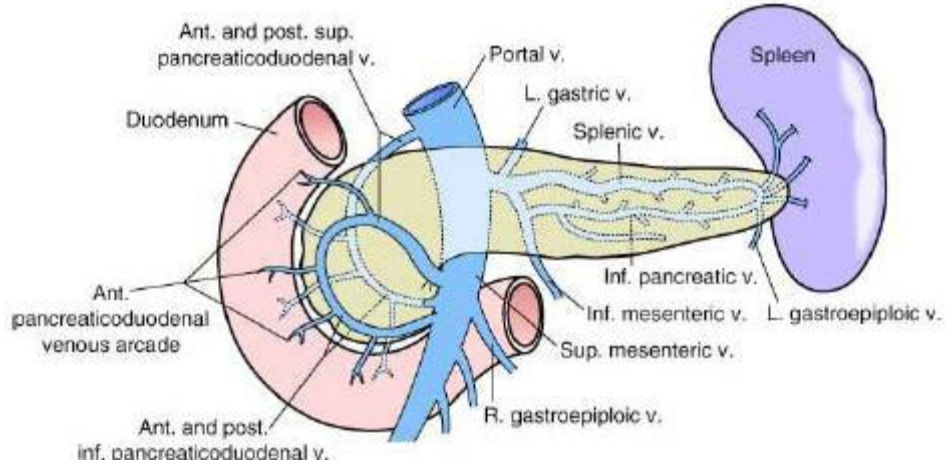
Ana safra kanalı duodenuma giderken pankreas başının posteriorundan geçer ve vakaların %70'den fazlasında kısmen veya tam olarak pankreas ile sarılır. Kanal duodenal duvara girer ve burada 1,5 cm kadar ilerler. Ana pankreatik kanal (Wirsung) pankreasın kuyruğundan başlar ve safra kanalının altından duodenuma girer. İki kanal ortak kanal şeklinde birleşmeden önce birkaç milimetre boyunca yan yana uzanır. Tek pankreatobilier kanal, duodenumun ikinci kısmının posteromedial duvarındaki Vater papillasından duodenal lümeneye açılır. Vater ampullası papilla içindeki ortak pankreatiko bilier kanalın genişlemesidir ve iki kanalın birleşim yerinin distalindedir. Ampulla vakaların %90'ında bulunur ve genellikle oldukça kısadır (5 mm veya daha az). İnsanların %10'unda her bir kanal duodenuma ayrı ayrı boşalır ve ampulla bulunmaz. Aksesuar pankreas kanalı (Santorini) genellikle pankreas başının ön ve üst kısmını drene eder. Vakaların %60'ında duodenum Vater papillasının 2 cm kranial ve hafifçe anteriorundaki minör papilladan geçer. Aksesuar kanal Wirsung kanalıyla sıklıkla bağlantı gösterdiğinden drenaj minör veya majör papilladan olabilir. Duktal anatomide çok değişik varyasyonlar olabilir ancak normal insanların %10 kadarında görülen pankreas divisum nadiren hastalığa yol açar. Pankreas divisum embriyolojik dorsal ve ventral pankreatik kanallar birleşmediği ve ana pankreatik kanalın minör papilladan drene olduğu durumdur (Şekil 2).



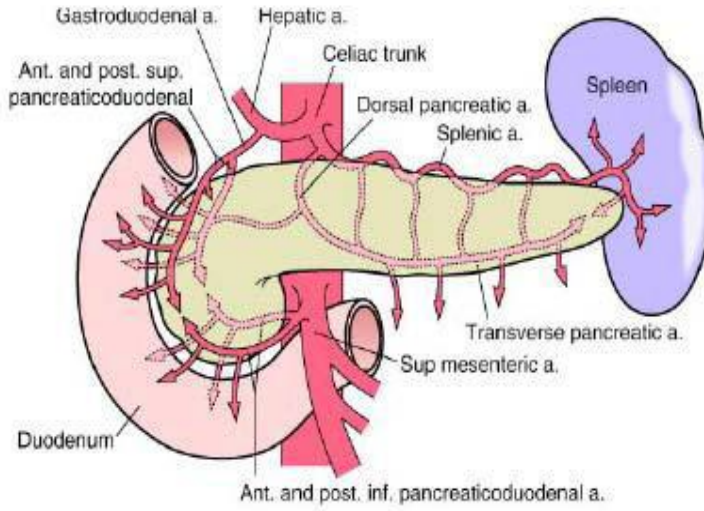
Şekil-2: Safra ve Pankreatik Kanallar.

I.C.d Pankreasın Kanlanması

Pankreasın arterleri gastroduodenal arter, superior mesenterik arter ve splenik arter dallarıdır. Baş kısmı yukarıda gastroduodenal arterden çıkan superior anteriorposterior pankreatikoduodenal arterler ve aşağıda superior mesenterik arterden çıkan inferior anterior-posterior pankreatikoduodenal arterler besler. Bezin gövde ve kuyruk kısımları splenik arterden çıkan küçük dallardan beslenir. Pankreasın venleri arterlerle yandaştırılır ve aynı isimleri alarak vena porta, splenik ven, süperior ve inferior mezenterik venlere dökülürler (şekil 3-4).



Şekil-3: Pankreasın Venleri



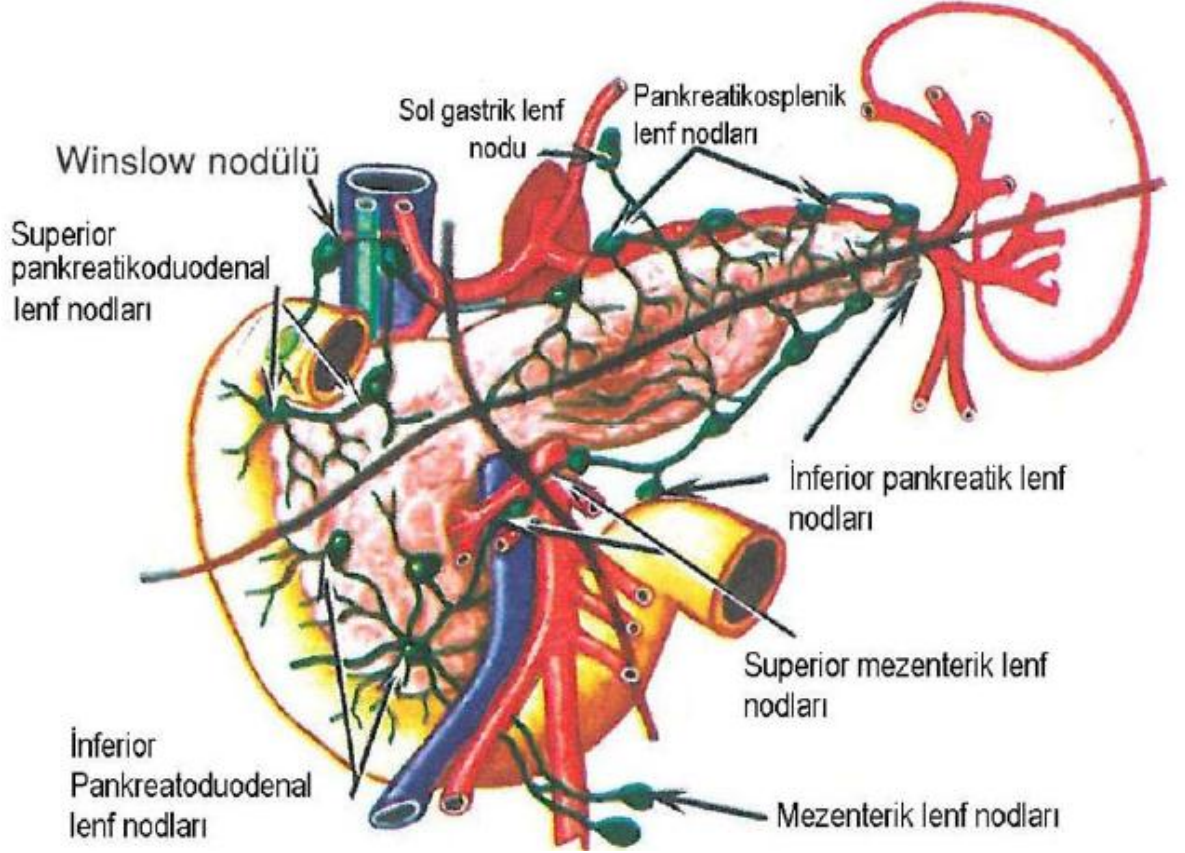
Şekil-4: Pankreasın Arterleri

I.C.e Pankreasın Lenfatik Drenajı

Pankreasın lenfatik drenajı zengindir ve venöz drenajı izleyerek her yöne doğrudur. Superior nodlar glandın üst sınırında olup anterior ve superior üst yarıyı drene ederler. İnferior nodlar, baş ve gövdenin inferior marjinde olup alt kenarın anterior ve posterior yarısını drene ederler. Anterior nodlar, pankreas başının anterior yüzeyini drene eder. Lokalizasyonları ise pilorun altında, önde pankreas ve duodenumun arasındaki yarıktaki ve transvers kolonun mezenter kökünde yer alırlar. Posterior nodlar, pankreas başının posterior yüzeyini drene ederler. Lokalizasyonlar ise posteriorde pankreas ve duodenumun arasındaki yarıktaki, koledok ve aort komşulunda, çölyak arter ve

süperior mezenterik arterin çıkış yeri boyunca yerleşmişlerdir. Splenik nodlar kuyruk kısmını drene ederler (şekil-5).

Lenfatik drenaj pankreas karsinomu yayılımı açısından önem taşır ve en sıklıkla baş kısmından yayılırlar. Çoğu pankreas karsinomlu hastada teşhis anında splenik node hariç nodal metastazlar vardır.



Şekil-5: Pankreasın Lenfatik Drenajı.

I.C.f Pankreasın Sinirleri

Pankreasa sempatik uyarı splanknik sinirlerden; parasempatik uyarı ise vagus yolu ile olur (posterior vagus gövdesinin çölyak dalı). Genelde sinirler kan damarlarını ve kanalları takip ederek acinilere dek ulaşırlar. Splanknik sinirler ayrıca beraberlerinde visseral afferent ağrı liflerini de taşırlar. Pankreatik ağrıda vagusun afferent liflerinin rolü bilinmemektedir. Pankreatit veya pankreas karsinomu ağrısı tedavisinde çöliak ganglion hasarlanması yapılabilmektedir ve başarısı da değişkendir (13).

II. Pankreas Adenokarsinomu

II.A Pankreas Adenokarsinomunun Epidemiyolojisi

Pankreasın en sık görülen (%85) malignitesi adenokarsinomdur.

Pankreas adenokarsinomu insidansı tüm kanserler arasında 11'inci, pankreas adenokarsinomuna bağlı ölümlerde tüm kansere bağlı ölümler 5'inci sırada yer almaktadır (14,15,16). Pankreas kanseri insidansı son 40 yılda 2-3 kat; son 70 yılda Amerika, Japonya ve Avrupa'da hastalıktan ölüm oranı 3 kat artmıştır (17,18). Amerikada yıllık 44.000 'den fazla olgu tanı almakta, bunların çoğu hastalığa bağlı hayatını kaybetmektedir (1). Avrupa ülkelerinde pankreas adenokanserinin insidansı 20.000 olarak bildirilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde de pankreas kanserinden ölüm; kanserden ölüm sıralamasında erkeklerde; akciğer, prostat ve kolorektal kanserlerden sonra dördüncü ve kadınlarda akciğer, meme, kolorektal ve over kanserinden sonra beşinci sırada yer almaktadır. Türkiye'de GİS kanserlerinin %10'unu oluşturmakta ve GİS kanserlerinde mide ve kolon kanserinden sonra 3. sırada yer almaktadır (17).

II.B Pankreas Adenokarsinomunun Etyolojisi

II.B.a Cinsiyet

Pankreas adenokanserinin görülme sıklığı cinsiyete göre değişkenlik göstermektedir. ABD de erkeklerde kadınlara göre pankreas kanseri görülme oranı %40, Japonya'da %70'den fazladır. Ölüm oranı erkeklerde (12.5/100000), kadınlarda (9/100000)'dir (14).

II.B.b Yaş

Pankreas kanseri çoğunlukla yaşlı bireylerin hastalığıdır (19). Ömür boyu, pankreas kanseri geliştirme riski yaklaşık 1/150 ve ortalama tanı yaşı 60'dır (20,21). Tümör 45 yaşın altında nadiren görülür ve yaşla birlikte insidansı artar (22,23,24). Amerika Birleşik Devletleri'nde pankreas kanseri olan hastaların yalnız %13'ü 60 yaş altındadır (25). Pankreas kanseri teşhisi konulduğunda ise hastaların %50'si 75 yaşın üzerindedir (24,25). Aile hikayesi veya genetik predispozisyon varlığında pankreas kanseri erken yaşta da görülebilir (22,24).

II.B.c Irk

Farklı ırklarda pankreas kanseri moleküler seviyede farklılıklar göstermektedir. Afrika-Amerikalılarda, Yeni Zellanda Maorileri ve Polinezyalılarda daha sıktır. Amerikada veri tabanlı bir çalışmada, yaş-düzeltilmiş insidans oranları, erkeklerde yaklaşık %30 daha yüksek ve beyaz insanlar ve diğer ırklara oranla, zencilerde %50 daha yüksek saptanmıştır (26). Amerika Birleşik Devletleri'nde K-ras gen mutasyonu siyah ırk mensuplarında beyazlara göre daha fazladır (27). Pankreas kanseri olan Çinlilerde Kras ve p-53 gen mutasyonları Batılı ve Japon hastalara göre daha fazladır (28). Asya ırkından olanların beyaz ve siyalara göre daha az agresif pankreas kanserine sahip oldukları belirtilmiştir (29). Tedavi sonrası yaşam beklentisi de ırklara göre farklılık göstermektedir. Asyalı hastaların yaşam beklentileri Asya ırkından olmayanlara göre daha iyidir. Bunun nedeni erken tanı konması, ya da yapılan ameliyatların genişliği ve tipi de olabilir.

II.B.d Edinilmiş Risk Faktöleri

Pankreas kanseri gelişiminde sigara önemli bir risk faktörüdür. Sigara içenlerde pankreas kanseri görülme oranı içmeyenlere göre iki kat daha fazladır (30-33). Kahve tüketimi ile pankreas kanseri görülme sıklığı arasında ilişki olduğunu gösteren araştırmalar vardır (31). Pankreas kanseri ile çay tüketimi arasında ilişki bulunamamıştır (31,34). Pankreas kanseri gelişiminde rol alan diğer risk faktörleri yüksek oranda yağ ve kırmızı et içeren diyet, düşük serum folat düzeyi, obezite, uzun süre olan diyabet ve kronik pankreatittir (22,24,35-37). Alkol tüketimi ve kronik pankreatit ilişkisi kanıtlanmıştır. Ancak alkol tüketiminin pankreas kanseri insidansında artışa neden olduğu gösterilememiştir (30-33).

II.B.e Meslek ve Pankreas Kanseri

Klorlu hidrokarbonlar, formaldehid, pestisidler, organik kloridler gibi karsinogen maddeler kullanılan boya sanayi, ağır metal sanayi, tarım ve tekstil sanayisinde çalışanlarda pankreas kanseri riski artmaktadır (38,39). Uzun süre petrol ve ağaç hamuruna maruz kalma da pankreas kanseri riskini arttırmaktadır.

II.B.f Öncü Hastalıklar

Kronik pankreatitin tüm tiplerinde (alkolik, non alkolik, tropikal, herediter) az da olsa pankreas kanseri gelişme potansiyeli vardır. Alkolik ve non alkolik pankreatit zemininde pankreas kanseri gelişme riski diğer populasyona göre 10-20 kat fazladır. Herediter ve tropikal pankreatitin erken yaşta görülmesi nedeniyle bu oran daha da fazladır. Herediter pankreatitli hastalarda pankreas kanseri gelişmesi kumulatif riski diğer bilinen faktörlere göre daha fazla olup, yaklaşık %30-40 civarındadır (40,41). Tropikal pankreatit Afrika ve Hindistan'ın güneyinde 7q35 kromozomunda defekti olan bireylerde sebebi ve oluşum mekanizması tam aydınlatılmamış kronik pankreatit çeşidi olup, %80 penetrasyonlu otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır. Tropikal pankreatitte de pankreas kanseri gelişme riski oldukça yüksektir (32,41). Pankreas kanseri kistik fibrozis zemininde de gelişebilmektedir. Kesin kanıtlar olmasa da safra taşı hastalığı ve peptik ülser hastalığını pankreas kanserinin öncü hastalıkları olarak nitelendiren yayınlar vardır (42,43).

Diyabet hastalığı günümüz erişkin popülasyonunun %5'inde görülmektedir. Diyabetli hastalarda pankreas kanseri gelişmesi normal populasyona göre 2 kat fazladır (32,44-46). Yalnız, diyabet ve pankreas kanseri arasındaki ilişkinin patofizyolojik mekanizması aydınlatılmamıştır. Kadınlarda erken menarş, fazla gebelik kullanımı da suçlanmaktadır (17,18).

II.B.g Genetik Etkenler

Pankreas kanseri olan hastaların %5-10'unda genetik bozukluklar vardır (44). BRCA2 gen mutasyonunun pankreas kanseri ile sıkı ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Sporadik pankreas kanseri olan hastaların % 7-10'unda ve ailevi pankreas kanseri olan hastaların %15-20'sinde BRCA2 gen mutasyonu görülmektedir (47). Tablo-1'de pankreas kanseri ile ilişkili genetik hastalıklar ve genetik etkenlerin listesi yer almaktadır. Tablo-1'deki hastalıklardan Fankoni anemisi, kistik fibrozis ve ataksiya-teleanjiyektaziya otozomal resesif geçişli, diğerleri ise otozomal dominant geçişlidirler.

Tablo-1: Pankreas kanseri ile ilişkili genetik hastalıklar

Hastalık	Etkilenen kromozom	Sonuç
Ailevi pankreas kanseri(A.B.D ulusal ailevi pankreas tümörü kayıt merkezi)	Bilinmiyor	Birinci derece akrabalarda 5-10 kat risk artışı
Ailevi pankreas kanseri	4 q32-34	Pankreatit, pankreas kanseri ve diabet riskinde artış.
Von hippel Lindau sendromu	3p 25	Pankreas nöroendokrin hastalıkları
Hereditör non-polipozis coli sendromu (HNNPC)	2,3	Pankreas kanseri bazı hastalarda gelişebilir.
Hereditör pankreatit	7 q35	Kümülatif pankreas kanserinde %30 artış
Ailevi adenomatöz polipozis	5q12-21	Pankreas ve ampulla kanserinde artış
Ailevi atipik malign melanom sendromu	9 p 21	P16 leiden mutasyonu olan hastalar,%17 kümülatif pankreas riski taşırlar.
BRCA 2	13	Pankreas kanserine yol açan en sık geçişli mutasyon
Peutz-jeghers sendromu	19 p	Mutasyon sporadik ve genetik geçişli olgularda görülür.
Kistik fibrozis	7 q 31	Pankreas dahil tüm sindirim sistemi kanseri riskinde artış
Ataksik telenjektazi	11q	Meme kanseri sık görülür, bazı hastalarda pankreas kanseri görülmüştür.
Li-fraumeni sendromu	17 p13.1	p 53 defekti, pankreas kanserinde orta risk artışı
Fanconi anemisi	Multipl kromozom 3p 22-26 9 p 13, 9q22.3, 16p 24.3	50 yaş altında bazı pankreas kanserli hastalar, aynı zamanda FANNC ve FANGG gen taşıyıcısıdır

Son iki onyılıda yapılan araştırmalar pankreas kanserinin esasında bozulmuş

irsiyet ve kanser bağımlı genlerdeki somatik mutasyonlara sonucu oluşan genetik hastalık olduğunu gstermektedir (24). Tmör supressor genlerde, onkogenler ve genom koruyucu genlerde olan değişiklikler pankreas kanseri progresyonunda esastır. Tmör supressor genler; inaktive olduklarında tmör büyümesini başlatan genlerdir. p16/CDKN2A pankreas kanserinde en sık inaktive olan tmör supressor gen olup, 9'cu kromosomun kısa kolunda (9p) yerleşmiştir. Tüm pankreas kanserlerinde p16 gen fonksiyon kaybı oluyor. p16 bozukluğu Rb-1'in uygunsuz fosforilasyonu ve bu sebepten de hücre siklüsünün G1/S geçişi ile hızlanmasına sebep olur. 17p kromosom yerleşimli p53 genin mutasyonu insan kanserindeki somatik bozukluklardan biridir. p53 geni hücrenin sitotoksik strese yanıtının hücre siklüsünün durdurulması ve programlı hücre ölümü şeklinde verilmesini belirler. Karsinogenezde p53 fonksiyon kaybı uygunsuz hücre büyümesine, hücre yaşam süresinin uzamasına ve genetik tutarsızlığa sebep olur. Pankreas kanserinde p53 tmör supressor geni %50-75 olguda inaktiftir. p53 geni ilave olarak, p21 genini transaktive ederek hücre büyümesini engellemektedir. p21 hücre bölünmesini yavaşlatarak, G1-S fazını duraksatır. Normal hücre siklüsünde bu olay zedelenmiş DNA'nın onarılması için zaman sağlamaktadır. p21 kaybına pankreas kanseri spesimenlerinin %30-60'da rastlanmaktadır. DPC4 (Smad4) geni 18q kromosom yerleşimli tmör supressor gendir. Pankreas duktal adenokanserlerin %55'inde inaktivedir. DPC4 (Smad4) gen inaktivasyonu pankreasın nonduktal kanserlerinde ve pankreasdışı kanserlerde nadirdir.

Onkogenler; aktifleştiklerinde onkogenezi başlatan genler olup, çeşitli mekanizmalarla; hem nokta mutasyonları, hem gen amplifikasyonu ile aktive olurlar. En sık nokta mutasyona uğrayan 12p kromozomunda yer alan KRAS2 onkogenidir. Pankreas duktal adenokarsinomlarının %90'da görölmektedir. K-ras gen ürünü büyüme faktörü reseptörlerinde sinyel oluşturarak hücre proliferasyonunu başlatır, apoptozisi baskılar ve hücre yaşam süresini uzatır. KRAS mutasyonları çoğu insan tmörlerinde bulunmaktadır ve en sık mutasyon bölgeleri 12,13 ve 61'ci kodonlardır.

Pankreas duktal kanserinde bir tek 12'ci kodonda mutasyon olduğundan ve olguların %90'da bulunduğundan, KRAS pankreas kanseri belirteci olarak detaylı araştırılmıştır.

Genom koruyucu genler, DNA hasarının tanınmasında ve tamirinde oynamaktadırlar. Genom koruyucu genlerde mutasyon olduğunda, DNA hasarı etkili bir şekilde onarılamamakta ve DNA mutasyonları birikmektedir. Bu mutasyonların kanser-bağımlı genlerde olması tümörözenezin başlanması ile sonuçlanır. Pankreas kanseri patogeneğinde rolü olduğu bilinen genom koruyucu genlere hMLH1 ve hMSH2 ve bu genlerle ilişkili sendromlara non polipoz kolorektal kanser sendromu (HNPCC), Fankoni anemi sendromu, FANCC ve FANCG genleri örnek gösterilebilir. Pankreas kanserlerinin %7-10'da intragenik mutasyonu olan BRCA2 geni de tümör supressor gen özelliğinden çok genom koruyucu özelliktedir.

Pankreas kanserinde aşırı eksprese olduğu bilinen genlerden bir kısmı büyüme faktörü ve büyüme faktörü reseptörleridir. Büyüme faktörleri hücre diferansasyonu ve proliferasyonunu kontrol eden proteinlerdir. Büyüme faktörleri ve reseptörleri pankreas kanserinde yüksek oranda eksprese edilmektedir. Büyüme inhibisyonundaki aksaklık ve büyüme faktörlerindeki fazlalıklar kanser hücrelerinin sınırsız büyümesine ve klinik olarak hızlı tümör progresyonuna sebep olur. Epidermal büyüme faktörü reseptörü pankreas kanserinde aşırı eksprese olur ve klinik öneme sahiptir. EGF reseptörleri EGFR1 (HER1 veya ErbB1), EGFR2 (HER2 veya ErbB2), EGFR3 (HER3 veya ErbB3), EGFR4 (HER4 veya ErbB4) olarak, 4 grupta toplanmıştır. HER-2/neu iyi diferansiye duktal adenokarsinomlarda, erken evre öncü lezyonlarda aşırı eksprese olmakta ve öncü lezyonlarda displazi derecesi ile korelyasyon göstermektedir. Pankreas kanserinde HER-2/neu amplifikasyonu %10-60 arası değişik oranlarda görülmektedir. Pankreas kanserinde fibroblast büyüme faktörü (FGF), FGF-reseptörü, insulin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) düzeylerinin de yükseldiği bildirilmektedir. Tümör büyümesi aynı zamanda damarlanmanın da artmasını gerektirir. VEGF iyi bilinen tümör anjiogenezi sağlayıcısıdır.

Telomerler lineer kromosomların sonunda yerleşen oluşumlar olup, kromosomun terminal kısmını aberran birleşmelerden korur. Pankreas

kanserinin erken gelişim evresinde telomerlerin anormal şekilde kısa olduğu belirlenmiştir. Defektif telomerler çoğu kanser türlerinde ve özellikle de pankreas kanserinde sık rastlanan kromozomal instabiliteye sebep olur (48). Çoğu zaman bu tür kromosom instabilitesi olan hücreler p53 gen aktivasyonu sonucu elimine edilirler. Ancak p53 gen mutasyonu olan hücrelerde kromozomal instabilite mevcudiyetini sürdürür ve diğer gen bozukluklarının oluşmasına sebep olur. Böylelikle, telomer disfonksiyonu ve p53 fonksiyon kaybı birlikteliği, dokularda karsinom gelişimine sebep olur (49).

II.C Pankreas Adenokarsinomunun Patofizyolojisi

Normal pankreas dokusu embriyolojik olarak üç fazda gelişir.

1. Birinci fazda, endodermal ön barsaktan (foregut) pankreasın dorsal ve ventral tomurcukları gelişir.

2. Devamında hücreler ekzokrin ve endokrin hücreler olarak ayrılır.

3. Son olarak, büyüme ve dallanma yolu ile morfogenez tamamlanır.

Bu olaylar sonucu ortak, öncül hücreden üç farklı hücre tipi ayrılır:

1) ekzokrin asiner hücreler, sindirim proenzimleri sentezler ve pankreatik kanallara sekrete eder;

2) duktal hücreler pankreatik kanalları örter ve alkali sıvı sekrete eder;

3) endokrin hücreler birincil olarak glukoz dengesine katılır ve Langerhans adacıkları olarak isimlendirilen oluşumlarda toplanırlar (34,50).

Pankreas kanserinde orijin hücre tipi tam olarak karakterize edilememiştir.

Pankreatik duktal adenokarsinomda asiner, duktal ve adacık hücrelerden her birinin belirteci eksprese edilebilir. Bunun dışında mide, duodenum ve kolon epiteli belirteçleri de bulunabilir. Transgenik sıçanlarda yapılan deneyler, araştırmacıları pankreas kanserinin, erken gelişim evresinde normal hücrelerin metaplastik değişimi ile embriyonik benzeri hücrelere dönüşmesi sonucu oluştuğu yönünde yorumlar yapmaya sevk etmiştir. Bu teori metaplastik sıçan pankreasının pankreas kanserine benzer histolojik ve genetik değişiklikler göstermesine dayanmaktadır (51).

Pankreas kanserinin, pankreatik intraepitelyal neoplaziler (PanIN'ler) olarak adlandırılan mikroskopik, invaziv olmayan neoplastik epitelyal

proliferasyonlardan geliştiği artık bilinmektedir. PanIN'ler küçük çaplı pankreas duktuslarından (genellikle çapı <5 mm) gelişir ve histolojik olarak üç tip olarak sınıflandırılır; PanIN-1, PanIN-2 ve PanIN-3. Bu mikroskopik duktal epitelyal proliferasyonlar, düşük-dereceli PanIN'den (PanIN-1) Orta dereceli PanIN (PanIN-2), yüksek dereceli PanIN'e (PanIN-3) ve daha sonra kolorektal kanserlerdeki adenom-karsinom sekansına benzer olarak pankreas kanserine ilerler (52).

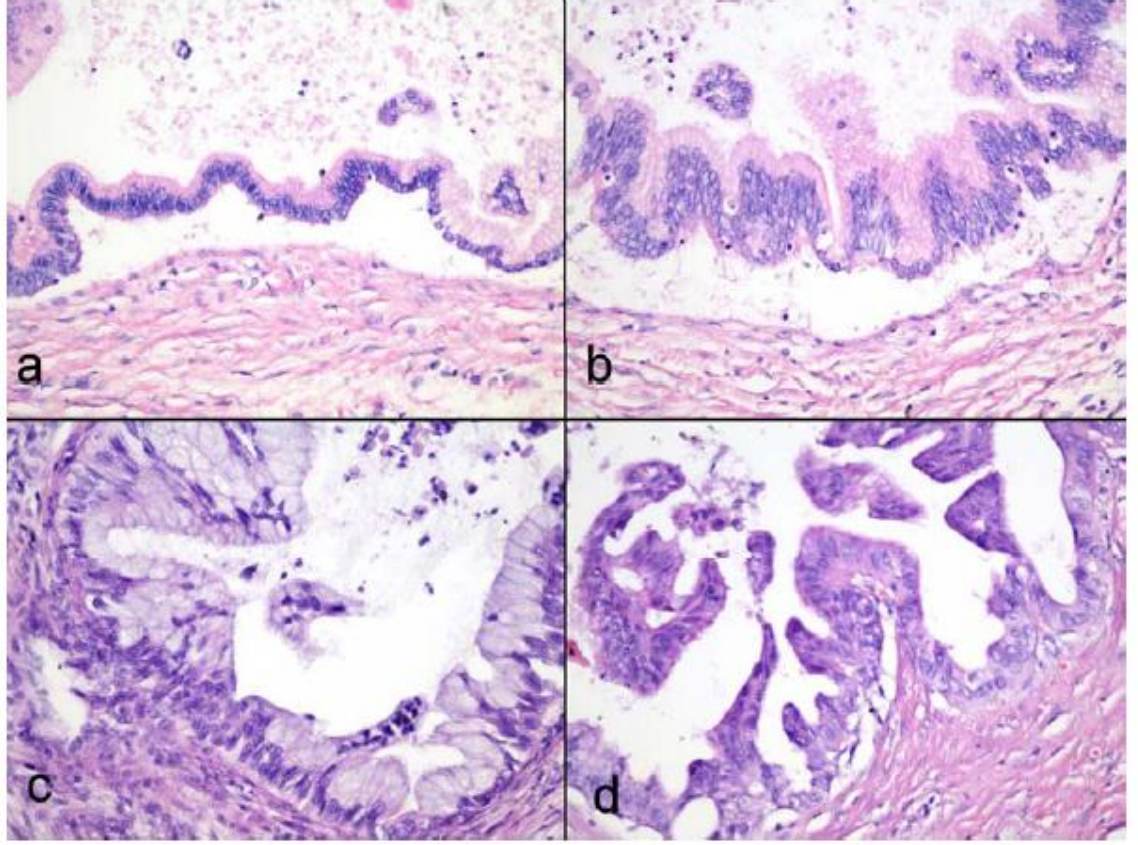
PanIN-1A: Bazalde lokalize nükleusları olan uzun kolumnar hücrelerden oluşan flat epitelyal lezyonlar ve bol miktarda supranükleer müsin bulunur (**Şekil-6a**). Çoğu PanIN-1A olgularının neoplastik doğası tam olarak ortaya konamamıştır, bu epitelyal değişiklikler "lezyon" terimi ile adlandırılabilir (PanIN/L-1A).

PanIN-1B: Papiller, mikropapiller veya bazal psödostratifiye yapıya sahip epitelyal lezyonlardır, ancak diğer yönleriyle PanIN-1A'ya benzer (**Şekil-6b**).

PanIN-2: Flat olabilen ancak çoğunlukla papiller musinöz epitelyal lezyonlardır (**Şekil-6c**). Bu lezyonlarda az da olsa PanIN-3'tekine benzer bazı nükleus anormallikleri olmalıdır.

PanIN-3: Şiddetli hücresel atipisi olan genellikle papiller veya mikropapiller lezyonlardır. Bu lezyonlar sitonükleer seviyede karsinoma benzeyebilir ancak bazal membran invazyonu yoktur (53) (**Şekil 6-d**) (**Tablo-2**).

PanIN'de tümöre ilerlemenin bir dizi sıralı polikromozomal genetik mutasyon sonucu geliştiği düşünölmektedir. PanIN'lerin PDAK'a ilerlemesindeki erken, orta ve geç dönem genetik olaylar sırasıyla şunlardır; K-ras aktivasyonu, p16/CDKN2A tümör baskılayıcı genin inaktivasyonu, TP53 ve DPC4/SMAD4 tümör baskılayıcı genlerin mutasyonla fonksiyon kaybıdır (53) .



Şekil-6 a) PanIN-1A, b) PanIN-1B, c) PanIN-2, d) PanIN-3 histomorfolojik görünüm

Tablo-2: PanIN histolojik spektrumu

Lezyon tipi	Histolojik derece	Histolojik özellikler	İlgili genetik yolaklar
PanIN-1	Düşük derece	Uzun kolumnar hücrelerden oluşan flat,mikropapiller veya papiller epitelyal lezyonlar ,minimal atipi	k- ras aktivasyonu
Pan IN-2	Orta derece	Bazı nükleer anormallikleri ve nadir mitozları olan, çoğunlukla papiller epitelyal lezyonlar. Orta derecede atipi	p16 tümör baskılayıcı gen inaktivasyonu
Pan IN-3	Yüksek derece	'Karsinoma in situ';invaziv olmayan, karsinoma benzeyen sitonükleer anormallikleri olan papiller, mikropapiller epitelyal büyüme(bazal membran invazyonu yok)	*TP53,**DPC4 tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu

*TP 53 :Tümör protein 53 , **DPC4 :Pankreatik kanser lokus 4 delesyon

II.D Pankreas Karsinomunun Histopatolojisi

Pankreasın primer malign tümörleri ve benign tümörleri, duktal ve asiner hücrelerden oluşan ekzokrin parankimden veya endokrin langerhans adacık hücrelerinden kaynaklanabilir. Ekzokrin parankimden kaynaklanan benign tümörler kist adenoma; malign tümörler ise; adenokarsinoma, kist adenokarsinoma, musinoz karsinomadır. Pankreas duktal adenokarsinomu en sık görülen formudur. Pankreas duktal adenokarsini tüm pankreas kanserlerinin %85'ini oluşturur. Gros görünüm olarak beyaz-sarı renkte, sert, düzensiz kitle şeklindedir. Kitle olguların %60'ında pankreas başına, %15'inde gövdesine ve kuyruğuna, %20'sinde de diffüz şekilde tüm beze yerleşmiştir. Mikroskopik olarak ise pankreas duktal adenokarsinomu müsin içeren kısıakolumnar hücrelerden oluşmuştur. Kanser etrafında belirgin desmoplastik reaksiyon olması tipiktir. Nukleuslar pleomorfizm, hiperkromazi, polarite kaybı ve nukleollerde belirginleşme sergilerler. Tümör basısı ile küçük duktusların obstruksiyonuna bağlı olarak oluşan, tümörü çevrelemiş kronik pankreatit halosu karakteristik bir bulgudur. Duktal adenokarsinomlar sık oranda vasküler, lenfatik ve perinöral doku invazyonu göstermektedir (34). Perinöral araklıkla büyüme bu kanser için çok tipiktir. Nonepitelial tümörler (sarkoma ve lenfoma) nadirdir (54). Çok nadir görülen diğer pankreas kanseri çeşitleri, adenoskuamoz, onkositik, clear cell, giant cell (dev hücreli), signet ring (muhur yuzuğu), musinoz ve anaplastik karsinomadır (54). Kistadenokarsinomalar, sessiz bir gidişat gösterirler ve uzun yıllarca dokuda sınırlı kalabilirler. Ampulla wateri kanseri (önemli oranda daha iyi prognozlu), duodenal kanser ve distal koledok kanserini, pankreas adenokarsinomundan ayırt etmek zor olabilir (54,55). Otopsi çalışmalarında, pankreasın her primer tümörüne karşılık dört metastatik tümör saptanmıştır (54). Metastatik tümörlerin kaynakları sıklıkla meme, akciğer, kutanoz melanom ve non-Hodkin lenfomadır. Pankreas kanseri tanısı alan hastaların %80'inde uzak organ metastazı bulunmaktadır. Uzak metastazların en sık görüldüğü yerler karaciğer (%80), periton (%60), akciğer ve plevra (%50-70), adrenal bezlerdir (%25).

II.E Pankreas Karsinomunun Kliniği

Pankreas kanserli bircok hasta, ağrı, kilo kaybı ve/veya sarılık şikayeti ile gelmektedir. Lokal ileri ve ileri evre hastalığı olanların %80-85'inde ağrı mevcuttur (55,56,59). Hastalığın retroperitoneal ilerlemesi ile birlikte peripankreatik sinir ağının tutulumuna bağlı olarak üst karın ve sırt ağrısı görülür. Kilo kaybı çok fazla olabilir; anoreksi, erken doyma, diare ve/veya steatore ile ilişkili olabilir. Sarılık, genellikle kaşıntı, akolik gaita ve koyu renkli idrar ile birlikte dir. Ağrılı sarılık, lokal ileri evre hastaların yaklaşık yarısında bulunurken, muhtemel opere olabilen ve küratif hastalığı olanların yaklaşık yarısında ağrısız sarılık bulunmaktadır (56). Başlangıç geliş şikayeti tümör yerleşimine göre değişmektedir. Pankreas gövde veya kuyruktaki tümör genellikle ağrı ve kilo kaybı ile bulgu veririrken, baş kısmındakiler, tipik olarak steatore, kilo kaybı ve sarılık şeklinde bulgu verirler. Son zamanlarda gelişen atipik diabetes mellitus, son zamanlarda gelişen, nedeni açıklanamayan tromboflebit veya öncesinde bir pankreatit atağı olabilir (55,57). Ancak pankreas kanseri sinsi bir hastalıktır, semptomlar cok geç ortaya çıkar ve semptomatik hastaların %85'inde tümör lokal veya sistemik olarak invazivdir (58). Maalesef hastalık ilişkili semptomlar geliştiğinde ve tanı koyulduğunda hastaların çoğu opere olamayacak düzeyde hastalığa sahip olmaktadır. Fizik muayene bulguları da tümörün yerleşim yerine, boyutuna ve yayılım derecesine göre farklılıklar göstermektedir. Küçük tümörler palpasyonla ele gelmezken, büyük tümörler epigastrik bölgede gözle görülür bombelik oluşturabilirler. Distal safra yollarının tümörle tıkanması safra kesesinin belirgin distansiyonuna ve Courvosier bulgusu olarak bilinen safra kesesinin kolayca palpe edilebilmesine neden olur. Muayene ile saptanabilecek uzak metastaz bulguları; karaciğerdeki metastatik nodüller, metastatik subumbilikal nodüller (Sister Mary Joseph), pelvik peritoneal depositler (Blummer's shelf) ve sol supraklavikuler lenfadenopatilerdir (Virchow's node). Nadiren, subkutanoz noduler yağ nekrozu (pankreatik pannikulit) ile bulgu verebilir. Pankreas kanserli bircok hastada koagulasyona eğilim artmıştır (Trousseau sendromu) (55,58). Tromboembolik olay insidansı, özellikle ileri evre hastalığı olanlarda, artmıştır. Peritoneal karsinomatozisi olan hastalarda malign asit;

portal, splenik, mezenterik venlerin tıkanıklığı olan hastalarda kollateraller ve özofageal varisler saptanabilecek diğer muayene bulgularındandır.

II.F Pankreas Kanseri Teşhis

Ne yazık ki pankreas kanseri için hiçbir test tek başına tanı koydurucu değildir. Rutin laboratuvar incelemeleri genellikle ekstrahepatik obstrüktif sarılığa ait bulgular içermektedir. Bunlar arasında artmış serum alkalin fosfataz ve bilirubin değerleriyle beraber daha az artış gösteren serum aminotransaminazları ve gama glutamil transferaz düzeyleri sayılabilir. Hafif derecede koagülopati ve anemi de görülebilir. Hastalığın erken evrelerinde ekzokrin ve endokrin pankreatik yetmezlikler beklenmez. Pankreas kanserinde serum tümör belirteçlerinden ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır.

II.F.a Tümör Belirteçleri

Tümör belirteçleri ilgili tümör tarafından üretilen veya tümöre yanıt olarak yapımları artan (ferritin gibi), biyokimyasal, immünkimyasal veya immünohistokimyasal yöntemlerle hastanın doku, kan veya diğer vücut sıvılarında kantitatif veya kalitatif ölçümleri yapılabilen hormonlar, enzimler, metabolitler, immünglobulinler, çeşitli proteinler, tümör asosiye antijenler, onkogen ve onkogen ürünlerini içeren maddelerdir. Çoğu protein veya glikoprotein yapısındadır. Malign sindirim sistemi hastalıklarının tanısında yıllardır CA19-9, CEA, CA 50, CA242 gibi serum karsinom antijenleri bilinmektedir.

Tümör belirteçlerinin klinik kullanım alanlarını; risk belirlenmesi, erken kanser taraması, tanının kesinleştirilmesi, prognozun belirlenmesi, tedavi seçimi, hastalık rekürrensi ya da progresyonu için takip olarak sıralayabiliriz.

Pankreas tümörleri mutasyona uğramış, tahrip olmuş, glikozillenmiş ve/ya uygunsuz salınan proteinler şeklinde tümör antijeni üretirler (60). Pankreas kanseri tanısında kullanılan M2-piruvat kinaz (M2-PK), makrofaj inhibitör sitokin-1 (MIC-1), osteopontin, RCAS1 gibi bir çok serum tümör belirteçleri vardır, yalnız bunlardan hiç birisi yeterli duyarlılıkta ve özgüllükte değildir.

Biyobelirteç araştırmalarında kan, doku, hücre- gen ekspresyonu, sekresyonlar, dışkı kullanılmaktadır. Kanın belirteçler yönünden zengin oluğu ve elde edilmesinin hasta için tehlikesiz ve kolay işlem oluğu nedeniyle, kan daha sık olarak kullanılmaktadır. Kan belirteçleri: CA 19-9, CEA, CEACAM1, MİC-1, MUC1, SCP-1, Apolipoprotein A2, K-ras, RCAS1, PGK1, Fibrinogen ̳, Fukozilleşmiş haptogloblin, Lectinlerdir. Pankreas kanser hücrelerinde çeşitli tümör antijenlerinin bulunması, pankreas kanseri tedavisinde immunterapi gibi yeni yöntemlerin araştırılmasını desteklemiştir. Çoğu antijen tümöre özgü değil, daha çok normal proteinlerin anormal ekspresyonu sonucu oluşmaktadır. Bu ekspresyon mutasyonlarla (K-ras, p53), overekspresyonla (HER-2/neu), bozuk glikozilleşmeyle (MUC-1), onkofetal proteinlerin reekspresyonuyla (CEA) oluşabilir. Geniş bir şekilde araştırılmış pankreas tümör antijeni müsin (MUC-1), glandüler epitel hücreleri tarafından salgılanan büyük, glikozilleşmiş protein olup, lüminal yüzeyleri sıvayarak ve pH ayarlaması yaparak koruyucu etki etmektedir. K-ras proto-onkogen olup, pankreas kanserlerinin %75-100'ünde mutasyona uğrar. Tablo-3'de pankreas kanserinde tümör belirteçlerinin sıklığı görölmektedir.

Tablo-4'de ise tümör belirteçlerinin sensivite ve spesifiteleri görölmektedir.

Tablo-3: Tümör Belirteçlerin Pankreas Kanserinde Görölme Sıklığı

Antijen	Tip	Pankreas kanserindeki sıklığı(%)
CA 19-9	Karbonhidrat antijen	90
CA 242	Karbonhidrat antijen	90
Ca Sm	Onkoprotein	87
CEA	Onkofetal protein	85-90
GA 733	Glikoprotein	85
HER-2 /neu	Onkoprotein	27-80
K- ras	Onkoprotein	75-100
MUC-1	Glikoprotein	90
P 53	Tümör supresör gen	40-70

CA: Karbonhidrat antijen, **CEA:** Karsinoembriyonik antijen, **GA:** Glikoprotein antijen,

MUC: müsin çekirdek protein

Tablo-4: Pankreas tümör bağımlı antijenler

Tümör belirteci	Sensivite (%)	Spesifisite (%)
CA 19-9 (>37 U /ml)	85	85
CA 50 (>17 U/ml)	71	71
CA 242 (>184 U/ml)	66	65
CA 494(<40 U/ml)	90	94
DU-PAN-2 (>400 U /ml)	66	92
Span -1(>400 U/ml)	95	100

II.F.a.I CA 19-9

Karbohidrat antijen 19-9 (CA 19-9) bir tümör bağımlı antijen olup, Koprowski ve ark. tarafından (66) 1979 yılında kolorektal kanser belirteci olarak bulunmuştur ve günümüzde, pankreas adenokarsinomlarında en önemli tümör belirteci olarak kullanılmaktadır. CA 19-9 antijenin pankreas kanseri tanısı, prognozu ve izleminde klinik kullanımına dair tüm dünyada yüzlerce bildiri yayınlanmıştır. CA19-9 musin tip glikoprotein olup, monosialo-gangliozid/ glikolipittir, lakto-Nfukopentoz 2'nin siyalil derivatıdır (siyalil Lewis (a), insan Lewis (a) kan grubu belirleyici haptendir).

CA19-9 pankreas kanseri tanısında en önemli belirteç olup, %70-86 duyarlılığa ve %87'nin üzerinde özgüllüğe sahiptir. Yalnız, CA19-9 pankreas, kolon, hepatosellüler karsinomlarda yüksek bulunmaktadır ve hepatit, siroz, tıkanma sarılığı, akut ve kronik pankreatit gibi bir sıra benign sindirim sistemi hastalıklarında da yükselebilir. Kullanılan 37 U/ml sınır değerinin üzerinde çıkması benign hastalığı olanlarda gereksiz endişeye sebep olması ve tersine, Lewis a-,b- kan grubu olan %5-10 hastada malignite varlığında bile CA19-9'un eksprese olmaması sebebiyle, literatürde CA19-9 un tek tanısal marker olarak kullanımı önerilmemektedir. Rezeksiyon sonrası serum CA19-9 değeri rekurrens ve yaşam süresi için bağımsız göstergedir ve CA19-9, CEA düzeyi tümör yayılımı ve metastatik hastalıkla koreledir

(28,61,67-70). CEA ve CA19-9 un kürabilite ve rezektabiliteyi  n görmede pozitif prediktif değeri %85, negatif prediktif değeri ise % 88'dir bu pozitif prediktif değeri %88 olan ince kesitli kontrastlı BT ile karşılaştırılabilir (62-64,68). CA 19-9'un kullanımında bazı dikkat edilmesi gereken noktalardan biri obstruktif sarılığı olan hastalarda CA19-9 hiperbilirubinemiye bağlı olarak arttırdığıdır (71,72,73,74). CA19-9 pankreas kanserinin kemoterapiye ve radyoterapiye olan yanıtının ve uygun kemoterapi protokollerinin belirlenmesinde de kullanılmaktadır (77). Hastalık rekurrensinin mümkün olduğunca erken tespit edilmesi tedavinin yeniden düzenlenmesi açısından, daha az toksik 5 Fluourasil bazlı kemoterapi rejimlerinden daha toksik gemistabin, sisplatin ve hatta oksaliplatin, irinotekan bazlı rejimlere geçiş için önemlidir (78). Radyoterapi ve kemoterapi alan hastalarda lokal fibrotik değişiklikler ve desmoplastik reaksiyonun olması sebebiyle hastalık rekurrensi ve tedaviye yanıtın objektif olarak değerlendirilmesi zordur. Kemoradyoterapi sonrası izlemde CA19-9'un kullanılabilirliğini araştıran çalışmalar gerek hasta seçimi, gerekse de tedavi protokolleri ve vardıkları sonuçlar bakımından geniş yelpaze oluşturmaktadır (76,78-80). Ekzokrin pankreasın lokal ileri rezeke edilemeyen, metastazsız karsinomlarının tedavisinde kombine kemoradyoterapi standart tedavi seçeneğidir. Kemoterapi sırasında CA 19-9 düzeyindeki düşüş tümörün sitotoksik tedaviye olan biyoduyarlılığının göstergesi olarak da kullanılmaktadır. İleri evre pankreas kanserinin gemitabin esaslı kemoterapi protokollerine olan yanıtı CA19-9 düzeyindeki %20'nin üzerinde olan düşüşle koreledir (81). Yapılan çalışmalarda kemoterapi alan hastalarda CA 19-9 d zeğinde %50'nin üzerinde düşüş olması daha iyi yaşam oranları ve %75'in üzerinde olması daha uzun ortalama yaşam süresi ile ilişkilidir (79,82).

II.F.a.II CEA

Karsinoembriyonik antijen (CEA) tümör bağımlı antijen olup, ilk kez 1965 yılında Gold ve Freedman (83) tarafından tanımlanmıştır. CEA 180-kd ağırlıkta immunoglobulin gen üst familyasından glikoproteindir, fetal kolon embriyogenezi sırasında eksprese olur ve normal yetişkin kolonu epitelinde düşük düzeylerde bulunmaktadır. CEA pankreas, kolorektal ve mide tümörlerinde (%80-95), küçük hücreli olmayan akciğer tümörlerinin büyük

kısımında (%70) ve meme tümörlerinde (%50) fazla miktarlarda salgılanır. CEA orijinal olarak kanser hücre dizisinin metastaz yapma olasılığının belirteci olarak bulunmuştur. CEA tümör hücre zarının periferinde bir asit glikoproteindir, devamlı olarak komşu vücut sıvılarına karışmaktadır. Bu glikoprotein ICAM-1 ve ICAM-2 gibi adezyon proteinleri ve interselüler adezyon molekülleri ile yapı benzerliği göstermekte olup, kanser invazyonu ve yayılımında rol alır. Birçok organ kanserlerinde CEA düzeyleri yükselmektedir: kolon, meme, akciğer, over ve pankreas kanserli hastaların %50'den fazlasında CEA değerleri yüksek bulunur (71). Pankreas kanserinde CEA değerleri lokal ileri ve karaciğer metastazı olan hastalarda önemli ölçüde yüksek bulunmaktadır (12). Çalışmacılar ameliyat öncesi birlikte bakılan CEA ve CA19-9 değerlerinin pankreas kanserli hastaların kürabilite ve rezektabilite beklentisini öngörmede kullanılabileceğini belirtmişler ve bu bulguyu mantıksal olarak, CEA'nın serum düzeylerinin kürabiliteyi etkileyen faktörle, lokal yayılımla ilişkili olduğu şeklinde açıklamışlar (12). İnce kesitli, kontrastlı bilgisayarlı tomografinin pankreas kanserinin rezektabilitesini belirlemedeki pozitif prediktif değerinin %88 olarak bildirilmesine karşılık, CEA ve CA19-9'un kombine kullanımının bu konuda tomografi ile karşılaştırılabilir olduğunu görülmüş (63). Yalnız, CA19-9'un yüksek yalancı pozitiflik ve CEA'nın düşük duyarlılık oranı CEA ve CA19-9'un bu amaçla kombine kullanımını sınırlayan faktörlerdir (61,65,74-76,84,85).

II.G Pankreas Adenokanserinde Görüntüleme Yöntemleri

Düz batın grafilerinin ve üst gastrointestinal kontrastlı çalışmaların pankreas kanseri tanısı koymak için herhangi bir değeri yoktur. Ultrasonografi (USG) sıklıkla kullanılmaktadır ve obstrüktif sarılık tetkiki için en uygun görüntüleme yöntemi olduğu kabul edilmektedir. USG ekstrahepatik biliyer obstrüksiyonu, 1 cm çapından daha büyük hepatik metastazları ve deneyimli bir radyolog tarafından yapılırsa pankreatik kitle varlığını tespit edebilmesine karşın, lokal nodal yayılım veya süperiyor mezenterik / portal venöz yapıların tutulumunu belirlemede çok sensitif değildir. Bu son sayılan sebeplerden dolayı, bilgisayarlı tomografi (BT) sarılığı bulunan ve malignensi şüphesi olan hastalarda seçilecek tanısal prosedür olmalıdır. BT biliyer obstrüksiyonu belirlemede USG ile benzer

sensitivitededir ve intestinal gaz yüzünden görüntüleme etkilenmez. BT, küçük pankreatik tümörleri, peripankreatik nodal tutulumu ve 1 cm ve daha büyük uzak metastazları belirlemede USG'ye üstündür. Peripankreatik nodal büyüme metastatik bulgu olarak değerlendirilmemelidir, çünkü ekstrahepatik biliyer obstrüksiyonda nodal büyüme nadir değildir. İntravenöz kontrast maddenin hızlı bolusu ile çekilen yüksek çözünürlüklü BT vasküler yapıların göze çarpmayan bulgularını belirleyebilir. Manyetik rezonans (MR) görüntülemenin BT'ye üstün yönü yoktur. Pozitron Emisyon Tomografi (PET)'in tanı, evreleme ve prognoz belirlemede kesin bir yeri henüz yoktur. Özellikle anatomik tanımlamaların yetersiz kaldığı durumlarda fonksiyonel değerlendirme amacıyla kullanılmalıdır. Yüksek riskli hastalarda rutin pankreatik BT protokolü uygulandıktan sonra uzak metastaz araştırması için yapılabilir. Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatikografi (ERCP) obstrüksiyonun kesin yerini tayin etmede oldukça faydalıdır ve eksfoliyatif "brush" sitoloji almak için kullanılabilir. Bu en sensitif testtir ve altın standart olarak gösterilmektedir. Diğer noninvazif testlerle tanı konulmuş ve kanserin kesin evrelemesi yapılmışsa çoğu zaman bu test gerekli değildir (86). ERCP belki de en çok sarılığı bulunmayan, non spesifik gastrointestinal sistem semptomları olan hastada obstrüktif olmayan pankreas kanser şüphesi varsa faydalı olabilir. Endoskopik USG pankreas kanseri değerlendirmesinde yeni bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. Psödotümör pankreatitin kitle etkisi sebebiyle yanlış pozitif bulgu verebilmektedir (87). Endoskopik USG, portal ven tutulumunu göstermede oldukça sensitif olarak görülmektedir. Edsokopik USG'nin pankreas kanserinin tanı ve evrelemedeki değeri tartışmasız olsa da, henüz üzerinde çalışılması gereken bir konudur ve şu anki standart yaklaşımın bir parçası olarak değerlendirmemek gerekir (87,88).

Cerrahi yaklaşımı değiştirebilecek vasküler invazyonu (dolayısıyla rezektabiliteyi) belirlemek ve önemli vasküler anomalileri tespit etmek için preoperatif selektif anjiyografinin rutin kullanımı oldukça tartışmalıdır. Perioperatif anjiyografi hakkındaki tek prospektif çalışmada anrezektabilite hastaların yalnızca küçük bir yüzdesinde tespit edilmiştir. Bu nedenle, anjiyografi yaklaşımı değiştirmiyorsa, rezeksiyon için potansiyel aday olan düşük riskli hastalarda rutin preoperatif kullanımının çok küçük bir rolü olduğu

ya da rolü olmadığı sonucu çıkmaktadır (89). Dahası, kontrastlı tomografi ve endoskopik USG sayesinde çözünürlüğü artmış olan günümüz görüntüleme yöntemleri ile vasküler invazyon yada oklüzyon açık bir şekilde görülebilir.

Perkütanöz ince iğne aspirasyon biyopsisinin (İİAB) %80'in üstündeki sensitivitesi ve %95'lik spesifitesine rağmen, bu yöntemin pankreas kanserindeki rolü sınırlıdır. İİAB kesin olarak malignensiyi ekarte ettirmez, çünkü yüzde yirmilik bir yalancı negatif oranı vardır. Ek olarak, İİAB'nin düşük oranda hemoraji ve tümör disseminasyonu gibi iğne yolu komplikasyon riski vardır. Bu sebeplerden ötürü, İİAB kullanımını operasyon adayı olmayan ve palyatif terapi için malignensinin histolojik doğrulamasının gerektiği durumlarla sınırlandırılmıştır. İİAB rezeksiyon veya cerrahi palyasyon adayları için uygun değildir.

Laparoskopi günümüzde yeni bir evreleme yöntemi olarak değerlendirilmektedir. Laparoskopi ile yapılan biyopsi, kontrastlı BT, MRI ve anjiyografi ile değerlendirilmiş hastaların %25-35'inde rezeksiyonu imkansız hale getiren daha önce şüphelenilmemiş metastatik odaklar tespit etmiştir. Yanlış negatif değerlendirme laparoskopi esnasında karaciğer incelemesinin tam olarak yapılmaması sonucu ortaya konulmuştur (90,91). Laparoskopik USG gibi yeni teknolojilerin gelişi, aynı zamanda laparoskopistlerin artmakta olan deneyimi, yanlış negatif değerlendirme insidansını azaltabilir. Pankreas kanserli hastalarda yapılan peritoneal lavajın sitolojik incelemesinde kullanılan yöntemlerdendir. Pozitif peritoneal sitoloji, ileri evre kanser ile ilişkilidir ve bu da kötü prognoz göstergesidir (92,93). Ancak malign hücrelerin bulunmayışı rezektabilite ile korole değildir. Bu nedenle, pozitif peritoneal sitolojinin anrezektabilite ve kısa sağkalım ile korelasyon göstermesi mümkünken, negatif sitoloji rezektabiliteyi belirlememekle beraber prognostik açıdan da önemi yoktur. Tablo-5'de pankreas kanserindeki tanısal metodların sensitivite spesifiteleri görülmektedir.

Tablo-5: Pankreas Kanserindeki Tanısal Metodlar

Test	Sensivite (%)	Spesifite (%)	Evrelemede kullanımı
USG	80	90	YOK
EUS	90	90	VAR
BT	90	95	VAR
ERCP	90	90	YOK
MR	90	90	YOK
İİAB	90	98	YOK

II.H Pankreas Adenokarsinomunun Evrelemesi

Pankreas kanseri tanısı alan hastalarda, prognoz ve sonraki tedavisinin belirlenmesi amacı ile kanser evrelendirmesi yapılmakta; EUS, BT gibi görüntüleme yöntemleri ile ve laparoskopik olarak yapılabilmektedir. Pankreas kanserinin evrelendirilmesi için en sık olarak TNM sınıflaması kullanılmaktadır (54). Bu sınıflandırma pankreatik karsinom tümör boyutu, lokal invazyon miktarı, bölgesel lenf nodu metastazlarının varlığı yada yokluğu ve uzak, nodal olmayan metastatik hastalık varlığı yada yokluğuna göre yapılmaktadır (95). Bu parametreler rezektabilite ve prognoz üzerinde en etkili faktörleri temsil etmektedir. Doğru preoperatif evreleme şarttır, çünkü Unrezektabiliteyi gösterir bulgusu olmayan hastalar cerrahi adaydırlar ve olası küratif rezeksiyon için bu hastalara cerrahi eksplorasyon yapılmalıdır. Tam tersine, preoperatif evrelemede lokal tümör yayılımı veya uzak metastaz saptanmış cerrahi girişim adayı olmayan hasta için operatif olmayan palyasyon göz önüne alınmalıdır. Preoperatif endoskopik veya perkütan biyopsi böyle durumlarda çok faydalıdır, çünkü uygun palyatif kemoterapinin ya da radyoterapinin başlanabilmesi için malignansinin doğrulanması gerekir. Evre 1-2 kanserler rezeke edilebilir ve kötü prognostik bulgular aneploidi, tümörün büyüklüğü (T2), pozitif bölgesel nodlar (N1) ve pankreatik veya retroperitoneal sınırdaki tam olmayan rezeksiyondur. Tam olmayan rezeksiyon

sağkalımı en kötü olmaktadır. Evre 3 ve evre 4 kanserler unrezektabl olarak düşünülür, çünkü ya uzak metastaz yapmışlardır (Evre 4) veya majör arterial tutulumları vardır (Evre 3). Evre 3 tümörlü hastalarda ortalama sağkalım 8 ile 12 ay iken, evre 4 tümörlü hastalarda sadece 3 ile 6 aydır (96).

TNM yöntemine göre pankreas kanserinin evrelendirmesi:

Primer tümör (T)

TX: Primer tümör değerlendirilemedi

T0: Primer tümör yok

Tis: İn situ karsinom

T1: Tümör pankreasa sınırlı, en büyük çapı 2 cm veya altında

T2: Tümör pankreasa sınırlı, en büyük çapı 2 cm'nin üstünde

T3: Tümör pankreas dışına yayılmış fakat, çölyak ve/veya superior mezenterik arter tutulumu yok

T4: Tümör çölyak ve/veya superior mezenterik arteri infiltre etmiş (rezeke edilemez primer tümör)

Bölgesel lenf nodları (N)

NX: Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi.

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok.

N1: Bölgesel lenf nodu metastazı var.

Uzak metastaz (M)

MX: Uzak metastaz değerlendirilemedi.

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Evreleme

Evre 0: Tis, N0, M0

Evre I A: T1, N0, M0

Evre I B: T2, N0, M0

Evre II A: T3, N0, M0

Evre II B: T1, N1, M0

T2, N1, M0

T3, N1, M0

Evre III: T4, N0-1, M0

Evre IV: T1-T4, N0-1, M1

Klinik/Radyolojik olarak ise pankreas kanseri 3 evreye ayrılmaktadır (94):

Evre I: T1-T2, secilmiş T3, NX, MO

Evre II: Lokal ileri evre; T3-T4, NX-1, MO

Evre III: Metastatik evre; T1-4, NX-1, M1

En sık uzak metastaz alanları karaciğer, peritonium, akciğerler ve daha az sıklıkla kemiktir (94).

II.I Pankreas Adenokarsinomunda Tedavi

Pankreas kanserinde tedavi seçenekleri tanı sırasındaki evreye ve rezektabiliteye bağlıdır. Ancak pankreas kanserli hastaların sadece %15-20'lik kısmı tanı anında rezektabl durumdadır. Cerrahi sınırların pozitif olması sağkalımda en önemli faktör olup kansere yönelik herhangi bir tedavi almayan hastalardaki %5 orana karşılık cerrahi tedavi gören hastalarda 5 yıllık sağkalım %24 civarındadır (97). Pankreas adenokarsinomlu hastaların yaklaşık %80-90'ı rezeksiyona uygun olmayan ilerlemiş hastalığa sahiptir (%30-40 lokal ileri hastalık,%50'si metastatik hastalık). Lokal ileri pankreatik adenokarsinomda tümör pankreasa sınırlı (superior mezenterik arter ve ven tutulumunu içermekte), komşu bölgesel lenf nodları ve komşu organlar ya da 10x10 cm'lik yayılım alanını kapsayan hastalık şeklinde tanımlanır. Tedavi genellikle radyoterapi ve kemoterapiyi içerir ve ortalama sağkalım süresi yaklaşık 9 aydır (98). Karaciğer, uzak lenf nodları, plevra, periton ve omentum gibi uzak bölgelere metastazı olan hastalar için güncel tedavi yıllık %20-25 oranında sağkalım sağlayan gemsitabin gibi sistemik ajanlarla kemoterapi uygulamasıdır (99). Unrezektabl ya da sistemik hastalar için palyatif yöntemler, ağrı kontrolü (perkutan çölyak blokaj), obstruktif sarılık için biliyer dekompresyon mide çıkışının mekanik obstruksiyonu için gastrik bypassı içerir (99).

II.I.a Unrezektabilite Kriterleri

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2011 rehberine göre (100);

Unrezektabilite kriterleri:

Pankreas baş lezyonları için:

-180 dereceden fazla SMA invazyonu ve çölyak tutulumu

- Düzeltilmeyecek SMV/portal ven okluzyonu
- Aort invazyonu

Pankreas gövde lezyonu için:

- 180 dereceden fazla SMA invazyonu ve çöliak tutulumu
- Düzeltilmeyecek SMV/portal ven okluzyonu
- Aort invazyonu

Pankreas kuyruk lezyonu için:

- 180 dereceden fazla SMA invazyonu ve çöliak tutulumu

Rejyonel lenf nodu dışında diğer lenf nodu gruplarındaki tutulum unrezekeabilite kriteri olarak değerlendirilmiştir. Duodenum dışındaki komsu yapıların invazyonu unrezekeabilite kriteridir. Duodenum, distal koledok tutulumu ileri derece lokal yayılım olmasına rağmen rezeksiyon için kontrendikasyon teşkil etmez. Çölyak aksis ve SMA etrafındaki nöral pleksusun invazyonu unrezekeabilite kriteridir. Çölyak arter, SMA, ana hepatik arter/A.hepatika propria invazyonu unrezekeabilite kriteridir. Karaciğer, omental, peritoneal ve diğer uzak metastazlar unrezekeabilite kriteridir. Ne varki cerrahi tekniklerde, özellikle vaskuler alandaki son yıllardaki gelişmeler rezektabilite kriterlerinde değişikliğe yol açmıştır. Önceki yıllarda, portal ven ve SMV tutulumu rezeksiyon için kesin kontrendikasyon sayılırken, ancak son zamanlarda ilerlemiş cerrahi tekniklere ve greft anastomozuna bağlı PV ve SMV'nin fokal, uzun olmayan invazyonu kesin kontrendikasyon sayılmamakta, tutulan ven bölgesine segmental rezeksiyon uygulanmaktadır (101).

II.I.b Küratif Tedavi

Pankreas kanserli hastalar için günümüzde iyileşme şansını yalnızca panreatik rezeksiyon sağlamaktadır. Ameliyat öncesi sofistike evreleme metotlarına rağmen preoperatif değerlendirmede rezektabl bulunmuş pankreas başı adenokarsinomlu hastaların çoğunda laparotomi sırasında rezeksiyonu imkansız hale getiren metastatik veya lokal invazif odaklara rastlanmaktadır. Önceleri pankreas kanseri için yapılan radikal pankreatektomilerde ameliyat sırasındaki mortalite oranı %25-30'lara

varıyorken, cerrahi teknikteki, anestezideki ve preoperatif ve postoperatif bakımdaki gelişmelerle birlikte büyük merkezlerdeki artmış deneyim sayesinde bu merkezlerdeki mortalite oranı azalarak, %5'in altına inmiştir. Pankreatikoduodenektomi (Whipple ameliyatı), pankreas başı duktal adenokarsinomu için günümüzde tercih edilen cerrahi yöntemdir. Bu işlem midenin distal üçüncü kısmının, duodenumun, pankreas başının, safra kesesinin ve ana safra yolunun en-blok rezeksiyonudur. Gastrointestinal devamlılık pankreatikojejunostomi, hepatikojejunostomi ve gastrojejunostomi ile sağlanır. Bazı cerrahlar daha güvenli olduğuna inandıkları için pankreatikogastrostomiye tercih ederler. Son yıllarda ameliyat sırasındaki mortalite oranında bariz bir azalma elde edilmiş olsa da, postoperatif komplikasyon oranı hala yüksektir ve %25-50 arasında değişmektedir (104). Gecikmiş gastrik boşalma ve pankreatikojejunostomiden anastomoz sızıntısı sonra en sık görülen ciddi komplikasyonlardır (103). İntraabdominal enfeksiyon, safra sızıntısı, gastrointestinal kanama ve intraabdominal hemoraji daha nadir görülmekle beraber bu sebepler perioperatif mortalitenin yüzde 80'inden sorumludurlar (105). Potansiyel geç dönem yan etkiler arasında boşaltım bozukluğu ile endokrin ve/veya ekzokrin pankreatik yetmezlikler sayılabilir. 70 yaş üstü hastalarda morbidite ve mortalite oranları biraz daha yüksek (sırasıyla %31 ve %9), ancak yine de kabul edilebilir orandadır. Pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi (Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy=PPPD) son dönemde dikkatleri üzerine çekmiştir (106). PPPD, klasik pankreatikoduodenektomiden pilor dahil tüm midenin ve duodenumun 2-3 cm'lik proksimal kısmının korunması ile ayrılır. Bu modifikasyon normal gastrik fonksiyonun korunmasında teorik avantaja sahip olsa da, bu faydalar kesin olarak ortaya konabilmiş değildir. Ek olarak, ameliyat süresinde, kan kaybında ve hastanede yatış süresinde azalmalar olabilir (107). PPPD'nin uygun bir operasyon olarak uygulanabilirliği tartışmalıdır çünkü bu operasyonun sınırlı cerrahi marjinleri kür oranlarını tehlikeye atabilmektedir (108). Bu yüzden bu tekniğin kararında cerrahi tecrübe şarttır. Opere olan bütün hastalar tam endokrin ve ekzokrin yetersizliği geçirmekte ve sıklıkla bu hastalar insülin rezistansı geliştirmekte ve glisemik kontrol çok zor olabilmektedir (109). Buna ek olarak apankreatik

durumun uzun dönem ciddi metabolik sekellerinin farkına varılmakta ve total pankreatektominin tavsiye edilebilirliğinden şüphe duyulmaktadır (109). Bu operasyon pankreatik kalıntıda tümör varlığına dair delil bulunması veya teknik sebeplerden ötürü pankreatikojejunostominin güvenle uygulanamayacağı seçilmiş vakalarda tercih edilmektedir (110). Küratif rezeksiyon ardından kaydedilmiş beş yıllık sağ kalma oranları yapılan rezeksiyondan bağımsız olarak yüz güldürücü değildir, ortalama olarak %5-10 arasında değişmektedir. Ancak son dönemlerde bazı merkezler küratif rezeksiyon sonrası beş yıllık sağkalımının bariz şekilde artarak yüzde 20-25'lere vardığına dair sonuçlar yayınlanmıştır (102,106,111). Sonuçlardaki bu gelişmelerin sebepleri bilinmese de, daha iyi preoperatif evreleme, gelişmiş operatif teknikler ve postoperatif adjuvan kemoradyasyon terapisi, yanlış histoloji (örneğin adacık hücre tümörünün ya da fibröz pankreatitin yanlış değerlendirilmesi) veya tümör biyolojisindeki değişime bağlı olabileceği düşünülmektedir (112-114). Tüm merkezler bu gelişmiş sonuçları verememektedir ve sağkalımdaki bu düzelme iddialarının doğrulanması gerekmektedir. Rezeksiyon sonrası kötü prognoz göstergeleri arasında az diferansiye histopatolojik grade, lenfatik metastaz varlığı, tümör boyutunun 2,5 cm'den büyük olması ve nükleer anöplodi sayılabilir. En-blok splenektomili radikal distal pankreatektomi tümör pankreasın gövde veya kuyruğunda ve rezektabl olduğu nadir vakalarda uygulanmaktadır (115,116). Tüm pankreas karsinomlarının %15'inde adenokarsinomlar bu bölgelerde yerleşmiştir. Bu lezyonlar nadiren biliyer veya gastrointestinal obstrüksiyona neden olurlar. Bunun bir sonucu olarak tümör anrezektabl oluncaya kadar semptomlar genelde belirlenemez ve tümörün pankreasın gövde veya kuyruğunda yerleştiği hastaların yüzde yedisinden azı küratif rezeksiyon adayı olabilirler. Prognoz genelde kötüdür ve hastaların çok az bir kısmı bir veya iki yıl arası yaşayabilirler.

II.I.c Palyasyon

Tanı sırasında tüm pankreas kanserli hastaların yaklaşık %80 - 90'ında tümör unrezektabldır. Bu hastalara yaklaşım konusunda problemler yaşanmaktadır, çünkü semptomlar için uygulanacak optimal palyasyon genellikle zordur. Obstrüktif sarılık, duodenal

obstrüksiyon ve sırt ağrısı yaklaşım gerektiren en sık semptomlardır. Palyasyon ister operatif ister non operatif olarak uygulansın, asıl amaç bu semptomlarda rahatlama sağlanmasıdır.

II.I.d Operatif Palyasyon

Palyasyon için geliştirilen operatif prosedürler arasında biliyeroenterik drenaj, gastrojejunostomi kimyasal splanknikektomi, sayılabilir. Biliyer obstrüksiyonu rahatlatmak için seçilecek prosedür hepatikojejunostomi veya kolesistojejunostomiden biri olmalıdır. Duodenal obstrüksiyon anrezektabl pankreatik kanserli hastaların %15-30'unda görülmektedir, bu yüzden az riskli hastalarda duodenal obstrüksiyon henüz gelişmemiş olsa da, biliyeroenterik by-pass'a eşlik eden yön değiştirici gastrojejunostomi yapılması değerlendirilmelidir. Gastrojejunostomi operatif mortaliteyi arttırmamakta ve olası duodenal obstrüksiyon durumunda yeniden operasyon ihtiyacını ortadan kaldırmaktadır. İntraoperatif kimyasal splanknikektomi çoğu merkezde rutin olarak uygulanmasa da, palyatif operasyona girecek hastalarda çölyotomi sırasında kolayca uygulanabilen bu işlem göz önünde bulundurulmalıdır (117,118).

II.I.e Non Operatif Palyasyon

Biliyer obstrüksiyon olan alana biliyer endoprotez yerleştirilmesi safra kanalını açık tutacak ve safranin duodenuma boşaltılabilmesini sağlayacaktır.

Stentlerin endoskopik yerleştirilmesi perkütan transhepatik yolla yerleştirilmesine tercih edilmektedir çünkü endoskopik yerleştirmede hepatic delinme söz konusu değildir, dolayısıyla buna eşlik eden hemoraji, hemobili ve safra sızıntısı gibi riskler de bulunmamaktadır. Perkütan yolla yerleştirme ancak endoskopik olarak biliyer boşaltımın sağlanamadığı hastalarda yapılmalıdır. Duodenal obstrüksiyon gelişen ve operatif gastroenterostomi yapılamayan hastalara, hastalıklarının terminal döneminde havalandırma ve dekompresyon için perkütan endoskopik gastrostomi tüpü (PEG) yerleştirilebilir. PEG hastaların oral yolla beslenmesine müsaade etmemesine rağmen, gastrik distansiyona ait semptomların hafifletilmesinde etkilidir ve hastalığın terminal döneminde hasta konforunu belirgin

ölçüde arttırabilir. Perkütan kimyasal splanknikektomi pankreas kanseri ile ilişkili ağrının non operatif tedavisi için rutin olarak kullanılmaktadır. Bu prosedür çoğu hastanın ağrılarını tatmin edici biçimde azaltmakta ve oral narkotik ilaç ihtiyacını azaltmaktadır. Son zamanlarda, torakoskopi ile yapılan transtorasik splanknikektomi yaklaşımı ağrı kontrolü için kullanılmaktadır ve ilk sonuçlar cesaret vericidir (119).

II.I.f Operatif ve Non Operatif Palyasyonun Kıyaslanması

Birçok randomize çalışma operatif ve non operatif dekompresyon arasındaki kıyas götürür sağkalım sürelerini gözler önüne sermiştir. Non operatif palyasyonun prosedür ilişkili morbidite ve mortalite oranı daha az, başlangıçtaki hastanede yatış süresi daha kısa olsa da, bu yöntemin temel sınırlayıcısı stentin safra çamuru ve debris ile tıkanmaya meyilli olmasıdır (120,121). Stent tıkanması hastaların %35'inde görülebilmekte ve stent tıkanıklığına sekonder gelişen kolanjitin tedavisi amacıyla hastaneye yeniden yatış hayat kalitesini düşürmekte ve bu durum operatif palyasyondaki morbiditeyi aşabilmektedir. Bu komplikasyondan kaçınmak için iki-üç aylık aralıklarla rutin stent değişimi önerilmektedir. Kendiliğinden genişleyen metal

stentler üzerinde yapılan son çalışmalar bu stentlerin polietilenden yapılanlara kıyasla daha iyi bir açıklık sağladığı ve rekürrent sarılık ve kolanjit sıklığını azalttığını ortaya koymuştur. Operatif ve non operatif palyasyon arasında seçim yapmak zor olabilir. Genellikle ameliyat için uygun, iyi bir performans haline sahip olan ve uzun bir süre hayatta kalması beklenen (6 ay) hastalara cerrahi palyasyon uygulanmalıdır. Sağlık durumu kötü olan veya uzun süre sağ kalması beklenmeyen (böylece tekrar tekrar stent değişimine ihtiyaç olmayacaktır) hastalar için non operatif palyasyon düşünülmelidir (122).

II.İ Pankreas Adenokarsinomu Tedavisinde Kemoradyoterapi

Pankreas kanseri tedavisi zor ve mortalite oranları neredeyse insidansına eşit olan bir hastalıktır (123). Hastaların %80-90'ının tanı konduğunda unrezektabl olduğu ve bunların da yaklaşık %40'ının lokal ileri evrede oldukları belirlenmiştir. Rezektabl hastaların %25-60'ının rezeksiyon sınırları mikroskopik olarak pozitifdir (126,72,69). Bu hastaların ortalama yaşam süresi 1 yıldan az olup, rezeke edilemeyen ve palyatif kemoradyoterapi tedavisi uygulanan lokal ileri evre hastalarla aynıdır. Yalnız cerrahi uygulanan pankreas adenokarsinomlu hastaların sonuçları cerrahi sınırların pozitif ve negatif olmasından bağımsız, kötü olarak kalmakta ve %50-80 lokal rekurrens oranları, %40 peritoneal yayılım ve %60-90 karaciğer metastaz oranları bildirilmektedir (127,128,129). Bu yüzden pankreas adenokarsinomu tedavisinde adjuvan ve neoadjuvan tedavi modaliteleri uygulanmaya başlanmış ve yeni ajanlar, protokoller geliştirilmeye devam etmektedir.

Gastrointestinal Tümör Çalışma Grubu'nun (GITSG) 1985 yılında yayımlanan 9173-protokolü (2 Gy/gün - 20 Gy radyoterapi, 2 hafta ara sonrasında aynı şekilde 20 Gy daha, toplam 40 Gy radyoterapi ve her kürün ilk 3 günü 500 mg/m² 5FU eşzamanlı kemoterapi) rezektabl pankreas kanseri için adjuvan kemoradyoterapi kullanımını araştıran ilk klinik çalışmadır. Çalışmada tedavi kolundaki hastaların yaşam süresinde kontrol grubundaki hastalara göre anlamlı artış gözlenmiştir (ortalama yaşam süresi 20 ve 11 ay, 2 yıllık yaşam oranı %43 ve %18) (130). Genel yaşam meta-analizleri kür cerrahi yapılan hastalarda adjuvan kemoterapinin izlem ile karşılaştırmada üstün olduğunu göstermektedir (131,132). Palyatif tedavi kapsamında tek veya diğer ajanlarla kombine olarak floropirimidinler, gemitabin kemoterapileri ve kemoradyoterapi kullanılmaktadır (135). Gemitabinin tek başına ve diğer kemoterapötiklerle kombine kullanılmasını karşılaştıran çalışmalarda kombine tedavi ile tümörün progresyon zamanı/progresyonsuz yaşam süresi açısından küçük, ama anlamlı üstünlük olduğu anlaşılmıştır (133). 5FU'in kombine kullanımı tek

başına kullanımı ile karşılaştırıldığında tümörün progresyon zamanında ve genel yaşam süresinde her hangi üstünlük saptanmamıştır (129,131).

Lokal ileri pankreas kanserinin tedavisinde tek başına kemoterapi radyoterapi veya kombine tedavi modalitelerinin kullanılması gerektiğine dair uzlaşma sağlanamamıştır (134). Lokal ileri pankreas kanserinde sadece radyoterapinin tümör kontrolü için yeterli olmadığı yapılan çalışmalarda görülmüş, bu da radyoterapi ile beraber diğer 5FU, gemsitabin, paklitaksel gibi radyasyon duyarlaştırıcı ajanların kullanımını gündeme getirmiştir (136). Yalnız radyoterapi, ek hastalıkları nedeniyle kemoradyoterapi alamayacak hastalarda narkotik analjezikler ile yeterince kontrol edilmeyen ağrısı olan hastalarda ağrı palyasyonu için düşünülebilir. Eş zamanlı kemoradyoterapi ile yapılan çalışmalarda yalnız radyoterapiye göre daha olumlu sonuçlar vermiştir. Eş zamanlı kemoradyoterapide, radyoterapinin 5FU ile kombinasyonu ile olan çalışmaların toplu analizinde, tek başına radyoterapi göre kemoradyoterapi ile hayatta kalma süresinin önemli ölçüde arttığı sonucuna varılmıştır (137). Kemoradyoterapinin tek başına RT ile karşılaştırıldığı bir çalışmada 1700 yaşlı lokal ileri pankreas kanseri olan hasta retrospektif olarak incelenmiş; hastaların yüzde kırk dördüne çeşitli tedaviler uygulanmış olup, ortalama sağkalım süreleri kemoradyoterapi, yalnız RT, yalnız kemoterapi ve hiç bir tedavi almayanlarda sırasıyla 47, 29, 27 ve 15 hafta bulunmuştur. Diğer gastrointestinal malignitelerden elde edilen deneyimlerle, radyasyon duyarlılığını arttırmak için en yaygın yaklaşım, bolus 5FU yerine infüzyon vermektir. Elde edilen verilere göre, oral kapesitabin lokal ileri pankreas kanseri olan vakalarda, sürekli 5FU infüzyonu yerine kullanılabilir güvenli bir radyasyon duyarlaştırıcı ajandır (138,139).

Kemoterapinin tek başına kullanımı, giderek artan bir şekilde lokal ileri hastalığı olan hastalar için kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Kemoterapi kullanımını destekleyen verilerin esas olarak kaynağı, lokal ileri ve metastatik hastalığı olan hastalarda yürütülen

kemoterapi çalışmalarıdır. 5FU bazlı kemoradyoterapi ile 5FU veya gemsitabinin yalnız kullanımının karşılaştırıldığı birkaç çalışma bunlara örnek olarak verilebilir. Lokal ileri ve metastatik pankreas kanseri olan hasta grubunda farklı kemoterapi kombinasyonlarının değerlendirilmesi ile ilgili yapılan çalışmalar, gemsitabin bazlı kemoterapinin, lokal ileri hastalığı olan hastalarda sağkalım üzerine etkilerinin kemoradyoterapi ile elde edilen sonuçlarla aynı olduğunu ileri sürmüştür (139-142). Gemsitabinin metastatik pankreas kanserinde güçlü radyasyon duyarlılaştırıcı etkileri ile birlikte güçlü klinik fayda göstermesi ile, lokal ileri hastalığı olan hastalarda kullanımına gerekçe sağlamıştır (127). Ancak, gemsitabinin yalnız kullanımı ile gemsitabine her hangi bir ajan eklenmesi arasındaki yararı gösteren herhangi bir randomize çalışma yoktur ve bu konu hala tartışmalıdır. Çoğu merkezde lokal ileri pankreas kanserinde yalnızca kemoterapi verileceğinde, tekli gemsitabin kullanımı kabul gören bir yaklaşımdır. Kemoterapi ve kemoradyoterapi karşılaştıran çalışmalara bakılacak olursa, birkaç çalışmada doğrudan kemoradyoterapi ile yalnız kemoterapi (5FU bazlı ya da gemsitabin bazlı) karşılaştırmakta, ancak hiç birisi hangi yaklaşımın daha iyi olduğu konusunda kesin cevap vermemektedir. Kemoradyoterapi (sonrasında kemoterapi verilsin yada verilmesin) ile kemoterapiyi karşılaştıran iki ayrı meta-analizde öncesinde kemoterapi verilerek veya verilmeden kemoradyoterapinin yalnızca kemoterapiye sağkalım yönünden üstünlüğü görülmemiş, ancak daha fazla toksisite görülmüştür (130,143). Ancak, kemoterapi rejimlerinin farklılığı ve RT dozundaki fark, ve çalışmaların küçük boyutulu olması nedeniyle güvenilirlik sınırlıdır. Kemoradyoterapiyi takiben kemoterapi kullanımı ile ilgili olarak ise henüz randomize yapılmış ve sonuçlanmış kemoradyoterapi ile kemoterapi yaklaşımını karşılaştıran çalışma yoktur, ancak 2 retrospektif çalışma ilk olarak kemoterapi ile kontrol altına alınmış hastalıkta kemoradyoterapi verilmesi tek başına kemoterapi ile devam etmeye göre sağkalım yönünden yarar sağladığını göstermiştir (143).

Pankreas kanserinin tedavisinde bazı cerrahların rezeksiyon sonuçlarını iyileştirmek adına daha geniş ameliyatlara yapmasına karşılık, diğerleri ameliyat sonrası rekurrensi azaltmak için adjuvan kemoterapiyi önermektedirler (128). Yapılan çalışmalara rağmen, pankreas kanseri tedavisinde adjuvan tedavinin standart tedavi algoritmine dahil olması için halen yeterli sayıda kanıt bulunmamaktadır (144-147). Ameliyat öncesi neoadjuvant kemoradyoterapinin özellikle lokal ileri evre hastalarda rezeksiyon oranlarını ve yaşam süresini arttıracığı yönünde kanı vardır (148). Evre 1/2 pankreas adenokarsinomlu 86 hasta üzerinde yapılan faz 2 çalışmasında ameliyat öncesi gemitabin esaslı kemoradyoterapi (haftalık 400 mg/m²/ 30 dk i.v. infüzyon- toplam 7 hafta + 30 Gy toplam 2 hafta, 10 fraksiyonda) verilmiş ve hastalar tedavi bitiminden 4-6 hafta sonra hastalık progresyonu olmayanlar ameliyata alınmışlardır. Pankreatikoduodenektomi yapılabilen hastaların ortalama yaşam süresi 34 ay ve 5 yıllık yaşam oranı %36 olarak bulunmasına rağmen, çalışma neoadjuvan tedavinin yararını değerlendirme açısından uygunsuz bulunmuştur. Sonuç olarak neoadjuvant ve adjuvant tedavinin yararları ile ilgili kesin kanıtlar halen bulunmamaktadır (148). Pankreas kanseri tedavisinde kullanılan intraoperatif radyoterapi (İORT) normal dokulara etki etmemekle, yukarı karın bölgesinin radyasyonu sonucu toksik etkilere sebep olan eksternal radyoterapi'den (EBRT) üstündür (149). İORT tek fraksiyonla yüksek dozda radyoterapi kullanımına izin vermektedir. Yalnız yapılan çalışmalar İORT'nin lokal kontrol açısından üstünlük sağladığını gösterse de, genel yaşama her hangi bir etkisinin olmadığını tespit etmişlerdir (150,151).

Biz bu çalışmada 1997-2010 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran lokal ileri rezeke edilemeyen pankreas kanseri vakalarında kemoradyoterapi ve kemoterapi tedavilerinin etkinliklerinin retrospektif olarak karşılaştırılmasını hedefledik.

GEREÇ-YÖNTEM

Bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı'na 1997-2010 yılları arasında başvuran, lokal ileri pankreas kanseri tanılı hastalarda uygulanan kemoterapi ve kemoradyoterapi tedavilerinin etkinliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından 18 Ocak 2011 tarihli 2011-3/42 nolu kararı ile etik kurul onayı verilmiştir.

Hasta seçimi:

Hastaların demografik verileri, muayene bulguları ve laboratuvar verileri Uludağ Üniversitesi Bilgisayar Kayıt Sistemi ve hasta dosyalarından elde edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıda sıralanmıştır;

- ≥ 18 yaş,
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoruna göre ≤ 2
- Histolojik olarak kanıtlanmış pankreas adenokarsinomu,
- Ölçülebilir unrezektabl lokal ileri hastalık (süperior mezenterik arter ve ven, portal ven ve çöliak truncus invazyonu)
- Hematolojik, kardiyak, renal ve hepatik fonksiyonları normal (üre <50 , kreatinin $<1,5$, AST $\leq 2 \times$ ULN, ALT $\leq 2 \times$ ULN, total bilirubin ≤ 2 mg/dl),
- Belirgin organ disfonksiyonuna yol açan komorbid hastalığı olmayan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri de aşağıda sıralanmıştır;

- ECOG performans skoru >2
- Kemoterapi verilmesi kontrendike kontrol edilemeyen medikal komorbid durumu olan
- Adenokarsinoma dışı histoloji
- İn situ servix karsinomu ve non-melanom cilt kanseri dışında ikincil malignitesi bulunan hastalar

Hastaların evrelemesinde TNM (tümör, nod, metastaz) evreleme sistemi kullanılmış olup, evreleme uygun radyolojik yöntemlere göre yapılmıştır (CT, MR, MR anjiyografi, PET).

Tedaviler:

Çalışmada lokal ileri rezeke edilemeyen pankreas adenokarsinomlu hastalarda; kemoradyoterapi ve tek başına kemoterapi alan gruplar karşılaştırılmıştır.

Kemoradyoterapi:

Radyoterapi 6-15-25 MV luk lineer akselatör foton enerjisi uygulayan 3 alan tekniği ile çalışan (ön-arka ve 2 yan) cihaz ile yapılmıştır. Planlanan hedef alan bilgisayarlı tomografi ile belirlenmiş olup tedaviye bölgesel lenf nodları, paraaortic lenf nodları ve hedef alanın 2 cm lik bölgeyi içeren sınırları alınmıştır. Tümör yatağına ve lenf nodlarına 45 Gy verilirken, boost dozu olarak 5,4-9 Gy verilmiş olup toplam 50,4-54 Gy, günlük 1,8-Gy fraksiyonda external radyoterapi uygulanmıştır.

Kemoradyoterapi verilen hastalara öncelikle 2 kür sistemik kemoterapi verilip, ardından kemoradyoterapi uygulanmıştır. Kemoradyoterapi sonrası sistemik kemoterapiye toplam kür sayısı 6 olacak şekilde devam edilmiştir. Eş zamanlı kemoterapi olarak gemitabin 350 mg /m² haftalık, 150 cc serum fizyolojik içerisinde 30 dakikada radyoterapi başlamadan 2 saat önce intravenöz olarak 6 hafta boyunca verilmiştir.

Kemoterapi:

Kemoterapi verilen hastalara 5-fluorourasil (5FU) ve gemitabin veya tekli gemitabin rejimi uygulanmıştır.

Yalnız gemitabin haftalık verilen hastalara 1000 mg /m² den 150 cc serum fizyolojik içinde 30 dakikada intravenöz infüzyon olarak 1,8,15 günlerde 28 günde bir olarak verilmiştir.

Gemitabin ve 5FU ile olan rejimlerde 5FU 500 mg /m² den 1,8,15. günlerde 150 cc serum fizyolojik içinde 30 dakikada intravenöz infüzyon ile, gemitabin ise 1000 mg /m² den 500 cc serum fizyolojik içinde 1 saatte intravenöz infüzyon olarak 1,8,15 günlerde 28 günde bir olarak verilmiştir. Hastalara her kemoterapi öncesi premedikasyon olarak antiemetik uygulanmıştır.

Kemoterapi sonrasında toksisite değerlendirmesi, haftada bir fizik muayene ve her bir kürün ilk gününde ve 7. gününde tam kan sayımı,

karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine bakmak suretiyle yapılmıştır. Tedaviye bağlı yan etkiler, Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün (NCI) Genel Toksikite Kriterleri'ne (CTC version 2.0) göre derecelendirilmiştir.

Tedavi bitiminde hastaların tedaviye cevabı Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (172) kriterlerine göre belirlenmiştir. Buna göre tümörün tamamen yok olması tam cevap, tümör boyutunun %30'dan daha fazla azalması kısmi cevap, tümör boyutunun %20'den daha fazla artması ilerleyici hastalık, bu kriterlerinin dışındaki değişiklikler ise stabil hastalık olarak değerlendirilmiştir. Tedaviye yanıt ortalama olarak 2 ayda bir, radyolojik değerlendirme, laboratuvar verileri ve sistemik muayene ile beraber değerlendirilerek yapılmıştır.

Tüm hastaların tanı anında yaşları, ECOG performans skoru, aldıkları kemoterapi çeşidi ve kür sayısı, radyoterapi doz ve süresi, tedaviye bağlı toksisiteleri, tanı anındaki laboratuvar analizleri (CEA ve CA-19-9), tedaviye verdiği cevap (tam yanıt, kısmi yanıt, stabil hastalık, progresif hastalık), genel ve progresyonsuz sağkalım süreleri değerlendirilip analiz edilmiştir.

İstatistiksel Yöntem:

Çalışmada sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiş olup, normal dağılıma uygunluk gösteren sürekli değişkenler tanımlayıcı istatistik değerleri olarak ortalama ve standart hata ile ifade edilmiştir. Hastaların progresyonsuz sağkalım (PFS) tedavi başlangıcından progresyona kadar geçen süre, genel sağkalım (OS) tedavi başlangıcından ölüme ya da son vizite kadar geçen süre olarak belirlenmiştir. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler tanımlayıcı istatistik değerleri olarak medyan (minimum-maksimum) değerleri ile kategorik değişkenler ise sayı ve ilgili yüzde değerleri ile birlikte verilmiştir. Kemoradyoterapi ve yalnızca kemoterapi grupları arasında OS ve PFS süreleri arasında farklılık olup olmadığı Kaplan Meier yöntemi ve, logrank testi ile incelenmiş olup, ilgili süreler ortalama ve standart hata değerleri ile birlikte verilmiştir. Normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenler gruplar

arasında Student t testi ile normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler ise Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmışlardır. Kategorik değişkenler yalnız kemoterapi ve kemoradyoterapi grupları arasında Fisher'in kesin ki-kare testi ve Pearson ki-kare testi kullanılarak karşılaştırılmışlardır. Çalışmada $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Çalışmanın analizleri SPSS 13.0 (Chicago, IL.) programında yapılmıştır.

BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı'nda 1997-2010 yılları arasında 76 hastaya lokal ileri pankreas adenokarsinomu tanısı konmuş olup, bu hastaların 59'u tedavi alabilmesi nedeniyle çalışmaya alınmıştır. Tanı anında hastaların ortalama yaşı 58.76 ± 1.45 yıl bulunmuştur.

Toplam 59 hastanın 45'i erkek (%76.3), 14'ü (%23.7) kadın olarak saptanmıştır. Hastaların 45'inde (%76.3) tanı anında kilo kaybı saptanmıştır. Tablo-6'da hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri verilmiştir.

Kemoradyoterapi grubunun ortalama RT süresi 39.96 ± 1.27 gün, radyoterapi dozu 53.12 ± 0.31 Gy bulunmuştur.

Tablo-6: Tanıda hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri

ÖZELLİK	Kemoradyoterapi (n=34)	Kemoterapi (n=25)	p değeri
----------------	-----------------------------------	------------------------------	-----------------

Yaş	Ortalama	56.36±2.344	60.53±1.799	0.157
Cinsiyet	Erkek n (%)	18 (%72)	27 (%79.4)	0.725
	Kadın n (%)	7 (%28)	7 (%20.6)	
CEA		3.40 (2-49)	5 (1-39)	0,070
CA 19-9		222 (3-6251)	172.50 (1-20330)	0.854
Hemoglobin		12.21±0.383	12.09±0.302	0.809
ECOG*	0-1	7(%87.5)	18(%35.3)	0,008
	2	1(%12.5)	33(%64.7)	

ECOG*: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Tedaviye Yanıt ve Sağkalım:

Kemoradyoterapi alan hastaların 4'ünde (%16) tam cevap görülürken, 2'sinde (%8) kısmi cevap, 3'ünde (%12) stabil hastalık, 16'sında ise (%64) progresyon görülmüştür (Tablo 7).

Kemoradyoterapi grubunda ortalama sağkalım süresi (OS) 19.27±4.14 ay bulunurken, progresyonsuz sağkalım süresi (PFS) 17.094±4.065 ay bulunmuştur. Kemoradyoterapi alan grupta verilen sistemik kemoterapi türlerinden 5FU ve gemsitabin alan grupta PFS median 10.0 (2-78) ay iken, OS median 13.0 (2-78) ay bulunmuştur. Kemoradyoterapi ile beraber sistemik tekli gemsitabin alan grupta ise PFS median 7 (3-26) ay iken, OS median 11.5 (3-29) ay saptanmıştır.

Kemoradyoterapi ile beraberinde verilen sistemik kemoterapi açısından karşılaştırıldığında, her iki grup arasında sırasıyla PFS, OS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p=0.780, p=0.877).

Kemoterapi alan grupta ise 2 hastada (%5,9) tam cevap, 5 hastada (%14,7) stabil hastalık, 27 hastada (%79,4) progresyon görülmüştür (Tablo-7). Bu grupta OS 12.394±2.43 ay iken, PFS 7.602±0.93 ay bulunmuştur.

Kemoterapi alan grupta 5FU ve gemsitabin alan grupta PFS median 4 (0-19) ay, OS ise median 7 (1-48) ay bulunmuştur. Yalnız gemsitabin alan grupta ise PFS median 8 (2-16) ay iken, OS median 8 (2-24) ay saptanmıştır.

Yalnız kemoterapi alan hastalarda verilen kemoterapi çeşidine göre her iki grup arasında sırasıyla PFS, OS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p=0.167, p=0.706).

Kemoradyoterapi ve kemoterapi grubu OS ve PFS açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında genel sağkalım süreleri açısından anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla p=0.040 ve p=0,006) (Grafik-1 ve 2).

OS ve PFS üzerine etki eden bağımsız risk faktörlerini belirlemek için cox regresyon analizi yapılmıştır, ancak anlamlı risk faktörü saptanmamıştır.

Tablo-7: Tedaviye cevap oranları.

Cevap	Kemoradyoterapi	Kemoterapi	p
Tam cevap	4 (%16)	2 (%5.9)	0.386

Kısmi cevap	2 (%8)	0 (%0)	0.175
Stabil hastalık	3 (%12)	5 (%14,7)	1
Progresyon	16 (%64)	27 (%79.4)	0,308

Toksisite: Her iki grubun hematolojik toksisiteleri değerlendirildiğinde; nütropeni, anemi ve trombositopeni düzeyleri kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=1$, $p=0.684$, $p=0.07$). Oral ve gastrointestinal mukozitleri yönünden karşılaştırıldığında da gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1.0$, $p=1.0$) (Tablo-8).

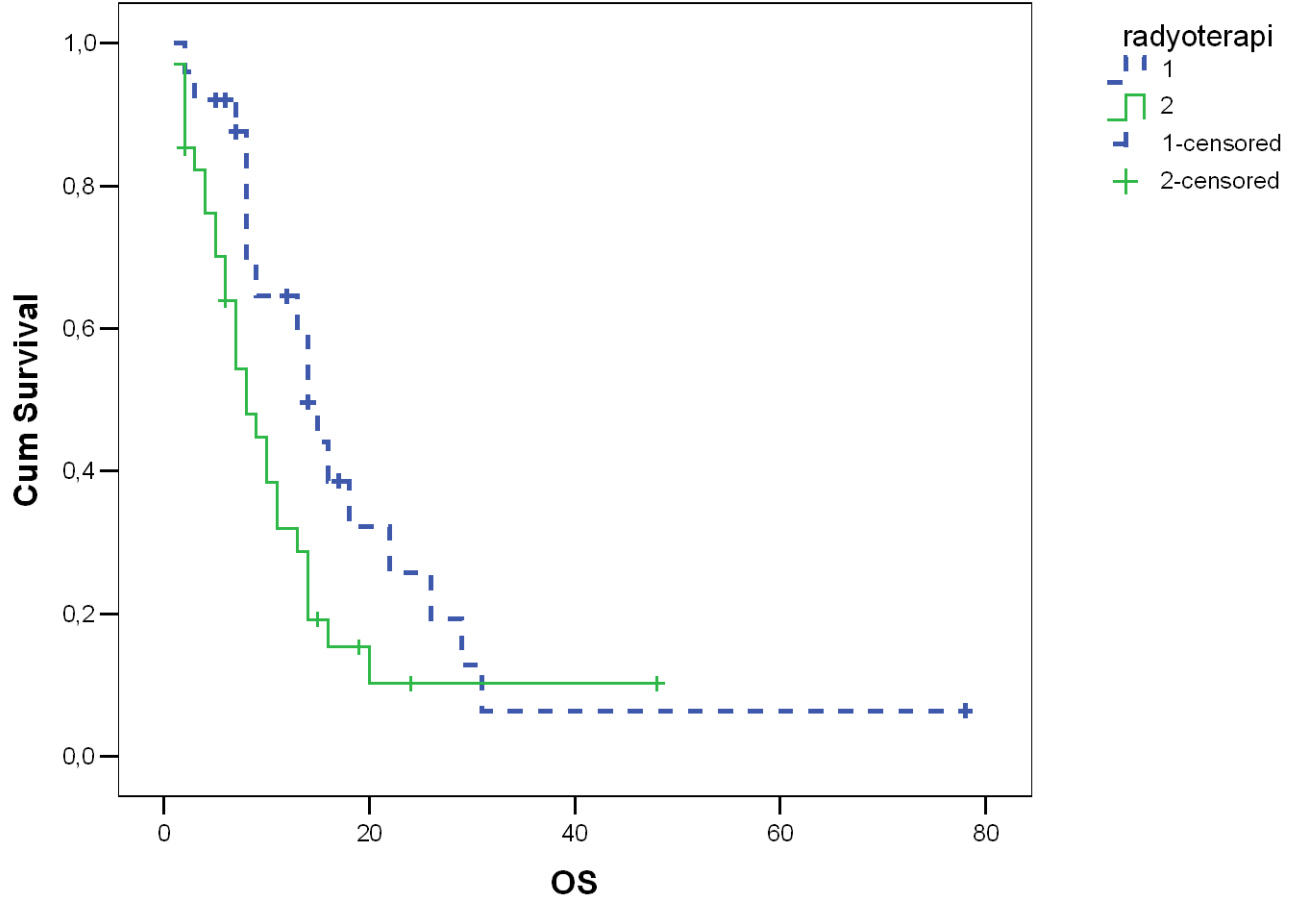
Analiz sırasında 59 hastanın 46'sı kaybedilmiş olup (%78), 13 hastanın ise takibi devam etmekteydi. Tedavi süresince tedavilere bağlı ölüm görülmedi.

Tablo-8: Grupların toksisite oranları

	Kemoradyoterapi	Kemoterapi	p
	Grade 3-4	Grade 3-4	

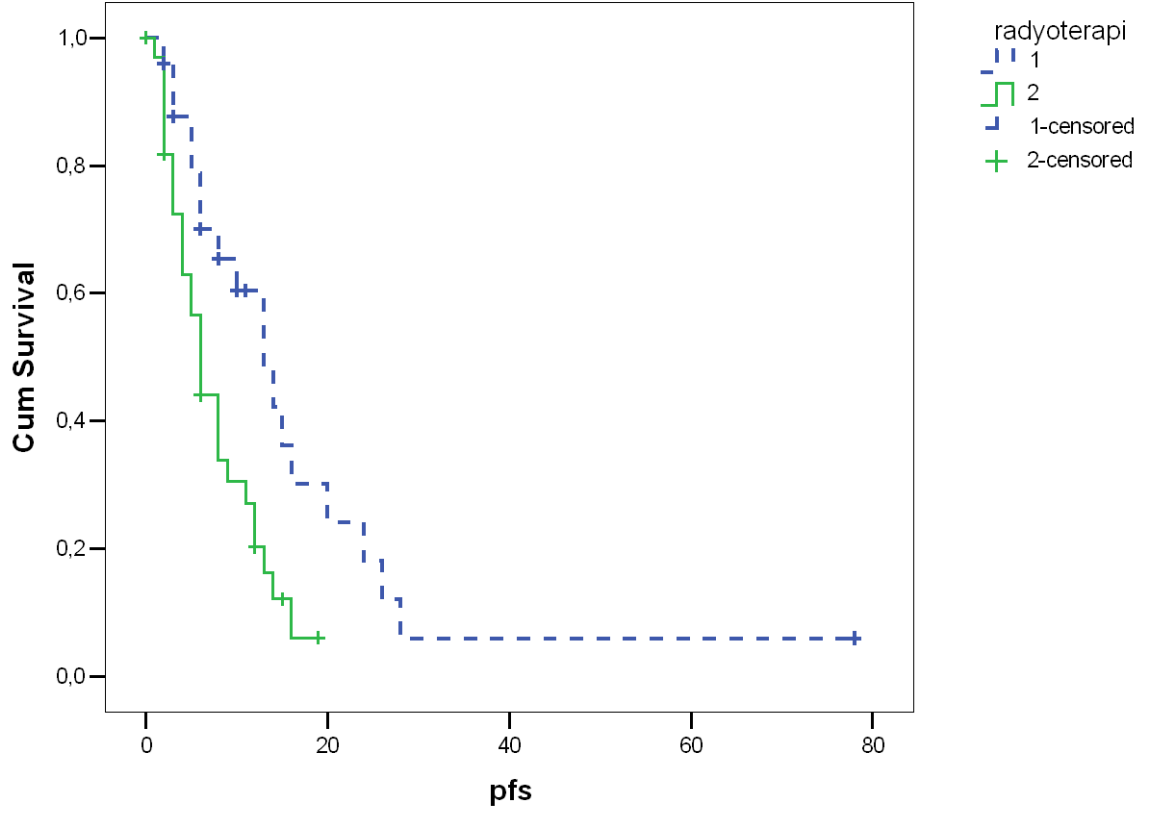
Nötropeni	1(%4,2)	4(%11,8)	1
Anemi	3 (%12,5)	3(%8,8)	0,684
Trombositopeni	0(%0)	5(%14,7)	0.070
GIS mukozit	5(%20,8)	6(%17,6)	1.0
Oral mukozit	1(%4,2)	2(%5,9)	1.0

Survival Functions



Grafik-1: 1 nolu değişken kemoradyoterapi alan grup, 2 nolu değişken ise kemoterapi alanlar; OS açısından karşılaştırılması

Survival Functions



Grafik-2: 1 nolu değişken kemoradyoterapi alan grup, 2 nolu değişken sadece kemoterapi alan grup; PFS açısından karşılaştırılması

TARTIŞMA VE SONUÇ

Pankreas adenokarsinomu en sık görülen pankreatik malignite olup bütün pankreas tümörlerinin %85 gibi bir kısmını oluşturur. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 44 binden fazla vaka görülmekte ve vakaların neredeyse hepsi kaybedilmektedir (1).

Lokal ileri rezeke edilemeyen pankreas kanseri için optimal tedavi belirsiz olup tek başına radyoterapi, kemoterapi tek kullanımı ve kombine kemoradyoterapinin kullanımı halen tartışmalıdır (1). Lokal ileri pankreas kanserinde sadece radyoterapinin tümör kontrolü için yeterli olmadığı yapılan çalışmalarda görülmüş, bu da radyoterapi ile beraber diğer 5FU, gemesitabin, paklitaksel, kapasitabin gibi radyasyon duyarlaştırıcı ajanların kullanımını gündeme getirmiştir (136). Radyoterapi, komorbid hastalıkları nedeniyle kemoradyoterapi alamayacak hastalarda ve narkotik analjezikler ile yeterince kontrol edilmeyen ağrısı olan hastalarda ağrı palyasyonu için düşünülebilir. Bizim merkezimizde de tek başına radyoterapi, palyasyon amacı ile kullanılmaktadır.

Eş zamanlı kemoradyoterapi ile ilgili yapılan çalışmalarda radyoterapinin 5FU, mitomisin, gemesitabin, kapasitabin gibi kemoterapi ajanları ile kullanımları değerlendirilmiştir. Gastrointestinal Tümör Çalışma Grubu (GITSG)'nun yaptığı randomize bir çalışmada, 106 lokal ileri pankreas adenokarsinom tanılı hastada tek başına external RT (60 Gy) veya eş zamanlı external RT (40 veya 60 Gy) beraberinde bolus 5FU verilmiştir (152,153). Yalnızca RT alan kolda 1 yıllık sağkalım %11 iken, 40 Gy ve 60 Gy external RT+5FU ile sırasıyla % 38 ve %36 saptanmıştır. Median sağkalım yalnız 60 Gy radyoterapi alan kolda 5.7 ay iken, 5FU ile 40 Gy veya 60 Gy alan kolda sağkalım özellikleri benzer olarak 10 ay bulunmuştur. Bu çalışma aynı zamanda yan etki nedeniyle verilmesi gerekli olan radyoterapi dozu ile ilişkili bilgi vermiştir. 5FU'nun bolus yerine infüzyon olarak verilmesinin daha etkin olduğu görülmüştür. ECOG tarafından yapılan başka bir çalışmada 114 hastaya (59.4 Gy) RT tek başına veya eş zamanlı infüzyonel 5FU beraberinde mitomisin ile verilmiştir (154). GITSG

çalışmasının aksine, RT ile beraber kemoterapinin verilmesi cevap açısından yarar sağlamadan (medyan hastaliksız sağkalım 5'e karşılık 5.1 ay ve genel sağkalım 7.1 karşı 8.4 ay), toksisitede artış görülmüştür. 5FU uygulamasının, mitomisin C de içermesi bu sonuçlara katkıda bulunmuş olabileceği düşünülmüştür.

Bu iki çalışmanın toplu analizi ile tek başına radyoterapi göre kemoradyoterapi ile sağkalım süresinin önemli ölçüde arttığı sonucuna varılmıştır (137). Her ne kadar randomize bir çalışma olmasa da, bu veriler kemoradyoterapinin diğer tek verilen tedavi modalitelerinden faydalı olduğunu ve tedavi yöntemlerinin, destek tedaviden daha iyi olduğunu görüşünü desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da hastalara literatür ile benzer olarak kemoradyoterapi eş zamanlı verilmiş olup radyoterapi ile eş zamanlı olarak gemitabin verilmiştir.

Gemitabinin, metastatik pankreas kanserinde güçlü radyasyon duyarlılaştırıcı etkileri ile birlikte güçlü klinik fayda göstermesi ile, lokal ileri hastalığı olan hastalarda kullanımına gerekçe sağlamıştır (155).

Kanser ve Lösemi Grup B'nin 43 lokal ileri pankreas kanseri olan hastada yaptıkları faz 2 çalışmada, gemitabin (40 mg/m² haftada 2 kez) ve beraberinde eş zamanlı RT (50.4 Gy) verilmiştir (156). Tedavi oldukça toksik olup; %60 hematolojik toksisite saptanmış, %42 grade 3 veya 4 gastrointestinal toksisite ve 1 kişide tedaviye bağlı sepsis nedeniyle ölüm görülmüştür. Medyan genel sağkalım 8.2 ay olmasına rağmen, iki hasta hala hayatta olup, 35 ve 41 ayda tedavi sonrası izlemde olarak bildirilmiştir. İtalya'da yapılan bir prospektif faz II çalışmada ise, 40 lokal ileri pankreas kanseri vakasında haftalık gemitabin ve beraberinde eş zamanlı üç boyutlu konformal RT (50.4 Gy) ve takibinde 5 siklus standart gemitabin uygulanmıştır. Grade 3- 4 akut toksisite 21 hastada (%53) görülmüştür. Ancak medyan sağkalım 15.5 ay iken, %25 hasta iki yıl sonra hala hayatta olarak bildirilmiştir.

Erken sonuçlar, özellikle lokal ileri, ancak potansiyel rezektabl hastalığı olanlar için umut verici olmakla beraber, lokal ileri hastalığı olan hastalarda RT ile eşzamanlı kullanımı için en uygun olan ajan net olarak belirlenmemiştir.

Bu çalışmaların sonuçlarına dayanarak radyoterapi ile eş zamalı kullanımı için en uygun ajanın net olarak belirlenememesiyle beraber gemitabinin metastatik pankreas kanserinde güçlü klinik faydalar göstermesi nedeniyle bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak radyoterapi (53,12±0,31Gy) ile eş zamanlı haftalık gemitabin (350 mg/m²) tedavisi verilmiştir.

Kemoradyoterapide verilen radyoterapi dozları ile ilişkili yapılan çalışmalarda yaygın kullanılan protokol 45-50,4 Gy, 1.8 gy günlük fraksiyonda, tümör çapı ve 2-3 cm lik alandaki lenf nodlarını içermekte olup, kullanılan rejim bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir.

Son yıllarda konformal radyoterapi metodları ile (üç boyutlu, sterotatik radyoterapi) spesifik olarak tümör dokusuna radyoterapi uygulanıp etraf normal doku korunmuş olup, bu tedavi ile yüksek doz radyoterapi verilmesine göre, lokal nüksde artış olmayıp daha az akut ve kronik tedavi ilişkili toksisite saptanmıştır. Ayrıca kullanılan radyoterapi teknikleri içinde hiperfraksiyone, brakiterapi gibi yöntemler de mevcut olup hangisinin lokal kontrolü sağlamada daha iyi olduğu tartışmalıdır. Bu tedavi farklılıklarının genel sağkalımda belirgin farklılık oluşturmaması pankreas kanserinin sistemik metastazlar yapması ve sistemik kemoterapilerin bu konuda daha etkin olması ile açıklanabilir.

Bizim çalışmamızda kullanılan radyoterapi şekli ve dozu literatürdeki diğer çalışmalar ile benzerlik göstermekte olup farklı yöntemlerle uygulanan radyoterapi uygulamaları ile daha fazla çalışma yapılabilir.

Lokal ileri hastalığı olan hastalar için kemoterapinin tek başına kullanımı, giderek artan bir şekilde kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Bu konuda gemitabine, irinotekan, paklitaksel, oksaliptatin, 5FU ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.

Gemitabin ile irinotekanlı veya irinotekan verilmeden yapılan randomize karşılaştırılmalı 360 hastalık çalışmada (51'i lokal ileri hastalık) sırasıyla, genel sağkalım süresi lokal ileri hastalığı olan hastalarda gemitabin yalnız verildiğinde 11.7 ay iken gemitabin+irinotekan verilen kolda 9.8 ay bulunmuştur (142). Gemitabin kombinasyonu ile daha iyi sonuçlar elde edilebilir olup olmadığı açık değildir. Bir başka faz II çalışmada

neoadjuvan gemsitabin ile oksaliplatin verilmesinin başlangıçta rezekte edilemeyen non-metastatik hasta grubunda, %40'ında anlamlı tümör regresyonu nedeniyle operasyona gönderilmiş olup bunların %69'una ise tam rezeksiyon yapılmıştır (162).

Çalışma sonuçlarını ortak olarak değerlendirildiğinde, ortalama sağkalım süreleri kemoradyoterapi alan hastalarda benzer veya daha iyi olduğu görülmüştür.

Gemsitabinin yalnız kullanımı ile gemsitabin herhangi bir ajan eklenmesi arasındaki yararı gösteren herhangi bir randomize çalışma yoktur ve bu konu hala tartışmalıdır. 2007'de yayınlanan 6296 hasta ve 20 çalışmanın yer aldığı meta-analizde lokal ileri pankreas kanseri tedavisinde tekli ajan olarak gemsitabin kullanımının hala standart tedavi olduğu, ancak seçilmiş vakalarda sağkalım süresini ve progresyon zamanını uzatmak için gemsitabin+platin bazlı rejimlerin kullanılabileceği belirtilmiştir (164). Sonuç olarak çoğu merkezde lokal ileri pankreas kanserinde yalnızca kemoterapi verileceğinde tekli gemsitabin kullanımı kabul gören bir yaklaşımdır.

Bizim çalışmamızda ise kemoterapi alan 34 hastanın 19'u (%55.9) 5FU+ gemsitabin rejimi alırken, 15'i (%44.1) tekli gemsitabin rejimi almıştır. Bu hasta gruplarında genel ve progresyonsuz sağkalım süreleri arasında anlamlı fark görülmemiş olup (5FU ve gemsitabin alan grupta PFS median 10 ay, OS median 13 ay, gemsitabin alan grupta ise PFS median 7 ay iken, OS median 11.5 ay bulunmuştur, sırasıyla $p=0.780$, $p=0.877$) literatürde de bu konu hala tartışmalıdır. Çalışmamızda kullanılan kemoterapi rejimleri literatür ile benzer olup, kemoterapi ajanlarının etkinliği açısından daha fazla hasta ve daha fazla çeşit kemoterapi ajanı ile çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kemoterapi ve kemoradyoterapi karşılaştıran çalışmalara bakıldığında, bazı çalışmalar doğrudan kemoradyoterapi ile yalnız kemoterapiyi (5FU ya da gemsitabin bazlı) karşılaştırmakta ancak hiç birisi hangi yaklaşımın daha iyi olduğu konusunda kesin cevap vermemektedir. 1980'li yıllarda yapılan, 5FU bazlı kemoterapi ile kemoradyoterapi karşılaştırarak yapılan 3 çalışmada karşıt sonuçlar saptanmıştır. ECOG çalışmasında, 5FU bazlı kemoradyoterapi ile yalnız 5FU verilen lokal ileri pankreas kanseri olan hastalarda benzer etkinlik olup, bu çalışma suboptimal

RT dozu (40 Gy) kullanması için eleştirilmiştir (163). Benzer şekilde, yapılan küçük bir çalışmada, her iki çalışma koluna 15 hasta alınmış olup, 5FU bazlı kemoradyoterapi (RT dozu 46 Gy) ile metil CCNU kolu ile tek başına 5FU+metil CCNU karşılaştırılmış olup, ek bir sağkalım yararı gösterilememiştir (165). GIST tarafından yapılan 43 lokal ileri pankreas kanseri hasta ile yapılan randomize bir çalışmada external RT ile bolus 5FU tedavisi ardından SMF (streptozosin, mitomycin, 5FU) kombinasyonu ile yalnızca SMF rejimi verilen kol karşılaştırılmış olup sağkalım yararı (medyan 42 karşı 32 hafta), az miktarda ama istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. SMF rejimi ilerlemiş hastalık için kullanımı azalmış bir rejimdir (172).

Gemsitabin bazlı kemoterapi kullanımı ile yapılan çalışmalarda ise; bu sonuçların aksine Fransa'da FFCD-SFRO tarafından yapılan bir çalışmada, kemoradyoterapiyi takiben gemsitabin verilmesinin yalnızca gemsitabin kullanımı ile karşılaştırıldığında sağkalım açısından yararı gösterilememiştir (173). ECOG tarafından yapılan randomize çalışmada ise gemsitabin+ RT (50.4 Gy) ile veya RT olmadan lokal ileri pankreas kanseri olan hastalara uygulanmış olup; çalışmanın sonunda kemoradyoterapi kolunda (11.1'e karşı 9.2 ay) genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme varken, daha anlamlı olarak yüksek bir oranda grade 4 ve 5 (öldürücü) toksisite (%41'e karşı %9) görülmüştür (168). Kemoradyoterapi+takiben kemoterapiyi karşılaştıran, iki ayrı meta-analizde kemoradyoterapinin yalnızca kemoterapiye sağkalım yönünden faydasının olmadığı gösterilip bu grupta daha fazla toksisite görülmüştür (137,169). Ancak, kemoterapi rejimlerinin farklılığı ve RT dozundaki fark ve çalışmaların küçük boyutlu olması nedeniyle güvenilirliğin az olduğu da belirtilmiştir.

Yeni bir yaklaşım gemsitabin bazlı kemoterapiden fayda gören hasta grubuna kemoradyoterapi verilmesidir. Henüz randomize yapılmış ve sonuçlanmış kemoradyoterapi ile kemoterapi yaklaşımını karşılaştıran çalışma yoktur, ancak 2 retrospektif çalışma ilk kemoterapi sonrası kimlerin kemoradyoterapiden daha fazla yarar sağlayacağını göstermiştir.

European Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR) tarafından 181 lokal ileri pankreas kanseri hasta ile yapılan faz II-III çalışma retrospektif olarak değerlendirilmiştir (170). Her hastaya, ilk üç ay

boyunca kemoterapi verilip ve devam etme veya kemoradyoterapi (55 Gy eksternal RT eşzamanlı infüzyonel 5-FU) vermek için karar, araştırmacıya bırakılmıştır. Kemoterapiden üç ay sonra progresyon olmayan ve yeterli bir performans durumunu muhafaza eden 128 hasta olmuş, 56 hasta kemoterapi ile devam ederken, 72 hasta kemoradyoterapi almıştır. İki grup karşılaştırıldığında, kemoradyoterapi alan grupta, progresyonsuz sağkalım (10.8'e karşı 7.4 ay) ve genel sağkalım (15'e karşı 11.7 ay) anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Bu veriler, kemoterapi ile ilk kontrol altına alınmış hastalıkta tek başına kemoterapi ile devam etmeye göre kemoradyoterapinin sağkalım yönünden yarar sağladığını göstermiştir. Benzer sonuçlar MD Anderson tarafından yapılan 323 lokal ileri pankreas kanseri olan hastada yapılan çalışmada gösterilmiş olup, 76 hasta kemoradyoterapiden önce ortalama 2.5 ay gemsitabin almıştır. Medyan genel sağkalım (11.9'a karşı 8.5 ay) progresyonsuz sağkalım (6.4'e karşılık 4.2 ay), kemoradyoterapiden önce kemoterapi uygulanan hastalarda anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur (171).

Bu sonuçlar birlikte ele alındığında, lokal olarak ileri pankreas kanseri olan hastalarda kemoradyoterapiye başlamadan önce kemoterapinin verilmesi önerilmektedir. Bu tedavi stratejilerinin yararı doğrulamak için gerekli olan, Avrupa'da böyle bir faz III çalışmalar devam etmektedir.

Bizim çalışmamızda da 59 hastanın 25'i kemoterapi (19'u 5FU ile gemsitabin, 6'sı tekli gemsitabin) almış, sonrasında eş zamanlı gemsitabin ile beraber radyoterapi almış olup, 34 hastamız ise sadece kemoterapi almıştır (15'i tekli gemsitabin, 19'u ise 5FU ile gemsitabin). Kemoradyoterapi ve kemoterapi grubu OS ve PFS açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında genel sağkalım süreleri açısından anlamlı fark saptanmıştır. Kemoradyoterapi grubunda genel sağkalım süresi (OS) 19.27 ± 4.14 ay bulunurken, progresyonsuz sağkalım süresi (PFS) 17.094 ± 4.065 ay bulunmuştur. Kemoterapi grubunda ise OS 12.394 ± 2.43 ay iken, PFS 7.602 ± 0.93 ay bulunmuştur (sırasıyla $p=0.040$ ve $p=0,006$).

Bizim çalışmamızda da öncesinde kemoterapi alıp takibinde kemoradyoterapiyi alan hastalar, yalnız kemoterapi alan hastalar ile karşılaştırıldığında genel ve progresyonsuz sağkalım süresi kemoradyoterapi

alan grupta literatür ile benzer şekilde anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur.

Kemoradyoterapi grubunun tedaviye başlangıçta performans durumunun daha iyi oluşunun bu sonuca yol açabileceği düşünülebilir. OS ve PFS üzerine etki eden bağımsız risk faktörlerini belirlemek için cox regresyon analizi yapılmıştır ve anlamlı risk faktörü belirlenememiştir ve böylece sağklama performans durumu dahil diğer faktörlerin etkisi olmadığı görülmüştür.

Lokal ileri pankreas kanserinde klasik kemoterapi ajanlarının yerine hedefe yönelik ajanların kullanımı gündeme gelmiştir. Epidermal büyüme faktör reseptör ve ligandı pankreas kanserindeki en önemli moleküler düzeydeki bozukluktur bu sebeple EGFR tirozin kinaz inhibitörlerinin pankreas kanserinde kullanımı ile ilgili klinik çalışmalar yapılmıştır. Erlotinib ve gefitinip lokal ileri pankreas kanserinde bazı çalışmalarda kemoradyoterapide kullanılan ajanlardır. Vasküler endotelial growth factor inhibitörlerinin de hedefe yönelik tedavi amacıyla kullanımı umut vadetmektedir. Son yıllarda bu konuda kemobiyolojik yaklaşımlar söz konusudur. Pankreas kanseri tedavisine yönelik genetik yaklaşımlar da son yıllarda söz konusudur. Histon deasetilaz inhibitörlerinin antiproliferatif ve apoptoz öncüsü özellikleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Lokal ileri pankreas kanserinde tedavide daha iyi sonuçlar elde etmek için rutin kullanılan elektif olarak lenf nodu ışınlanması yerine, yalnız tümör dokusunu içeren konformal radyoterapi yöntemleri ile daha yüksek dozlarda kemoterapi verilip daha az toksisite ile bölgesel lenf nodlarında hastalık kontrolü sağlanabilir.

Toksisite açısından değerlendirildiğinde Kanser-Lösemi Grup B'nin gemitabin bazlı kemoradyoterapi ile yaptığı 43 hastalık çalışmada %60 hematolojik toksisite saptanmış, %42 grade 3 veya 4 gastrointestinal toksisite ve 1 kişide tedaviye bağlı sepsis nedeniyle ölüm görülmüştür (156). İtalya'da yapılan 40 hastalık çalışmada ise gemitabin bazlı kemoradyoterapi alan hastalarda akut grade 3-4 toksisite %53 olarak görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise kemoradyoterapi kolunda grade 3-4 gastrointestinal mukozit hastaların %20,8'inde görülmüş olup grade 3-4 hematolojik toksisite

%4-12.5 arasında olup bu fark çalışmalardaki hasta sayıları arasındaki fark ile ilişkili olabilir. Kemoterapi kolunda bizim çalışmamızda grade 3-4 hematolojik toksisite %11-14, gastrointestinal toksisite ise %17,6 olarak bulunmuştur. ECOG çalışmasında yalnız gemitabin verilen hastalarda grade 3-4 toksisite %77 oranında bulunmuştur. Bu farklılığın verilen kemoterapi ajanının dozu, veriliş sũresinin farklı oluşu, tũmœrũn lokalizasyonu, hastaların ek komorbid durumları ve kişisel farklılıkları nedeniyle olabileceğini dũřœnmekteyiz.

Kemoradyoterapi ile kemoterapiyi karşılaştıran metaanalizlerde kemoradyoterapinin kemoterapiden daha toksik olduğu gœrœlmœřtũr. ECOG tarafından yapılan 316 hastalık çalışmada da gemitabin bazlı kemoradyoterapi yalnız gemitabin kullanımına gœre daha toksik bulunmuştur. Bizim alışmamızda ise her iki grup arasında anlamlı fark gœrœlmemiř olup, bu sonuca hasta sayısının daha az oluşu, seçilen hastaların kişisel œzellikleri ve ek komorbid durumları etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda elde edilen sonuçların orta derecede literatũr ile uyumlu olduğunu dũřœnmekteyiz hangi tedavi yœnteminin daha iyi olduğu net olarak belirli olmadığından ve farklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edildiğinden sonuçlarımızın kısmen de olsa literatũr ile uyumlu olduğunu dũřœnmekteyiz.

Sonuç olarak daha iyi hastalık kontrolu için yeni gelişen ajanlarla ve farklı tedavi modaliteleri ile daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011;61:212-36.
2. Gillmore R, Laurence V, Raouf S, et al. Chemoterapy with our without Induction Chemoterapy for Locally Advanced Pankreatic Cancer, *Clin Oncol* 2010;22:564-9.
3. Uğur VI, Kara ŞP, Küçükpılakçı B ve ark. Pankreas Kanserli Hastalarımızın Genel Özellikleri ve Sağlıkım Sonuçları, *Acta Oncologica Turcica* 2010;43:1-7.
4. Hruban RH, Wilentz RE. Pankreas. Sav A, Özdamar ŞO (editör). Robbins ve Cotran. Hastalığın Patolojik Temeli. 7.baskı. Ankara: Güneş tıp kitabevleri; 2009. 939-52.
5. Arıncı K (editör), Elhan A. İç organlar. Anatomi 1. cilt, Ankara: Güneş kitabevi; 2001. 261-5.
6. Safalı M. Pankreas patolojisi. Mocan Kuzey G (editör). Temel Patoloji, 2.baskı. Ankara: Güneş kitabevi; 2007. 517-24.
7. Rosai J. Pancreas and ampullar region. Rosai and Ackerman's surgical pathology. China: Elsevier; 2004. 1061-73.
8. Arıncı K (editör), Elhan A. İç organlar. Anatomi. 1. cilt, Ankara: Güneş kitabevi; 2006. 291-8.
9. Sadler TW. Development of the gastrointestinal tract. Langman's medical embryology. China: Lippincott Williams and Wilkins; 2010. 222-3.
10. Kockel L, Storm A, Delacour A, et al. Anamylase/cre transene marks the whole endoderm but the primordia of liver and ventral pancreas. *Genesis* 2006;44:287-96.
11. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. Development of the gastrointestinal tract. Larsen's human embryolog. China: Elsevier; 2009. 450-2.
12. Şeftalioğlu A. Genel & Özel İnsan Embriyolojisi. Üçüncü Baskı. Ankara: Hacattepe Taş; 1998;94.
13. Skandalakis JKE, Gray SW. Surgical anatomy of the pankreas, In Howard JM, Jordan GL, Rebel HA (eds): Surgical Diseases of Pancreas. 1 st. edition. Philadelphia: Lea & Febier; 1987.11-36.
14. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and prevention of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:238-44.
15. Parkin DM, Muir CS. Cancer Incidence in Five Continents. Comparability and quality of data. *IARC Sci Publ* 1992;120:145-73.
16. Gall FP, Kessler H, Hermanek P. Surgical treatment of ductal pancreatic carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 1991;17:173-81.
17. Ozkan H, Ozturk H. Pankreas kanserinde epidemiyoloji ve risk faktorleri. *MNKlinik Bilimler&Doktor* 2000;6:39-43.
18. Karayalcın K. Pankreas kanseri. *Turkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi* 2001;6:41-5.

19. Makary MA, Winter JM, Cameron JL, et al. Pancreaticoduodenectomy in the very elderly. *J Gastrointest Surg*, 2006;10:347-56.
20. Association AG. American Gastroenterological Association medical position statement: Epidemiology, diagnosis and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1999;117:1463-84.
21. DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 1999;117:1464-84.
22. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:197-209.
23. Fraumeni JF. Cancers of the pancreas and biliary tract: epidemiological considerations. *Cancer Res* 1975;35:34-7-46.
24. Koorstra JB, Hustinx SR, Offerhaus GJ, Maitra A. Pancreatic carcinogenesis. *Pancreatol* 2008;8:110-25.
25. Gloeckler Ries LA, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Oncologist* 2003;8:541-52.
26. Shaib YH, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of pancreatic cancer in the United States: changes below the surface. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:87.
27. Pernick NL, Sarkar FH, Philip PA et al. Clinicopathologic analysis of pancreatic adenocarcinoma in African Americans and Caucasians. *Pancreas*, 2003;26:28-32.
28. Dong M, Nio Y, Tamura K, et al. Ki-ras point mutation and p53 expression in human pancreatic cancer: a comparative study among Chinese, Japanese, and Western patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:279-84.
29. Longnecker DS, Karagas MR, Tosteson TD, et al. Racial differences in pancreatic cancer: comparison of survival and histologic types of pancreatic carcinoma in Asians, blacks, and whites in the United States. *Pancreas* 2000;21:338-43.
30. Ye W, Lagergren J, Weiderpass E, et al. Alcohol abuse and the risk of pancreatic cancer. *Gut*, 2002;51:236-9.
31. Harnack LJ, Anderson KE, Zheng W, et al. Smoking, alcohol, coffee, and tea intake and incidence of cancer of the exocrine pancreas: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:1081-6.
32. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Risk factors for pancreatic cancer. *J Cell Biochem*, 2005;95:649-56.
33. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:535-45.
34. Winter JM, Maitra A, Yeo JC. Genetics and pathology of pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 2006;8:324-36.
35. Baghurst PA, McMichael AJ, Slavotinek AH, et al. A case-control study of diet and cancer of the pancreas. *Am J Epidemiol* 1991;134:167-79.
36. Bueno de Mesquita HB, Maisonneuve P, Runia S, Moerman CJ. Intake of foods and nutrients and cancer of the exocrine pancreas: a population-based case-control study in The Netherlands. *Int J Cancer* 1991;48:540-9.

37. Ohba S, Nishi M, Miyake H. Eating habits and pancreas cancer. *Int J Pancreatol* 1996;20:37-42.
38. Alguacil J, Porta M, Benavides FG, et al. Occupation and pancreatic cancer in Spain: a casecontrol study based on job titles. PANKRAS II Study Group. *Int J Epidemiol* 2000;29:1004-13.
39. Schwartz GG, Reis IM. Is cadmium a cause of human pancreatic cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:139-45.
40. Kauppinen T, Partanen T, Degerth R, Ojajärvi A. Pancreatic cancer and occupational exposures. *Epidemiology* 1995;6:498-502.
41. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst*, 1997;89:442-6.
42. Chow WH, Johansen C, Gridley G, et al. Gallstones, cholecystectomy and risk of cancers of the liver, biliary tract and pancreas. *Br J Cancer* 1999;79:640-4.
43. Tascilar M, Van Rees BP, Sturm PD, et al. Pancreatic cancer after remote peptic ulcer surgery. *J Clin Pathol* 2002;55:340-5.
44. Rosewicz S, Wiedenmann B. Pancreatic carcinoma. *Lancet* 1997;349:485-9.
45. Hart AR, Kennedy H, Harvey I, Pancreatic cancer: a review of the evidence on causation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:275-82.
46. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *Jama* 1995;273:1605-9.
47. Ghataorhe P, Kurian AW, Pickart A, et al. A carrier of both MEN1 and BRCA2 mutations: case report and review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet* 2007;179:89-92.
48. Van Heek NT, Meeker AK, Kern SE, et al. Telomere shortening is nearly universal in pancreatic intraepithelial neoplasia. *Am J Pathol* 2002;161:1541-7.
49. Hezel AF, Kimmelman AC, Stanger BZ, Bardeesy N, Depinho RA. Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes Dev* 2006;20:1218-49.
50. Meszoely I.M, Means AL, Scoggins CR, Leach SD. Developmental aspects of early pancreatic cancer. *Cancer J* 2001;7:242-50.
51. Wagner M, Greten FR, Weber CK, et al. A murine tumor progression model for pancreatic cancer recapitulating the genetic alterations of the human disease. *Genes Dev* 2001;15:286-93.
52. Klöppel G, Klimstra D. Tumors of the exocrine pancreas. In: Fletcher CDM (ed). *Diagnostic histopathology of tumors*. 1 st.edition. China: Elsevier; 2007. 463-470.
53. Prasad SKR, Zeng R, Smyrk TC. Epidemiology and genetics of pancreatic cancer. In: Reznik RH (ed) *Pancreatic cancer*. 1st.edition New York: Cambridge University; 2009.1-17.
54. Casciato DA. *Manual of clinical oncology*. 4 th edition. USA: Lippincott Williams&Wilkins; 2004. 213-9.
55. Ozkan H. Pankreas Kanseriinde son goruşler. *Klinik Bilimler & Doktor* 1999; 5:598-606
56. Kalsner MH, Barkin J, MacIntyre JM. Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical presentation. *Cancer* 1985;56:97

57. Khorana AA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease. *Lancet Oncol* 2004;5:655
58. Steer ML. Clinical manifestations, diagnosis, and surgical staging of exocrine pancreatic cancer. *Up To Date* 2009; version 17.2
59. Ozkan H, Yamaguchi T, Saisho H, Ohto M. Küçük pankreas kanseri erken pankreas kanseri mi?. *MN Doktor* 1995;3:209-12
60. Plate JM. Current immunotherapeutic strategies in pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16:919-43,
61. Safi F, Schlosser W, Falkenreck S, Beger HG. Prognostic value of CA 19-9 serum course in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1998;45:253-9.
62. Kilic M, Göçmen E, Tez M, et al. Value of preoperative serum CA 19-9 levels in predicting resectability for pancreatic cancer. *Can J Surg* 2006;49:241-4.
63. Fuhrman GM, Charnsangavej C, Abbruzzese JL et al. Thin-section contrast-enhanced computed tomography accurately predicts the resectability of malignant pancreatic neoplasms. *Am J Surg*, 1994;167:104-11.
64. Sahani DV, Shah ZK, Catalano OA, et al. Radiology of pancreatic adenocarcinoma: current status of imaging. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:23-33.
65. Safi F, Roscher R, Beger HG. The clinical relevance of the tumor marker CA 19-9 in the diagnosing and monitoring of pancreatic carcinoma. *Bull Cancer* 1990;77:83-91.
66. Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K et al. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet* 1979;5:957-71.
67. Yeo CJ, Cameron JL. Prognostic factors in ductal pancreatic cancer. *Langenbecks Arch Surg* 1998;383:129-33.
68. Fujioka S, Misawa T, Okamoto T, et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels for the evaluation of curability and resectability in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:539-44.
69. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg* 1995; 221:721-31.
70. Meyer W, Jurowich C, Reichel M, et al. Pathomorphological and histological prognostic factors in curatively resected ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Surg Today* 2000;30:582-7.
71. Schlieman MG, Ho HS, Bold RJ. Utility of tumor markers in determining resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg* 2003;138:951-5.
72. Abrams RA, Grochow LB, Chakravarthy A, et al. Intensified adjuvant therapy for pancreatic and periampullary adenocarcinoma: survival results and observations regarding patterns of failure, radiotherapy dose and CA19-9 levels. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:1039-46.
73. Ni XG, Bai XF, Mao YL, et al. The clinical value of serum CEA, CA19-9, and CA242 in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:164-9.

- 74.** Kang CM, Kim JY, Choi GH, et al. The use of adjusted preoperative CA 19-9 to predict the recurrence of resectable pancreatic cancer. *J Surg Res* 2007;140:31-5.
- 75.** Safi F, Roscher R, Beger HG. Tumor markers in pancreatic cancer. Sensitivity and specificity of CA 19-9. *Hepatogastroenterology* 1989;36:419-23.
- 76.** Lundin J, Roberts PJ, Kuusela P, Haglund C. The prognostic value of preoperative serum levels of CA 19-9 and CEA in patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1994;69:515-9.
- 77.** Hess V, Glimelius B, Grawe P, et al. CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2008;9:132-8.
- 78.** Klapdor R, Müller C, Seutter R, et al. Improvement of survival by efficacy orientated sequential polychemotherapy of exocrine pancreatic cancer. *Anticancer Res* 2000;20:5201-7.
- 79.** Katz A, Hanlon A, Lanciano R, Hoffman J, Coia L. Prognostic value of CA 19-9 levels in patients with carcinoma of the pancreas treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:393-6.
- 80.** Micke O, Bruns F, Kurowski R, et al. Predictive value of carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer treated with radiochemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:90-7.
- 81.** Halm U, Schumann T, Schiefke I, et al. Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2000;82:1013-6.
- 82.** Okusaka T, Okada S, Sato T, et al. Tumor markers in evaluating the response to radiotherapy in unresectable pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1998;45:867-72.
- 83.** Bakalakos EA, Burak WE Jr, Young DC, Martin EW Jr. Is carcinoembryonic antigen useful in the follow-up management of patients with colorectal liver metastases? *Am J Surg* 1999;177:2-6.
- 84.** Cerwenka H, Aigner R, Bacher H, et al. TUM2-PK (pyruvate kinase type tumor M2), CA19-9 and CEA in patients with benign, malignant and metastasizing pancreatic lesions. *Anticancer Res* 1999;19:849-51.
- 85.** Schneider J, Schulze G. Comparison of tumor M2-pyruvate kinase (tumor M2-PK), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigens CA 19-9 and CA 72-4 in the diagnosis of gastrointestinal cancer. *Anticancer Res* 2003;23:5089-93.
- 86.** Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of pancreatic carcinoma: Imaging techniques and tumor markers. *Pancreas* 1992;7:66-86.
- 87.** Palazzo L, Roseau G, Gayet B, et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma: Results of a prospective study with comparison to ultrasonography and CT scan. *Endoscopy* 1993;25:143-150.
- 88.** Rosch T, Braig C, Gain T, et al. Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography: Comparison with conventional sonography, computed tomography, and angiography. *Gastroenterology* 1992;102:188-199.

- 89.** Murugiah M, Windsor JA, Redhead DN et al. The role of selective visceral angiography in the management of pancreatic and periampullary cancer. *World J Surg* 1993;17:796-800.
- 90.** Warshaw AL, Tepper JE, Shipley WU. Laparoscopy in the staging and planning of therapy for pancreatic cancer. *Am J Surg* 1986;151:76-80.
- 91.** Warshaw AL, Gu ZY, Wittenberg J, Waltman AC: Preoperative staging and assessment of resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg* 1990; 125:230-33.
- 92.** Warshaw AL. Implications of peritoneal cytology for staging of early pancreatic cancer. *Am JSurg* 1991;161:26-9.
- 93.** Heeckt P, Safi F, Binder T, Buchler M. Free intraperitoneal tumor cells in pancreatic cancer: Significance for clinical course and therapy. *Chirurg* 1992;63:563-67.
- 94.** Braunwald K (ed), Hauser F, Jameson L. Harison's principles of internal medicine. 15 th edition. New York: Mc Graw Hill; 2004. 537-39.
- 95.** Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ. Manual for Staging of Cancer, 4th edition. Philadelphia: JB Lippincott; 1992. 876-8.
- 96.** Courney MT, Mark BE, Daniel RB, Kennedy LM, Sabiston textbook of surgery. Philadelphia: WB Saunders Company; 2010. 1667-74.
- 97.** Picozzi VJ, Kozarek RA, Traverso LW. Interferon based adjuvant chemoradiation therapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 2003;185:476-80
- 98.** Kozuch P, Petryk M, Evans A, Bruckner HW. Treatment of metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Surg Clin North Am* 2001;81:683-90
- 99.** Molinari M, Helton W, Espat NJ. Palliative strategies for locally advanced unresectable and metastatic pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 2001;81:651-65
- 100.** National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Available at: www.nccn.org (Accessed on february 13, 2012).
- 101.** Van Greenen RC, Ten Kate FJ, De Wit LT, Van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ. Segmental resection and wedge excision of the portal or superior mesenteric vein during pancreatoduodenectomy. *Surgery* 2001;129:158-63
- 102.** Dalton RR, Sarr MG, Van Heerden JA, Colby TV. Carcinoma of the body and tail of the pancreas: Is curative resection justified. *Surgery* 1992;111:489-94.
- 103.** Miedema BW, Sarr MG, Van Heerden JA, et al. Complications following pancreaticoduodenectomy: Current management. *Arch Surg*. 1992;127:945-50.
- 104.** Takao S, Shimazu H, Maenohara S et al. Modified pancreaticogastrostomy following pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 1993;165:317-21.
- 105.** Buchler M, Friess H, Klempa I, et al. Role of octreotide in the prevention of postoperative complications following pancreatic resection. *Am J Surg* 1992;163:125-30.
- 106.** Spencer MP, Sarr MG, Nagorney DM. Radical pancreatectomy for pancreatic cancer in the elderly: Is it safe and justified. *Ann Surg* 1990;212:140-43.

- 107.** Pitt HA, Grace PA. Cancer of the pancreas: Pylorus-preserving resection of the pancreas. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1990;4:917-30.
- 108.** Klinkenbijn JH, Van der Schelling GP, Hop WC et al. The advantages of pylorus-preserving pancreatoduodenectomy in malignant disease of the pancreas and periampullary region. *Ann Surg* 1992;216:142-45.
- 109.** Van Heerden JA, McIlrath DC, Ilstrup DM, Weiland LH. Total pancreatectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: An update. *World J Surg.* 1988;12: 658-62.
- 110.** Dresler CM, Fortner JG, McDermott K, Bajorunas DR. Metabolic consequences of (regional) total pancreatectomy. *Ann Surg.* 1991;214:131-40.
- 111.** Livingston EH, Welton ML, Reber HA. Surgical treatment of pancreatic cancer: The United States experience. *Int J Pancreatol* 1991;9:153-7.
- 112.** Pellegrini CA, Heck CF, Raper S, Way LW. An analysis of the reduced morbidity and mortality rates after pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg* 1989;124:778-81.
- 113.** Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreatoduodenectomy: 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990;211:447-58.
- 114.** Cameron JL, Crist DW, Sitzmann JV, et al. Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Am J Surg* 1991;161:120-25.
- 115.** Porschen R, Remy U, Bevers G, et al. Prognostic significance of DNA ploidy in adenocarcinoma of the pancreas: A flow cytometric study of paraffin-embedded specimens. *Cancer* 1993;71:3846-50.
- 116.** Herrera MF, Van Heerden JA, Katzmann JA, et al. Evaluation of DNA nuclear pattern as a prognostic determinant in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg* 1992;215:120-24.
- 117.** Sarr MG, Cameron JL. Surgical management of unresectable carcinoma of the pancreas. *Surgery* 1982;91:123-33.
- 118.** Lillemoe KD, Sauter PK, Pitt HA, et al. Current status of surgical palliation of periampullary carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:1-10.
- 119.** Lee MJ, Mueller PR, VanSonnenberg E, et al. CT-guided celiac ganglion block with alcohol. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:633-36.
- 120.** Dowsett JF, Russell RCG, Hatfield ARW, et al. Malignant obstructive jaundice: A prospective randomized trial of by-pass surgery versus endoscopic stenting. *Gastroenterology* 1989;96:128.
- 121.** Hyoty MK, Nordback IH. Biliary stent or surgical bypass in unresectable pancreatic cancer with obstructive jaundice. *Acta Chir Scand* 1990;156:391-6.
- 122.** Davids PH, Groen AK, Rauws EA, et al. Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Lancet* 1992;340:1488-92.
- 123.** Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*, 2008;58:71-96.
- 124.** White R, Lee C, Anscher M, et al. Preoperative chemoradiation for patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 1999;6:38-45.

- 125.** Kleeff J, Michalski C, Friess H, Büchler MW. Pancreatic cancer: from bench to 5-year survival. *Pancreas* 2006;33:111-8.
- 126.** Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000;4:567-79.
- 127.** Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993;165:68-72.
- 128.** Fazal S, Saif MW. Supportive and palliative care of pancreatic cancer. *JOP* 2007;8:240-53.
- 129.** Kayahara M, Nagakawa T, Ueno K, et al. An evaluation of radical resection for pancreatic cancer based on the mode of recurrence as determined by autopsy and diagnostic imaging. *Cancer* 1993;72:2118-23.
- 130.** Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120:899-903.
- 131.** Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, et al. Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. *Br J Cancer* 2007;96:1183-90.
- 132.** Yip D, Karapetis C, Strickland A, et al. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:2093.
- 133.** Boeck S, Heinemann V. The role of second-line chemotherapy after gemcitabine failure in patients with advanced pancreatic cancer. *Future Oncol* 2008;4:41-50.
- 134.** Maheshwari V, Moser AJ. Current management of locally advanced pancreatic cancer. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2:356-64.
- 135.** Mancuso A, Calabro F, Sternberg CN. Current therapies and advances in the treatment of pancreatic cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;58:231-41.
- 136.** Roldan GE, Gunderson LL, Nagorney DM, et al. External beam versus intraoperative and external beam irradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer* 1988;61:1110.
- 137.** Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, et al. Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. *Br J Cancer* 2007;96:1183.
- 138.** Schneider BJ, Ben-Josef E, McGinn CJ, et al. Capecitabine and radiation therapy preceded and followed by combination chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1325.
- 139.** Stokes JB, Nolan NJ, Stelow EB, et al. Preoperative capecitabine and concurrent radiation for borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18:619.
- 140.** Louvet C, Labianca R, Hammel P, 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. *J Clin Oncol* 2005;23:3509.

- 141.** Van Cutsem E, Van de Velde H, Karasek P, et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1430.
- 142.** Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* 2004;22:3776.
- 143.** Yeo CJ, Cameron JL. Prognostic factors in ductal pancreatic cancer. *Langenbecks Arch Surg* 1998;383:129-33.
- 144.** Saif MW. Pancreatic cancer: is this bleak landscape finally changing? Highlights from the '43rd ASCO Annual Meeting'. Chicago, IL, USA. June 1-5, 2007. *JOP* 2007;8:365-73.
- 145.** Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience. *Ann Surg* 1997;225:621-33.
- 146.** Neoptolemos JP, Kerr DJ. Adjuvant therapy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 1995;82:1012-4.
- 147.** Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999;230:776-82.
- 148.** Poon RT, Fan ST. Opinions and commentary on treating pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 2001;81:625-36.
- 149.** Ihse I, Andersson R, Ask A, et al. Intraoperative radiotherapy for patients with carcinoma of the pancreas. *Pancreatology* 2005;5:438-42.
- 150.** O'Connor JK, Sause WT, Hazard LJ, et al. Survival after attempted surgical resection and intraoperative radiation therapy for pancreatic and periampullary adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1060-6.
- 151.** Nishimura Y, Hosotani R, Shibamoto Y, et al. External and intraoperative radiotherapy for resectable and unresectable pancreatic cancer: analysis of survival rates and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:39-49.
- 152.** A multi-institutional comparative trial of radiation therapy alone and in combination with 5-fluorouracil for locally unresectable pancreatic carcinoma. The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg* 1979;189:205.
- 153.** Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981;48:1705.
- 154.** Cohen SJ, Dobelbower R JR, Lipsitz S, et al. A randomized phase III study of radiotherapy alone or with 5-fluorouracil and mitomycin-C in patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas: Eastern Cooperative Oncology Group study E8282. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1345.
- 155.** Lawrence TS, Eisbruch A, Shewach DS. Gemcitabine-mediated radiosensitization. *Semin Oncol* 1997;24:S7.
- 156.** Blackstock AW, Tepper JE, Niedwiecki D, et al. Cancer and leukemia group B (CALGB) 89805: phase II chemoradiation trial using gemcitabine in

patients with locoregional adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Gastrointest Cancer* 2003;34:107.

157. Mattiucci GC, Morganti AG, Valentini V, et al. External beam radiotherapy plus 24-hour continuous infusion of gemcitabine in unresectable pancreatic carcinoma: long-term results of a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:831.

158. Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB, et al. Is the therapeutic index better with gemcitabine-based chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1293.

159. Li CP, Chao Y, Chi KH, et al. Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:98.

160. Brasiūniene B, Juozaityte E. The effect of combined treatment methods on survival and toxicity in patients with pancreatic cancer. *Medicina (Kaunas)* 2007;43:716.

161. Talamonti MS, Catalano PJ, Vaughn DJ, et al. Eastern Cooperative Oncology Group Phase I trial of protracted venous infusion fluorouracil plus weekly gemcitabine with concurrent radiation therapy in patients with locally advanced pancreas cancer: a regimen with unexpected early toxicity. *J Clin Oncol* 2000;18:3384.

162. Sahara K, Kuehrer I, Eisenhut A, et al. NeoGemOx: Gemcitabine and oxaliplatin as neoadjuvant treatment for locally advanced, nonmetastasized pancreatic cancer. *Surgery* 2011;149:311.

163. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil-an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985;3:373.

164. Bria E, Miella M, Gelibter A, et al. Gemcitabine-based combinations for inoperable pancreatic cancer: have we made real progress? A meta-analysis of 20 phase 3 trials. *Cancer*, 2007;110:525-33.

165. Hazel JJ, Thirlwell MP, Huggins M, et al. Multi-drug chemotherapy with and without radiation for carcinoma of the stomach and pancreas: a prospective randomized trial. *J Can Assoc Radiol* 1981;32:164.

166. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:751.

167. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 2008;19:1592.

168. Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenas H, et al. Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine Plus Radiotherapy in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2011;29:4105.

- 169.** Huguet F, Girard N, Guerche CS, et al. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. *J Clin Oncol* 2009;27:2269.
- 170.** Huguet F, André T, Hammel P, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2007;25:326.
- 171.** Krishnan S, Rana V, Janjan NA, et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer* 2007;110:47.
- 172.** Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors, *JNCI* 2000;92:205-16.

ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Diyarbakır'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Adıyaman'da tamamladım. 2001 yılında Adıyaman Anadolu Lisesi'nden mezun oldum.

2001 yılında başladığım İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden 2007 yılında mezun oldum. 2007 yılında tıpta uzmanlık sınavını (TUS) kazandım ve 14 Kasım 2007'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini paylaőan, yetiőmemde bŸyŸk emeği gečen baőta İç Hastalıkları A.D Baőkanı Sayın Prof.Dr. Mustafa YURTKURAN olmak Ÿzere tŸm İç Hastalıkları A.D Ÿđretim Ÿyelerine, ayrıca Kardiyoloji A.B.D, GŸđŸs Hastalıkları ve TŸberkŸloz A.D, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları A.D, Ÿđretim Ÿyelerine,

Uzmanlık eğitimim sŸresince her zaman bilgilerini bizimle paylaőan, eğitimim ve tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı değerli hocam ve uzmanlık tezi danıőmanım Sayın Doç. Dr. Ender Kurt'a ayrıca Prof. Dr. Osman Manavoğlu'na, Prof. Dr. TŸrkkan Evrensel'e, Doç. Dr. Ŗzkan Kanat'a, Uzm. Dr. Mustafa Canhoroz'a, Uzm. Dr. NilŸfer Avcı'ya, Uzm. Dr. Erdem ubuku ve Uzm. Dr. Ŗmer Fatih Ŗlmez'e,

Sıkıntılı asistanlık sŸrecini benimle birlikte paylaőan ve keyifli hale getiren birlikte çalıőtıđım baőta dostlarım Dr.Belkıs Nihan Coőkun'a, Dr.Derya Karadayı'ya, Dr.Ayça Eroğlu'na, Dr.Duygu Avcı'ya ve tŸm asistan arkadaőlarıma, yetiőmemdeki bŸyŸk katkılarından dolayı anne ve babama, teőekkŸr ederim.