T.C.

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PANKREAS KANSERLİ HASTALARIN EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE SAĞKALIM ANALİZİ

TEZ ARAŞTIRMACISI

Dr. HALUK KESKİN

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. MEHMET BİLİCİ

ERZURUM 2016

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 27.10.2016 tarih ve 42190979-302.14.05-E.1600254620 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Haluk KESKİN'in "Pankreas Kanserli Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Analizi " konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 02.11.2016 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği / ~~oy çokluğu~~ ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

Prof.Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Doç.Dr. Mehmet BİLİCİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Doç.Dr.Ayşe ÇARLIOĞLU
Türkiye Kamu Hastaneleri Birliği
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER..... I

TABLOLAR DİZİNİ II

ŞEKİLLER DİZİNİ..... III

ONAY IV

KISALTMALAR..... V

ÖZET..... VI

ABSTRACT VIII

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER..... 2

3. GEREÇ VE YÖNTEM 12

4. BULGULAR 13

5. TARTIŞMA.....20

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....28

KAYNAKLAR.....29

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Pankreas Kanserinde TNM Tanımlamaları 6

Tablo 2. Pankreas Kanserinde TNM Evrelemesi..... 7

Tablo 3. Hastaların Sağkalım, Epidemiyoloji, Tedavi Şeması ve Yaşam Durumu Dağılımları 14

Tablo 4. Adjuvan Kemoterapi Verilen Hastalar ve Hastaların Operasyon Durumu ... 15

Tablo 5. Metastatik Evrede Kemoterapi Alan Hastaların Kemoterapi Rejimlerinin Dağılımı..... 16

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Yaş ile Genel Sağkalım Arasındaki İlişkinin Roc Analizi 17

Şekil 2. Evre İle Genel Sağkalım İlişkisi(Kaplan Meier) 18

Şekil 3. Evre İle Progresyonsuz Sağkalım İlişkisi(Kaplan Meier) 19

ONAY

“Pankreas Kanserli Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri Ve Sağkalım Analizi“ konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 20.01.2015 tarih ve 1 No’lu oturumunun 2. Maddesine göre ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 25.11.2015 tarih 4 no’lu oturumunun 40 no’lu kararı ve ayrıca Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 03.12.2015 tarih ve 8 no’lu oturumunun 19 no’lu kararı ile Doç. Dr. Mehmet BİLİCİ denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Haluk KESKİN tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş olup ve onay verilmiştir.

KISALTMALAR

AST	: Aspartat Aminotransferaz
BRCA-2	: Breast Cancer Susceptibility-2
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA19-9	: Kanser Antijeni 19-9
CDKN2A	: Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A
DM	: Diyabetes Mellitus
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjıopankreatografi
EUS	: Endoskopik Ultrason
GSK	: Genel Sağkalım
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
MRCP	: Magnetik Rezonans Kolanjıopankreatografi
P 53	: Protein 53
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PSK	: Progresyonsuz Sağkalım
STK 11-LKB1	: Serin-Treonin Kinaz 11 Liver kinaz B1
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Pankreas Kanserli Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri Ve Sağkalım Analizi

Amaç: Medikal Onkoloji Kliniğimizde takip edilen pankreas kanseri tanılı hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım durumlarını analiz etmeyi amaçladık

Gereç ve Yöntem: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları ABD Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nca Nisan 2006 ile Temmuz 2015 tarihleri arasında takip edilen 123 pankreas adenokenseri tanılı hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bu çalışmada hastaların demografik özellikleri ve uygulanan tedavi yöntemleri ve bu tedavilere bağlı gelişen yan etkilerle tedavi yanıtları, genel ve progresyonsuz sağkalım süreleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamızdaki 123 hastanın 81'i (%66) erkek, 42'si (%34) kadındı. Medyan yaş 59 idi. Ortalama genel sağkalım 13 ay, ortalama progresyonsuz sağkalım 8 ay idi. Hastaların 6'ı (%5) 1.evrede, 30'u (%24) 2.evrede, 27'si (%22) 3.evrede, 60'ı (%49) 4.evrede tanı almıştı. Hastaların 63'ünde (%51) metastaz yoktu. Hastaların 56'sı (%45) opere olmuştu. Opere olan hastaların 25'i (%44) sadece adjuvan kemoterapi, 10'u (%18) sadece adjuvan kemoradyoterapi almıştı. 82'si (%67) metastazdan sonra kemoterapi almıştı. Metastaz sonrası kemoterapi alan hastaların 43'ünde (%52) kemoterapi sonrası progresyon vardı. Genel sağkalımın yaş (p: 0,004) ve evre (p<0,001) ile ilişkisi anlamlı bulundu. Progresyonsuz sağkalıma bakıldığında ise yaş ile ilişki bulunmazken (p: 0,54) evre ile arasındaki ilişki anlamlı bulundu (p<0,001). Adjuvan kemoradyoterapi alan hastalar ile almayan hastalar arasında genel (p: 0,56) ve progresyonsuz sağkalım (p: 0,674) açısından ilişki bulunmadı. Buna karşılık adjuvan kemoterapi uygulanan hasta grubunda genel (p<0,001) ve progresyonsuz (p<0,001) sağkalım süreleri tedavi almayan gruba göre anlamlı olarak daha iyiydi. Benzer şekilde metastatik hastalarda

da kemoterapi ile genel (p: 0,045) ve progresyonsuz (p: 0,005) sağkalım sonuçları anlamlı olarak daha iyi saptandı.

Sonuç: Az görülen bir kanser türü olmakla beraber sağkalım sonuçları kötü olan pankreas kanseri tanısı olan 123 hastamızı retrospektif olarak değerlendirdik. Yaşın 58,5'un üstünde olmasının kötü sağkalımla ilişkili olduğunu saptadık. Metastatik hastalarda kemoterapiyle sağkalım sonuçlarımız daha iyiydi. Adjuvan kemoterapiyle daha iyi olan sağkalım sürelerinin, adjuvan kemoradyoterapi ile elde edilemediğini saptadık. Pankreas kanserinde gerek adjuvan gerekse palyatif amaçlı en etkin tedavi modalitesinin belirlenmesi için daha fazla hasta sayısıyla planlanacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Pankreas Kanseri, Kemoterapi, Kemoradyoterapi, Sağkalım, Yan Etki

ABSTRACT

Epidemiological Features and Survival Analysis of Pancreatic Cancer Patients

Purpose: In Medical Oncology Department, we aimed to analysis patients with pancreatic cancer for epidemiologic features and survival situations.

Material and Method: Our study was made with 123 pancreatic cancer who were hospitalized by the Medical Oncology Department of the Medical Faculty at Ataturk University between April 2006 and July 2015 retrospectively. In this study, demographic features of patients, treatment methods applied, treatment results with side effects appeared built by these treatments, and general survival and survival without progression times were recorded.

Findings: In our study, out of 123 patients, 81 (66%) were men and 42 (34%) were women. Median age was 59. Average survival time was 13 months, average survival time without progression was 8 months. 6 (5 %) of the patients were diagnosed in the first stage, 30 (24 %) in the second stage, 27 (22 %) in the third stage, 60 (49 %) in the fourth stage. The number of patients without metastasis were 63 (51 %). 56 (45 %) of the patients had operation. 25 (45 %) of them got adjuvant chemotherapy, while 10 (18 %) of them got adjuvant chemoradiotherapy. 82 (67 %) of them got chemotherapy after metastasis. 43 (52 %) of the patients had some progress after they got chemotherapy. The relationship of general survival with age (p: 0,004) and stage (p<0,001) was found meaningful. Survival without progression was not found related to the age (p: 0,54), while the relation with stage was found meaningful (p<0,001). The relation between patients who take adjuvant chemoradiotherapy and don't take adjuvant chemoradiotherapy was not found point of view to general survival (p: 0,56) and survival without progression (p:

0,674). On contrast, general survival time (p < 0,001) and survival time without progression (p < 0,001) in the patient group who got adjuvant chemotherapy were meaningfully better than the ones who did not receive therapy. Similarly, results of general survival (p: 0,045) and survival without progression (p: 0,005) in the metastatic patients who got chemotherapy were detected meaningfully better.

Results: We retrospectively investigated 123 patients who were diagnosed as pancreatic cancer that is rare but survival results are not good. We determined that age elder than 58,5 is related to a bad survival result. Survival results in metastatic patients with chemotherapy was better. Better survival time results with adjuvant chemotherapy were not obtained by adjuvant chemoradiotherapy. In the pancreatic cancer, there is a need for advanced studies to be carried out with a larger number of patients to be able to define the most effective chemotherapy regimens for both adjuvant and palliative purposes.

Key Words: Pancreatic Cancer, Chemotherapy, Chemoradiotherapy, Survival, Side Effect

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pankreas kanserlerinin % 90'ı duktal adenokanserlerdir. Genellikle 65-84 yaş arasında tanı alır. 50 yaş öncesinde çok nadir teşhis edilir (1). Tüm dünyada kanser ölümlerinin sebebinde akciğer, kolorektal ve meme kanserinden sonra pankreas kanseri gelir. Dünya çapında görülme sıklığı; gelişmiş ülkelerde, Afrika ve Asya ülkelerine göre daha fazladır. Bu durumun beslenme alışkanlıkları ve yaşam koşulları ile alakalı olduğu düşünülmektedir. Bunlar pankreas kanseri etyolojisinde çevresel faktörlerin genetik faktörlere oranla daha güçlü olabileceğine işaret etmektedir (2).

Pankreas kanseri daha az sıklıkta görülmesine rağmen genelde geç evrede tanı konduğu için çoğu hastanın operasyon şansı olmamaktadır. Kemoterapi seçenekleri de kısıtlı olan bu hasta grubunda progresyonsuz ve genel sağkalım oranları düşüktür. Biz de merkezimizde pankreas kanseri tanısıyla takip edilen hastaların epidemiyolojik ve tedaviye yanıt özelliklerini değerlendirdik.

2. GENEL BİLGİLER

Pankreas kanserlerinin % 90'ı duktal adenokanserlerdir. Pankreas kanserinin insidansı %1,27'dir. Ortalama teşhis yaşı 72'dir. Genellikle 65-84 yaş arasında tanı alır. 50 yaş öncesinde çok nadir teşhis edilir (1). Tüm dünyada kanser ölümlerinin sebebinde akciğer, kolorektal ve meme kanserinden sonra pankreas kanseri gelir. Pankreas kanseri erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 1,5 kat daha sık görülmektedir. Son yıllarda kadınlarda sigara içiminin artmasıyla beraber pankreas kanseri görülme riski de artmıştır. Dünya çapında görülme sıklığı; gelişmiş ülkelerde, Afrika ve Asya ülkelerine göre daha fazladır. Bu durumun beslenme alışkanlıkları ve yaşam koşulları ile alakalı olduğu düşünülmektedir. Bunlar pankreas kanseri etyolojisinde çevresel faktörlerin genetik faktörlere oranla daha güçlü olabileceğine işaret etmektedir. Kırk yaşından sonra pankreas kanseri görülme riski her on yılda bir 2-3 kat arttığı bildirilmiştir. Sıklığı 60 yaş üzeri artmakla beraber 30 yaşın altında nadirdir (2). Pankreas kanseri ileri yaşlılarda ve Afrika kökenli Amerikalılar, Askenazi Yahudiler, Pasifik Adalılar, Yeni Zelanda yerlileri gibi bazı etnik gruplarda belirgin olarak daha fazla sıktır (3).

2.1. Risk Faktörleri

%5-10 hasta birinci derece akrabalardan etkilenmektedir (1). Çevresel faktörler arasında; sigara, yüksek oranda hayvansal protein içeren diyet, kahve ve alkol bağımlılığı, sebze meyveden fakir beslenme pankreas kanseri gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (4).

Diabetes Mellitus: Diabetes mellitus ile beraber bulunan hastaların çoğunda kanser, diyabet tanısından sonraki 2 yıl içinde tespit edilir. En az 5 yıldır DM tanısı olan hastaların pankreas kanseri gelişme riski 2 kat artmıştır (5).

Sigara: Sigara kullanımının pankreas kanseri için risk faktörü olduğu bilinen bir gerçektir. Pankreas kanserinin %25-30'u sigara kullanımına bağlı gelişmektedir (6).

İleri yaş ve Cinsiyet: Tüm sindirim sistemi organları için yaş kuvvetli bir risk faktörüdür ve kanser oranı yaşla birlikte hızla artmaktadır. Pankreas kanseri ağırlıkla yaşlı bireylerin hastalığıdır. Tümör 40'lı yaşların altında nadir görülür ve yaşla birlikte artar (7). Aile hikayesi ve/veya genetik predispozisyon varlığında pankreas adenokanseri erken yaşta da görülebilir (8).

Obesite: Obesite de pankreas adenokanseri için risk faktörleri arasındadır. Obesite pankreas kanseri için hem bir risk faktörü hem de prognostik faktördür (9). Stolzenberg-Solomon ve arkadaşları VKİ 25-35 kg/m^2 olan hastalarla, VKİ 18,5-25 kg/m2 arasında olanları karşılaştırdıklarında; VKİ'sı 25 kg/m2'den fazla olan grupta 1.45 kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır (10). Çalışmaların bir kısmında obesite ve/veya egzersizden uzak bir hayat yaşamanın pankreas adenokanseri gelişimi riskini arttırdığı gösterilmiştir. Sigara içmeyen, VKİ>30 kg/m2 olan hastalarda, hiperinsülinemi ve insülin rezistansıyla direkt ilişkili olmaları nedeniyle, diyabet olmasa da insülin rezistansı ve anormal glukoz metabolizmasına bağlı olarak pankreas adenokanseri gelişim riskini arttırdığı saptanmıştır. Aynı zamanda insülinin pankreas dokusunda büyümeyi arttırıcı etkisi tespit edilmiştir. Hiperinsülinemi durumunda insülin pankreas dokusuna geçerek dokunun mitotik aktivitesini arttırdığı görülmüştür. İnsülin IGF-1 bağlayıcı protein düzeyini düşürür. IGF-1 ise hücre proliferasyonu ve pankreas adenokanseri gelişimi bakımından önemlidir (11).

Genetik Sendromlar: Pankreas kanserli hastaların yaklaşık %5-10'unda birinci ya da ikinci derece akrabalarının en az birinde çeşitli kalıtsal hastalıklar bulunmaktadır. Sporadik pankreas kanseri olan hastaların %7-10'unda ve ailevi pankreas kanseri olan hastaların %15-20'sinde BRCA 2 gen mutasyonu görülmektedir (12).

Pankreas Kanseri Ve Genetik: Neredeyse tüm pankreas kanserli hastalarda K-Ras onkojeninde mutasyon bulunur. Ayrıca CDKN2A, P53, DPC4, BRCA 2 gibi tümör supresör genlerde mutasyonlar görülür (1). Pankreas adenokarsinomlarında karsinogenezin erken basamaklarında başlatıcı sebeplerden birincisi olarak Telomeraz Kısalması düşünülmektedir. Pankreas adenokanseri oluşumuna katkıda bulunan, en sık inaktive olan tümör supresör genler: p16/ CDKN2A/ INK4A, p53 ve SMAD 4/ DPC4'dür (13).

2.2. Klinik Belirtiler

Pankreas kanserlerinde en yaygın karşılaşılan özellikler arasında ağrı, obstruktif sarılık, kilo kaybı vardır. Ağrı genelde ağır ağrı şeklinde yukarı abdomende hissedilir ve sırta yayılır, karakteristik olarak ön tarafa doğu uzanır. Başlangıçta intermittan olarak hissedilebilir ve yemeklerden sonra daha kötü olur. Trousseau sendromu, gastrointestinal hemoraji, splenomegali daha nadir görülen semptomlardır (1).

Sarılık, vakaların %50'sinde başvuruya neden olan şikâyettir ve %90 sıklıkta gelişir. Sarılık özellikle pankreasın baş kısmını tutan tümörlerde sıktır ama gövde ve kuyruk tümörlerinde de olabilir. Gövde ve kuyruk tümörlerinin safra yollarını tıkaması beklenen bir bulgu değildir. Bu nedenle bu hastalar erken sarılık şikayeti ile gelmek yerine, daha çok karın veya sırt ağrısı ile başvurmaktadırlar. Özellikle unsinat proçese lokalize olan, pankreas kanalına yakın tümörler, safra yolundan önce pankreatik kanalı tıkamakta ve sarılık oluşturmadan steatoreye neden olmaktadırlar.

Karın ağrısı, halsizlik, kusma, erken doyma, iştahsızlık veya kilo kaybı gibi temel semptomlar sarılıktan önce ortaya çıkabilmektedir. Ağrısız sarılık nadirdir ve pankreas kanserine nazaran safra yolları ve papilla vateri tümörlerinde görülür (14).

Pankreas kanserinde fizik muayene bulguları da tümörün yerleşim yerine, boyutuna ve yayılım derecesine göre farklılıklar göstermektedir (15). Hepatomegali,

splenomegali, asit, sol supraklavikuler lenf nodu(Wirchow node) saptanabilir. Sarılık bazı hastalar için belirleyici özellik olabilir. Bu hastalar elle hissedilebilir, yumuşak olmayan safra kesesi (Courvoisier işareti) sağ kostal kemerin altında hissedilebilir (1). 'Trousseau bulgusu' olarak bilinen gezici tromboflebit vakaların %10'unda görülebilmektedir. Nedeninin çoğunlukla, tümörden veya nekrotik ürünlerinden salınan, trombosit agrege edici faktör ve prokoagülan maddelerin varlığı olduğu düşünülmektedir (15).

2.4. Tanı

Tanı metotları US, BT, MR, anjiografi, ERCP, EUS, laparoskopi, laparoskopik US, laparoskopik peritoneal sitoloji, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), tümör markerlarıdır (16).

Pankreas kanseri için en yaygın tümör belirteci CA19-9'dur . Bunun duyarlılığı ve özgüllüğü % 80-90 civarındadır (1). CA 19-9 pankreas kanserine spesifik değildir. Diğer gastrointestinak kanserlerde, over kanserinde, bilyer obstrüksiyonda, inflamatuar bilyer hepatobilyer hastalıklarda ve bazı benign durumlarda da yükselebilir (17). CA 19-9 benign hastalıklardan ayırmada, prognozun belirlenmesinde ve takipte daha önemlidir (16).

Görüntüleme Yöntemleri: Tanıda kullanılan görüntüleme yöntemleri; Ultrasonografi (USG) safra yollarını görüntülemede, Bilgisayarlı Tomografi (BT) pankreatik kitleleri, pankreatik kanal ve karaciğere yayılımı, lenf nodlarını göstermede üstündür. Endoskopik Retrograd Kolanjıopankreatografi (ERCP) USG ve BT'in kitleleleri göstermede başarısız olduğu durumlarda, pankreas ve safra kanal tıkanıklıklarını açığa çıkarmada yardımcıdır. Endoskopik Ultrason (EUS) 2-3 cm'den küçük kitlelerin teşhisinde faydalıdır. Magnetik Rezonans Kolanjıopankreatografi (MRCP) pankreatik kanal ve safra yollarının görüntülemesinde BT'ye üstündür. Positron Emisyon Tomografi (PET-CT) metastazları belirlemede ve hastaların kemoradyoterapi için değerlendirilmesinde kullanılır (1).

Doku tanısı ve Sitoloji: Görüntüleme sonucu yüksek şüpheli lezyonların görüldüğü cerrahi ile kür sağlanabilme ihtimali olan hastalar kanserin doku doğrulanması yapılmadan sıklıkla hemen cerrahi operasyona alınır. Diğer metodlar EUS rehberli iğne uçlu aspirasyon, ERCP yoluyla pankreas suyu örneklemesi ve ya duktal lezyonların fırçalanmasıdır (1).

2.5. Evreleme

Pankreas kanserinde TNM tanımlamaları ve TNM evrelemesi aşağıdaki tablolarda görülmektedir (18).

Tablo 1. Pankreas Kanserinde TNM Tanımlamaları

T0	**Gösterilebilen tümör yok**
T1	**Tümör 2cm den küçük ve pankreasa sınırlı**
T2	**Tümör ≥2cm ve pankreasa sınırlı**
T3	**Tümör pankreas dışına çıkarak pankreas çevresindeki yağlı dokuya, ana safra kanalına ve onikiparmak bağırsağına ulaşmış.**
T4	**Tümör pankreas çevresindeki mide, dalak, kalın bağırsak ve büyük damarlar gibi komşu organlara yayılım gösteriyor**
N0 **N1**	**Lokal lenf bezi tutulumu yok** **Lokal lenf bezi tutulumu var**
M0 **M1**	**Uzak organ metastazı yok** **Uzak organ metastazı var**

Tablo 2. Pankreas Kanserinde TNM Evrelemesi

Evre	TNM	Operabilite
0	Tis N0 M0	Pankreasa sınırlı, rezektabl
1A	T1 N0 M0	Pankreasa sınırlı, rezektabl
1B	T2 N0 M0	Pankreasa sınırlı, rezektabl
2A	T3 N0 M0	Lokal invaziv, rezektabl
2B	T1,T2 veya T3, N1 M0	Lokal invaziv, rezektabl
3	T4, No veya N1, M0	Lokal ilerlemiş anrezektabl
4	T1,T2,T3 veya T4, No veya N1, M1	Uzak metastaz

2.6. Tedavi

Pankreas kanseri tedavisi, hastanın semptomları, performans durumu, kanserin histolojik sınıflaması, hastalık evresi ve komplikasyon varlığı gibi çeşitli faktörlere göre değişir (19).

Diğer solid gastrointestinal kanserlerde olduğu gibi, pankreas kanserinde de küratif tedavi cerrahi rezeksiyonu içermelidir. Cerrahi rezeksiyon pankreas kanserinde kür sağlayabilecek tek tedavi yöntemi olmakla beraber, hastaların geç dönemde hastaneye başvurmaları nedeniyle hastaların yalnızca %15-20'si cerrahi uygulanabilecek durumda iken tanı almaktadırlar ve bu yüzden tedaviye adjuvan KT eklenmelidir.

Çoğu pankreas adenokarsinomu tanılı hasta, tanı konduğunda metastatiktir ve ne yazık ki metastatik pankreas kanseri hızla progresyon göstererek ortalama 6 ayda ölümle sonuçlanan bir hastalıktır (19).

Pankreas kanserinin erken teşhisindeki problem;

1. Bu tümörün biyolojisinin yeterince anlaşılmamış olması,

2. Bu tümörün oluşumuna neden olan faktörlerin anlaşılmamış olması,

3. Yüksek riskli hastalarda pankreas kanseri tanısı koymak için görüntüleme yöntemlerinin yetersiz olmasıdır (20).

1) Cerrahi Tedavi: Pankreas kanserlerinin yalnızca %15-20'si rezektabl olarak saptanırlar ve cerrahi mortalite %1 ila %16 arasında değişmektedir, Adjuvan tedavide gemsitabin içeren tedaviler uygun bir seçenek olarak durmaktadır (15).

National Comphrehensive Cancer Network (NCCN) 2011 rehberine göre Unrezektabilite Kriterleri (21) :

- ✓ Pankreas baş lezyonları için:
  - 180 dereceden fazla SMA invazyonu ve çölyak tutulumu
  - Düzeltilemeyecek SMV/portal ven okluzyonu
  - Aort invazyonu
- ✓ Pankreas gövde lezyonu için:
  - 180 dereceden fazla SMA invazyonu ve çöliak tutulumu
  - Düzeltilemeyecek SMV/portal ven okluzyonu
- ✓ Aort invazyonu
  - Pankreas kuyruk lezyonu için:
  - 180 dereceden fazla SMA invazyonu ve çöliak tutulumu

2) Kemoterapi (KT): Tedavide en çok tercih edilen kemoterapötik ajan olarak gemsitabin kabul edilmiştir. Yine sıklıkla tercih edilen kemoterapi kombinasyonları ise; oksaliplatin ve 5-FU/ lökoverin, gemsitabin ve oksaliplatin, oksaliplatin ve kapesitabin, irinotekan ve oksaliplatindir.

Pankreas kanseri için cerrahi uygulanması sonrası yüksek oranda lokal ve uzak rekürrens olması sebebiyle etkili bir adjuvan tedavi uygulanması şarttır. Opere edildikten sonra gözleme karşı 6 hafta süreyle RT uygulanıp 2 hafta ara verilmesi ile 1.haftada 5-FU uygulanması arasında yaşam süresi için istatistiksel olarak anlamlı

şekilde KRT alan grupta 21 ay almayan grupta 11 ay olarak saptanmıştır. Sonrasında ABD'de pankreas kanseri tanısı konmuş hastalarda standart tedavi şeklini almıştır (22).

Gemsitabin metastatik ya da tekrarlamış pankreas kanserli hastaların palyatif tedavisi için 10 yıldan daha uzun süredir kullanılmaktadır. Gemsitabinin 5-FU ya üstünlüğü kanıtlanması sebebiyle 1997'den beri metastatik pankreas kanseri için kullanılan standart tedavidir (22).

Rezeksiyon sonrası sıklıkla karşılaşılan nüks sorunu sebebiyle adjuvan kemoradyoterapi özellikle Japonya ve ABD'de yaygın olarak uygulanmaktadır. Multisentrik Avrupa çalışması ESPAC; kemoterapiye ek olarak radyoterapinin ciddi bir fark oluşturmadığını söylemekte ise de genel eğilim rezeksiyon sonrası kemoradyoterapi uygulanmasıdır. Günümüzde popüler uygulama operasyondan 2-4 hafta sonra birkaç kür gemsitabine verilmesini takiben 5-6 hafta beraberinde 5-FU/ radyoterapi uygulanması ve sonrasında gemsitabine ile devam edilmesidir (22).

Gemsitabine dirençli hastalarda gemsitabinle birlikte oksaliplatin kullanımının ve irinotekan ile oksaliplatin kombinasyonunun etkili birer tedavi yöntemi olduğu düşünülmektedir. Öncesinde gemsitabin tedavisi almış hastalarda irinotekan ve oksaliplatin ile sağkalımda artış olduğu tespit edilmiştir. Kapesitabin ve oksaliplatin, gemsitabin tedavisi ile hiç başarı sağlanmadığı durumlarda da kullanılmıştır. Tek ajan, paklitaksel düşük doz toksisitesi ile 2. sıra KT rejimi olarak gözlenmiştir (22).

3) Radyoterapi (RT): Rezeksiyon şansı olmayan ama lokalize olan pankreas kanserli hastalarda yararlıdır (20). Operasyon sonrası RT 40 Gy split kurs(1,8-2 Gy /gün) başlanır ve tedavinin ilk üç günü 5-FU 500mg/m2 bolus, RT süresince her dört haftada bir üç gün verilir.

ABD'de KRT sonrası KT uygulanan en uygun tedavi rejimidir. Tedavide 5-FU ile RT ve gemsitabin kullanımı 2 yıllık sağkalımı ve hastalıksız sağkalımı %20'den %30-40'a yükseltmiştir (9).

4) Palyatif Tedaviler: Palyatif cerrahi veya radyolojik biliyer dekompresyon, gastrik çıkış obstrüksiyonunun rahatlatılması ve ağrı kontrolü genel sağkalımı etkilemeden hayat kalitesine olumlu etkisi olabilir. Biliyer obstrüksiyonu olan hastalar endoskopik, cerrahi veya radyolojik paiyatif yöntemlerden faydalanabilirler. Ekzokrin yetmezlik sıklıkla malabsorpsiyona yolaçar. Pankreatik enzim replasmanı bu problemi hafifletebilir. Çölyak aksis sinir blokajı da bazı hastlarda ağrının uzun süreli kontrolünü sağlayabilir (15).

2.6. Prognoz

Tümörün histolojik tipi, diferansiyasyonu, lokal yayılımı, lenfovasküler ve perinöral invazyon, bölgesel lenf nodu metastazının olması, cerrahi sınırda tümör varlığı, prognoza etkili faktörler olarak bildirilmiştir (23).

Yalnız cerrahi tedavi 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. Bu yüzden pankreas adenokarsinomu tedavisinde adjuvan ve neoadjuvan tedavi seçenekleri uygulanmaya başlanmış ve yeni ajanlar, protokoller geliştirilmeye devam etmektedir (24).

Mevcut antikanser ilaçlar ile tedavinin sağkalım sonuçları da kötüdür. Son yıllarda tedavi ve sağkalım sonuçlarını iyileştirmek amacıyla adjuvant ve neo-adjuvant tedavilerin geliştirilmesi konusunda çaba harcanmaktadır. Ancak yine de metastatik ve rekürren hastalığın tedavisi oldukça zordur. İlerlemiş hastalığı olanlar için daha etkin tedaviler gereklidir. Hastalığın biyolojik temellerinin daha iyi anlaşılmasından dolayı yeni tedavi yaklaşımları geliştirilmeye başlanmıştır. Olası

yaklaşımlar; gen tedavisi, antianjiogenik ilaçlar, immünoterapi ve hücre sinyalizasyon inhibitörleri olabilir (25).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Zaman, Örnek Seçimi ve İncelenen Değişkenler

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları ABD Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nca Nisan 2006 ile Temmuz 2015 tarihleri arasında ayaktan ve/veya yatarak takip edilen 123 pankreas adenokenseri tanılı hastanın kayıtları retrospektif olarak incelemeye alındı. Bu çalışmada hastaların yaşları, cinsiyetleri, sigara kullanma durumu, tanı anındaki evreleri, evreleri, metastatikse metastaz yerleri, opere olup olmadığı, operasyonun tipi, operasyon sonrası adjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi alıp almadığı, kemoterapi rejimleri, lokal nüks veya metastaz gelişip gelişmediği, metastaz sonrası kemoterapi alıp almadığı, kemoterapi rejimleri, gelişen yan etkiler, kemoterapi sonrası progresyon gelişip gelişmediği, son durumda yaşayıp yaşamadığı, genel ve progresyonsuz sağkalım süreleri kaydedildi. Genel sağkalım hastanın tanı anından exitus süresine kadar olan süre olarak belirlendi. Progresyonsuz sağkalım ise evre 1-2 hastalarda operasyondan sonra lokal nüks ve ya metastaza kadara geçen süre olarak belirlendi, Evre 3-4 hastada ise kemoterapi sonrası tümörün boyutlarında artış ve ya metastaz gelişmesine kadar geçen süre olarak belirlendi.

3.2. İstatiksel Analizler

Verilerin analizinde SPSS 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Veriler sayı, yüzde, ortanca, ortalama, standart sapma ve standart hata olarak sunulmuştur. Cinsiyet, yaş, evre ve sigara kullanımı ile sağkalım ilişkisi Cox Regresyon analizi ile yapıldı. Cinsiyet, evre ve sigara kullanımı ile sağkalım ilişkisi Kaplan Meier analizi ve Logrank Testi ile analizi yapıldı. Yaş ile sağkalım ilişkisi Roc analizi ile yapıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızdaki 123 hastanın 81'i (%65,9) erkek,42'si (%34,1) kadındı. Medyan yaş 59 idi. Ortalama genel sağkalım 13 ay, ortalama progresyonsuz sağkalım 8 ay idi. Hastaların 41'i (%33) sigara kullanıyordu, 82'i (%67) sigara kullanmıyordu. Hastaların 85'i (%69,1) karın ağrısı, 17'si (%13,8) sarılık, 14'ü (%11,4) karın ağrısı ve sarılık, 2'si (%1,6) karın ağrısı ve sırt ağrısı, 1'i (%0,8) sırt ağrısı, 1'i (%0,8) nefes darlığı, 1'i(%0,8) kemik ağrısı, 1'i (%0,8) iştahsızlık, 1'i (%0,8) bulantı şikâyetleriyle başvurmuştu. Hastaların 6'sı (%4,9) 1.evrede, 30'u (%24,4) 2.evrede, 27'si (%22) 3.evrede, 60'ı (%48,8) 4.evrede tanı almıştı. Hastaların 45'inde (%36,6) karaciğerde, 5'inde (%4,1) akciğerde, 1'inde(%0,8) akciğer ve kemikte, 2'sinde (%1,6) akciğer ve karaciğerde, 3'ünde (%2,4) karaciğer ve kemikte, 1'inde (%0,8) karaciğer ve sürrenalde,1'inde (%0,8) kemikte, 2'sinde (%1,6) peritonda metastaz vardı, 63'ünde (%51) metastaz yoktu (Tablo 3). Hastaların 56'sı (%45) opere olmuştu, 67'si (%55) opere olmamıştı. Opere edilen hastaların 37'si (%66,1) whipple, 19'u (%33,9) palyatif operasyon geçirmişti. Opere edilen hastaların 25'i (%45) adjuvan kemoterapi almıştı. Opere edilen hastaların 10'u (%18) adjuvan kemoradyoterapi almıştı. Opere olan hastaların 6'sında (%10) lokal nüks gelişmişti, 11'inde (%20) metastaz gelişmişti (Tablo 4). 82'si (%67) metastazdan sonra kemoterapi almıştı, 31'i (%33) almamıştı (Tablo 5). Kemoterapi alan hastaların 63'ünde (%78) kemoterapi komplikasyonu gelişmemişti. Kemoterapi alan hastaların 17'sinde (%20) nötropeni, 3'ünde (%4) anemi, 1'inde (%1) böbrek yetmezliği, 1'inde (%1) bulantı, 1'inde (%1) hepatotoksisite, 1'inde (%1) ishal, 1'inde (%1) işitme kaybı, 2'sinde (%2) trombositopeni gelişmişti. Hastaların 43'ünde (%52) kemoterapi sonrası progresyon vardı, 39'unda (%48) progresyon yoktu. Tüm hastaların 10'u (%8) palyatif radyoterapi almıştı,113'ü (%92) almamıştı. Takip süresi sonunda tüm hastaların 23'ü (%19) yaşıyordu, 100'ü (%81) vefat etmişti (Tablo 4). Evre 1'de tanı alan 6 hastanın 2'si yaşıyordu, 4'ü vefat etmişti. Evre 2'de tanı alan 30 hastanın 13'ü yaşıyordu,17'si vefat etmişti. Evre 3'de tanı alan 27 hastanın 4'ü yaşıyordu, 23'ü vefat etmişti. Evre 4'de tanı alan 60 hastanın 4'ü yaşıyordu, 56'sı vefat etmişti.

Tablo 3. Hastaların Sağkalım, Epidemiyoloji, Tedavi Şeması ve Yaşam Durumu Dağılımları

		Sayı	Oran (%)
Yaş (Median, Yıl)		59(52-68)	
Genel Sağkalım (Median, Ay)		8(4-18)	
Progresyonsuz Sağkalım (Median, Ay)		3(0-9)	
Cinsiyet			
	Erkek	81	65,9
	Kadın	42	34,1
Sigara İçen		41	33
Şikâyetler	Bulantı	1	0,8
	İştahsızlık	1	0,8
	Karın ağrısı	85	69,1
	Karın ağrısı +sarılık	14	11,4
	Karın ağrısı +sırt ağrısı	2	1,6
	Kemik ağrısı	1	0,8
	Nefes darlığı	1	0,8
	Sarılık	17	13,8
	Sırt ağrısı	1	0,8
Evre	I	6	4,9
	II	30	24,4
	III	27	22
	IV	60	48,8
Metastaz	Yok	63	51
	Akciğer	5	4,1
	Akciğer+Kemik	1	0,8
	Karaciğer	45	36,6
	Karaciğer+Akciğer	2	1,6
	Karaciğer+Kemik	3	2,4
	Karaciğer+Surrenal	1	0,8
	Kemik	1	0,8
	Periton	2	1,6

Tablo 4. Adjuvan Kemoterapi Verilen Hastalar ve Hastaların Operasyon Durumu

		Sayı	Oran (%)
Adjuvan Kemoterapi Verilen (Opere Edilenler)		25	44,6
Kemoterapi Rejimi	Verilmeyen	31	55,3
	Gemsitabin	11	19,6
	Gemsitabin +FUFA	2	3,6
	Gemsitabin+ sisplatin	12	21,5
Opere Edilmeyenler		67	54,5
Opere Edilen		56	45,5
Operasyon Tipi	Whipple	37	66,1
	Palyatif cerrahi	19	33,9
Son Durum	Sağ	23	18,7
	Exitus	100	81,3

Metastatik evrede kemoterapi alan hastaların kemoterapi rejimlerinin dağılımı aşağıdaki tabloda görülmektedir.

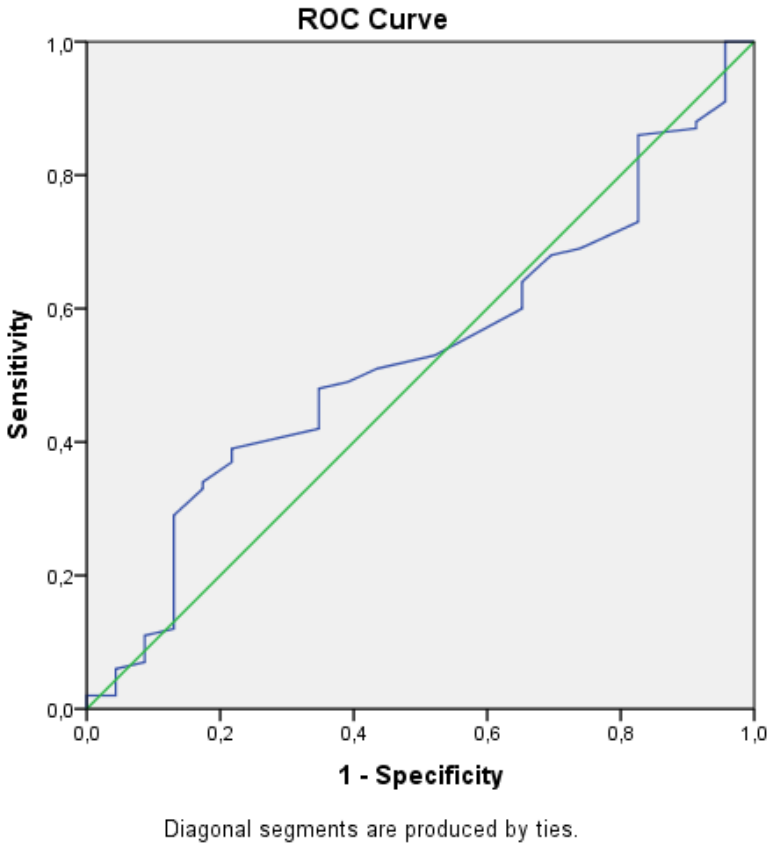
Tablo 5. Metastatik Evrede Kemoterapi Alan Hastaların Kemoterapi Rejimlerinin Dağılımı

Kemoterapi Protokolü	**Hasta Sayısı**	**Oran**
Folfrinoks	5	6,1
Folfox	2	2,4
Gemsitabin	7	8,5
Gemsitabin+Kapesitabin	4	4,9
Gemsitabin+Oksaliplatin	1	1,2
Gemsitabin+Sisplatin	68	82,9
Oksaliplatin+Kapesitabin	2	2,4
Cisplatin 5FU	1	1,2
Gemsitabin+Karboplatin	1	1,2

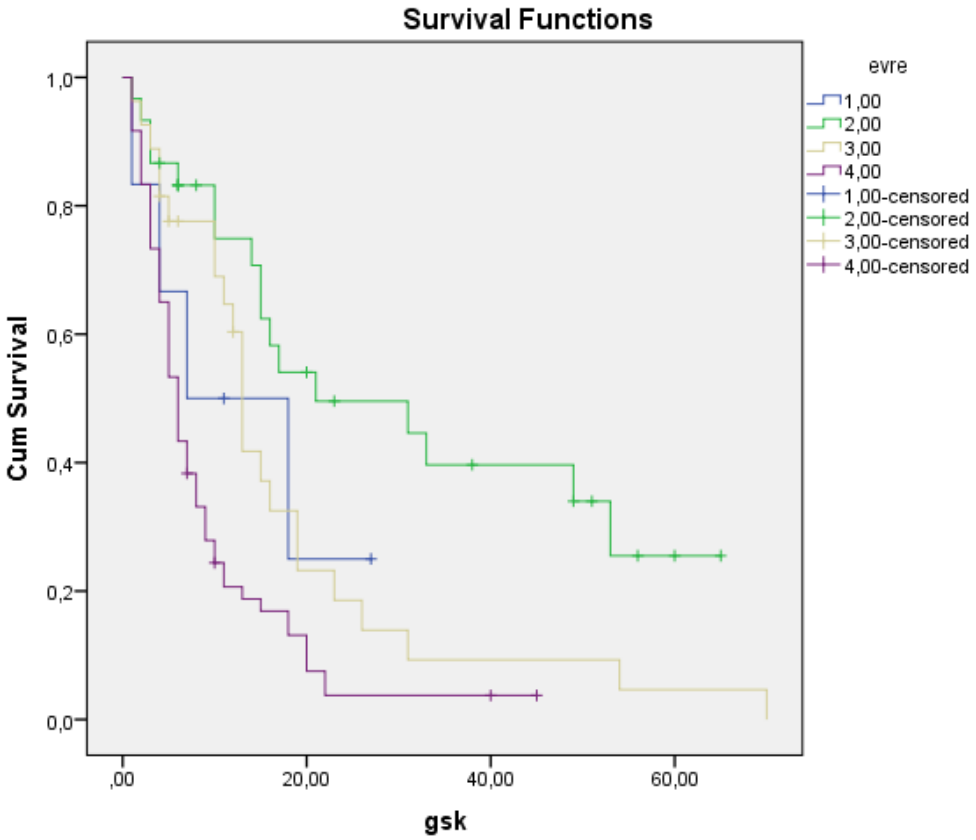
Genel sağkalıma etkili faktörlere baktığımızda yapılan Cox Regresyon analizi sonucunda sağkalımla yaş arasındaki ilişki anlamlı bulundu (p: 0,004). Yapılan Roc analizinde yaşın 58,5'un üzerinde olması %53 sensitivite %48 spesifite ile azalmış sağkalım oranını tahmin ettirmişti (AUC: 530 p: 0,654)(Şekil 1).

Genel sağkalımla cinsiyet arasında ilişki bulunmadı (p: 0,779). Genel sağkalımla evre arasındaki ilişkili anlamlı bulundu (p<0,001). Genel sağkalımla sigara arasında ilişki bulunmadı (p: 0,3).

Yapılan Kaplan Meier analizi sonucunda genel sağkalımla cinsiyet arasında ilişki bulunmadı (p: 0,77). Evre ile genel sağkalım arasındaki ilişki anlamlı bulundu (p<0,001) (Şekil 2). Sigara ile genel sağkalım arasında ilişki bulunmadı (p: 0,286).

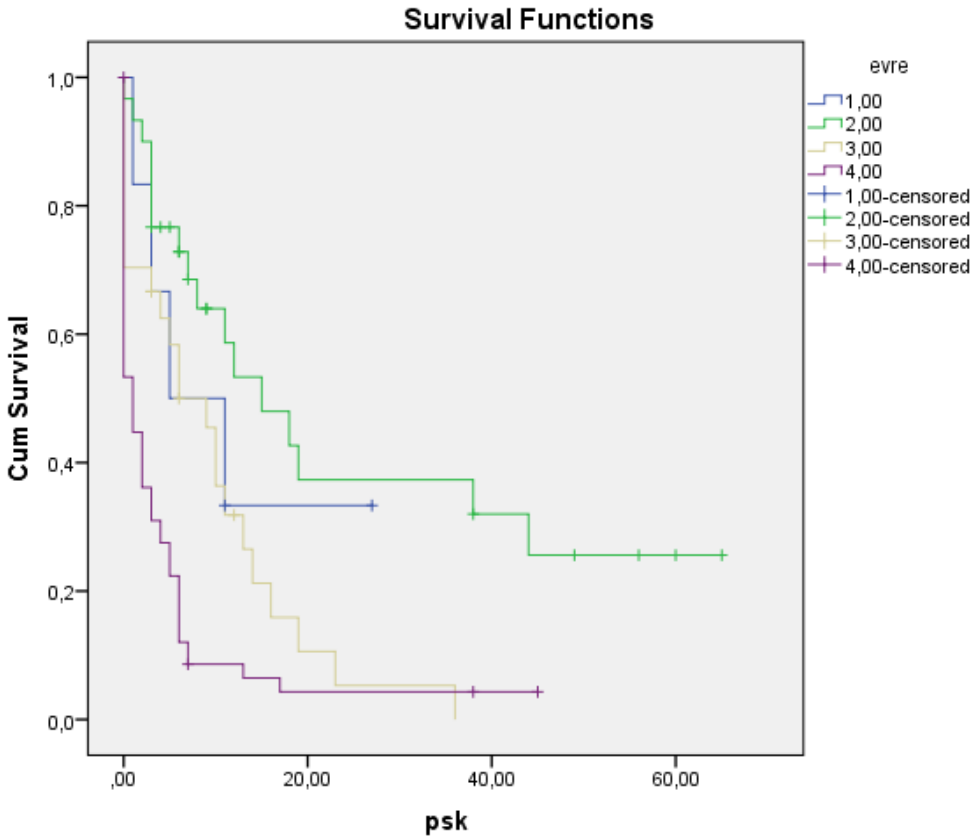


Şekil 1. Yaş ile Genel Sağkalım Arasındaki İlişkinin Roc Analizi



Şekil 2. Evre İle Genel Sağkalım İlişkisi(Kaplan Meier)

Progresyonsuz sağkalıma etkili faktörlere baktığımızda yapılan Cox Regresyon analizi sonucunda yaş ile progresyonsuz sağkalım arasında ilişki bulunmadı (p: 0,54). Cinsiyet ile progresyonsuz sağkalım arasında ilişki bulunmadı (p: 0,83). Evre ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki anlamlı bulundu (p<0,001). Sigara ile progresyonsuz sağkalım arasında ilişki bulunmadı (p: 0,36). Yapılan Kaplan Meier analizi sonucunda cinsiyet ile progresyonsuz sağkalım arasında ilişki bulunmadı (p: 0,824). Sigara ile progresyonsuz sağkalım arasında ilişki bulunmadı (p: 0,321). Evre ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki anlamlı bulundu (p<0,001) (Şekil 3).



Şekil 3. Evre İle Progresyonsuz Sağkalım İlişkisi(Kaplan Meier)

Yapılan Cox Regresyon analizi sonucunda opere olan hastalarda adjuvan kemoradyoterapi verilmesi ile genel sağkalım arasında ilişki bulunmadı (p: 0,56). Adjuvan kemoradyoterapi verilmesi ile progresyonsuz sağkalım arasında ilişki bulunmadı (p: 0,674). Yapılan Cox Regresyon analizi sonucunda opere olan hastalarda adjuvan kemoterapi verilmesi ile genel sağkalım arasındaki ilişki anlamlı bulundu (p<0,001). Adjuvan kemoterapi verilmesi ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki anlamlı bulundu (p<0,001).

Yapılan Cox Regresyon analizi sonucunda metastatik hastalarda kemoterapi verilmesi ile genel sağkalım arasındaki ilişki anlamlı bulundu (p: 0,045). Kemoterapi verilmesi ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki anlamlı bulundu (p: 0,005).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda medyan yaş 59 idi. Helvacı ve arkadaşlarının çalışmasında medyan yaş 61 idi (26). Uğur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada medyan yaş 57 idi (27). Yaş dağılımı, literatürde bildirilene benzerdi. Erkek/Kadın oranı 1,94 idi. Kartal ve arkadaşlarının çalışmasında Erkek/Kadın oranı 1,28 bulunmuştu (28). Tandoğan G'nin çalışmasında Erkek/Kadın oranı 3,2 bulunmuştu (29). Demirekin'in tez çalışmasında Erkek/Kadın oranı 0,9 bulunmuştu (30). Erkek/Kadın oranı da literatürde bildirilene benzerdi.

Çalışmamızda hastaların 6'sı (%5) 1.evrede, 30'u (%24) 2.evrede, 27'si (%22) 3.evrede, 60'ı (%49) 4.evrede tanı almıştı. Ünek'in çalışmasında hastaların %10,1'i Evre 1, %69,7'i Evre 2, %10,1'i Evre 3, %10,1'i Evre 4'de tanı almıştı (31). Helvacı ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastaların 26'sına (%13,5) küratif rezeksiyon uygulanmıştı, 54 hasta (%28) Evre 3, 113 hasta ise (%58,5) Evre 4'deydi (26). Koç Y ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların 3'ü (%12,5) evre I, 6'sı (%25) evre II, 6'sı (%25) evre III, 9'u (%37,5) evre IV'tü (32).

Araştırmamızda hastaların %33'ü sigara kullanıyordu, %67'i sigara kullanmıyordu. Helvacı ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %36'ı sigara kullanıyordu (26). Kartal M'ın çalışmasında hastaların %51'i sigara kullanıyordu (28). Ünek'in çalışmasında hastaların %49'u sigara kullanıyordu (31). Sigara kullanma oranı literatürde bildirilene benzerdi. Sigara kullanımı ile genel ve progresyonsuz sağkalım arasında ilişki yoktu (p: 0,3). Ünek'in çalışmasında sigara kullanımı lokal ileri ve veya metastatik hastalarda kısa sağkalımla ilişkili bulunmuştu ($p<0,05$) (31). Helvacı ve arkadaşlarının çalışmasında sigara kullanımı ile sağkalım arasında ilişki bulunmamıştı (26). Bizim çalışmamızda da sigara kullanımı ile sağkalım arasında ilişki saptanmadı.

Yaptığımız analizde ortalama genel sağkalım 13 aydı. Uğur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada medyan genel sağkalım 14 ay olarak bulunmuştu (27). Helvacı ve

arkadaşlarının çalışmasında medyan genel sağkalım 6 ay olarak bulunmuştu (26). Koç Y ve arkadaşlarının çalışmasında medyan genel sağkalım 13 ay olarak bulunmuştu (33). Avcı ve arkadaşlarının çalışmasında ise medyan genel sağkalım 8 ay olarak tespit edilmişti (32). Çalışmamızdaki medyan genel sağkalım süresi literatürde bildirilenle uyumluydu.

Analizimizde ortalama progresyonsuz sağkalım 8 aydı. Ünek'in çalışmasında medyan progresyonsuz sağkalım 4 ay olarak bulunmuştu (31). Avcı ve arkadaşlarının çalışmasında progresyonsuz sağkalım 5 ay olarak bulunmuştu (32). Her ne kadar farklı çalışmaların birebir karşılaştırılması doğru olmasa da çalışmamızda medyan progresyonsuz sağkalım literatürde bildirilenden uzun olarak tespit edildi.

Çalışmamızda hastaların 85'i (%69) karın ağrısı, 17's i (%14) sarılık, 14'ü (%11) karın ağrısı ve sarılık, 2'si (%1,6) karın ağrısı ve sırt ağrısı, 1'i (%0,8) sırt ağrısı, 1'i (%0,8) nefes darlığı, 1'i (%0,8) kemik ağrısı, 1'i (%0,8) iştahsızlık, 1'i (%0,8) bulantı şikayetleriyle başvurmuştu. Koç Y ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %70,7'sinde karın ağrısı, %58,3'ünde sarılık saptanmıştı (33). Helvacı ve arkadaşlarının çalışmasında karın ağrısı %85'inde, kolestaz %38'inde mevcuttu (26). Çalışmamızda başvuru semptom sıklığı literatürle uyumlu gözlendi.

Çalışmamızda hastaların 45'inde (%36,6) karaciğerde, 5'inde (%4) akciğerde, 1'inde (%0,8) akciğer ve kemikte, 2'inde (%1,6) akciğer ve karaciğerde, 3'ünde (%2,4) karaciğer ve kemikte, 1'inde (%0,8) karaciğer ve sürrenalde,1'inde (%0,8) kemikte, 2'sinde (%1,6) peritonda metastaz vardı, 63'ünde (%51) metastaz yoktu. Helvacı ve arkadaşlarının çalışmasında metastatik evrede tanı alan hastaların %80'inde başlangıçta sadece karaciğer metastazı vardı. Geriye kalan metastatik hastaların periton metastazlılar %7, akciğer metastazlılar %2, lenf nodu metastazlılar %1, çoklu metastazı olanlarda %10'luk bir grubunu oluşturmaktaydı (26). Koç Y ve arkadaşlarının çalışmasında evre IV vakaların 7'sinde (%78) karaciğer, 1'inde (%11)

karaciğer ve akciğer, 1'inde (%11) ise karaciğer ve kemik metastazı saptanmıştı (33). Literatürde olduğu gibi bizim çalışmamızda da en sık metastaz yeri karaciğerdi.

Çalışma grubumuzda hastaların 56'sı (%45) opere olmuştu, 67'si (%55) opere olmamıştı. Hastaların 35'i (%28,5) whipple, 19'u (%15) palyatif operasyon geçirmişti. Ünek'in çalışmasında operasyon tipi hastaların %74.2'sinde pankreatikoduodenektomi(whipple), %16.8'inde distal pankreatektomi ve %9'unda total pankreatikoduodenektomi idi (31). Uğur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 43 hastanın 21'ine operasyon uygulanmıştı, uygulanan cerrahi 20 olguda vvhipple operasyonu, 1 olguda total eksizyon idi. Beş olguda palyatif cerrahiler yapılmıştı (27). Opere olan hasta oranı çalışmamızda literatürle benzer olarak saptandı.

Çalışma grubumuzda opere olan hastaların 25'i (%44) adjuvan kemoterapi almıştı. Opere olan hastaların 10'u (%18) adjuvan kemoradyoterapi almıştı. Opere olan hastaların 6'ında (%10) lokal nüks gelişmişti, 11'inde(%20) metastaz gelişmişti. Ünek'in çalışmasında hastaların %31.5'ine adjuvant kemoterapi verilmezken, %23.6'sına sadece kemoterapi, %44.9'una radyoterapi ile birlikte kemoterapi verilmişti. Hastalara medyan 8 kür kemoterapi uygulandı, bu kemoterapi rejimlerinin %58.4'ü, Gemsitabin ve 5-Fluorourasil kombinasyonundan oluşmakta idi. Hastaların %18'inde lokal nüks, %88'inde uzak metastaz gelişmişti (31). Uğur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların 19'unda tanı veya takip sırasında uzak metastaz, 6'sında lokal nüks saptanmıştı (27). Çalışmamızda adjuvan olarak kemoterapi ve kemoradyoterapi uygulanan hasta oranı literatürle bildirilenle benzerdi. Çalışmamızda opere olan hastalardaki lokal nüks ve metastaz oranları literatürle uyumluydu.

Çalışma grubumuzda hastaların 82'si (%67) metastazdan sonra kemoterapi almıştı, 31'i (%33) almamıştı. Kemoterapi alan hastaların 63'ünde (%78) kemoterapi komplikasyonu gelişmemişti. Kemoterapi alan hastaların 17'sinde (%20) nötropeni, 3'ünde (%4) anemi, 1'inde (%1) böbrek yetmezliği, 1'inde (%1) bulantı, 1'inde (%1)

hepatotoksisite, 1'inde (%1) ishal, 1'inde (%1) işitme kaybı, 2'sinde (%2) trombositopeni gelişmişti. Ünek'in çalışmasında Altı (%7) hastada nötropeni gelişirken, dokuz (%10) olguda anemi, 5 (%6) olguda trombositopeni, 1 (%1.15) olguda hepatik toksisite saptanmıştı (31). Koç Y ve arkadaşlarının çalışmasında kemoterapi sonrası hastaların %29,2'sinde (7 hasta) hematolojik (grade 2-3 nötropeni), %20,8'inde (5 hasta) gastrointestinal toksisite (grade 2-3 diare, bulant›-kusma), %4,2'sinde (1 hasta) konvulziyon görülmüştü (32). Bizim çalışmamızda bulantının az görülmesi kayıt eksikliğinden kaynaklanmış olabilir.

Takibimiz sonucunda kemoterapi alan hastaların 43'ünde (%52) kemoterapi sonrası progresyon vardı, 39'unda (%48) progresyon yoktu. Ünek'in çalışmasında metastatik hastaların %87.4'ünde progresyon gözlenmişti (31). Helvacı ve arkadaşlarının çalışmasında birinci basamakta verilen tüm tedaviler göz önüne alınarak klinik yanıtı değerlendirilmiş olan lokal ileri ve metastatik 113 hastanın 67'si (%59,3) tedaviden klinik yarar sağlamıştı, geri kalanlarda progresyon gelişmişti (26). Avcı ve arkadaşlarının çalışmasında kemoterapi sonucu %75 hastada progresyon gözlenmişti, %25 hastada progresyon gözlenmemişti (32).

Analizimizde genel sağkalıma etkili faktörlere baktığımızda yapılan Cox Regresyon analizi sonucunda genel sağkalımla yaş arasındaki ilişki anlamlı bulundu (p: 0,004). Ünek'in çalışmasında opere edilmiş hastalarda yaş ile genel sağkalım arasında ilişki bulunmamıştı (p: 0,81). Lokal ileri ve ya metastatik evredeki hastalarda da yaş ile genel sağkalım arasında ilişki bulunmamıştı (p: 0,78) (31). Avcı ve arkadaşlarının çalışmasında yaş ile genel sağkalım arasında ilişki bulunmamıştı (32). Helvacı ve arkadaşlarının çalışmasında yaşın ortanca yaş olan 61 den büyük olması genel sağkalımı anlamlı olumsuz yönde etkilemekteydi (26).

Araştırmamızda genel sağkalımla cinsiyet arasında ilişki bulunmadı (p: 0,779). Ünek'in çalışmasında opere edilmiş hastalarda cinsiyet ile genel sağkalım arasında ilişki bulunmamıştı (p: 0,53). Lokal ileri ve ya metastatik evredeki hastalarda da

cinsiyet ile genel sağkalım arasında ilişki bulunmamıştı (p: 0,37) (31). Uğur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cinsiyete göre genel sağkalım farkı yoktu (27). Avcı ve arkadaşlarının çalışmasında cinsiyet ile genel sağkalım arasında ilişki bulunmamıştı (32). Cinsiyet ile genel sağkalım arasında literatürde bildirildiği gibi ilişki bulunmadı.

Analizimizde evre ile genel sağkalım arasındaki ilişki anlamlı bulundu (p<0,001). Ünek'in çalışmasında evre ile genel sağkalım arasındaki ilişki anlamlı bulundu (p<0,001) (31). Uğur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada opere olan vakalarda median sağkalım 20 ay, opere olmayanlarda median sağkalım 8 ay idi. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p: 0.006) (27). Helvacı ve arkadaşlarının çalışmasında operasyon ile tümörün küratif amaçla çıkarıldığı hastalarda ortanca sağkalım süresi rezeke edilemeyen lokal ileri hastalık ile başvuran hastalardan 2 kat, metastatik hastalık ile başvuran hastalardan ise 4,5 kat daha uzundu (ortanca 18 aya karşın 9 ve 4 ay, p<0,0001) (26). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak evre ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki bulundu.

Analizimizde yaş ile progresyonsuz sağkalım arasında ilişki bulunmadı(p: 0,54). Ünek'in çalışmasında opere edilmiş olgularda yaş ile progresyonsuz sağkalım arasında ilişki bulunmamıştı (p: 0,99). Lokal ileri ve ya metastatik evredeki hastalarda da yaş ile progresyonsuz sağkalım arasında ilişki bulunmamıştı (p: 0,56) (31).

Çalışmamızda cinsiyet ile progresyonsuz sağkalım arasında ilişki bulunmadı (p: 0,54). Ünek'in çalışmasında opere edilmiş olgularda cinsiyet ile progresyonsuz sağkalım arasında ilişki bulunmamıştı (p: 0,92) Lokal ileri ve ya metastatik evredeki hastalarda da cinsiyet ile progresyonsuz sağkalım arasında ilişki bulunmamıştı (p: 0,37) (31).

Sigara kullanımı ile progresyonsuz sağkalım arasında ilişki bulunmadı (p: 0,36). Ünek'in çalışmasında opere edilmiş olgularda sigara kullanımı ile

progresyonsuz sağkalım arasında ilişki bulunmadı (p: 0,53) Lokal ileri veya metastatik evredeki hastalarda da cinsiyet ile progresyonsuz sağkalım arasında ilişki bulunmamıştı (p: 0,18) (31).

Evre ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki anlamlı bulundu (p<0,001). Ünek'in çalışmasında opere edilmiş olgularda evre ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki anlamlı bulundu (p<0,001). Lokal ileri veya metastatik evredeki hastalarda da evre ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki anlamlı bulundu (p<0,001) (31).

Çalışmamızda 10 hastaya adjuvan kemoradyoterapi verilmişti, yapılan Cox Regresyon analizi sonucunda opere olan hastalarda adjuvan kemoradyoterapi verilmesi ile genel sağkalım arasında ilişki bulunmadı (p: 0,56). Ünek'in çalışmasında opere edilmiş 89 hastanın genel sağkalım süreleri, adjuvant kemoradyoterapi alanlarda(15.7 ay) tedavi almayanlara(9.3 ay) kıyasla daha fazla olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemişti (p: 0,65) (31). Çalışmamızda adjuvan kemoradyoterapi verilmesi ile progresyonsuz sağkalım arasında ilişki bulunmadı (p: 0,674). Ünek'in çalışmasında opere edilmiş 89 hastanın progresyonsuz sağkalım süreleri, adjuvant tedavi alanlarda(11,8 ay) tedavi almayanlara(4.3 ay) kıyasla daha fazla olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemişti (p: 0,19) (31) Helvacı ve arkadaşlarının çalışmasında opere olan 26 hastada adjuvan kemoradyoterapi(KRT) alanlar ve almayanlar arasında sağkalım açısından(15 ay vs 11 ay) anlamlı fark gösterilemedi (p:0,67) (26).

Çalışmamızda yapılan Cox Regresyon analizi sonucunda opere olan hastalarda adjuvan kemoterapi verilmesi ile genel sağkalım arasındaki ilişki anlamlı bulundu(p<0,001). 24 hasta gemsitabin, gemsitabin+FUFA, gemsitabin+sisplatin rejimleri almıştı. Ünek'in çalışmasında opere edilmiş 89 hastaya uygulanan kemoterapi rejimlerinin %53.4'ü, gemsitabin ve 5-Fluorourasil kombinasyonundan oluşmakta idi, genel sağkalım süreleri adjuvan kemoterapi alanlarda ortalama 15,2

ay iken almayanlarda ortalama 9,3 ay idi ama istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştı(p: 0,65) (31). Carr ve arkadaşları ABD'de yaptıkları çalışmada, pankreas kanserli vakalarda genel sağkalım süresini medyan 13,5 ay bulmuşlar ve pankreas başı adenokarsinomalarında cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan tedavinin sağkalım süresini anlamlı olarak yükselttiğini saptamışlardır (34). Adjuvan kemoterapi verilmesi ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki anlamlı bulundu (p<0,001). Ünek'in çalışmasında opere edilmiş 89 hastanın progresyonsuz sağkalım süreleri, adjuvant tedavi alanlarda 11.8 ay, adjuvant tedavi almayanlarda 4.7 ay saptandı ancak bu sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştı (p:0.19) (31). Adjuvan kemoterapi uygulanan hasta grubunda psk ve gsk adjuvan kemoterapi uygulanmayan gruba göre anlamlı olarak uzundu.

Metastatik hastalarda kemoterapi verilmesi ile genel sağkalım arasındaki ilişki anlamlı bulundu (p: 0,045). Hastaların 82'si (%67) metastazdan sonra kemoterapi almıştı. Hastalara çoğunlukla gemsitabin+sisplatin,tek ajan gemsitabin ve folfirinoks verilmişti. Ünek'in çalışmasında tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik pankreas kanseri tanılı 118 olgunun değerlendirilmesinde uygulanan kemoterapi rejimlerinin %53.4'ü, gemsitabin ve 5-Fluorourasil kombinasyonundan oluşmakta idi. Hastaların medyan genel sağkalım süreleri tedavi alt gruplarına göre incelendiğinde, 1.sıra kemoterapi alan hastalarda medyan genel sağkalım 5.63 ay iken, kemoterapi almayan hastalarda medyan genel sağkalım 2.27 ay saptandı (p<0.001) (31) . Helvacı ve arkadaşlarının çalışmasında kemoterapi verilen 69 hasta kemoterapi almıştı, 62 hasta almamıştı, ağırlıklı olarak gemsitabin+sisplatin ve tek ajan gemsitabin verilmişti. Yapılan Kaplan-Meier analizinde sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştu (p<0.001) (26).

Metastatik hastalarda kemoterapi verilmesi ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki anlamlı bulundu (p: 0,005). Ünek'in çalışmasında tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik pankreas kanseri tanılı 118 olgunun değerlendirilmesinde medyan progresyonsuz sağkalım, kemoterapi alan hastalarda 4.2 ay, kemoterapi

almayan hastalarda 0,4 ay saptandı, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştu ($p<0.001$). (31)

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Pankreas kanseri sık görülmemesine karşılık genelde hastalar geç evrede başvurduğundan ölüm oranları yüksek seyretmektedir. Zaten çoğu inoperabl evrede başvuran bu olguların tedavisinde kullanılabilecek çok fazla tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Kemoterapi uygulanan hastalarda dahi sağkalım sonuçları iyi olmayıp tedavisiz bırakıldığında ortalama 1 yıllık sağkalım oranı %19 olup 5 yıllık sağkalım oranı %4'lere kadar düşmektedir.

Pankreas kanser tanısıyla Medikal Onkoloji Kliniğinde izlediğimiz hastaları retrospektif olarak değerlendirdik. Hastaların yaşının 58,5'un üstünde olmasının azalmış sağkalımla ilişkili olduğunu saptadık. Adjuvan kemoradyoterapi alan hasta sayısı az olduğu için bu hasta grubunda tedaviyle genel ve progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişkiyi değerlendiremedik. Beklendiği üzere metastatik hastalarda kemoterapiyle sağkalım sonuçları daha iyiydi. Ancak takip edilen hasta sayısı az olduğundan uygulanan kemoterapi rejimlerinin birbirine üstünlüğü analiz edilemedi. Adjuvan kemoterapi alan hastalarda daha iyi olan sağkalım sürelerinin, adjuvan kemoradyoterapi verilmesi ile elde edilemediğini saptadık.

Pankreas kanserinde gerek adjuvan gerekse palyatif amaçlı en etkin kemoterapi rejiminin belirlenmesi ve adjuvan kemoradyoterapinin etkinliğinin daha net değerlendirilmesi için daha fazla hasta sayısıyla planlanacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatına vardık.

KAYNAKLAR

1. Chua YJ, Cunningham D. Pankreas Kanseri. In: Fauci AS, Loscalzo J, Longo D, editors. Harrison's Priciples of Internal Medicine. 1. 17 ed. İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri; 2013. p. 586-9.

2. Drebin JA, Sun W, Medz JM, Furth EE. Carcinoma of the Pancreas. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, editors. Clinical Oncology. 4 ed. Philadelphia2008. p. 1574-91.

3. Greer JB, Yazer MH, Raval JS, Barmada MM, Brand RE, Whitcomb DC. Significant association between ABO blood group and pancreatic cancer. World journal of gastroenterology. 2010;16(44):5588-91.

4. Hoppin JA, Tolbert PE, Holly EA, Brock JW, Korrick SA, Altshul LM, et al. Pancreatic cancer and serum organochlorine levels. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2000;9(2):199-205.

5. Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. New England Journal of Medicine. 1994;331(2):81-4.

6. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. Langenbeck's Archives of Surgery. 2008;393(4):535-45.

7. Koorstra J, Hustinx SR, Offerhaus GJA, Maitra A. Pancreatic carcinogenesis. Pancreatology. 2008;8(2):110-25.

8. Ries LAG, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. The oncologist. 2003;8(6):541-52.

9. Papanikolaou IS, Karatzas PS, Triantafyllou K, Adler A. Role of pancreatic endoscopic ultrasonography in 2010. World journal of gastrointestinal endoscopy. 2010;2(10):335-43.

10. Stolzenberg-Solomon RZ, Adams K, Leitzmann M, Schairer C, Michaud DS, Hollenbeck A, et al. Adiposity, physical activity, and pancreatic cancer in the National Institutes of Health–AARP Diet and Health Cohort. American journal of epidemiology. 2008;167(5):586-97.

11. Arslan AA, Helzlsouer KJ, Kooperberg C, Shu X-O, Steplowski E, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Anthropometric measures, body mass index, and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). Archives of internal medicine. 2010;170(9):791-802.

12. Ghataorhe P, Kurian AW, Pickart A, Trapane P, Norton JA, Kingham K, et al. A carrier of both MEN1 and BRCA2 mutations: case report and review of the literature. Cancer genetics and cytogenetics. 2007;179(2):89-92.

13. Hruban RH, Goggins M, Parsons J, Kern SE. Progression model for pancreatic cancer. Clinical cancer research. 2000;6(8):2969-72.

14. Cascinu S, Falconi M, Valentini V, Jelic S, Group EGW. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology. 2010;21(suppl 5):v55-v8.

15. Altundağ MK. Pankreas Kanseri. In: İliçin G ÜS, Biberoğlu K,, editor. Temel İç Hastalıkları. 2: Güneş Tıp Kitabevi; 2012. p. 1858-61.

16. Perek S. Pankreas Kanseri. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. 2002;28:215-30.

17. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. Journal of Clinical Oncology. 2006;24(33):5313-27.

18. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system: World Health Organization; 2010.

19. Al-Sukhni W, Moore M. Management of pancreatic adenocarcinoma in Ontario, Canada: a population-based study using novel case ascertainment. Canadian journal of surgery. 2011;54(1):54-60.

20. Pezzilli R, Corinaldesi R, Morselli-Labate AM. Pancreatic cancer and cancer screening programs: from nihilism to hope. JOP Journal of the Pancreas. 2010;11(6):654-5.

21. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. [Available from: www.ncnn.org.

22. Burris Hr, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. Journal of clinical oncology. 1997;15(6):2403-13.

23. Sierzega M, Popiela T, Kulig J, Nowak K. The ratio of metastatic/resected lymph nodes is an independent prognostic factor in patients with node-positive pancreatic head cancer. Pancreas. 2006;33(3):240-5.

24. Fazal S, Saif MW. Supportive and palliative care of pancreatic cancer. Jop. 2007;8(2):240-53.

25. Yu G-Z, Zhu M-H, Zhu Z, Ni C-R, Zheng J-M, Li F-M. Genetic alterations and reduced expression of tumor suppressor p33 (ING1b) in human exocrine pancreatic carcinoma. World J Gastroenterol. 2004;10(24):3597-601.

26. Helvacı K, Üyetürk Ü, Sönmez Ö, Türker İ, Arslan ÜY. Evaluation Of Demographic And Clinicopathological Characteristics Of Panreatic Adenocarcinoma Patients Pankreas Adenokarsinomlu Hastaların Demografik Ve Klinikopatolojik Özelliklerinin Değerlendirmesi. Acta Oncologica Turcica. 2016;49(2):91-101.

27. Uğur VI, Özdamar N, Kara ŞP, Küçükplakçı B, Elgin Y, Mısırlıoğlu C, et al. Pankreas Kanserli Hastalarımızın Genel Özellikleri ve Sağkalım Sonuçları. Acta Oncol Tur. 2007;40(1):14-8.

28. Kartal MA, A. Pankreas Kanseri Tanılı Olguların Risk Faktörleri Ve Klinik Özelliklerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi [Uzmanlık Tezi]. İzmir: Ege Üniversitesi 2012.

29. Tandoğan GK, E. Lokal İleri Rezeke Edilemeyen Pankreas Kanserinde Kemoterapi Ve Kemoradyoterapi Tedavilerinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması [Uzmanlık Tezi]. Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2012.

30. Demirekin CTŞ, A. 2013 Yılında Kliniğimizce Pankreas Kanseri Tanısı Konulan Hastaların Demografik Özellikleri İle Kanser Gelişimi Üzerine Etkili Olabilecek Risk Faktörlerinin Analizi [Uzmanlık Tezi]. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2014.

31. Ünek TİY, U. Pankreas Adenokarsinomunda Prognozu Belirleyen Faktörler [Uzmanlık Tezi]. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2010.

32. Avcı NM, M; Balcı, M.A.; Cubukcu, E.; Ölmez Ö.F.;Özkaya, G. Lokal İleri veya Metastatik Pankreas Kanserli Hastalarımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2013;39(2):89-92.

33. Koç Y, Sargın H, Gemici C, Bölükbaşı F, Gümüş M, Tekçe M, et al. Pankreas Karsinomlu Olguların Değerlendirilmesi. Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. 2003;14(3):146-8.

34. Carr JA, Ajlouni MA, Wollner I, Wong D, Velanovich V. Adenocarcinoma of the head of the pancreas: Effects of surgical and nonsurgical therapy on survival--a ten-year experience. The American surgeon. 1999;65(12):1143-9.