T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

METASTATİK PANKREAS ADENOKARSİNOMUNDA ALBUMİN-BİLİRUBİN SKORU VE GLUKOZ LENFOSİT ORANININ SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Emre EKEN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet BİLİCİ

ERZURUM-2023

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Emre EKEN	**Sınav tarihi:** 18 / 07 / 2023
Anabilim Dalı : İç Hastalıkları	
Tez Danışmanı : Prof.Dr.Mehmet BİLİCİ	
Tezin Konusu : " Metastatik Pankreas Adenokarsinomunda Albi (Albumin-Bilirubin) Skoru ve Glukoz Lenfosit Oranı (GLR)'nın Sağkalım Üzerine Etkisi"	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız:

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Mehmet BİLİCİ	İç Hastalıkları Onkoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Prof.Dr.Ömer YILMAZ	İç Hastalıkları Gastroenteroloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Can SEVİNÇ	İç Hastalıkları Nefroloji	Atatürk Üniversitesi	

ONAY

*"*Metastatik Pankreas Adenokarsinomunda Albümin-Bilirubin Skoru ve Glukoz-Lenfosit Oranının Sağkalım Üzerine Etkisi*"* konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 22.09.2021 tarih 11 No'lu oturumunun 4 No'lu kararı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 19.01.2023 tarihli ve 1 No'lu oturumunun 1 No'lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.01.2023 tarihli ve 1 No'lu oturumunun 56 No'lu kararı ile *Prof. Dr. Mehmet BİLİCİ* denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Emre EKEN tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onay verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **iii**
İÇİNDEKİLER ..... **iv**
TABLOLARIN DİZİNİ ..... **vi**
ŞEKİLLERİN DİZİNİ ..... **viii**
KISALTMALAR ..... **ix**
TEŞEKKÜR ..... **xi**
ÖZET ..... **xii**
ABSTRACT ..... **xiii**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Pankreas Bezi 3
2.1.1. Pankreas Bezinin Keşfi 3
2.1.2. Pankreas Bez Anatomisi 3
2.1.3. Pankreas Bez Fizyolojisi 3
2.2. Pankreas Bezinin Malign Hastalıkları 4
2.2.1. Pankreas Kanseri Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi 4
2.2.2. Pankreas Kanseri Patofizyolojisi 6
2.2.3. Pankreas Kanseri Türleri 6
2.2.4. Pankreas Kanseri Tanısı 7
2.2.4.1. Klinik Tanı 7
2.2.4.2. Laboratuvar Tanı 8
2.2.4.3. Radyolojik Tanı 9
2.2.5. Pankreas Kanserinde Evreleme 9
2.2.6. Pankreas Kanserinde Tedavi 11
2.2.6.1. Adjuvan Tedavi Yaklaşımları 11
2.2.6.2. Neoadjuvan Tedavi Yaklaşımları 12
2.2.6.3. Sistemik Tedavi Yaklaşımları 12
2.2.6.4. Radyoterapik Yaklaşım 13
2.2.6.5. Cerrahi Yaklaşım 13
2.3.8. Pankreas Kanserinde Prognostik Belirteçler 14
2.3.8.1. Albümin-Bilirubin Skorlaması 15
2.3.8.2. Glukoz-Lenfosit Oranı 15

3. MATERYAL METOT 17
3.1. İstatistiksel Analiz 17
4. BULGULAR 19
5. TARTIŞMA 38
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 50
7. KAYNAKLAR 51

TABLOLARIN DİZİNİ

Tablo 2.1 Pankreas Kanseri İçin Risk Faktörleri 4
Tablo 2.2 Pankreas Bezi Tümörleri ve Görülme Sıklığı 7
Tablo 2.3 Pankreas Tümörlerinin Cinsiyete ve Yerleşim Yerine Göre Dağılımı 8
Tablo 2.4 Pankreas Kanseri İçin TNM Evrelemesi ve R Sınıflaması 10
Tablo 2.5 Pankreas Kanseri Evrelemesi 10
Tablo 2.6 ECOG ve Karnofsky Performans Seviyesi Değerlendirme Ölçeği 11
Tablo 4.1 Çalışma Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri 19
Tablo 4.2 Hastaların Laboratuvar Verileri 20
Tablo 4.3 Hastaların Sağkalım Durumları İçin Laboratuvar Verilerinin Eşik Değerlerinin ROC Eğrisi İle Belirlenmesi 21
Tablo 4.4 Hastaların Demografik ve Klinik Verilerine Göre Belirlenen Albümin Eşik Değerlerinin Kıyaslanması 22
Tablo 4.5 Hastaların Demografik ve Klinik Verilerine Göre Belirlenen Bilirubin Eşik Değerlerinin Kıyaslanması 22
Tablo 4.6 Hastaların Demografik ve Klinik Verilerine Göre Belirlenen ALBİ Skoru Eşik Değerlerinin Kıyaslanması 23
Tablo 4.7 Hastaların Demografik ve Klinik Verilerine Göre Belirlenen Glukoz Eşik Değerlerinin Kıyaslanması 23
Tablo 4.8 Hastaların Demografik ve Klinik Verilerine Göre Belirlenen Lenfosit Eşik Değerlerinin Kıyaslanması 24
Tablo 4.9 Hastaların Demografik ve Klinik Verilerine Göre Belirlenen GLR Eşik Değerlerinin Kıyaslanması 24
Tablo 4.10 Hastaların Demografik ve Klinik Verilerine Göre Belirlenen ALP Eşik Değerlerinin Kıyaslanması 25
Tablo 4.11 Hastaların Demografik ve Klinik Verilerine Göre Belirlenen LDH Eşik Değerlerinin Kıyaslanması 26
Tablo 4.12 Hastaların Demografik ve Klinik Verilerine Göre Belirlenen CA 19-9 Eşik Değerlerinin Kıyaslanması 26
Tablo 4.13 Hastaların Demografik ve Klinik Verilerine Göre Belirlenen CEA Eşik Değerlerinin Kıyaslanması 27

Tablo 4.14 Hastaların Demografik ve Klinik Verilerine Göre Belirlenen NLR Eşik Değerlerinin Kıyaslanması 28
Tablo 4.15 Hastaların Demografik ve Klinik Verilerine Göre Belirlenen SII Eşik Değerlerinin Kıyaslanması 28
Tablo 4.16 Hastaların Demografik ve Klinik Verilerine Göre Belirlenen PNI Eşik Değerlerinin Kıyaslanması 29
Tablo 4.17 Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerine Genel Sağkalım Sürelerinin Karşılaştırılması 30
Tablo 4.18 Hastaların Laboratuvar Verilerine Göre Genel Sağkalım Sürelerinin Karşılaştırılması 31
Tablo 4.19 Genel Sağkalım Süresini Belirleyen Potansiyel Faktörlerin Tek ve Çok Değişkenli Cox Regresyonu Analiz Sonuçları 32

ŞEKİLLERİN DİZİNİ

Şekil 4.1 Albüminin Sağkalıma Etkisi 33
Şekil 4.2 Bilirubinin Sağkalıma Etkisi 33
Şekil 4.3 Lenfosit Değerlerinin Sağkalıma Etkisi 34
Şekil 4.4 ALP Değerinin Sağkalıma Etkisi 34
Şekil 4.5 LDH Değerinin Sağkalıma Etkisi 35
Şekil 4.6 CA 19-9 Değerinin Sağkalıma Etkisi 35
Şekil 4.7 CEA Değerlerinin Sağkalıma Etkisi 36
Şekil 4.8 NLR Değerinin Sağkalıma Etkisi 36
Şekil 4.9 PNI Değerinin Sağkalıma Etkisi 37
Şekil 4.10 ALBİ Skorunun Sağkalıma Etkisi 37

KISALTMALAR

AFP	:Alfa Fetoprotein
ALBİ skor	:Albümin-Bilirubin skoru
ALP	:Alkalen Fosfataz
ALT	:Alanin Aminotransferaz
AST	:Aspartat Aminotransferaz
BT	:Bilgisayarlı Tomogragi
CA	:Karbonhidrat Antijeni
CEA	:Karsinoembriyonik Antijen
cfDNA	:Hücresiz DNA
cftDNA	:Hücresiz tümör DNA'sı
CRP	:C-Reaktif Protein
DHD	:Dihidroprimidin Dehidrogenaz
DM	:Diabetus Mellitus
DP-CAR	:Distal Pankreatektomi Çölyak Eksen Rezeksiyonu
ECOG	:Eastern Cooperrative Oncology Group
EUS	:Endoskopik Ultrasonografi
GGT	:Gama Glutamil Transferaz
GLR	:Glukoz-Lenfosit Oranı
GPS	:Glaskow Prognostik Skor
HCC	:Hepatoselüler Karsinom
hENT1	:İnsan Dengeleyici Nükleosit Taşıyıcı-1
KT	:Kemoterapi
İL	:İnterlökin
LDH	:Laktat Dehidrogenaz
LGP5	:Lösinden zengin G-protein bağlı reseptör-5
MIC-1	:Makrofaj İnhibe Edici Sitokin-1
MPV	:Ortalama Trombosit Hacmi

MRG	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
MUC-1	:Musin-1
NLR	:Nötrofil-Lenfosit Oranı
PET	:Pozitron Emisyon Tomografisi
PLR	:Trombosit-Lenfosit Oranı
PNI	:Prognostik Beslenme İndeksi
RAMPS	:Radikal Antegrad Modüler Pankreatosplenektomi
RDW	:Eritrosit Dağılım Genişliği
SII	:Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeks

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez yazım sürecim boyunca destekleri ile her zaman yanımda olan, tecrübelerini benimle paylaşan ve yol gösterici olan, zor zamanlarımda desteğini esirgemeyen değerli tez danışmanı hocam Prof. Dr. Mehmet BİLİCİ'ye

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel ve sosyal alanda tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım Atatürk Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fuat ERDEM ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm saygıdeğer hocalarıma

Asistanlık eğitimim süresince değerli bilgilerinden faydalandığım Doç. Dr. Can SEVİNÇ'e ve uzmanlık tezi hazırlamamdaki yardım ve katkılarından dolayı Uzm. Dr. Zekeriya HANNARİÇİ'ye.

Asistanlık döneminin yükünü birlikte sırtladığımız, güzel anılar paylaştığımız, yardımlarını ve desteklerini benden esirgemeyen Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma

Bana her zaman güvenen, destekleriyle her zaman yanımda olan babam Muhammet EKEN, annem Serap EKEN, kardeşlerim Merve EKEN ve Zeynep EKEN'e teşekkürü borç bilirim.

Dr. Emre EKEN

ÖZET

Metastatik Pankreas Adenokarsinomunda Albumin-Bilirubin Skoru ve Glukoz Lenfosit Oranının Sağkalım Üzerine Etkisi

Amaç: Metastatik pankreas adenokarsinomunda ALBI skoru ve GLR'nin hasta sağkalımı üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya 18-85 yaş aralığında 118 hasta dahil edildi. Tanı anındaki albümin, direkt ve total bilirubin, glukoz, lökosit, lenfosit, nötrofil, hemoglobin, eritrosit dağılım genişliği (RDW), platelet sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), amilaz, kreatinin, laktat dehidrogenaz (LDH), total protein, trigliserit, C-reaktif protein (CRP), CEA, CA 19-9, alfa fetoprotein (AFP) değerleri ve PNI, sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) ve NLR değerleri karşılaştırıldı. ALBI skoru ve GLR'nin sağkalım üzerine etkisi araştırıldı.

Bulgular: Genel sağkalım süreleri; albümin değeri ≤ 3,7 g/dL (p=0,009), lenfosit değeri ≤ % 1,4 (p<0,001), PNI değeri ≤ 38,0 (p=0,003) olanlarda daha kısa ve Bilirubin değeri ≤ 0,7 mg/dL (p=0,009), ALBİ skoru ≤ -2,61 (p<0,001), ALP değeri ≤ 104 IU/L (p=0,007), LDH değeri ≤ 296 IU/L (p<0,001), CA 19-9 değeri ≤ 278 U/mL (p=0,020), CEA değeri ≤ 2 ng/mL (p<0,001) ve NLR değeri ≤ 5,54 (p<0,001) olanlarda daha uzundu. Cinsiyet (HR:1,668; %95 GA:1,127-2,467; p=0,011), sigara kullanımı (HR:1,761; %95 GA:1,207-2,568; p=0,003), albümin (HR:0,592; %95 GA:0,398-0,881; p=0,010), bilirubin (HR:2,151; %95 GA:1,463-3,162; p<0,001) ALBİ skoru (HR:2,408; %95 GA:1,540-3,767; p<0,001), lenfosit (HR:0,488; %95 GA:0,331-0,719; p<0,001), NLR (HR:2,313; %95 GA:1,521-3,517; p<0,001) ve PNI (HR:0,543; %95 GA:0,361-0,816; p=0,003) ile genel sağkalımı etkileyen risk faktörleriydi. Sigara kullanımı (HR: 1,547; %95 GA:1,004-2,384; p=0,048), lenfosit (HR:0,579; %95 GA:0,372-0,901; p=0,027) ve ALBİ skor (HR:2,113 %95 GA:1,004-4,449; p=0,049) ise bağımsız risk faktörleriydi.

Sonuç: Metastatik pankreas adenokarsinomlarında GLR düzeyinin sağkalıma etkisi görülmezken, ALBİ skoru prognozu etkileyen parametreler içerisinde yer almaktadır.

Anahtar Kelimeler: Adenokanser, ALBİ, GLR, Pankreas, Sağkalım.

ABSTRACT

The Effect of Albumin-Bilirubin Score and Glucose-Lymphocyte Ratio on Survival in Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma

Objective: We investigated the effect of ALBI score and GLR on patient survival in metastatic pancreatic adenocarcinoma.

Methods: The study inçliden 118 patients aged 18-85 years. Albumin, direct and total bilirubin, glucose, leukocytes, lymphocytes, neutrophils, hemoglobin, erythrocyte distribution width (RDW), platelet count, mean platelet volume (MPV), alkaline phosphatase (ALP), gamma glutamyl transferase (GGT), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), amylase, creatinine, lactate dehydrogenase (LDH), total protein, triglyceride, C-reactive protein (CRP), CEA, CA 19-9, alpha fetoprotein (AFP) values and PNI, systemic immune-inflammation index (SII) and NLR values were compared at diagnosis. The effect of ALBI score and GLR on survival was investigated.

Results: Overall survival times were shorter in those with albumin ≤ 3.7 g/dL (p=0.009), lymphocyte ≤ 1.4% (p<0.001), PNI ≤ 38.0 (p=0.003) and were longer those with bilirubin value ≤ 0.7 mg/dL (p=0.009), ALBI score ≤ -2.61 (p<0.001), ALP value ≤ 104 IU/L (p=0.007), LDH value ≤ 296 IU/L (p<0, 001), CA 19-9 value ≤ 278 U/mL (p=0.020), CEA value ≤ 2 ng/mL (p<0.001) and NLR value ≤ 5.54 (p<0.001). Gender (HR: 1.668; 95% CI: 1.127-2.467; p=0.011), smoking (HR: 1.761; 95% CI: 1.207-2.568; p=0.003), albumin (HR: 0.592; 95% CI: 0.398-0.881; p=0.010), bilirubin (HR: 2.151; 95% CI: 1.463-3.162; p<0.001) ALBI score (HR: 2.408; 95% CI: 1.540-3.767; p<0.001), lymphocytes (HR: 0.488; 95% CI: 0.331-0.719; p<0.001), NLR (HR: 2.313; 95% CI: 1.521-3.517; p<0.001) and PNI (HR: 0.543; 95% CI: 0.361-0.816; p=0.003) were risk factors affecting overall survival. Smoking (HR: 1.547; 95% CI: 1.004-2.384; p=0.048), lymphocytes (HR: 0.579; 95% CI: 0.372-0.901; p=0.027) and ALBI score (HR: 2.113; 95% CI: 1.004-4.449; p=0.049) were independent risk factors.

Conclusion: In metastatic pancreatic adenocarcinomas, GLR level has no effect on survival, while ALBI score is among the parameters affecting prognosis.

Keywords: Adenocancer, ALBI, GLR, Pancreas, Survival.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Pankreas kelimesi, Yunanca'da her şey anlamına gelen "pan" ve et anlamına gelen "creas" kelimelerin birleşmesinden oluşmaktadır (1). Pankreas bezinin büyük çoğunluğu enzimatik salgıları bulunan ekzokrin özellikteki asiner ve duktal hücrelerden oluşmaktadır. Küçük bir kısmı ise endokrin özellikleri bulunan Langerhans adacıklarından oluşmaktadır (2).

Etiyolojisi netlik kazanmış olmasa da pankreas bezinin malign hastalıkları dünyada üçüncü mortalite nedeni olarak gösterilmektedir (3). Pankreas kanserine yatkınlığı artırabilecek sigara, alkol, obezite gibi değiştirilebilir risk faktörleri ve yaş, cinsiyet, kan grubu gibi değiştirilemez risk faktörleri tespit edilmiştir (4).

Pankreas bezininin % 85 kadarı asiner hücrelerden oluşmasına rağmen pankreas kanserlerinin büyük çoğunluğu duktal adenokarsinomlardan oluşmaktadır (5). En sık görülen klinik bulgular sarılık, kilo kaybı ve ağrı olmasına rağmen tümörün yerleşim yeri, hastanın yaşı ve cinsiyetine göre farklılıklar gösterebilmektedir (5-7). Tanısı ise klinik bulgular, labaratuvar bulguları ve radyolojik görüntüleme yöntemleriyle konulmaktadır. Bunların içerisinde tanıda, kanserin nüks etmesinde ve prognoz açısından en değerli olanı kanser antijeni 19-9 (CA 19-9) olduğu belirtilse de histopatolojik örnekleme günümüzde hala altın standart tanı yöntemidir (4, 8).

Pankreas kanserinin tedavisinde birden çok seçenek bulunmaktadır. Cerrahi rezeksiyon yöntemleri tam iyileşme için kullanılsa da tamamlayıcı tedavi olarak kemoterapiler, radyoterapiler veya sistemik tedavi yöntemleri de uygulanmaktadır (4).

Pankreas kanserinde prognozu belirlemede birçok belirteç kullanılmaktadır. Bunlar CA 19-9, CA 125, Glaskow Prognostik Skor (GPS), Prognostik İndeks, Ondera'nın Prognostik Beslenme İndeksi (PNI), Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR) ve Trombosit-Lenfosit Oranı (PLR), makrofaj inhibe edici sitokin-1 (MIC-1) ve müsin-1 (MUC-1), osteopontin, kollajen parçacıkları (Tip I,III,IV), insan dengeleyici nükleosit taşıyıcı-1 (hENT1) ve dihidropirimidin dehidrogenaz (DHD), Lösinden zengin G-protein bağlı reseptör-5 (LGP5), K-ras mutasyonları ve DNA metilasyonları sayılmaktadır (9).

Albümin-Bilirubin (ALBI) Skoru başlangıçta hepatoselüler karsinomalı (HCC) hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğunun ciddiyetini değerlendirmek için kullanılmıştır. ALBI skorunun prognostik önemi, rezeke edilebilir veya lokal olarak ilerlemiş HCC hastalarında olduğu kadar metastatik HCC tanılı hastalarda da kanıtlanmıştır (10). Bununla birlikte pankreas kanserinde de ALBI skorunun prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir (11).

Glukoz yüksekliği tümör hücrelerinin yayılım hızını artırmaktadır. Lenfositler ise hücre proliferasyonunu azaltarak tümör hücrelerinin yayılımını engellemeye çalışmaktadır (12, 13). Glukoz-Lenfosit Oranı (GLR) ise tümör hücre invazivitesi ve inflamatuvar yanıtı gösteren prognostik belirteç olarak kullanılmaktadır (14, 15).

Biz bu çalışmada metastatik pankreas adenokarsinomunda ALBI skoru ve GLR'nin hasta sağkalımı üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas Bezi

2.1.1. Pankreas Bezinin Keşfi

Pankreas Yunan asıllı bir kelime olarak sağlık alanına girmiş olmasına rağmen keşif tarihi antik çağa kadar ulaşmaktadır. Bez ile ilgili ilk bilgilere antik çağın ünlü cerrahlarından Herophilus ve Erasitratus ile ulaşıldığı düşünülmektedir. Milattan sonra birinci yüzyılda Rufus adındaki hekimin yaptığı kadavra incelemelerinde doku yapısında kemik ve kıkırdağın olmadığı ve sadece etten oluştuğu tespit edilmiştir. Bu nedenle Yunanca'da her şey anlamına gelen *"pan"* ve et anlamına gelen *"creas"* kelimelerinin birleşimiyle *"pancreas"* adı verilmiştir. Cladius Galen tarafından pankreas dokusunun yakın komşuluğundaki vasküler yapıları koruduğunu ve sindirme işlevinin olduğunu keşfettikten sonra pankreas dokusu bir bez olarak anılmaya başlanmıştır (1).

Pankreas bezi ile ilgili yeni keşifler 16. yüzyıla kadar yapılmamıştır. Andreas Vesalius ve Johann Georg Wirsung ise 17. yüzyılın ortalarına doğru pankreas bezinin içerisinden geçen duktal yapılardan ilk defa söz etmiştir (16). Aynı yüzyılda pankreas bezinin anatomik keşfiyle birlikte fizyolojik etkileri de araştırılmaya başlanılmıştır. Asidik bir sıvıya sahip olduğu ilk olarak Regnier de Graaf tarafından keşfedildikten sonra pankreas beziyle ilgili pek çok çalışma günümüze kadar yapılmıştır (1).

2.1.2. Pankreas Bez Anatomisi

Pankreas bezi sekonder retroperitoneal yerleşimlidir. Transvers uzanım göstererek arkasında bulunan mide ve transvers kolon ile solda ise dalak ile komşuluk yapmaktadır. Yerleşim yeri L_{1-2} vertebra seviyesindedir. Bezin yapısı yumuşaktır ve kırmızı-sarı arasında bir renge sahiptir. Ağırlığı 70-100 gr, uzunluğu 12-15 cm, genişliği ise 3 cm kadardır. Pankreas bezi baş (caput), boyun (collum), gövde (corpus) ve kuyruk (cauda) kısımlarından oluşmakla birlikte *"processus uncinatus"* adında aksesuar lobu da bulunmaktadır (17).

2.1.3. Pankreas Bez Fizyolojisi

Pankreas endokrin ve ekzokrin özellikleriyle vücudun sindirim ve enerji metabolizmasında önemli görevleri bulunan bir bezdir (18). Yapısındaki hücrelerin

büyük çoğunluğu (% 98) ekzokrin özellikler taşıyan asiner ve duktal hücrelerinden oluşurken, küçük bir kısmı (% 2) ise endokrin özellikleri olan Langerhans adacıklarından oluşmaktadır. Ekzokrin özelliği sayesinde sindirime yardımcı enzimleri duodenum kanalına boşaltarak sindirimi sağlamaktadır. Endokrin özelliği ise Langerhans adacıklarında bulunan özelleşmiş hücre grupları tarafından gerçekleşmektedir. Bu özelleşmiş hücre gruplarından α hücreleri tarafından glukagon, β hücreleri tarafından insülin ve δ hücreleri tarafından ise somatostatin hormonları salınmaktadır. Özellikle glukoz homeostazında çok önemli görevleri bulunmaktadır (2).

2.2. Pankreas Bezinin Malign Hastalıkları

2.2.1. Pankreas Kanseri Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi

Pankreas kanseri 2020 kanser istatistiklerine göre dünya genelinde üçüncü sırada mortalite sebebi olarak gösterilmektedir (3). Etiyolojisi tam olarak anlaşılmış olmasa da pankreas kanserine neden olabilecek risk faktörleri Tablo 2.1'de gösterilmektedir. Bunlar değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri olmak üzere iki grupta incelenmektedir (4).

Tablo 2.1 Pankreas Kanseri İçin Risk Faktörleri (4)

Değiştirilebilir faktörler	**Değiştirilemez faktörler**
İnsan mikroflorası	İleri yaş
Sigara	Erkek cinsiyet
Alkol	Kentsel alanda yaşamak
Kronik pankreatit	Ülkenin gelişmişlik düzeyi
Obezite	Kan grubu
	Genetik nedenler
	DM

(DM:Diyabetes Mellitus)

Pankreas kanseri < 30 yaş hasta grubunda nadir olarak görülmektedir. Bunun yanında ileri yaşla insidansı artmaktadır. Klinik semptomlarının sessiz ilerlemesinden dolayı tanı alan hastaların büyük çoğunluğu 55 yaşından büyüktür (19).

Cinsiyet açısından dünya genelinde pankreas kanseri erkeklerde daha sık ve mortal seyretmektedir (20). Bu durum kortikosteroid düzeylerinin kadınlarda daha yüksek olmasına ve ileri yaş kadınlarda pankreas kanseri için koruyucu etkinlik gösteren menopozal hormon tedavilerinin kullanılmasına bağlanmaktadır (21, 22).

Çoğu hastalıkta olduğu gibi pankreas kanseri de ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre farklılıklar göstermektedir. Pankreas kanseri yaygınlığının incelendiği DSÖ verilerine göre İngiltere, Japonya, Avustralya, Rusya, Fransa, Almanya gibi gelişmişlik seviyesi yüksek olan ülkelerde insidansının yüksek olduğu görülmektedir. Bu ülkelerdeki pankreas kanseri yaşa göre standartlaştırılmış oranı >7,4/100 bin olarak rapor edilmektedir (23). Bununla birlikte kentselleşmenin de pankreas kanseri sıklığını artırdığı bildirilmektedir (24).

Kan grubu antijenlerinin pankreas kanseri riskini artırdığı belirtilmektedir. Pankreas kanser riski özellikle kan grubu 0 olan bireylerde daha az görülmektedir (25). Bununla birlikte kalıtımsal ve mutasyona uğramış gen aktarımları nedeniyle soygeçmişinde pankreas kanser tanılı akrabaları olan bireylerde pankreas kanser riski artmaktadır. Bu durumun yaklaşık % 80'i mutasyona uğramış gen aktarımı nedeniyle olduğu bilinmektedir. Bunların içerisinde ise en sık nokta mutasyonları suçlanmaktadır (26). Genetik aktarımın suçlandığı diğer bir hastalık da diyabetes mellitustur (DM). DM hastalığı pankreas kanser riskini artırmaktadır. Tip-1 DM tanılı hastaların on yıllık süreç içerisindeki pankreas kanser riskinin 5-10 kat arttığı rapor edilmiştir (27).

İnsan mikroflorası pankreas kanseri oluşumunda rol almaktadır. Bu etki mikrofloranın immünmodülatör aktivite ile bağışıklığı baskılamasıyla (28), karsinogenez etkisi bulunan mikrofloral metabolitlerle (29), mikrobiyal sistemin düzensizliğiyle (30), oral (31), intrapankreatik (32) ve gastrointestinal sistem (GİS) (33) içerisindeki patojen translokasyonlarla oluşmaktadır.

Değiştirilebilir risk faktörlerinden olan sigara pankreas kanser oluşumunda çok etkili bir risk faktörüdür. Sigara kullanımı ile kanser hücrelerinin yenilenmesi ve farklılaşması kolaylaşmaktadır (34). Belirli miktarlarda alkol tüketim alışkanlığı da sigara gibi karsinogenezi uyarmaktadır. Tüketim miktarı 24 gr.'ın üstünde olan

kişilerde pankreas kanser riski artmaktadır. Bununla birlikte 24 gr.'ın altında alkol tüketiminin pankreas kanser riskine etkisinin olmadığı da vurgulanmaktadır (35).

Kronik pankreatit, pankreasın inflamatuvar bir hastalığıdır. İnflamatuvar sürecin sık tekrarlanması pankreasın endokrin ve ekzokrin enzimatik tepkimelerinde düzensizliklere ve hücresel düzeyde otofajiye neden olarak onkojenik gen aktivasyonlarının oluşumuna neden olmaktadır. Bu nedenle kronik pankreatit, pankreas kanseri için bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (36).

Obezitede meydana gelen lipit metabolizma değişkenliklerinin kanser hücreleri için beslenme ve çoğalma açısından önemli bir yere sahip olduğu bilinmektedir (37). Obez hastalarda görülen K-ras mutasyonları da pankreas kanserine yatkınlığı artırmaktadır (38).

2.2.2. Pankreas Kanseri Patofizyolojisi

Pankreas kanserinin gelişiminde genetik ve epigenetik faktörler büyük katkı sağlamaktadır. Bu faktörler içerisinde K-ras protoonkogen mutasyonları en önemlisidir. Bunun yanında tümör baskılayıcı genlerden CDKN2A, TP53, SMAD4 ve BRCA2 inhibisyonu da etki etmektedir (39). Kromozomal kararsızlığa yol açan telomer kısalığı ise K-ras mutasyonları ile birlikte pankreas kanserinin patofizyolojisinde bilinen en eski nedendir (40). Genetik faktörlerin yanında DNA metilasyon bozuklukları, histon modifikasyonları ya da mikroRNA gibi epigenetik nedenler de pankreas kanserine neden olmaktadır (41).

2.2.3. Pankreas Kanseri Türleri

Pankreas bez neoplazmlarının çeşitliliği solid, kistik veya intraduktal konfigürasyonlarından ya da köken aldığı duktal, asiner veya endokrin özellik taşıyan hücrelerin farklılaşmasından kaynaklanmaktadır. Pankreas bez yapısında çoğunlukla (% 85) ekzokrin özellik taşıyan epitelyal hücreler bulunmasına rağmen pankreas kanserlerinin büyük bir kısmını duktal adenokarsinom oluşturmaktadır (5). Tablo 2.2'de pankreas neoplazmları ve görülme sıklıkları belirtilmektedir.

Tablo 2.2 Pankreas Bezi Tümörleri ve Görülme Sıklığı (5)

Neoplazm türü	**Sıklığı**
Duktal adenokarsinom	% 85
Seröz kistadenom	% 1-2
Müsinöz kistik neoplazm	% 1-2
İntraduktal papiller neoplazm	% 3-5
Asiner hücre karsinomu	% 1-2
Pankreatoblastoma	< % 1
Pankreatik endokrin neoplazm	% 3-4
Solid psödopapiller neoplazm	% 1-2

2.2.4. Pankreas Kanseri Tanısı

2.2.4.1. Klinik Tanı

Pankreas tümörlerinin pankreas bezi içerisinde yerleşim yerine, pankreas tümörü olduğu düşünülen bireyin yaşı ve cinsiyetine göre klinik bulgular farklılıklar göstermektedir (Tablo 2.3). Değişkenlik göstermekle birlikte sarılık, ağrı ve kilo kaybı en sık gözlenen klinik bulgularıdır. Pankreas kuyruğundaki kistik lezyon genç bir kadında müsinöz neoplazmlara, pankreas başındaki kistik lezyon ise ileri yaş bireylerde intraduktal papiller müsinöz neoplazmlara veya seröz kistik neoplazmlara işaret etmektedir (5). Adelosan çağda pankreasın nöroendokrin tümörlerine sık rastlanırken, yaşamın ilk on yılında çoğunlukla pankreatoblastom karşımıza çıkmaktadır (7). Pankreas bezindeki kitleyle birlikte subkutan yağ nekrozunun ve poliartralji kliniklerinin olması asiner hücreli karsinomlar için ayırıcı bir bulgudur (6). Paraneoplastik sendromlardan Zollinger-Ellison sendromu gibi endokrin bozuklukları bulunan bireylerde pankreasın nöroendokrin tümörleri akla gelmektedir (5).

Tablo 2.3 Pankreas Tümörlerinin Cinsiyete ve Yerleşim Yerine Göre Dağılımı (5)

Neoplazm türü	Erkek/Kadın	Bulunduğu bölge
Duktal adenokarsinom	1,3/1	Baş (Çoğunlukla)
Seröz kistadenom	1/2,3	Baş veya Kuyruk
Müsinöz kistik neoplazm	1/20	Kuyruk
İntraduktal papiller neoplazm	1,5/1	Baş (Çoğunlukla)
Asiner hücre karsinomu	3,6/1	Baş veya Kuyruk
Pankreatoblastoma	1,7/1	Baş veya Kuyruk
Pankreatik endokrin neoplazm	1/1	Baş veya Kuyruk
Solid psödopapiller neoplazm	1/9	Baş veya Kuyruk

2.2.4.2. Laboratuvar Tanı

Pankreas kanserinde tümör belirteçleri kullanılmaktadır. Tümör belirteçlerindeki yenilikler sayesinde pankreas kanseri tanısında kullanılabilecek altı tümör belirteci bulunmaktadır. Bunlar; CA 19-9, CA 242, CA 125, karsinoembriyonik antijen (CEA), mikroRNA ve K-ras mutasyonlarıdır (42). Bu belirteçler pankreas kanser tanısı için ayrı ayrı tek başlarına kullanılabileceği gibi birlikte kullanımıyla, sitolojik incelemeyle veya görüntüleme yöntemleri ile kombinasyonlarında erken tanı için daha etkili olmaktadır (43-45). Ayrıca CA-19-9, tedavi edilmiş pankreas kanserlerinde nüks ve prognoz açısından değerlendirmede kullanılan tümör belirtecidir (8).

Serum tümör belirteçlerinin yanında pankreas kanseri tanısında standart hemogram da kullanılmaktadır. Bu hemogram içerisinde T lenfosit, nötrofil ve makrofaj düzeyinin düşmesi ve tümör belirteçlerinin birlikteliği tanıda değerlidir (8). İmmünstimülatör etkisi bulunan B7-H4 ile interlökin-6 (IL-6), IL-8 ve IL-10 seviyeleri kötü prognozla ilişkilidir (46, 47).

Dolaşımdaki hücresiz DNA (cfDNA) ile hücresiz tümör DNA'sı (cftDNA) pankreas kanser tedavisi sonrası tedavi etkinliğinin değerlendirildiği yeni biyobelirteçlerdir (48).

Histopatolojik inceleme pankreas kanser tanısı için altın standart yöntemdir. Endoskopik ultrasonografi (EUS) veya bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde biyopsi, açık cerrahi veya laparoskopik doku örneklemesi ile histopatolojik incelemeler yapılmaktadır (4).

2.2.4.3. Radyolojik Tanı

Pankreas kanserinin radyolojik tanısında BT, pozitron emisyon tomografisi (PET), EUS, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) kullanılmaktadır.

BT ile pankreas kanserinin cerrahi yöntemlerle çıkarılabilirliği, çevre doku, organ veya vasküler yapılara invazyon derecesi, metastatik yayılım ve çok küçük boyutlardaki tümöral kitlelerin değerlendirilmesi yapılmaktadır. BT pankreas kanseri evrelemesi için de kullanılmaktadır (49). MRG, tümör rezektabilitesini ve evrelemesinde kullanılan bir başka radyografik tanı aracıdır. Bununla birlikte MRG cerrahi evrelemeye BT'ye göre daha yakın sonuçlar verebilen bir yöntemdir (50).

Tümör hücrelerininin artmış metabolik aktiviteleri bulunmaktadır. PET ile aktivitesi normal hücrelere göre artmış tümör hücrelerinin doku, organ veya vasküler yapılara yayılım göstermeden çok erken tanısı konmaktadır. Ayrıca tümör hücrelerinin metabolik aktivitesine göre malign-benign ayrımı yapılmaktadır (51).

EUS, özellikle doku sitolojisi alımında kullanıldığı için BT'ye göre pankreas tanısında daha üstün olduğu belirtilmektedir (52). Pankreas başı tümörlerin tanısında ise ERCP kullanılmaktadır (53).

2.2.5. Pankreas Kanserinde Evreleme

Pankreas kanserlerinde TNM evrelemesi kullanılmaktadır (Tablo 2.4). Bu evreleme yöntemi ile pankreas kanser tanısının erken konulması ve seçilecek tedavi yöntemi ile sağkalımın artırılması amaçlanmaktadır. TNM evrelemesinin yanında R sınıflaması ile rezidüel tümör varlığı araştırılmaktadır. Tablo 2.5'de gösterildiği gibi pankreas kanserinin evrelemesi yapılmaktadır (54).

Tablo 2.4 Pankreas Kanseri İçin TNM Evrelemesi ve R Sınıflaması (54)

Tümör özellikleri (T)	
Tx	Tümör değerlendirilemez
T0	Tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	Pankreas bezinde sınırlı ve boyutu ≤ 2 cm
T2	Pankreas bezinde sınırlı ve boyutu > 2 cm
T3	Çölyak arter veya süperior mezenter arter tutulumu olmayan ve pankreas beziyle sınırlı kalmayan tümör
T4	Çölyak arter veya süperior mezenter arter tutulumu olan ve pankreas beziyle sınırlı kalmayan tümör
Bölgesel lenf nodu tutulumu (N)	
Nx	Lenf düğümü tutulumu değerlendirilemez
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	Lenf nodu metastazı var
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
Rezidüel tümör (R)	
R0	Rezidüel tümör kalıntısı yok
R1	Mikroskopik boyutlarda rezidüel tümör kalıntısı mevcut
R2	Makroskopik boyutlarda rezidüel tümör kalıntısı mevcut

Tablo 2.5 Pankreas Kanseri Evrelemesi (54)

Evre	**T**	**N**	**M**
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
III	T4	Herhangi N	M0
IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.2.6. Pankreas Kanserinde Tedavi

Pankreas kanserinde tedavi olarak adjuvan-neoadjuvan tedavi yaklaşımları, sistemik tedaviler, radyoterapi ve cerrahi tedavi yöntemleri kullanılmaktadır (4). Bu tedavi yöntemlerinin içerisinde uygun farmakolojik ajan seçimi fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesi ile mümkündür. Bu amaçla birçok yöntem kullanılmış olsa da kullanım kolaylığı avantajı nedeniyle *"Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)"* tarafından oluşturulan ölçek sıklıkla kullanılmaktadır (Tablo 2.6) (55).

Tablo 2.6 ECOG ve Karnofsky Performans Seviyesi Değerlendirme Ölçeği (55)

ECOG		**Karnofsky**	
0	Fiziksel olarak tam aktif	**100**	Normal, yakınması ve semptom yok
		90	Normal aktivitesini sürdürebilir, hastalığın birkaç semptomu veya bulgusu olabilir
1	Fiziksel olarak aktif, hafif işler yapabilir fakat yorucu aktiviteleri yapamaz	**80**	Bazı zorluklarla beraber normal aktivitesini sürdürür, küçük bulgu ve belirti mevcut
		70	Kendine bakabilir fakat normal aktiviteleri yapamaz
2	Kendi bakımını yapabilir fakat herhangi bir iş yapamaz	**60**	Gereksinimlerini karşılayabilir, biraz yardıma ihtiyaç duyar
3	Kendi bakımlarının bir kısmını yapabilir, uyanık dönemlerinin yarısından fazlasını yatakta ya da sandalyede geçirmektedir	**50**	Sık yardım ve bakım gerekir
		40	Özel bakım ve yardım gerekir
		30	Hastane bakımı gerektirecek derecede sakat fakatölüm riski yok
4	Kendi bakımını yapamayan, yatağa ya da sandalyeye bağımlı kişi	**20**	Çok hasta, hastanede aktif destek tedavisi gereksinimi var
		10	Ölmek üzere
5	Ölü	**0**	Ölü

(ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group)

2.2.6.1. Adjuvan Tedavi Yaklaşımları

Adjuvan tedavi, pankreas kanser rezeksiyonu sonrasında geride kalan tümör parçaları için kullanılan tamamlayıcı nitelikte tedavi yöntemleridir. Bu yöntemde sıklıkla önerilen kemoterapiler bireylerin fonksiyonel kapasitelerine göre tercih edilmektedir. Genel durumu iyi ve fonksiyonel kapasitesi yüksek bireylerde *"modifiye*

FOLFIRINOX" adında florourasil, oksaliplatin, irinotekan ve lökoverin kombinasyonu tercih edilmektedir. Genel durumu kötü ve fonksiyonel kapasitesi düşük bireylerde ise gemsitabin tek başına ya da kapesitabin ile kombine şekilde verilmektedir (56). Rezeksiyon sonrası adjuvan tedavi olarak kullanılan kemoterapötiklerin sağkalım üzerinde olumlu etkileri görünmesine rağmen adjuvan radyoterapinin sağkalım üzerine olumlu bir etkisi görülmemiştir (57).

2.2.6.2. Neoadjuvan Tedavi Yaklaşımları

Pankreas kanser tanılı hastaların geç tanı almaları, TNM'ye göre ileri evrelerde tanı konulması, tanı konulduğu sırada metastatik yayılımın fazla olması, ameliyat sonrası düşük seviyelerde fonksiyonel kapasiteye sahip olmalarından dolayı adjuvan tedavi verilememesi preoperatif tedavi gereksinimini doğurmaktadır. Bu amaçla hastalara verilen preoperatif tedavilere neoadjuvan tedaviler denilmektedir. Pankreas kanser tanılı hastalarda ise kılavuzlar hem ameliyatla güvenli cerrahi sınıra kadar çıkarılabilen pankreas tümörleri hem de lokal ileri evre pankreas tümörleri için neoadjuvan kemoterapiyi önermektedir. Neoadjuvan tedavi içerisinde radyoteapi olsun ya da olmasın ya *"modifiye FOLFIRINOX"* kombinasyonu, ya gemsitabin ya da gemsitabin+kapesitabin ile yapılması tavsiye edilmektedir (58).

2.2.6.3. Sistemik Tedavi Yaklaşımları

Pankreas kanserinin sistemik tedavileri içerisinde 5-florourasil ile başlanılan süreç günümüzce çeşitlilik kazanarak gemsitabin monoterapisi, gemsitabin+paklitaksel veya gemsitabin+kapesitabin gibi kombinasyonlar, 5-florourasilin kombine edildiği *"FOLFIRINOX"* gibi tedaviler kullanılmaya başlanılmıştır (59).

Gemsitabin çoğunlukla yandaş hastalığı bulunan bireylerde fonksiyonel kapasitesi ≥ 2 ise tek farmakolojik ajan olarak kullanılması önerilmektedir. Gemsitabin tekli tedavi sırasında lökopeni, nötropeni, trombositopeni, anemi ve hepatotoksik etkileri bulunmaktadır (60).

Fonksiyonel kapasitesi 0-2 arasında bulunan pankreas kanser tanılı hastalarda gemsitabin paklitaksel ile kombine edilerek uygulanabileceği fakat ciddi nötropeni, nöropati ve diyare gibi yan etkilerinin oluşabileceği belirtilmektedir (61). Bunun

yanında gemsitabin başka ilaçlarla da kombine edilerek tedavide denenmiştir. Bu ilaçlar sisplatin, kapesitabin, irinotekan, oksaliplatin, epirubisin, 5-florourasil ve docataksel olarak bildirilmektedir. Bu ilaçlarla kombinasyonun, gemsitabin monoterapisinin oluşturduğu etki kadar faydalı olmadığı bildirilmiştir (62).

Florourasil, *"FOLFIRINOX"* adı altında irinotekan ve oksaliplatin ile kombine edilerek kullanılmaya başlanması ile pankreas kanser tanılı hastalarda kullanılabilecek yeni sistemik tedavileri oluşturmuştur. Bu kombine tedaviyi fonksiyonel kapasitesi 0-1 arasında ve bilirubin değerleri normal sınırların 1,5 katından düşük seviyelerde bulunan pankreas kanser tanılı hastalarda tercih edilmesi önerilmektedir. Bu kombinasyon tedavisi sırasında ciddi nötropeni, nötropenik ateş ve ishal bulgularına daha sık karşılaşılabileceği konusunda dikkat edilmesi tavsiye edilmektedir (63).

2.2.6.4. Radyoterapik Yaklaşım

Pankreas kanserlerinin tedavi yöntemleri içerisinde yer alan radyoterapi prosedürleri tartışma konusu olmuştur. Radyoterapi ve kemoterapi tedavisinin pankreas kanser tanılı hastalarda sağkalımı artırdığı belirtilmiştir (64). Radyoterapinin olumlu etkileri daha sonra yapılan çalışmalarda doğrulanamamıştır ve aksine bazı çalışmalarda kemoradyoterapinin sağkalımı daha da azalttığı belirtilmiştir (65).

2.2.6.5. Cerrahi Yaklaşım

Pankreas kanserlerinde uygulanan cerrahi yöntemler, 20.yy'a kadar başarısızlıkla sonuçlandığı için onkolojik hastalıklar içerisinde pankreas kanseri için hayal kırıklığına neden olmuştur (66). Sessiz klinikle tanı alındığı zaman metastatik odaklarının fazla olmasından dolayı adjuvan veya neoadjuvan tedavi yöntemleri ile tümör yükünün hafifletilmesi cerrahi yöntemlerin başarısını artıran nedenler olmuştur (67). Cerrahi yöntemlere minimal invaziv girişimler veya robotik cerrahi yaklaşımların dahil olmasıyla hastaların hızlı iyileşmesi, adjuvan tedavilere hızlı yanıt vermesine olanak sağlamıştır (68).

Pankreas kanserlerinin tedavisinde cerrahi rezeksiyon ve adjuvan tedavi kombinasyonu sağkalımı artırmaktadır (69). Cerrahi yöntemle tam olarak çıkarılabilecek tümörlerin neoadjuvan tedavi yöntemi ile küçültülmesi istenmemektedir (70). Bunun yanında lokal ileri pankreas kanseri tanısı almış

hastalarda cerrahi yöntemden önce neadjuvan tedavi kullanılmasının fayda sağlayacağı kabul görmüş bir tedavi yöntemidir (71).

Pankreas kanserlerinin cerrahi yöntemleri Walter Kausch tarafından tasarlanan ve Allan Whipple tarafından desteklenen parsiyel pankreatoduodenektomi yöntemi ile başlamıştır (72). Bu yöntemde pilor rezeksiyonu sonucu geç gastrik boşalma gibi postoperatif komplikasyonların gelişmesinden dolayı modifiye edilerek pilor koruyucu cerrahi yöntemler geliştirilmiştir (73). Bunun dışında başka yaklaşımlar da geliştirilmiştir. Arter tutulumunun ilk aşamada değerlendirilmesini esas alan süperior mezenterik artere yaklaşım tekniği (Önce arter tekniği) (74), cerrahi rezeksiyonun kauda-kraniyal yöntemle yapıldığı teknik (Önce uncinat tekniği) (75), çölyak, hepatik ve mezenterik arter arasındaki üçgensi bölgede yapılan rezeksiyon yöntemi (Triangle tekniği) (76), arteryel rezeksiyon olmadan fibrotik dokudaki tümöral yapıların uzaklaştırılması ve arterin korunduğu teknik (Periarteryel divestment) (77), radikal antegrad modüler pankreatosplenektomi tekniği (RAMPS) (78), çölyak eksen rezeksiyonun distal pankreatektomi ile birlikte gerçekleştirildiği teknik (DP-CAR) (79) ve vasküler rezeksiyon yöntemleri (80) sayılmaktadır.

2.3.8. Pankreas Kanserinde Prognostik Belirteçler

Prognostik belirteç, benign ya da malign huylu bir hastalığa yakalanmadan önce hastalığın erken tanısını mümkün kılan ve hastalığın seyri hakkında bilgi veren parametrelerdir. Pankreas kanserinde prognostik belirteçler üzerine yapılan çalışmalar çok olsa da en önemlisi CA 19-9 olduğu belirtilmektedir (9).

Albumin ve CRP'nin bulunduğu GPS pankreas kanserleri de dahil bir çok kanserin prognozunu belirlemede kullanılan bir puanlama yöntemidir (81). Prognostik indeks, Ondera'nın prognostik beslenme indeksi, NLR ve PLR da kullanılan diğer biyobelirteçlerdendir (82-84).

Protein yapıdaki prognostik biyobelirteçlerden CEA'nın etkinliği CA 19-9'a göre düşük bulunmuştur. CA 125'in CA 19-9 ile birlikte kullanımı prognoz açısından daha faydalı olduğu görülmüştür (85). MIC-1 ve MUC-1 ise CA 19-9'a göre erken evre pankreas kanserleri için daha iyi prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir (86, 87). Osteopontin, metastatik pankreas kanserlerinde yüksek bulunması prognoz

açısından anlamlı sonuçlar doğurmasına rağmen CA 19-9'a göre zayıf prognostik belirteçtir (88). Prognostik protein yapıdaki biyobelirteçlerden bir başkası da yüksek kollajen parçacıklarıdır. Bunlar Tip I, Tip III ve Tip IV kollajenlerdir (89). Kemoterapi tedavisinin yanıtını değerlendirmede kullanılan hENT1 ve DHD düzeyleri de prognozla ilişkilendirilmiştir (90). LGP5 serum seviyesinin düşük olması da kötü prognostik biyobelirteç olarak sayılmaktadır (91).

cfDNA ve K-ras mutasyonları pankreas kanserleri için genomik biyobelirteçler arasında sayılmaktadır. K-ras mutasyonlarının özellikle 12. ekzondaki mutasyonlarından dolayı (G12D, G12V, G12R) pankreas kanserlerinine neden olduğu bilinmektedir (92). Hastalığın seyri hakkında cfDNA kullanılmasının yanında K-ras mutasyonlarının bulunması da kötü sağkalımla ilişkilendirilmiştir (93). DNA metilasyonundaki artışın da genomik kötü prognostik belirteçler arasında sayılabileceği belirtilmektedir (94).

Askorbat ve taurin moleküllerinin yüksek seviyelerde bulunması ve etanolamin, gliserofosfokolin, fenilalanin, tirozin, aspartat, treonin, süksinat, gliserol, laktat, glisin, glutamat, glutamin moleküllerinin ve kreatin düzeyinin düşüklüğü metabolizmanın iyi prognostik belirteçleri olarak tanımlanmaktadır (95, 96).

2.3.8.1. Albümin-Bilirubin Skorlaması

ALBI karaciğer fonksiyonlarının değerlendirildiği skorlama sistemidir. Johnson ve arkadaşları tarafından HCC tanılı hastalarda karaciğer fonksiyonları değerlendirmek amacıyla önerilmiştir (97). Bu skorlama sistemi ile elde edilen sonuçlarda ALBI grade I düşük ölüm riskiyle ve ALBI grade III yüksek ölüm riskiyle bağdaştırılmaktadır (98). ALBI skorlama sistemi ileri evre kanserlerde, rezeke edilebilir kanserlerde veya metastatik kanserlerde prognostik öneme sahip olduğu kanıtlanmıştır (10). ALBI skorlamasının preoperatif ve postoperatif değerlendirilmesi ise kanser nüksünü belirlemede önemli bir gösterge olabileceği belirtilmektedir (99).

2.3.8.2. Glukoz-Lenfosit Oranı

Hiperglisemi, hipoksiyi şiddetlendirerek reaktif oksijen ürünlerinin artışına, pankreas kanserinin hızlıca yayılmasına neden olmaktadır (12). Lenfositler ise hücrelerin apoptotik süreçlerini hızlandırarak hücre ölümüne neden olmaktadır. Bu

sayede hücre proliferasyonunu baskılamaktadır ve kanserin hızlıca yayılmasını engellemektedir (13). Glukoz-Lenfosit Oranı (GLR) ise kanser hücrelerinin hızlı yayılmasını, invazivitesini ve sistemik inflamatuvar yanıtı gösteren bağımsız bir prognostik belirteç olarak kullanılmaktadır (14, 15).

3. MATERYAL METOD

Çalışmamız 2011-2022 yılları arasında Atatütk Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılmıştır. Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda gerekli etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı. Çalışmaya dahil edilen hastalar 01.01.2011 - 01.01.2022 yılları arasında İç hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen metastatik pankreas kanser tanısı alan hastalardan oluşturuldu. Çalışmaya 18-85 yaş aralığında bulunan 118 hasta dahil edildi. Hastaların verileri hasta dosyalarından ve hastane bilgi sisteminden elde edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, metastatik pankreas adenokarsinom tanısı aldıkları tarih, primer tümörün yerleşimi (baş, gövde, kuyruk), aldıkları kemoterapi tedavileri, ilk progresyon tarihleri, tanı anındaki metastatik kanser odakları ve son durumu (halen hayatta, vefat etmiş) ve vefat eden hastaların ölüm tarihleri kaydedildi. Metastatik pankreas adenokarsinom tanısı aldıktan sonraki sağ kalım süreleri için hastane bilgi sistemi ve T.C. Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi (ÖBS)'nden faydalanıldı.

Laboratuvar parametrelerinden tanı anındaki albümin, direkt ve total bilirubin, glukoz, lökosit, lenfosit, nötrofil, hemoglobin, eritrosit dağılım genişliği (RDW), platelet sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), amilaz, kreatinin, laktat dehidrogenaz (LDH), total protein, trigliserit, C-reaktif protein (CRP), CEA, CA 19-9, alfa fetoprotein (AFP) değerleri ve PNI, sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII), NLR incelenecek tanı anındaki ALBI skoru ve GLR'nin sağkalım üzerine etkisi araştırıldı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmada tanımlayıcı veriler sayı ve yüzde ile, ölçümsel veriler ise ortanca (minimum-maksimum) ve ortanca (%95 Güven Aralığı) değerlerinden uygun olanı ile gösterildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve Fisher testleri kullanım alanına uygun yerlerde kullanıldı. Ölçümlerin normal dağılım varsayımının incelenmesinde Kolmogrov Smirnow testi ve histogram grafikleri kullanıldı. Hastalık kestiriminde eşik değerlerin belirlenmesi için ROC eğrisi analizi kullanıldı. Sağkalım sürelerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında Log Rank testi (Kaplan Meier analizi)

kullanıldı. Sağkalım süresinin potansiyel ve bağımsız belirleyicilerinin belirlenmesinde Cox Regresyon Analizleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ kabul edildi. Analizler IBM SPSS 20 ve MedCalc istatistik programları ile gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

Çalışma grubu 70'i (%59,3) erkek, 48'si (%40,7) kadın olmak üzere 118 hastadan oluşmuştur. Hastaların ortanca yaşı 64,0 (27,0-85,0) idi. Hastaların 56'sı (%47,5) sigara kullanmaktaydı. Çalışma grubundan 114'ü (%96,6) hayatını kaybetti. Genel sağkalım süresi 4,8 (0,4-51,3) ay olarak bulundu. Hastaların 61'inde (%51,7) baş yerleşimli, 57'sinde (%48,3) gövde-kuyruk yerleşimli tümör saptandı. Hastaların tümör metastaz yerleri ve ilk aldıkları kemoterapi türleri Tablo 4.1'de ve laboratuvar değerleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Çalışma Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Veriler		**n**	**(%)**
Cinsiyet	Erkek	70	(%59,3)
	Kadın	48	(%40,7)
Yaş*		64,0	(27,0-85,0)
Sigara kullanımı	Evet	56	(%47,5)
	Hayır	62	(%52,5)
Grup	Hayatta olan	4	(%3,4)
	Vefat eden	114	(%96,6)
Primer tümör yeri	Baş	61	(%51,7)
	Gövde-kuyruk	57	(%48,3)
Metastaz	Karaciğer	74	(%62,7)
	Akciğer	4	(%3,4)
	Periton	10	(%8,5)
	Lenf	5	(%4,2)
	Kemik	4	(%3,4)
	Akciğer ve karaciğer	10	(%8,5)
	Multiorgan	11	(%9,3)
Kemoterapi alma durumu	KT almamış	12	(%10,2)
	Gemsitabin	8	(%6,8)
	Folfirinox	25	(%21,2)
	Gemsitabin-Kapesitabin	18	(%15,3)
	Gemsitabin-Paklitaksel	5	(%4,2)
	Gemsitabin-Sisplatin	36	(%30,5)
	Gemsitabin-Oksaliplatin	14	(%11,9)
Genel sağkalım süresi (ay)*		4,8	(0,4-51,3)

(*=Ölçümlerde sayı ve yüzde yerine Ortanca (minimum-maksimum) değerler sunulmuştur. n=sayı, %=yüzde, KT:Kemoterapi)

Tablo 4.2 Hastaların Laboratuvar Verileri

	Ortanca (minimum-maksimum)
Total protein (g/dL)	7,0 (4,5-8,5)
Albümin (g/dL)	3,6 (2,3-4,8)
Bilirubin (mg/dL)	0,8 (0,2-27,5)
Direk bilirubin (mg/dL)	0,2 (0,1-23,5)
ALT (IU/L)	38,0 (7,0-562,0)
AST (IU/L)	34,0 (11,0-358,0)
GGT (IU/L)	155,0 (6,0-1153,0)
ALP (IU/L)	170,0 (45,0-1340,0)
LDH (IU/L)	270,0 (140,0-987,0)
Amilaz (IU/L)	48,0 (4,0-383,0)
Trigliserit (mg/dL)	121,0 (55,0-342,0)
Kreatinin (mg/dL)	0,7 (0,3-1,9)
Glukoz (mmol/L)	7,0 (3,2-32,9)
CRP (mg/L)	27,0 (1,0-161,0)
Sedimentasyon (mm/sa)	26,5 (2,0-96,0)
WBC (10^3/µL)	8,9 (3,7-26,7)
Lenfosit (%)	1,5 (0,2-3,9)
Nötrofil (%)	6,3 (2,1-23,2)
Hgb (g/dL)	13,1 (9,4-17,2)
RDW (%)	14,0 (11,9-22,8)
PLT (10^3/µL)	241,5 (62,0-497,0)
MPV (fL)	9,9 (6,7-12,6)
CA 19-9 (U/mL)	1917,0 (1,0-20440,0)
CEA (ng/mL)	12,0 (0,6-1685,0)
AFP (IU/mL)	2,0 (0,9-1459,0)
NLR	4,1 (1,3-39,8)
SII	1064,7 (224,1-11267,6)
PNI	36,0 (23,0-48,0)
GLR	4,5 (0,8-54,9)
ALBİ	-2,3 (-3,4--0,5)

(Veriler ortanca ve minimum-maksimum şeklinde verilmiştir. ALT:Alanin aminotransferaz, AST:Aspartat aminotransferaz, GGT:Gama glutamil transferaz, ALP:Alkalen fosfataz, LDH:Laktat dehidrogenaz, CRP:C-reaktif protein, WBC:Lökosit, Hgb:Hemoglobulin, RDW:Eritrosit dağılım genişliği, PLT:Platelet, MPV:Ortalama trombosit hacmi, CA:Kanser antijeni, CEA:Karsinoembriyonik antijen, AFP:Alfa fetoprotein, NLR:Nötrofil/Lenfosit oranı, SII:Sistemik immün-inflamasyon indeksi, PNI:Prognostik nütrisyonal indeks, GLR:Glukoz/Lenfosit oranı, ALBİ:Albümin-Bilirubin skorlaması)

Hasta yaşı ve laboratuvar verilerinden yola çıkarak sağkalım durumu için eşik değer belirlenip belirlenemeyeceğinin incelenmesi için ROC eğrisi analizi gerçekleştirildi. Analiz sonucunda bilirubin parametresi için eşik değer 0,7 mg/dL, ALBİ skoru için -2,61 ve CEA için 2 ng/dL değeri istatistiksel olarak anlamlı eşik değerler olarak tespit edildi (Herbiri için p<0,001). Belirtilen parametreler ve diğer tüm parametrelere yönelik ROC eğrisi analizi sonuçlar Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3 Hastaların Sağkalım Durumları İçin Laboratuvar Verilerinin Eşik Değerlerinin ROC Eğrisi İle Belirlenmesi

	Eşik değer	**SN**	**SP**	**+PV**	**-PV**	**AUC**	**%95 GA**	**p**
Yaş (yıl)	≤71	70,18	50	97,6	5,6	0,578	(0,483-0,668)	0,642
Albümin (g/dL)	≤3,7	67,54	75	98,7	7,5	0,738	(0,649-0,815)	0,063
Bilirubin (mg/dL)	>0,7	56,14	100	100	7,4	0,842	(0,764-0,903)	**<0,001**
Glukoz (mmol/L)	>5,43	79,82	75	98,9	11,5	0,736	(0,647-0,813)	0,134
Lenfosit (%)	≤1,4	38,6	100	100	5,4	0,6	(0,506-0,689)	0,490
ALP (IU/L)	>104	80,7	75	98,9	12	0,739	(0,650-0,816)	0,073
LDH (IU/L)	>296	40,35	100	100	5,6	0,588	(0,493-0,678)	0,424
CEA (ng/mL)	>2	81,58	100	100	16	0,893	(0,822-0,942)	**<0,001**
CA 19-9 (U/mL)	>278	71,93	75	98,8	8,6	0,708	(0,618-0,788)	0,160
GLR	>3,75	65,79	75	98,7	7,1	0,678	(0,585-0,761)	0,174
NLR	>5,54	32,46	100	100	4,9	0,601	(0,507-0,690)	0,519
SII	≤1612,9	71,05	0	95,3	0	0,511	(0,417-0,604)	0,927
PNI	≤38,0	70,18	75	98,8	8,1	0,741	(0,653-0,817)	0,063
ALBİ	>-2,61	77,19	100	100	13,3	0,865	(0,790-0,921)	**<0,001**

(SN:Sensitivite, SP:Spesifite, +PV:Pozitif prediktif değer, -PV:Negatif prediktif değer, UAC:Eğri altında kalan alan, GA:Güven aralığı, istatistiksel anlamlılık p<0,05, ALP:Alanin aminotransferaz, LDH:Laktat dehidrogenaz, CEA:Karsinoembriyonik antijen, CA:Kanser antijeni, GLR:Glukoz/Lenfosit oranı, NLR:Nötrofil/Lenfosit oranı, SII:Sistemik immün-inflamasyon indeksi, PNI:Prognostik nütrisyonal indeks, ALBİ:Albümin-Bilirubin skorlaması)

Hastaların demografik ve klinik verilerine göre belirlenen albümin eşik değerleri kıyaslandığında çoklu organ metastazı bulunan hastalarda düşük albümin düzeyi (≤ 3,7 g/dL) tek organ metastazı olanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük oranda bulundu (p=0,048). Cinsiyet, sigara kullanımı, primer tümör yeri ve kemoterapi alma durumu ile albümin eşik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Hastaların Demografik ve Klinik Verilerine Göre Belirlenen Albümin Eşik Değerlerinin Kıyaslanması

		Albümin				p
		≤ 3,7 g/dL		> 3,7 g/dL		
		n	(%)	n	(%)	
Cinsiyet	Kadın	33	(68,8)	15	(31,3)	0,615[a]
	Erkek	45	(64,3)	25	(35,7)	
Sigara kullanımı	Hayır	39	(62,9)	23	(37,1)	0,440[a]
	Evet	39	(69,6)	17	(30,4)	
Primer tümör yeri	Gövde-kuyruk	36	(63,2)	21	(36,8)	0,514[a]
	Baş	42	(68,9)	19	(31,1)	
Çoklu metastaz	Tek organ metastazı	68	(70,1)	29	(29,9)	**0,048[a]**
	Çoklu organ metastazı	10	(47,6)	11	(52,4)	
KT alma durumu	Hayır	7	(58,3)	5	(41,7)	0,538[b]
	Evet	71	(67,0)	35	(33,0)	

([a]Ki-kare testi, [b]Fisher testi, n=sayı, %=yüzde, istatistiksel anlamlılık için p<0,05, KT:Kemoterapi)

Hastaların demografik ve klinik verilerine göre belirlenen bilirubin eşik değerleri kıyaslandığında primer tümör yeri gövde-kuyruk olan hastalarda düşük bilirubin düzeyi (≤ 0,7 mg/dL) primer tümör yeri baş olan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek oranda bulundu (p=0,011). Cinsiyet, sigara kullanımı, çoklu metastaz varlığı ve kemoterapi alma durumu ile bilirubin eşik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 Hastaların Demografik ve Klinik Verilerine Göre Belirlenen Bilirubin Eşik Değerlerinin Kıyaslanması

		Bilirubin				p
		≤ 0,7 mg/dL		> 0,7 mg/dL		
		n	(%)	n	(%)	
Cinsiyet	Erkek	29	(41,4)	41	(58,6)	0,254[a]
	Kadın	25	(52,1)	23	(47,9)	
Sigara kullanımı	Evet	24	(42,9)	32	(57,1)	0,547[a]
	Hayır	30	(48,4)	32	(51,6)	
Primer tümör yeri	Baş	21	(34,4)	40	(65,6)	**0,011[a]**
	Gövde-kuyruk	33	(57,9)	24	(42,1)	
Çoklu metastaz	Tek organ metastazı	42	(43,3)	55	(56,7)	0,360[a]
	Çoklu organ metastazı	12	(57,1)	9	(42,9)	
KT alma durumu	Hayır	3	(25,0)	9	(75,0)	0,220[b]
	Evet	51	(48,1)	55	(51,9)	

([a]Ki-kare testi, [b]Fisher testi, n=sayı, %=yüzde, istatistiksel anlamlılık için p<0,05, KT:Kemoterapi)

Hastaların demografik ve klinik verilerine göre belirlenen ALBİ skoru ve glukoz eşik değerleri kıyaslandığında cinsiyet, sigara kullanımı, primer tümör yeri, çoklu metastaz varlığı ve kemoterapi alma durumu ile ALBİ skoru ve glukoz eşik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.6-7).

Tablo 4.6 Hastaların Demografik ve Klinik Verilerine Göre Belirlenen ALBİ Skoru Eşik Değerlerinin Kıyaslanması

		ALBİ skoru				**p**
		≤-2,61		**>-2,61**		
		n	**(%)**	**n**	**(%)**	
Cinsiyet	Erkek	16	(22,9)	54	(77,1)	0,439[a]
	Kadın	14	(29,2)	34	(70,8)	
Sigara kullanımı	Evet	12	(21,4)	44	(78,6)	0,344[a]
	Hayır	18	(29,0)	44	(71,0)	
Primer tümör yeri	Baş	16	(26,2)	45	(73,8)	0,835[a]
	Gövde-kuyruk	14	(24,6)	43	(75,4)	
Çoklu metastaz	Tek organ metastazı	23	(23,7)	74	(76,3)	0,226[a]
	Çoklu organ metastazı	7	(33,3)	14	(66,7)	
KT alma durumu	Hayır	2	(16,7)	10	(83,3)	0,728[b]
	Evet	28	(26,4)	78	(73,6)	

([a] Ki-kare testi, [b] Fisher Testi, n=sayı, %=yüzde, istatistiksel anlamlılık için p<0,05, KT:Kemoterapi, ALBİ:Albümin-blirubin skorlaması)

Tablo 4.7 Hastaların Demografik ve Klinik Verilerine Göre Belirlenen Glukoz Eşik Değerlerinin Kıyaslanması

		Glukoz				**p**
		≤ 5,43 (mmol/L)		**> 5,43 (mmol/L)**		
		n	**(%)**	**n**	**(%)**	
Cinsiyet	Kadın	9	(18,8)	39	(81,3)	0,866[a]
	Erkek	14	(20,0)	56	(80,0)	
Sigara kullanımı	Hayır	13	(21,0)	49	(79,0)	0,670[a]
	Evet	10	(17,9)	46	(82,1)	
Primer tümör yeri	Gövde-kuyruk	15	(26,3)	42	(73,7)	0,070[a]
	Baş	8	(13,1)	53	(86,9)	
Çoklu metastaz	Tek organ metastazı	21	(21,6)	76	(78,4)	0,360[b]
	Çoklu organ metastazı	2	(9,5)	19	(90,5)	
KT alma durumu	Hayır	5	(41,7)	7	(58,3)	0,056[b]
	Evet	18	(17,0)	88	(83,0)	

([a] Ki-kare testi, [b] Fisher Testi, n=sayı, %=yüzde, istatistiksel anlamlılık için p<0,05, KT:Kemoterapi)

Hastaların demografik ve klinik verilerine göre belirlenen lenfosit ve GLR eşik değerleri kıyaslandığında cinsiyet, sigara kullanımı, primer tümör yeri, çoklu metastaz

varlığı ve kemoterapi alma durumu ile lenfosit ve GLR eşik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.8-9).

Tablo 4.8 Hastaların Demografik ve Klinik Verilerine Göre Belirlenen Lenfosit Eşik Değerlerinin Kıyaslanması

		Lenfosit				p
		≤ 1,4 (%)		> 1,4 (%)		
		n	(%)	n	(%)	
Cinsiyet	Kadın	21	(43,8)	27	(56,3)	0,229[a]
	Erkek	23	(32,9)	47	(67,1)	
Sigara kullanımı	Hayır	23	(37,1)	39	(62,9)	0,964[a]
	Evet	21	(37,5)	35	(62,5)	
Primer tümör yeri	Gövde-kuyruk	20	(35,1)	37	(64,9)	0,633[a]
	Baş	24	(39,3)	37	(60,7)	
Çoklu metastaz	Tek organ metastazı	38	(39,2)	59	(60,8)	0,362[a]
	Çoklu organ metastazı	6	(28,6)	15	(71,4)	
KT alma durumu	Hayır	4	(33,3)	8	(66,7)	>0,999[b]
	Evet	40	(37,7)	66	(62,3)	

([a] Ki-kare testi, [b] Fisher Testi, n=sayı, %=yüzde, istatistiksel anlamlılık için p<0,05, KT:Kemoterapi)

Tablo 4.9 Hastaların Demografik ve Klinik Verilerine Göre Belirlenen GLR Eşik Değerlerinin Kıyaslanması

		GLR				p
		≤ 3,75		> 3,75		
		n	(%)	n	(%)	
Cinsiyet	Kadın	13	(27,1)	35	(72,9)	0,110[a]
	Erkek	29	(41,4)	41	(58,6)	
Sigara kullanımı	Hayır	20	(32,3)	42	(67,7)	0,426[a]
	Evet	22	(39,3)	34	(60,7)	
Primer tümör yeri	Gövde-kuyruk	23	(40,4)	34	(59,6)	0,297[a]
	Baş	19	(31,1)	42	(68,9)	
Çoklu metastaz	Tek organ metastazı	35	(36,1)	62	(63,9)	0,811[a]
	Çoklu organ metastazı	7	(33,3)	14	(66,7)	
KT alma durumu	Hayır	5	(41,7)	7	(58,3)	0,753[b]
	Evet	37	(34,9)	69	(65,1)	

([a] Ki-kare testi, [b] Fisher Testi, n=sayı, %=yüzde, istatistiksel anlamlılık için p<0,05, KT:Kemoterapi, GLR:Glukoz/lenfosit oranı)

Hastaların demografik ve klinik verilerine göre belirlenen ALP eşik değerleri kıyaslandığında kadın hastalarda düşük ALP düzeyi (≤ 104 IU/L) oranı erkek hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0,002). Sigara kullanımı, primer tümör yeri, çoklu metastaz varlığı ve kemoterapi alma durumu ile ALP eşik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.10).

Hastaların demografik ve klinik verilerine göre belirlenen LDH eşik değerleri kıyaslandığında cinsiyet, sigara kullanımı, primer tümör yeri, çoklu metastaz varlığı ve kemoterapi alma durumu ile LDH eşik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.11).

Tablo 4.10 Hastaların Demografik ve Klinik Verilerine Göre Belirlenen ALP Eşik Değerlerinin Kıyaslanması

		ALP				**p**
		≤ 104 (IU/L)		**> 104 (IU/L)**		
		n	**(%)**	**n**	**(%)**	
Cinsiyet	Kadın	17	(35,4)	31	(64,6)	**0,002[a]**
	Erkek	8	(11,4)	62	(88,6)	
Sigara kullanımı	Hayır	17	(27,4)	45	(72,6)	0,081[a]
	Evet	8	(14,3)	48	(85,7)	
Primer tümör yeri	Gövde-kuyruk	15	(26,3)	42	(73,7)	0,187[a]
	Baş	10	(16,4)	51	(83,6)	
Çoklu metastaz	Tek organ metastazı	20	(20,6)	77	(79,4)	0,771[b]
	Çoklu organ metastazı	5	(23,8)	16	(76,2)	
KT alma durumu	Hayır	1	(8,3)	11	(91,7)	0,457[b]
	Evet	24	(22,6)	82	(77,4)	

([a] Ki-kare testi, [b] Fisher Testi, n=sayı, %=yüzde, istatistiksel anlamlılık için p<0,05, KT:Kemoterapi, ALP:Alkalen fosfataz)

Tablo 4.11 Hastaların Demografik ve Klinik Verilerine Göre Belirlenen LDH Eşik Değerlerinin Kıyaslanması

		LDH				p
		≤ 296 (IU/L)		> 296 (IU/L)		
		n	(%)	n	(%)	
Cinsiyet	Kadın	31	(64,6)	17	(35,4)	0,511[a]
	Erkek	41	(58,6)	29	(41,4)	
Sigara kullanımı	Hayır	40	(64,5)	22	(35,5)	0,412[a]
	Evet	32	(57,1)	24	(42,9)	
Primer tümör yeri	Gövde-kuyruk	36	(63,2)	21	(36,8)	0,645[a]
	Baş	36	(59,0)	25	(41,0)	
Çoklu metastaz	Tek organ metastazı	61	(62,9)	36	(37,1)	0,371[a]
	Çoklu organ metastazı	11	(52,4)	10	(47,6)	
KT alma durumu	Hayır	5	(41,7)	7	(58,3)	0,128[b]
	Evet	67	(63,2)	39	(36,8)	

([a] Ki-kare testi, [b] Fisher Testi, n=sayı, %=yüzde, istatistiksel anlamlılık için p<0,05, KT:Kemoterapi, LDH: Laktat dehidrogenaz)

Hastaların demografik ve klinik verilerine göre belirlenen CA 19-9 eşik değerleri kıyaslandığında primer tümör yeri gövde-kuyruk olan hastalarda düşük CA 19-9 düzeyi (≤ 278 (U/mL) primer tümör yeri baş olan hastalara göre anlamlı düzeyde daha düşük oranda bulundu (p=0,017). Cinsiyet, sigara kullanımı, çoklu metastaz varlığı ve kemoterapi alma durumu ile bilirubin eşik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12 Hastaların Demografik ve Klinik Verilerine Göre Belirlenen CA 19-9 Eşik Değerlerinin Kıyaslanması

		CA 19-9				p
		≤ 278 (U/mL)		> 278 (U/mL)		
		n	(%)	n	(%)	
Cinsiyet	Kadın	18	(37,5)	30	(62,5)	0,123[a]
	Erkek	17	(24,3)	53	(75,7)	
Sigara kullanımı	Hayır	22	(35,5)	40	(64,5)	0,145[a]
	Evet	13	(23,2)	43	(76,8)	
Primer tümör yeri	Gövde-kuyruk	11	(19,3)	46	(80,7)	**0,017[a]**
	Baş	24	(39,3)	37	(60,7)	
Çoklu metastaz	Tek organ metastazı	31	(32,0)	66	(68,0)	0,240[a]
	Çoklu organ metastazı	4	(19,0)	17	(81,0)	
KT alma durumu	Hayır	4	(33,3)	8	(66,7)	0,748[b]
	Evet	31	(29,2)	75	(70,8)	

([a] Ki-kare testi, [b] Fisher Testi, n=sayı, %=yüzde, istatistiksel anlamlılık için p<0,05, KT:Kemoterapi, CA:Kanser antijeni)

Hastaların demografik ve klinik verilerine göre belirlenen CEA eşik değerleri kıyaslandığında cinsiyet, sigara kullanımı, primer tümör yeri, çoklu metastaz varlığı ve kemoterapi alma durumu ile CEA eşik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.13).

Hastaların demografik ve klinik verilerine göre belirlenen NLR eşik değerleri kıyaslandığında cinsiyet, sigara kullanımı, primer tümör yeri, çoklu metastaz varlığı ve kemoterapi alma durumu ile NLR eşik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.14).

Tablo 4.13 Hastaların Demografik ve Klinik Verilerine Göre Belirlenen CEA Eşik Değerlerinin Kıyaslanması

		CEA				**p**
		≤ 2 (ng/mL)		**> 2 (ng/mL)**		
		n	**(%)**	**n**	**(%)**	
Cinsiyet	Erkek	12	(17,1)	58	(82,9)	0,194[a]
	Kadın	13	(27,1)	35	(72,9)	
Sigara kullanımı	Evet	8	(14,3)	48	(85,7)	0,081[a]
	Hayır	17	(27,4)	45	(72,6)	
Primer tümör yeri	Baş	13	(21,3)	48	(78,7)	0,973[a]
	Gövde-kuyruk	12	(21,1)	45	(78,9)	
Çoklu metastaz	Tek organ metastazı	23	(23,7)	74	(76,3)	0,238[b]
	Çoklu organ metastazı	2	(9,5)	19	(90,5)	
KT alma durumu	Hayır	2	(16,7)	10	(83,3)	0,512[b]
	Evet	23	(21,7)	83	(78,3)	

([a] Ki-kare testi, [b] Fisher Testi, n=sayı, %=yüzde, istatistiksel anlamlılık için p<0,05, KT:Kemoterapi, CEA:Karsinoembiyonik antijen)

Tablo 4.14 Hastaların Demografik ve Klinik Verilerine Göre Belirlenen NLR Eşik Değerlerinin Kıyaslanması

		NLR				p
		≤ 5,54		> 5,54		
		n	(%)	n	(%)	
Cinsiyet	Kadın	31	(64,6)	17	(35,4)	0,431[a]
	Erkek	50	(71,4)	20	(28,6)	
Sigara kullanımı	Hayır	43	(69,4)	19	(30,6)	0,861[a]
	Evet	38	(67,9)	18	(32,1)	
Primer tümör yeri	Gövde-kuyruk	41	(71,9)	16	(28,1)	0,457[a]
	Baş	40	(65,6)	21	(34,4)	
Çoklu metastaz	Tek organ metastazı	67	(69,1)	30	(30,9)	0,829[a]
	Çoklu organ metastazı	14	(66,7)	7	(33,3)	
KT alma durumu	Hayır	8	(66,7)	4	(33,3)	>0,999[b]
	Evet	73	(68,9)	33	(31,1)	

([a] Ki-kare testi, [b] Fisher Testi, n=sayı, %=yüzde, istatistiksel anlamlılık için p<0,05, KT:Kemoterapi, NLR:Nötrofil/Lenfosit oranı)

Hastaların demografik ve klinik verilerine göre belirlenen SII eşik değerleri kıyaslandığında cinsiyet, sigara kullanımı, primer tümör yeri, çoklu metastaz varlığı ve kemoterapi alma durumu ile SII eşik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.15).

Tablo 4.15 Hastaların Demografik ve Klinik Verilerine Göre Belirlenen SII Eşik Değerlerinin Kıyaslanması

		SII				p
		≤ 1612,9		> 1612,9		
		n	(%)	n	(%)	
Cinsiyet	Kadın	34	(70,8)	14	(29,2)	0,944[a]
	Erkek	50	(71,4)	20	(28,6)	
Sigara kullanımı	Hayır	45	(72,6)	17	(27,4)	0,725[a]
	Evet	39	(69,6)	17	(30,4)	
Primer tümör yeri	Gövde-kuyruk	40	(70,2)	17	(29,8)	0,815[a]
	Baş	44	(72,1)	17	(27,9)	
Çoklu metastaz	Tek organ metastazı	69	(71,1)	28	(28,9)	0,978[a]
	Çoklu organ metastazı	15	(71,4)	6	(28,6)	
KT alma durumu	Hayır	8	(66,7)	4	(33,3)	0,742[b]
	Evet	76	(71,7)	30	(28,3)	

([a] Ki-kare testi, [b] Fisher Testi, n=sayı, %=yüzde, istatistiksel anlamlılık için p<0,05, KT:Kemoterapi, SII:Sistemik immün-inflamasyon indeksi)

Hastaların demografik ve klinik verilerine göre belirlenen PNI eşik değerleri kıyaslandığında cinsiyet, sigara kullanımı, primer tümör yeri, çoklu metastaz varlığı ve kemoterapi alma durumu ile PNI eşik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.16).

Tablo 4.16 Hastaların Demografik ve Klinik Verilerine Göre Belirlenen PNI Eşik Değerlerinin Kıyaslanması

		PNI				p
		≤ 38,0		> 38,0		
		n	(%)	n	(%)	
Cinsiyet	Kadın	33	(68,8)	15	(31,3)	0,984[a]
	Erkek	48	(68,6)	22	(31,4)	
Sigara kullanımı	Hayır	40	(64,5)	22	(35,5)	0,309[a]
	Evet	41	(73,2)	15	(26,8)	
Primer tümör yeri	Gövde-kuyruk	37	(64,9)	20	(35,1)	0,398[a]
	Baş	44	(72,1)	17	(27,9)	
Çoklu metastaz	Tek organ metastazı	70	(72,2)	27	(27,8)	0,076[a]
	Çoklu organ metastazı	11	(52,4)	10	(47,6)	
KT alma durumu	Hayır	8	(66,7)	4	(33,3)	>0,999[b]
	Evet	73	(68,9)	33	(31,1)	

([a] Ki-kare testi, [b] Fisher Testi, n=sayı, %=yüzde, istatistiksel anlamlılık için p<0,05, KT:Kemoterapi, PNI:Prognostik nutrisyonel indeks)

Hastaların demografik ve klinik özelliklerine genel sağkalım süreleri karşılaştırıldığında kadınlarda (p=0,010), sigara içmeyenlerde (p=0,003), çoklu organ metastazı bulunanlarda (p<0,001) ve kemoterapi alanlarda (p<0,001) genel sağkalım süreleri daha uzun bulundu (Tablo 4.17).

Tablo 4.17 Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerine Genel Sağkalım Sürelerinin Karşılaştırılması

	Veriler	Ortalama (%95 GA)	p[a]
Cinsiyet	Erkek	4,60 (2,62-6,58)	**0,010**
	Kadın	5,97 (1,93-10,00)	
Sigara kullanımı	Evet	3,33 (0,85-5,82)	**0,003**
	Hayır	5,97 (3,75-8,19)	
Primer tümör yeri	Gövde-kuyruk	4,57 (3,34-5,80)	0,375
	Baş	3,60 (1,56-5,64)	
Çoklu metastaz	Tek organ metastazı	2,07 (0,82-3,31)	**<0,001**
	Çoklu organ metastazı	4,63 (3,70-5,57)	
KT alma durumu	Hayır	2,07 (0,82-3,31)	**<0,001**
	Evet	6,97 (0,00-16,20)	
Genel		4,70 (3,16-6,24)	

([a]Log Rank testi (Kaplan Meier), veriler ortalama ve % 95 güven aralığında (GA) verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık p< 0,05. KT:Kemoterapi)

Hastaların laboratuvar verilerine göre genel sağkalım süreleri karşılaştırıldığında albümin değeri ≤ 3,7 g/dL olanlarda (p=0,009), lenfosit değeri ≤ % 1,4 olanlarda (p<0,001), PNI değeri ≤ 38,0 olanlarda (p=0,003) genel sağkalım süreleri anlamlı düzeyde daha kısa bulundu. Genel sağkalım süreleri bilirubin değeri ≤ 0,7 mg/dL olanlarda (p=0,009), ALBİ skoru ≤ -2,61 olanlarda (p<0,001), ALP değeri ≤ 104 IU/L olanlarda (p=0,007), LDH değeri ≤ 296 IU/L olanlarda (p<0,001), CA 19-9 değeri ≤ 278 U/mL olanlarda (p=0,020), CEA değeri ≤ 2 ng/mL olanlarda (p<0,001) ve NLR değeri ≤ 5,54 olanlarda (p<0,001) anlamlı düzeyde daha uzun bulundu (Tablo 4.18).

Tablo 4.18 Hastaların Laboratuvar Verilerine Göre Genel Sağkalım Sürelerinin Karşılaştırılması

Veriler		Ortalama (%GA)	p[a]
Albümin (g/dL)	≤ 3,7	3,47 (1,38-5,56)	**0,009**
	> 3,7	6,97 (4,75-9,19)	
Bilirubin (mg/dL)	≤ 0,7	6,80 (4,36-9,24)	**<0,001**
	> 0,7	3,10 (2,02-4,18)	
Glukoz (mmol/L)	≤ 5,43	5,23 (2,00-8,47)	0,130
	> 5,43	4,63 (3,10-6,17)	
Lenfosit (%)	≤ 1,4	2,67 (1,80-3,53)	**<0,001**
	> 1,4	6,00 (4,14-7,86)	
ALP (IU/L)	≤ 104	9,77 (4,59-14,95)	**0,007**
	> 104	4,57 (3,05-6,08)	
LDH (IU/L)	≤ 296	6,00 (4,44-7,56)	**<0,001**
	> 296	2,37 (1,77-2,97)	
CA 19-9 (U/mL)	≤ 278	5,23 (3,69-6,78)	**0,020**
	> 278	4,57 (2,99-6,14)	
CEA (ng/mL)	≤ 2	11,03 (0,00-24,04)	**<0,001**
	> 2	3,73 (2,39-5,08)	
NLR	≤ 5,54	5,40 (4,32-6,48)	**<0,001**
	> 5,54	2,77 (1,26-4,28)	
SII	≤ 1612,9	4,97 (4,16-5,78)	0,051
	> 1612,9	3,30 (2,54-4,06)	
PNI	≤ 38,0	3,40 (1,54-5,26)	**0,003**
	> 38,0	8,07 (4,65-11,48)	
GLR	≤ 3,75	5,73 (4,36-7,11)	0,103
	> 3,75	3,47 (1,87-5,07)	
ALBİ skorlama	≤ -2,61	9,47 (5,89-13,05)	**<0,001**
	> -2,61	3,33 (2,26-4,41)	
Genel		4,70 (3,16-6,24)	

([a]Log Rank testi (Kaplan Meier), veriler ortalama ve % 95 güven aralığında (GA) verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık p< 0,05. ALP:Alkalen fosfataz, LDH:Laktat dehidrogenaz, CA:Kanser antijeni, CEA:Karsinoembriyonik antijen, NLR:Nötrofil/Lenfosit oranı,SII:Sistemik immün-inflamasyon indeksi, PNI:Prognostik nutrisyonal indeks, GLR:Glukoz/Lenfosit oranı, ALBİ:Albümin-bilirubin skorlaması)

Cox regresyon analizi sonuçlarına göre tek değişkenli analizlerde genel sağkalım süresi cinsiyet (HR:1,668; %95 GA:1,127-2,467; p=0,011), sigara kullanımı (HR:1,761; %95 GA:1,207-2,568; p=0,003), albümin (HR:0,592; %95 GA:0,398-0,881; p=0,010), bilirubin (HR:2,151; %95 GA:1,463-3,162; p<0,001) ALBİ skoru (HR:2,408; %95 GA:1,540-3,767; p<0,001), lenfosit (HR:0,488; %95 GA:0,331-0,719; p<0,001), NLR (HR:2,313; %95 GA:1,521-3,517; p<0,001) ve PNI (HR:0,543; %95 GA:0,361-0,816; p=0,003) ile ilişkili bulundu (Tablo 4.19).

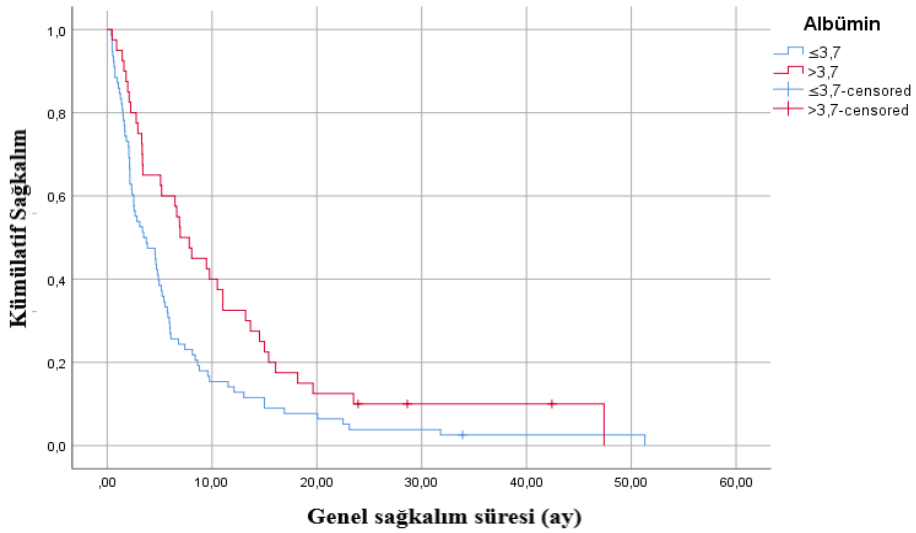
Çok değişkenli analizlerde ise sigara kullanımı (HR: 1,547; %95 GA:1,004-2,384; p=0,048), lenfosit (HR:0,579; %95 GA:0,372-0,901; p=0,027) ve ALBİ skor (HR:2,113 %95 GA:1,004-4,449; p=0,049) bağımsız belirleyici faktörler olarak öne çıktı (Tablo 4.19).

Tablo 4.19 Genel Sağkalım Süresini Belirleyen Potansiyel Faktörlerin Tek ve Çok Değişkenli Cox Regresyonu Analiz Sonuçları

Veriler	Tek değişkenli	p[a]	Çok değişkenli	p[a]
	HR (%95 GA)		HR (%95 GA)	
Cinsiyet	1,668 (1,127-2,467)	**0,011**	1,432 (0,909-2,255)	0,121
Yaş	1,248 (0,832-1,870)	0,284		
Sigara kullanımı	1,761 (1,207-2,568)	**0,003**	1,547 (1,004 – 2,384)	**0,048**
Primer tümör yeri	1,152 (0,794-1,672)	0,455		
Çoklu metastaz	1,176 (0,723-1,912)	0,514		
Albümin	0,592 (0,398-0,881)	**0,010**	1,718 (0,509-5,801)	0,384
Bilirubin	2,151 (1,463-3,162)	**<0,001**	1,369 (0,867-2,160)	0,178
Glukoz	1,446 (0,893-2,340)	0,133		
Lenfosit	0,488 (0,331-0,719)	**<0,001**	0,579 (0,372-0,901)	**0,015**
NLR	2,313 (1,521-3,517)	**<0,001**	1,469 (0,900-2,365)	0,125
SII	1,500 (0,994-2,265)	0,054		
PNI	0,543 (0,361-0,816)	**0,003**	0,784 (0,207-2,963)	0,719
GLR	1,381 (0,934-2,042)	0,105		
ALBİ skor	2,408 (1,540-3,767)	**<0,001**	2,113 (1,004- 4,449)	**0,049**

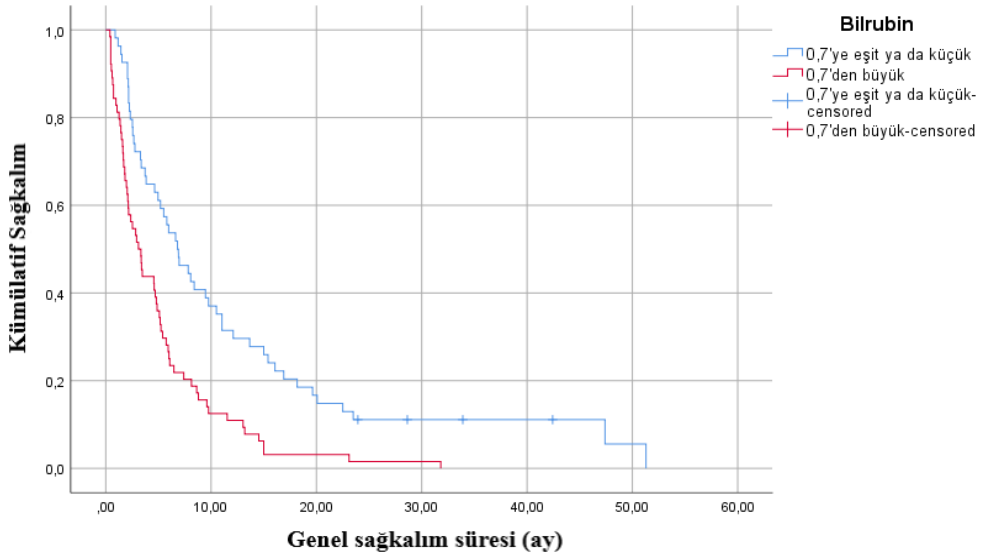
([a]Cox regresyon analizi ile elde edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık p<0,05. NLR:Nötrofil/Lenfosit oranı, SII:Sistemik immün-inflamasyon indeksi, PNI:Prognostik nütrisyonal indeks, GLR:Glukoz/Lenfosit oranı, ALBİ:Albümin-bilirubin skorlaması)

Albümin değerlerinin sağkalıma etkisi Şekil 4.1'de gösterilmiştir. Albümin değerinin ≤3,7 g/dL olanlarda sağkalım süresi daha kısa ve >3,7 g/dL sağkalım süresinin daha uzun olduğu görüldü.



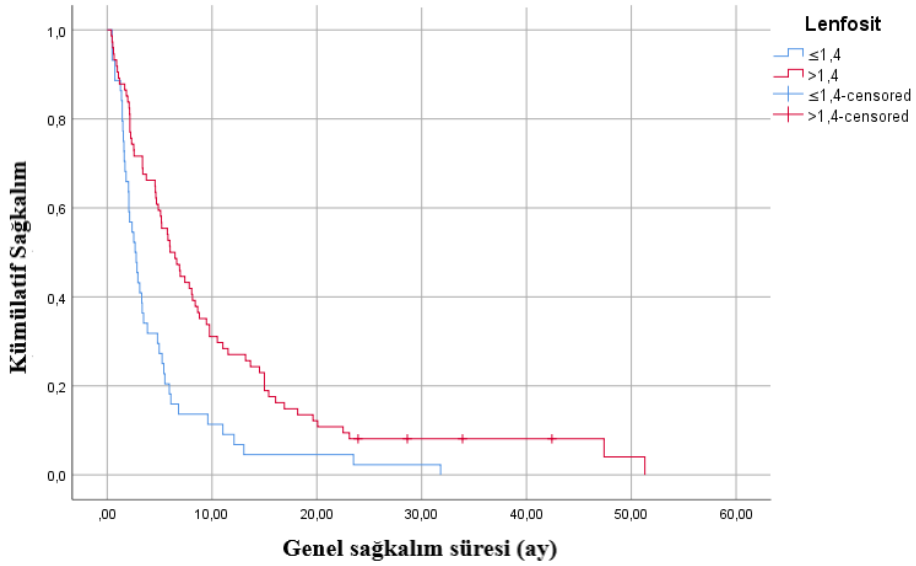
Şekil 4.1 Albüminin Sağkalıma Etkisi
(Verileri Kaplan Meier analizi ile elde edilmiştir.Albümin değerleri g/dL cinsinden verilmiştir.)

Bilirubin değerlerinin sağkalıma etkisi Şekil 4.2'de gösterilmiştir. Bilirubin değerinin >0,7 mg/dL olanlarda sağkalım süresi daha kısa ve ≤0,7 mg/dL olanlarda sağkalım süresinin uzun olduğu görüldü.



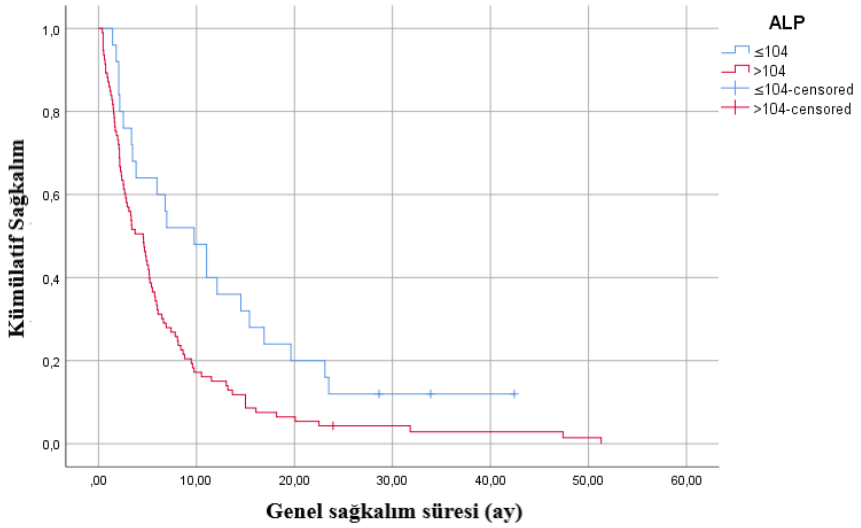
Şekil 4.2 Bilirubinin Sağkalıma Etkisi
(Verileri Kaplan Meier analizi ile elde edilmiştir.Bilirubin değerleri mg/dL cinsinden verilmiştir.)

Lenfosit değerlerinin sağkalıma etkisi Şekil 4.3'de gösterilmiştir. Lenfosit değerinin ≤%1,4 olanlarda sağkalım süresi daha kısa ve >%1,4 olanlarda sağkalım süresinin uzun olduğu görüldü.



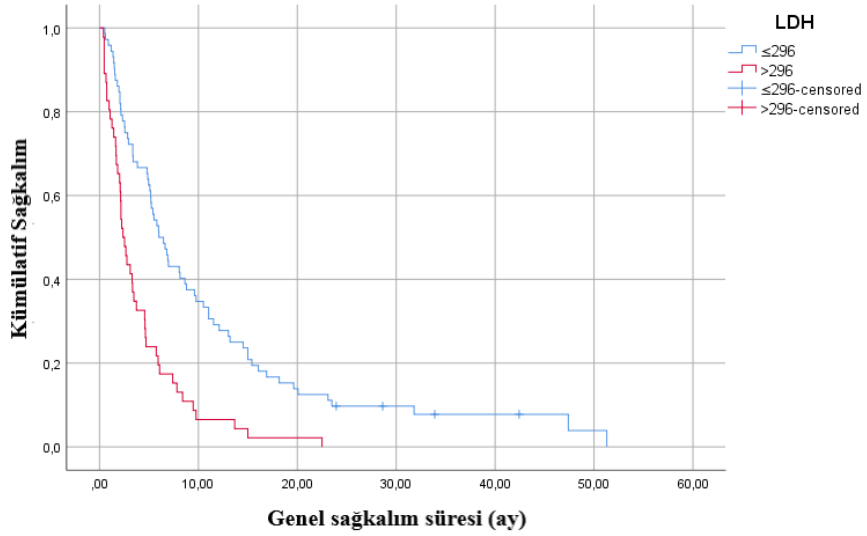
Şekil 4.3 Lenfosit Değerlerinin Sağkalıma Etkisi
(Verileri Kaplan Meier analizi ile elde edilmiştir. Lenfosit değerleri % olarak verilmiştir.)

ALP değerlerinin sağkalıma etkisi Şekil 4.4'de gösterilmiştir. ALP değerinin >104 IU/L olanlarda sağkalım süresi daha kısa ve ≤104 IU/L olanlarda sağkalımın uzun olduğu görüldü.



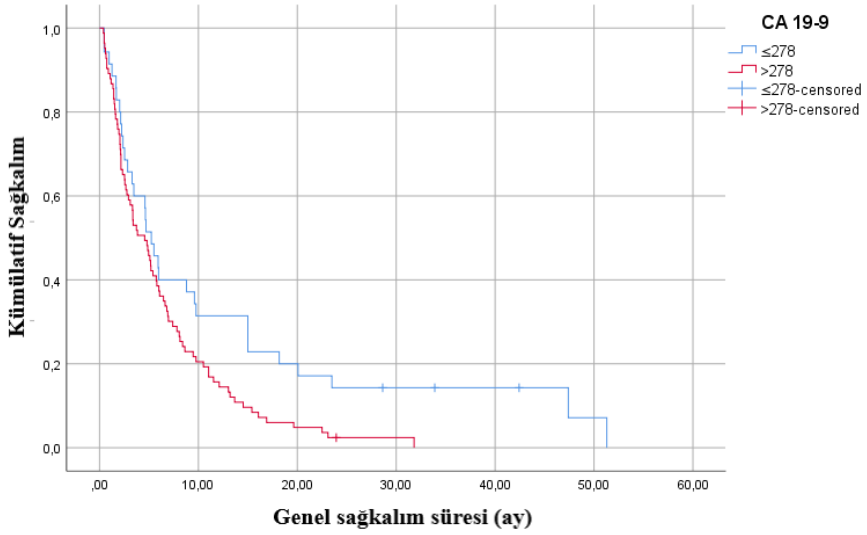
Şekil 4.4 ALP Değerinin Sağkalıma Etkisi
(Verileri Kaplan Meier analizi ile elde edilmiştir. ALP değerleri IU/L cinsinden verilmiştir.ALP:Alkalen fosfataz)

LDH değerlerinin sağkalıma etkisi Şekil 4.5'de gösterilmiştir. LDH değerinin >296 IU/L olanlarda sağkalım süresi daha kısa ve ≤296 IU/L olanlarda sağkalımın uzun olduğu görüldü.



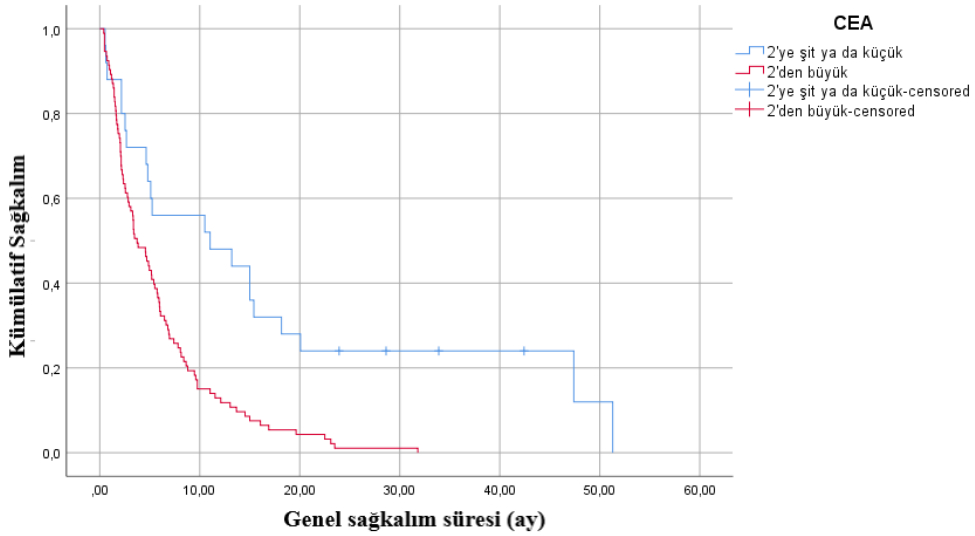
Şekil 4.5 LDH Değerinin Sağkalıma Etkisi
(Verileri Kaplan Meier analizi ile elde edilmiştir. LDH değerleri IU/L cinsinden verilmiştir. LDH:Laktat dehidrogenaz)

CA 19-9 değerlerinin sağkalıma etkisi Şekil 4.6'da gösterilmiştir. CA 19-9 değerinin >278 U/mL olanlarda sağkalım süresi daha kısa ve ≤278 IU/L olanlarda sağkalımın uzun olduğu görüldü.



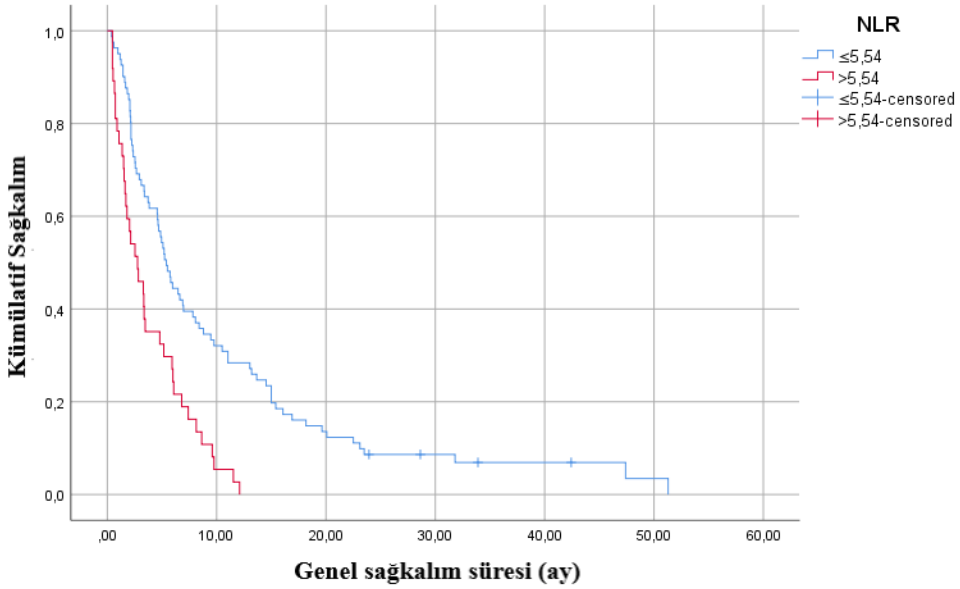
Şekil 4.6 CA 19-9 Değerinin Sağkalıma Etkisi
(Verileri Kaplan Meier analizi ile elde edilmiştir. CA 19-9 değerleri U7mL cinsinden verilmiştir. CA:Kanser antijeni)

CEA değerlerinin sağkalıma etkisi Şekil 4.7'de gösterilmiştir. CEA değerinin >2 ng/mL olanlarda sağkalım süresi daha kısa ve ≤2 ng/dL olanlarda sağkalım süresinin uzun olduğu görüldü.



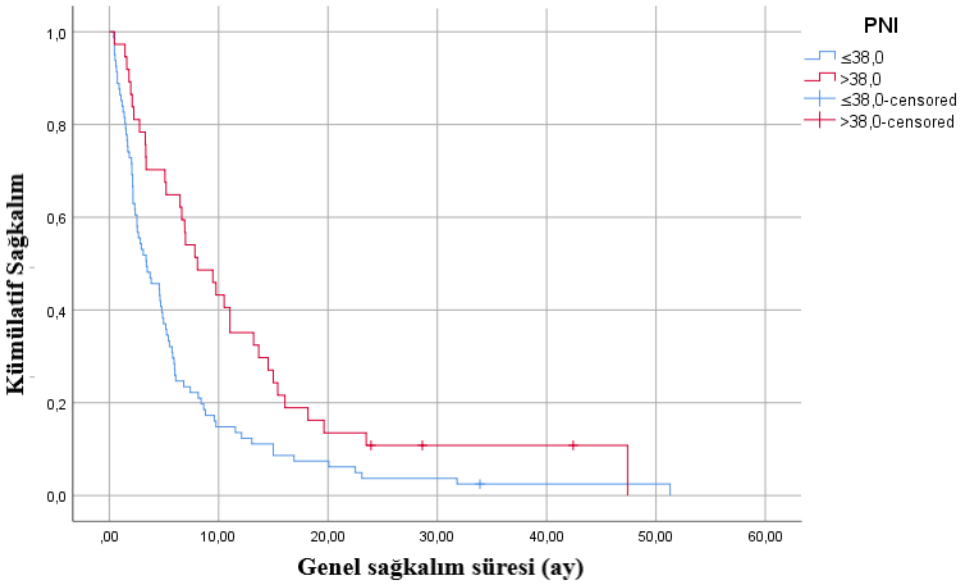
Şekil 4.7 CEA Değerlerinin Sağkalıma Etkisi
(Verileri Kaplan Meier analizi ile elde edilmiştir. CEA değerleri ng/mL cinsinden verilmiştir. CEA:Karsinoembriyonik antijen)

NLR değerlerinin sağkalıma etkisi Şekil 4.8'de gösterilmiştir. NLR değerinin >5,54 olanlarda kümülatif sağkalım süresi daha kısa ve <5,54 olanlarda sağkalım süresinin uzun olduğu görüldü.



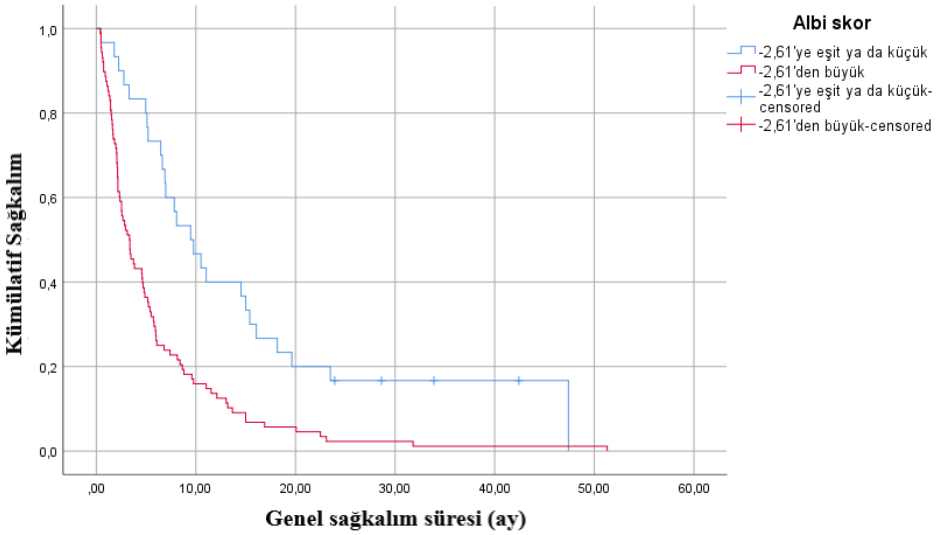
Şekil 4.8 NLR Değerinin Sağkalıma Etkisi
(Verileri Kaplan Meier analizi ile elde edilmiştir.NLR:Nötrofil/Lenfosit oranı)

PNI değerlerinin sağkalıma etkisi Şekil 4.9'da gösterilmiştir. PNI değerinin ≤38,0 olanlarda sağkalım süresi daha kısa ve >38,0 olanlarda sağkalımın uzun olduğu görüldü.



Şekil 4.9 PNI Değerinin Sağkalıma Etkisi
(Verileri Kaplan Meier analizi ile elde edilmiştir.PNI:Prognostik nutrisyonal indeks)

ALBİ skorunun sağkalıma etkisi Şekil 4.10'da gösterilmiştir. ALBİ skorunun ≥-2,61 olanlarda kümülatif sağkalım süresi daha kısa ve <-2,61 olanlarda sağkalımın uzun olduğu görüldü.



Şekil 4.10 ALBİ Skorunun Sağkalıma Etkisi
(Verileri Kaplan Meier analizi ile elde edilmiştir. ALBİ:Albumin-bilirubin skoru)

5. TARTIŞMA

Pankreas kanseri son yapılan kanser istatistiklerine göre dünya genelinde mortaliye neden olan kanserler içerisinde üçüncü sırada yer almaktadır (3). Kanserler için prognostik belirteçler hastalığın önceden tanısında veya seyri hakkında fikir sahibi olmamızı sağlamaktadır. Bu anlamda pankreas kanseri tanısı almış hastaların demografik verileri, tanı anındaki tümör evreleme sistemleri, prognostik skorlama sistemleri ve bazı biyokimyasal belirteçler kullanılmıştır (81, 100-103).

Yaptığımız çalışma 70'i (%59,3) erkek, 48'si (%40,7) kadın olmak üzere 118 hastadan oluşmuştur. Hastaların ortanca yaşı 64 (27,0-85,0) olarak tespit edildi. Hastaların 56'sı (%47,5) sigara kullanmaktaydı. Çalışma grubundan 114'ü (%96,6) hayatını kaybetti. Genel sağkalım süresi 4,8 (0,4-51,3) ay olarak bulundu. Hastaların 61'inde (%51,7) baş yerleşimli, 57'sinde (%48,3) gövde-kuyruk yerleşimli tümör saptandı.

Yaptığımız çalışmada metastatik pankreas adenokanser tanısı almış hastalarda prognostik belirteç olarak ALBİ ve GLR skorlama sistemlerinin yanında, hastaların tanı anındaki demografik verileri, NLR, PNI, SII skorlama sistemleri ve biyokimyasal belirteçlerden albümin, bilirubin, glukoz, lökosit, lenfosit, nötrofil, hemoglobin, RDW, platelet sayımı, MPV, ALP, GGT, AST, ALT, amilaz, kreatinin, LDH, total protein, trigliserit, CRP, CEA, CA 19-9, AFP düzeylerinin sağkalıma etkileri retrospektif olarak incelendi.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular ise;

1. Lenfosit, glukoz, LDH, CEA, NLR, SII, PNI, GLR ve ALBİ eşik değerlerinin demografik ve klinik verilerle (Cinsiyet, sigara kullanımı, primer tümör yeri, çoklu metastaz ve kemoterapi alma durumu) birlikte değerlendirilmesi sonucu sağkalım üzerinde etkisi görülmedi (Her biri için $p>0,05$).

2. Albümin ≤3,7 g/dL, bilirubin >0,7 mg/dL, lenfosit ≤%1,4, ALP > 104 IU/L, LDH >296 IU/L, CA 19-9 >278 U/mL, CEA >2 ng/mL, NLR >5,54, PNI ≤38,0 ve ALBİ ≥-2,61 olması tek başına sağkalımı kısalttığı bulundu (Her biri için $p<0,05$).

3. Cox regresyon analizinde genel sağkalımı etkileyen tek değişkenli faktörler içerisinde cinsiyet (HR:1,668; %95 GA:1,127-2,467; p=0,011), sigara kullanımı (HR:1,761; %95 GA:1,207-2,568; p=0,003), albümin (HR:0,592; %95 GA:0,398-0,881; p=0,010), bilirubin (HR:2,151; %95 GA:1,463-3,162; p<0,001) ALBİ skoru (HR:2,408; %95 GA:1,540-3,767; p<0,001), lenfosit (HR:0,488; %95 GA:0,331-0,719; p<0,001), NLR (HR:2,313; %95 GA:1,521-3,517; p<0,001) ve PNI (HR:0,543; %95 GA:0,361-0,816; p=0,003) olduğu tespit edildi.

4. Çok değişkenli faktörler içerisinde sigara kullanımı (HR: 1,547; %95 GA:1,004-2,384; p=0,048), lenfosit (HR:0,579; %95 GA:0,372-0,901; p=0,027) ve ALBİ skor (HR:2,113 %95 GA:1,004-4,449; p=0,049) bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi.

Prognostik belirteçler içerisinde yer alan serum albüminin, prognostik skorlama sistemleri içerisinde başka bir prognostik belirteçle kombinasyonla ya da tek başına kullanılarak sağkalıma etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmalardan birinde metastatik pankreas kanser tanısı almış hastalarda biyokimyasal belirteçler içerisinde sıklıkla kullanılan parametrelerin prognostik değerleri araştırılmıştır. Sık kullanılan parametrelerden albümin, CRP, LDH, CRP/Alb oranı, modifiye GPS değerlendirilmiştir. Çalışmada dahil edilen 4248 hastanın 90 günlük mortalite öngörücüğü belirlenmeye çalışılmıştır. Biyokimyasal laboratuvarlarda sıklıkla kullanılan bu biyobelirteçlerin tek değişkenli Cox regresyon analizinde prognostik önemi olduğu görülmüştür (104). İleri evre pankreas kanseri tanısı bulunan hastalarda bevacizumab tedavisi ve serum albümin düzeyinin prognoza etkisi değerlendiren başka bir çalışmada albümin eşik değeri 3,4 g/dL olarak belirlenmiştir. Çalışmaya 264 hasta dahil edilmiştir ve hastaların ortalama yaşı 59 olarak tespit edilmiştir. Bevacizumab tedavi öncesi ve sonrası bazal albümin seviyesinin eşik değerinin üstünde olması genel sağkalımı artırdığı bulunmuştur. Bunun nedeni ise düşük albümin seviyesine bağlı olarak uygulanan tedavinin farmakokinetik etkilerinin yetersiz kalmasına bağlanılmıştır. Tedavi uygulanmayan hastalarda ise serum albümin düzeyinin mortalite öngörücülüğünün olmadığı tespit edilmiştir. Bundan dolayı pankreas kanser tanılı hastalarda bevacizumab etkinliği için serum albümin düzeyinin sağkalım açısından bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir (105). Pankreas duktal adenokarsinom tanısı almış ve pankreas rezeksiyonu uygulanmış 120 hastada hasta

yaşı, albümin, PNI, tümör çapı ve metastazlarının prognostik önemi değerlendirilmiştir. Hastaların günlük aktivitelerine bağlı yapılan dokuz puanlık klinik kırılganlık skorlama sistemlerine göre iki gruba ayrılmıştır. Bu skorlama sisteminde göre dört puanın üstünde bulunan hastaların fonksiyonel kapasitelerinde azalmaların olduğu ve bununla birlikte ileri yaş (75,6±6,8 yıl), düşük serum albümin seviyesi (3,6±0,7 g/dL), düşük PNI (43,1±7,8), büyük tümör çapı (3,3±1,4) ve yüksek metastaz oranlarının (%93,3) birlikte olduğu görülmüştür. Kırılgan grupta yer alan 29 hastanın genel sağkalımları önemli ölçüde düşük olduğu tespit edilmiştir (106). Yaptığımız çalışmada bu çalışmalardan farklı olarak albümin eşik değeri 3,7 g/dL olarak tespit edildi. Düşük albümin seviyelerinin sağkalımı azalttığı görüldü. Cox regresyon analizlerine göre genel sağkalım için düşük albümin seviyesi bağımsız prognostik risk faktörü olduğu tespit edildi.

Pankreas kanser tanısı almış hastalar sıklıkla yüksek bilirubin seviyeleri ve tıkanma sarılığı nedeniyle hastanelere başvurmaktadır. Yüksek bilirubin seviyelerinin sağkalıma olan etkisinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde pankreas rezeksiyonu yapılan pankreas kanserlerinde SII prognostik rolü ve bilirubinin SII üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Retrospektif çok merkezli yapılan bu kohort çalışmaya 590 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmada SII eşik değeri 900 olarak tespit edilmiştir ve eşik değerinin üstünde SII'nın genel sağkalımın bağımsız risk faktörü olabileceği gösterilmiştir. Fakat serum bilirubin düzeylerinin düşük (35 μmol/L) ve orta (35-200 μmol/L) seviyelerde olmasıyla birlikte SII'nin sağkalım ve nüks açısından prognostik öneminin olduğu, bilirubin düzeyinin >200 μmol/L olmasıyla SII'nin prognostik etkinliğinin azaldığı belirtilmiştir (107). Çok merkezli yapılan başka bir çalışmada metastatik ve lokal ileri pankreas kanserleri bulunan 291 hastada CA 19-9, CEA, CRP, LDH ve bilirubin değerlerinin prognoza katkısı incelenmiştir. Çalışmada kullanılan biyokimyasal parametrelerden CA 19-9 için 1000 U/L, CEA için 4,5 ng/mL, CRP için 1 mg/dL, LDH için 250 U/L ve bilirubin için 1 mg/dL eşik değerleri tespit edilmiştir. Düşük LDH, düşük bilirubin, yüksek CRP, yüksek CEA ve yüksek CA-19,9 genel sağkalım üzerinde prognostik önemi olan risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir. Çok değişkenli analizde ise CA 19-9, CRP ve bilirubin seviyelerinin bağımsız risk faktörü olduğunu tespit edilmiştir (108). Bizim çalışmamızda ise bu çalışmalardan farklı olarak eşik bilirubin değerimiz 0,7 mg/dL olarak tespit edildi.

Yüksek bilirubin seviyesinin sağkalımı azalttığı ve Cox regresyon analizlerine göre genel sağkalım için eşik değerinin üstünde bilirubin seviyesinin bağımsız prognostik risk faktörü olduğu bulundu.

Lenfopeni, malignitelerde tedavi amacıyla verilen kemoterapi, radyoterapi ya da kemoradyoterapi sonrası sıklıkla gelişebilmektedir. Lenfosit sayılarının düşmesiyle hastaların sağkalımları azalmaktadır. Bu nedenle lenfopeni prognostik bir belirteç olarak gösterilmektedir. Kemoradyoterapi tedavisi uygulanmış 101 ileri evre pankreas adenokarsinom tanılı hastada yapılan retrospektif bir çalışmada lenfopeninin prognostik etkisi değerlendirilmiştir. Tedaviden iki ay sonra lenfosit sayılarının < 500/mm^3 olması genel sağkalımı azalttığı gösterilmiştir (109). Pankreas ve safra kesesi nedeniyle ameliyat için hastaneye başvuran hastalarda yapılan başka bir çalışmada, 228 hasta dahil edilmiştir ve bu hastalardan 115'i pankreas kanser tanısı almıştır. Pankreas kanser tanılı hastaların çalışmadaki diğer hastalara göre lenfosit sayılarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Metastazların lenfopeni ile korelasyon gösterdiği de belirtilmiştir. Cox çok değişkenli regresyon analizinde lenfopeni ile tümör evresinin prognostik risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (110). Yaptığımız çalışmada ise lenfopeninin kemoterapi tedavisi gibi klinik verilerle birlikte sağkalıma etkisinin olmadığı fakat lenfosit eşik değerinin 1400/mm^3'ün altında olmasının tek başına prognostik etkisinin olduğu görüldü. Bununla birlikte Cox tek değişkenli regresyon analizinde lenfopenin tek başına genel sağkalımı azalttığı bulundu. Cox çok değişkenli regresyon analizinde ise lenfopeni genel sağkalımı azaltan bağımsız risk faktörleri arasında olduğu görüldü.

Serum enzimleri hücresel proliferasyonda değişkenlik gösterebilmektedir. Serum seviyeleri malignitelerde daha fazla artışla kendini belli etmektedir. Serum ALP ve LDH bu enzimler içerisinde yer almaktadır (111). Rezeke edilebilir pankreatik duktal adenokarsinom tanılı 185 hastada yapılan çalışmada çoğunluk kadın hastalardan oluşmuştur. LDH için eşik değer 240 U/L ve ALP için eşik değer 110 U/L olarak belirlenmiştir. Her iki serum enziminin de eşik değerlerinden yüksek seviyelerde olması postoperatif dönemde genel sağkalım için bağımsız kötü prognostik faktör olduğu belirlenmiştir. LDH ve ALP serum seviyelerinin kombinasyonun sağkalımda daha etkili prognostik faktör olduğu görülmüştür (112). Rezeke edilebilir pankreas kanserlerinde tek merkezli yapılan retrospektif başka bir

çalışmada, ortalama yaşı 67 olan 158 hastada pankreatoduodenektomi sonrası mortali prediktifliği gösteren biyobelirteçler üzerinde durulmuştur. Bu anlamda AST, ALT, CA 19-9, ALP, bilirubin, albümin ve trombosit sayısı değerlendirilmiştir. Adjuvan kemoradyoterapi almayan hastalarda serum enzimlerinin yüksek olduğu ve kötü prognoza neden olduğu görülmüştür. Uygulanan kemoterapi veya kemoradyoterapi, TNM sınıflaması, metastaz durumu, serum AST ve ALP yüksek seviyeleri bağımsız risk faktörleri olduğu görülmüştür (113). Evre I-II pankreas adenokarsinom tanısı almış 218 hastada yapılan başka bir çalışmada çoğunluk kadın (%51) hastalardan oluşmuştur. Hastaların tanı anındaki yaşı, ırk, cinsiyeti, TNM sınıflaması, tümör yerleşim yeri, tümör boyutu, sigara ve alkol kullanımı, özgeçmişinde ek hastalığı, soygeçmişinde kanser öyküsü, AST, ALT, ALP, albümin, bilirubin, CA 19-9 ve CEA düzeyleri değerlendirilmiştir. Tanı yaşının ileri olması, metastaz varlığı, tümör çapının > 2 cm ve soygeçmişinde kanser öyküsünün bulunması kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Bunun yanında serum enzimlerinden yüksek ALP, düşük albümin ve CA 19-9 ≥ 200 U/mL olması da kötü prognozla neden olduğu belirlenmiştir (114). Yaptığımız çalışmada serum ALP eşik değeri 104 IU/L olarak belirlendi. Eşik değerinin üstündeki ALP seviyelerinin sağkalımı kısalttığı görüldü.

LDH anjiogenezde görevli indirekt biyobelirteç olarak görev yapmaktadır. Birçok kanser türünde serum LDH seviyeleri kötü prognozla ilişkili bulunmasına rağmen pankreas kanserlerinde henüz tam olarak mortalite öngörücülüğü konusunda uzlaşılamamıştır. Sorafenib tedavisi verilen ileri evre pankreas kanserler tanılı 114 hastada yapılan çalışmada serum LDH seviyelerinin prognostik değeri incelenmiştir. LDH normal sınırlar içerisinde yer aldığında genel sağkalım 8,6 ay olduğu ve yüksek serum LDH seviyelerinde genel sağkalımın ciddi azaldığı (3,9 ay) görülmüştür. Kemoterapi alan ve kemoterapi ile sorafenib kombine tedavi uygulanan hastalarda ise kombine tedavi ile serum LDH seviyelerinin daha düşük olduğu ve sağkalımın diğer tedaviye göre daha iyi olduğu görülmüştür (115). Metastatik pankreas kanserlerinde yapılan retrospektif bir çalışmada kemoterapi tedavisi ve LDH, CEA ve CA 19-9 biyobelirteçlerinin prognostik önemi araştırılmıştır. Çalışmaya 196 hasta dahil edilmiştir. LDH için eşik değer 475 U/L, CEA için 10 ng/mL ve CA 19-9 için 35 IU/mL olarak belirlenmiştir. Çalışmadaki hastaların ortalama yaşı 59 ve çoğunluğu (%62) erkek hastalardan oluşmuştur. Serum LDH seviyeleri yaşlı, tümür çapı büyük

ve karaciğer metastazı bulunan hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür. Serum LDH ve CEA seviyeleri arasında korelasyon görülmüş fakat CA 19-9 arasında herhangi bir korelasyon görülmemiştir. Her üç serum biyobelirtecinin yüksek seviyelerde olması kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (116). İleri evre pankreas kanserinde serum LDH seviyelerinin prognostik etkisinin araştırıldığı başka bir retrospektif çalışmaya 135 hasta dahil edilmiştir. Serum LDH eşik değeri 250 U/L olarak belirlenmiştir. Genel sağkalımın LDH seviyesi yüksek olan hastalarda daha düşük olduğu bulunmuştur. Kemoterapi tedavisi uygulanan hastalarda serum LDH seviyesinin > 500 U/L olması prognozu daha fazla kötüleştirdiği ve sağkalımı azalttığı görülmüştür. Cox regresyon analizinde hem tek değişkenli hem de çok değişkenli faktörler içerisinde LDH bağımsız risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (117). Yaptığımız çalışmada serum LDH eşik değeri 296 IU/L olarak belirlendi. Yüksek serum LDH seviyesi genel sağkalım süresini azaltmış olsa da Cox regresyon analizinde sağkalım için prognostik bir faktör olmadığı tespit edildi.

CA 19-9, pankreas kanseri tanısında ve tedavi sonrası takipte sıklıkla kullanılan serum tümör belirtecidir. CA 19-9'un tek başına ya da prognoza etki edebilecek diğer belirteçlerle birlikte sağkalıma etkisi sıklıkla araştırılmıştır. Lokal ileri evre pankreas adenokanser tanılı hastalarda CA 19-9'un tedavi öncesi ve sonrası prognostik değerinin araştırıldığı retrospektif başka bir çalışmada 97 hasta incelenmiştir. Bu çalışmada CA 19-9 için eşik değer 37 U/mL olarak tespit edilmiştir. Kemoradyoterapi uygulanmayan hastalarda ortalama sağkalım süresi 9,7 ay iken, tedavi uygulanan hastalarda ortalama sağkalım süresi 16,3 ay olduğu belirtilmiştir. Hastaların tedavi edildikten sonra CA 19-9 düzeylerinin düşük olmasının genel sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (118). Metastatik pankreas kanser tanılı 59 hastada yapılan çalışmada CA 19-9 ile birlikte NLR'nin prognostik önemi araştırılmıştır. Bu çalışmada CA 19-9 eşik değeri 626 U/mL ve NLR eşik değeri 3,75 olduğu tespit edilmiştir. CA 19-9 ve NLR'nin prognoza etkisi hem ayrı ayrı hem de birlikte değerlendirilmiştir. Her iki parametrenin de hastaların demografik ve klinik verileriyle (yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi gibi) korelasyon göstermediği fakat her iki belirtecinde genel sağkalımda prognostik önemi olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte Cox regresyon çok değişkenli analizlerinde NLR ve CA 19-9 birlikteliğinin prognostik önemi her iki parametrenin tek başına değerlendirilmesinden daha anlamlı olduğu gösterilmiştir (119). Bizim

çalışmamızda bahsedilen çalışmalardan farklı olarak CA 19-9 eşik değeri 278 U/mL olarak tespit edildi. Eşik değerinden daha yüksek seviyelerde CA 19-9'un tek başına sağkalımı azalttığı görüldü. Bunun yanında NLR'nin çok değişkenli risk faktörleri içerisinde sağkalımı etkileyen bağımsız risk faktörü olmadığı tespit edildi.

Kolerektal kanserlerde tanıya yardımcı biyobelirteç olarak kullanılan CEA aynı zamanda prognoz hakkında da bilgi vermektedir. Pankreas kanserlerinde ise etkinliği tam olarak anlaşılamamıştır. Pankreas adenokarsinomu tanısı konulan 187 hasta retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, cinsiyet, yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus gibi ek hastalıklar, ECOG, TNM sınıflaması, tümör lokalizasyonu, tümör çapı, ve biyokimyasal parametrelerden albümin, total bilirubin, CA 19-9 ve CEA düzeyleri değerlendirilmiştir. Eşik değerler CA 19-9 için 37 U/mL ve CEA için 5 ng/mL olarak belirlenmiştir. Tümör yerleşimin çoğunluğu (%53) pankreas baş yerleşimli tespit edilmiştir. Serum CA 19-9 seviyesi yüksek olanlarda genel sağkalım süresi daha uzun ve 13,5 ay olduğu görülmüştür. Serum CEA seviyesi yüksek olanlarda ise genel sağkalım daha kısa ve 10,2 ay olarak görülmüştür. Genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörler içerisinde ECOG 1-2, ileri evre tümör, gövde-kuyruk yerleşimli tümör, 3 cm'den büyük çaplı tümör ve 5 ng/mL'den büyük CEA düzeylerinin genel sağkalım için kötü prognoza neden olduğu belirlenmiştir. Çok değişkenli regresyon modellerinde ise ileri evre pankreas kanseri ve yüksek serum CEA seviyelerinin bağımsız risk faktörleri olduğu belirtilmiştir (120). Başka retrospektif bir çalışmada pankreas adenokarsinom tanılı 264 hastanın CA 19-9 ve CEA seviyelerinin postoperatif dönemde prognoza etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada CEA eşik değeri 3 ng/mL ve CA 19-9 eşik değeri 75 U/L olarak belirlenmiştir. CEA veya CA 19-9 biyobelirteçlerden birinin seviyesinin yüksek olması genel sağkalımı azaltarak ortalama 17,1 ay, her ikisinin birden yüksek olması genel sağkalımı daha fazla azaltarak 8,3 aylık sağkalım oluşturduğu görülmüştür. Tek değişkenli regresyon modeline göre preoperatif dönemde CA 19-9 veya CEA'nın yükselmesi bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür. Çok değişkenli regresyonda ise her ikisinin birlikte yüksek bulunması prognozu daha fazla kötüleştirdiği tespit edilmiştir (121). Yaptığımız çalışmada serum CEA eşik değeri 2 ng/mL olarak belirlendi. Genel sağkalımı etkileyen faktörler içerisinde yüksek serum CEA değerinin prognostik önemi olduğu görülmüştür.

Maligniteler ile NLR düzeylerinin prognoza etkisi pek çok kez araştırılmıştır. Fakat hasta örneklem boyutlarındaki farklılıklar, heterojenite, belirlenen NLR eşik değerlerindeki farklılıklar ve farklı tedavi yöntemlerinden dolayı prognostik belirteç olarak kullanılmasında tutarlı sonuçlar elde edilememiştir. Yong W. ve ark.'nın üriner kanser tanısı almış hastalarda yapılan 17 çalışmada NLR'nin prognostik rolünü değerlendirilmiştir. Bu metaanalizde toplamda 3719 hastanın bulunduğu belirtilmiştir. Çalışmaların tamamında NLR eşik değerlerinin 2-5 arasında değiştiği belirtilmiştir. Bununla birlikte NLR'nin üriner kanser tiplerinde genel sağkalıma etkisi değerlendirilmiştir. Tüm çalışmalarda yüksek NLR değerlerinin üriner kanserlerde genel sağkalım için zayıf bir belirteç olduğu fakat üriner kanser alt tiplerinden renal hücreli kanserlerde genel sağkalımı azalttığı görülmüştür (122). Primer over kanser tanısı bulunan 594 hastanın değerlendirildiği retrospektif başka bir çalışmada NLR'nin prognostik etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada malign over kanserlerinde NLR düzeyinin benign over kanser türlerine göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmalarda NLR eşik değeri ortalama 6.02 olarak tespit edilmiştir. Cox regresyon analizine göre NLR yüksekliği, ileri evre kanser ve ileri yaş kötü prognostik belirteçler olarak tespit edilmiştir (123). Mu Xing L. ve ark.'nın 16 çalışmayı dahil ederek yaptığı başka bir meta-analizde kolerektal kanser ile NLR ilişkisinin genel sağkalıma etkisi incelenmiştir. Kolerektal kanserlerde yüksek NLR değerlerinin genel sağkalımı azalttığı ve bununla birlikte maligniteye bağlı metastazın yüksek NLR ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (124). Pankreas tanısı almış hastalarda yapılan başka bir meta-analizde 11 çalışma dahil edilmiştir. Toplamda 1804 hastanın bulunduğu meta-analizde NLR eşik değeri 2,3-5 arasında değiştiği belirtilmiştir. Bu sonuçlara göre yüksek NLR değerlerinin pankreas kanser tanılı hastalarda hastalıksız ve genel sağkalımı azalttığı, tümör metastazlarıyla birliktelik gösterdiği, kemoterapi alan hastalarda kötü prognostik belirteç olduğu belirtilmiştir (83). Bizim çalışmamızda NLR eşik değeri 5,54 olarak tespit edildi. Yüksek NLR düzeylerinin prognostik önemi olduğu görüldü. Eşik değerinin altındaki NLR düzeylerinin genel sağkalımı artırdığı tespit edildi. Bununla birlikte NLR düzeyi tek değişkenli faktörler içerisinde prognozu etkileyen risk faktörü olarak görülmesine rağmen, çok değişkenli faktörler içerisinde prognozu etkilemediği bulundu.

Pankreas kanseri tanısı almış hastalarda ciddi kilo kaybı görülmektedir. Hem pankreas kanserinin agresif seyri göstermesi hem de yetersiz beslenme durumu bu hastalarda prognozu daha kötü etkileyebilmektedir. Bu amaçla PNI'nin pankreas kanserlerinde prognozu etkileyebilecek bir faktör olduğu düşünülmektedir. Bununla ilgili yapılan retrospektif bir çalışmada 499 hasta klinik ve demografik verileri ile birlikte incelenmiştir. Çalışmadaki hastaların ortalama yaşları 62,1 ve çoğunluğu erkek (%57,9) hastalardan oluşmuştur. Bu hastalar lokal ileri evre pankreas kanseri tanılı (118 hasta), rezeke edilebilir ve lokal ileri pankreas kanseri (121 hasta) ve metastatik pankreas kanseri (260 hasta) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Bunun yanında tümör yerleşim yeri, TNM sınıflaması, metastaz durumu, CEA, CA 19-9, PNI, albümin, lenfosit, NLR ve PLR retrospektif olarak araştırılmıştır. Yerleşim olarak %63,5'i pankreas baş yerleşimli tespit edilmiştir. PNI için eşik değer 49,5 olarak belirlenmiştir. Tek değişkenli varyasyon analizi sonucunda kaşeksi varlığı, hemoglobin, trombosit, albümin PNI ve CEA seviyesinin genel sağkalımda prognozu etkilediği görülmüştür. Çok değişkenli varyasyon analizinde tanı anında düşük PNI, trombosit ve klinik evre prognozu etkilediği gösterilmiştir. Tanı anındaki hastaların PNI <49,5 olması prognozu kötüleştirdiği belirtilmiştir. Bunun yanında biyokimyasal belirteçler içerisinde albüminin klinik evreye göre prognostik etkisi görülmemiştir (125). Retrospektif yapılan başka bir çalışmada metastatik pankreas kanseri tanısı almış hastaların klinik özellikleri, tedavi yöntemleri, NLR, PLR ve PNI değerlerinin sağkalıma olan etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 146 hastanın ortalama yaşı 53 ve çoğunluğu erkek hastalardan oluşmuştur. Karaciğer (% 94,7) en sık metastazın görüldüğü yer olarak belirtilmiş olsa da bunun yanında akciğer, kemik ve periton metastazı da görülmüştür. NLR ve PNI için eşik değerler sırasıyla 3 ve 51,2 olarak tespit edilmiştir. Yüksek NLR'ye sahip hastalarda genel sağkalımın uzadığı görülmüştür. Bunun yanında düşük PNI için genel sağkalım süresi 6 ay, yüksek PNI için genel sağkalım süresi 8,9 ay olarak tespit edilmiştir. PNI yüksekliğinin sağkalımı uzattığı belirtilmiş olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hem tek değişkenli hem de çok değişkenli varyasyon analizlerinde sadece NLR önemli prognostik faktör olarak belirlenmiştir (126). Bizim çalışmamızda ise NLR ve PNI için eşik değerlerimiz sırasıyla 5,54 ve 38,0 olarak belirlendi. Bunun birlikte genel

sağkalım için NLR ve PNI düzeylerinin sadece tek değişkenli risk faktörleri içerisinde prognostik öneme sahip olduğu görüldü.

Karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla kullanılan ALBİ skorlaması hepatobiliyer patolojilerde prediktif ve prognostik önemi bulunmaktadır. Bunun yanında ALBİ skorlaması karaciğer dışındaki diğer malignitelerde de prognostik belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Takuki Y. ve ark.'nın yaptığı retrospektif çalışmada ilk defa ALBİ skorlama sistemini pankreas kanserlerinde prognostik belirteç olarak kullanılabilirliğini değerlendirmiştir. Çalışmaya pankreas duktal adenokarsinom tanısı almış ve pankreotektomi yapılan 100 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 13'ü neoadjuvan KT ve 57'si adjuvan KT almıştır ve hiçbir hastaya radyoterapi uygulanmamıştır. Preoperatif dönemde biyobelirteçlerden albümin, bilirubin ve CA 19-9 seviyeleri değerlendirilmiştir. Serum albümin ve bilirubin düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ortalama ALBİ skoru -2,648 olarak tespit edilmiştir. ALBİ skoruna göre ≤ -2,6 olanlar ALBİ derece I (60 hasta), -2,6 ile -1,39 arasında olanlar ALBİ derece II (37 hasta) ve > -1,39 olanlar ALBİ derece III (3 hasta) olarak gruplandırılmış olsa da ALBİ derece 3 olan hasta sayısı azlığı nedeniyle ALBİLow (Derece 1) ve ALBİHigh (Derece 2 ve 3) diye iki grupta klinikopatolojik özellikler kıyaslanılmıştır. ALBİLow ve ALBİHigh grupları için beş yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %35,3 ve %21,6 olarak tespit edilmiştir. Bunun yanında CA 19-9 eşik değeri 35 IU/mL olarak belirlenmiştir. Düşük CA 19-9 için beş yıllık sağkalım oranı %41,5 iken yüksek CA 19-9 için % 22,2 olduğu belirtilmiştir. Pankreas kanseri tanılı hastalarda prognostik belirteç olarak bu iki parametrenin kombinasyonu veya tek başlarına kullanılması açısından yapılan karşılaştırmada ciddi fark görülmemiştir. Her iki parametrenin de belirlenen eşik değerlerden yüksek bulunmasının genel sağkalım oranına etkisi %13,8, herhangi birinin yüksek bulunmasının etkisi % 31 ve her ikisininde düşük seviyelerde bulunmasının etkisi %43,3 olduğu gösterilmiştir. Hem tek değişkenli analizlerde hem de çok değişkenli analizde ALBİ skorlamasının CA 19-9 ile kombinasyonunun bağımsız prognostik belirteç olduğu belirtilmiştir (127). Başka bir retrospektif çalışma lokal ileri evre veya metastatik pankreas kanser tanılı 120 hastada yapılmıştır. Bu çalışmadaki hastaları %63'ü erkeklerden oluşmuştur. Tümörlerin büyük çoğunluğu pankreas gövde ve kuyruğunda (%57,7) yer aldığı ve TNM sınıflamasına göre %71,1'i

evre IV olduğu rapor edilmiştir. Tümör histopatolojisinin yanında albümin, bilirubin, hemoglobin, AST, ALT ve CA 19-9 biyobelirteçleri de incelenmiştir. ALBİ skorlaması için eşik değer -2,6 olarak belirlenmiştir. ALBİ skoru < -2,6 olanlarda genel sağkalım 13 ay iken, yüksek olanlarda 7 ay olduğu belirtilmiştir. Tek değişkenli varyasyon analizinde ALBİ skorlamasının yanında ECOG, TNM sınıflaması, CA 19-9 ve AST düzeylerinin genel sağkalıma etkileyen kötü prognostik faktörler olduğu tespit edilmiştir. Çok değişkenli varyasyon analizinde ise bu beş faktörden sadece ALBİ skorlama, TNM sınıflaması ve CA 19-9 bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür (128). Bizim çalışmamızda ise bu çalışmalara benzer şekilde ALBİ eşik değeri -2,61 olarak tespit edildi. ALBİ skorlamasının klinikopatolojik durumla birlikteliğinin sağkalım üzerine etkisinin olmadığı fakat sigara kullanım öyküsü bulunan hastalarda yüksek ALBİ skorunun prognozu etkilediği görüldü. Eşik değerinin üstünde ALBİ skorunun olması sağkalımı azalttığı belirlendi. Bununla birlikte ALBİ skorunun sağkalımı etkileyen prognostik risk faktörü olduğu tespit edildi. Aynı zamanda Cox tek değişkenli regresyon analizinde eşik değerinin üstünde ALBİ skorunun olması tek başına genel sağkalımı azalttığı bulundu. Cox çok değişkenli regresyon analizinde ise eşik değerinin üstünde ALBİ skorunun olması genel sağkalımı azaltan bağımsız risk faktörleri arasında olduğu görüldü.

Küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı almış 342 hastada serum glukoz seviyesinin ≥126 mg/dL olmasının sağkalımı azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışma ile glukoz düzeyinin kanserlerde prognostik önemi olabileceği vurgulanmıştır (129). Başka bir çalışmada pankreas tanısı almış hastalardan diabetes mellitus ek hastalığı varlığının sağkalımı azalttığı gösterilmiştir. Diabetes mellitusu olan pankreas kanser tanılı hastaların genel sağkalımın 14,4 ay iken diyabeti bulunmayan pankreas kanser tanısı almış hastalarda genel sağkalımın 21,7 ay olduğu gösterilmiştir (130). Pankreas duktal adenokarsinom tanısı bulunan ve radikal rezeksiyon yapılan 259 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada GLR'nin prognostik etkisi araştırılmıştır. Hastaların biyokimyasal belirteçlerinden tam kan sayımı, CRP, CA 19-9 ve serum açlık glukoz düzeyleri değerlendirmeye alınmıştır. GLR için 3,47 ve CA19-9 için 35 U/mL eşik değeri belirlenmiştir. Cox regresyon analizine göre tek değişkenli risk faktörleri içerisinde TNM sınıflamasındaki tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve GLR'nin olduğu tespit edilmiştir. Çok değişkenli Cox regresyon modelinde ise lenf nodu

tutulumu ve GLR bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. Sağkalımın GLR düzeyinin artmasıyla ters orantılı olduğu belirlenmiştir. GLR, özellikle erkek, <65 yaş, gövde ve kuyruk yerleşimli ve vasküler, yağ ve nöral invazyonu olmayan pankreas tümörlerinde iyi prognoza sahip olduğu belirtilmiştir (131). Bizim çalışmamızda GLR'nin demografik ve klinik verilere göre sağkalımı etkilemediği ve bununla birlikte genel sağkalım açısından prognostik belirteç olmadığı bulundu.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre serum albümin düzeyi çoklu organ metastazında daha düşüktür. Pankreasın gövde-kuyruk yerleşimli tümörlerinde serum bilirubin ve CA 19-9 düzeyi daha düşüktür. Serum lenfosit, glukoz, LDH, CEA düzeyleri ile GLR NLR, SII, PNI ve ALBİ skorlaması pankreas kanser tanısı almış hastaların demografik ve klinik verileriyle korelasyon göstermemektedir. Serum ALP düzeyi pankreas kanser tanısı almış hastaların demografik ve klinik verilerinden sadece kadınlarda daha düşüktür. Pankreas kanserine bağlı sağkalım; kadın, sigara kullanmayan, çoklu organ metastazı bulunan ve kemoterapi alan hastalarda daha uzundur. Pankreas kanserinde genel sağkalım; serum albümin seviyesinin düşmesi, PNI düşüklüğü ve lenfopenik hastalarda daha kısadır. Pankreas kanserinde genel sağkalım; serum bilirubin, ALP, LDH, CA 19-9, CEA seviyelerinin düşmesi, NLR ve ALBİ skor düşüklüğüyle uzamaktadır. Pankreas kanserlerinde genel sağkalım için cinsiyet, sigara kullanımı, serum albümin, bilirubin, lenfosit seviyeleri, NLR, PNI ve ALBİ skorlaması tek değişkenli bağımsız prognostik risk faktörleridir. Sigara kullanım öyküsü, serum lenfosit düzeyleri ve ALBİ skoru ise çok değişkenli prognostik risk faktörleridir.

Sonuç olarak metastatik pankreas adenokarsinomlarında GLR düzeyinin yüksek ya da düşük olmasının sağkalıma etkisi görülmezken, ALBİ skoru prognozu etkileyen parametreler içerisinde yer almaktadır.

Çalışmamızın belirli sınırlılıkları mevcuttur. Retrospektif ve tek merkezli olması en büyük sınırlılığıdır. Çalışmamızın hasta popülasyonun küçük olması ve çalışmamızda değerlendirilen parametrelerin eşik değerlerinin literatürdeki pek çok çalışma gibi farklı olması diğer önemli sınırlılıklarını oluşturmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Tando Y, Yanagimachi M, Matsuhashi Y, et al. A brief outline of the history of the pancreatic anatomy. Digestive Surgery 2010;27(2):84-6.

2. Edlund H. Pancreatic organogenesis--developmental mechanisms and implications for therapy. Nature Reviews Genetics 2002;3(7):524-32.

3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA: Cancer Journal For Clinicans 2020;70(1):7-30.

4. Zhao Z, Liu W. Pancreatic Cancer: A review of risk factors, diagnosis, and treatment. Technology in Cancer Research and Treatment 2020;19(1):1-13.

5. Klimstra DS, Pitman MB, Hruban RH. An algorithmic approach to the diagnosis of pancreatic neoplasms. Archives of Pathology and Laboratory Medicine 2009;133(3):454-64.

6. Klimstra DS, Heffess CS, Oertel JE, et al. Acinar cell carcinoma of the pancreas. A clinicopathologic study of 28 cases. The American Journal of Surgerical Pathology 1992;16(9):815-37.

7. Shorter NA, Glick RD, Klimstra DS, et al. Malignant pancreatic tumors in childhood and adolescence: The Memorial Sloan-Kettering experience, 1967 to present. Journal of Pediatric Surgery 2002;37(6):887-92.

8. Lee B, Gibbs P. Inflammation, biomarkers and immuno-oncology pathways in pancreatic cancer. Journal of Personalized Medicine 2019;9(2):20.

9. Khomiak A, Brunner M, Kordes M, et al. Recent discoveries of diagnostic, prognostic and predictive biomarkers for pancreatic cancer. Cancers 2020;12(11).

10. Oh IS, Sinn DH, Kang TW, et al. Liver function assessment using albumin-bilirubin grade for patients with very early-stage hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation. Digestive Diseases and Sciences 2017;62(11):3235-42.

11. Kanda M, Matthaei H, Wu J, et al. Presence of somatic mutations in most early-stage pancreatic intraepithelial neoplasia. The American Gastroenterological Association 2012;142(4):730-3.

12. Li W, Liu H, Qian W, et al. Hyperglycemia aggravates microenvironment hypoxia and promotes the metastatic ability of pancreatic cancer. Computational and Structural Biotechnology Journal 2018;16:479-87.

13. Martínez-Lostao L, Anel A, Pardo J. How do cytotoxic lymphocytes kill cancer cells? Clinical Cancer Research 2015;21(22):5047-56.
14. Navarro J, Kang I, Hwang HK, et al. Glucose to lymphocyte ratio as a prognostic marker in patients with resected pt2 gallbladder cancer. The Journal of Surgerical Research 2019;240:17-29.
15. Zhong A, Cheng CS, Kai J, et al. Clinical significance of glucose to lymphocyte ratio (GLR) as a prognostic marker for patients with pancreatic cancer. Frontiers in Oncology 2020;10:520330.
16. Busnardo AC, DiDio LJ, Tidrick RT, et al. History of the pancreas. American Journal of Surgery 1983;146(5):539-50.
17. Gray H, Standring S. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. 40th ed. UK: Churchill Livingstone; 2008. 1183-90 p.
18. Zhou Q, Melton DA. Pancreas regeneration. Nature 2018;557(7705):351-8.
19. McMenamin Ú C, McCain S, Kunzmann AT. Do smoking and alcohol behaviours influence GI cancer survival? Clinical Gastroenterology 2017;31(5):569-77.
20. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. A Cancer Journal of Clinicians 2021;71(3):209-49.
21. Masoudi S, Momayez Sanat Z, Mahmud Saleh A, et al. Menstrual and reproductive factors and risk of pancreatic cancer in women. Middle East Journal of Digestive Diseases 2017;9(3):146-9.
22. Sadr-Azodi O, Konings P, Brusselaers N. Menopausal hormone therapy and pancreatic cancer risk in women: A population-based matched cohort study. United European Gastroenterology Journal 2017;5(8):1123-8.
23. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of pancreatic cancer: global trends, etiology and risk factors. World Journal of Oncology 2019;10(1):10-27.
24. Li BQ, Wang L, Li J, et al. Surgeons' knowledge regarding the diagnosis and management of pancreatic cancer in China: A cross-sectional study. BioMed Central Health Services Research 2017;17(1):395.
25. Midha S, Chawla S, Garg PK. Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: A review. Cancer Letters 2016;381(1):269-77.

26. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, et al. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. World Journal of Gastroenterology 2018;24(43):4846-61.
27. Bosetti C, Rosato V, Li D, et al. Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: An analysis from the international pancreatic cancer case-control consortium. Annals of Oncology 2014;25(10):2065-72.
28. Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D, et al. The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression. Cancer Discovery, 2018;8(4):403-16.
29. Hermann C, Spreitzer I, Schröder NW, et al. Cytokine induction by purified lipoteichoic acids from various bacterial species-role of LBP, sCD14, CD14 and failure to induce IL-12 and subsequent IFN-gamma release. European Journal of Immunology 2002;32(2):541-51.
30. Raza MH, Gul K, Arshad A, et al. Microbiota in cancer development and treatment. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2019;145(1):49-63.
31. Hayashi C, Gudino CV, Gibson FC, 3rd, Genco CA. Review: Pathogen-induced inflammation at sites distant from oral infection: Bacterial persistence and induction of cell-specific innate immune inflammatory pathways. Molecular Oral Microbiology 2010;25(5):305-16.
32. Maekawa T, Fukaya R, Takamatsu S, et al. Possible involvement of Enterococcus infection in the pathogenesis of chronic pancreatitis and cancer. Biochemical and Biophysical Research Communications 2018;506(4):962-9.
33. Wei MY, Shi S, Liang C, et al. The microbiota and microbiome in pancreatic cancer: more influential than expected. Molecular Cancer 2019;18(1):97.
34. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, et al. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: A review and meta-analysis. Langenbeck's Archives of Surgery 2008;393(4):535-45.
35. Wang YT, Gou YW, Jin WW, et al. Association between alcohol intake and the risk of pancreatic cancer: A dose-response meta-analysis of cohort studies. BioMed Central Cancer 2016;16:212.
36. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. The American Gastroenterological Association 2013;144(6):1252-61.

37. Downes DP, Daurio NA, McLaren DG, et al. Impact of extracellular fatty acids and oxygen tension on lipid synthesis and assembly in pancreatic cancer cells. The American Chemical Society 2020;15(7):1892-900.
38. Eibl G, Rozengurt E. KRAS, YAP, and obesity in pancreatic cancer: A signaling network with multiple loops. Seminars in Cancer Biology 2019;54:50-62.
39. Rozenblum E, Schutte M, Goggins M, et al. Tumor-suppressive pathways in pancreatic carcinoma. Cancer Research 1997;57(9):1731-4.
40. van Heek NT, Meeker AK, Kern SE, et al. Telomere shortening is nearly universal in pancreatic intraepithelial neoplasia. The American Journal of Pathology 2002;161(5):1541-7.
41. Omura N, Goggins M. Epigenetics and epigenetic alterations in pancreatic cancer. International Journal of Clinical and Experimental Pathology 2009;2(4):310-26.
42. Ge L, Pan B, Song F, et al. Comparing the diagnostic accuracy of five common tumour biomarkers and CA19-9 for pancreatic cancer: A protocol for a network meta-analysis of diagnostic test accuracy. BioMed Journal Open 2017;7(12):e018175.
43. Zhang Y, Yang J, Li H, et al. Tumor markers CA19-9, CA242 and CEA in the diagnosis of pancreatic cancer: A meta-analysis. Intternational Journal of Clinical and Experimental Medicine 2015;8(7):11683-91.
44. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. European Jorunal of Surgerical Oncology 2007;33(3):266-70.
45. Gu J, Wang D, Huang Y, et al. Diagnostic value of combining CA 19-9 and K-ras gene mutation in pancreatic carcinoma: a meta-analysis. Intternational Journal of Clinical and Experimental Medicine 2014;7(10):3225-34.
46. Shen L, Qian Y, Wu W, et al. B7-H4 is a prognostic biomarker for poor survival in patients with pancreatic cancer. Human Pathology 2017;66:79-85.
47. Feng L, Qi Q, Wang P, et al. Serum levels of IL-6, IL-8, and IL-10 are indicators of prognosis in pancreatic cancer. The Journal of International Medical Research 2018;46(12):5228-36.
48. Hufnagl C, Leisch M, Weiss L, et al. Evaluation of circulating cell-free DNA as a molecular monitoring tool in patients with metastatic cancer. Oncology Letters 2020;19(2):1551-8.

49. Ahn SS, Kim MJ, Choi JY, et al. Indicative findings of pancreatic cancer in prediagnostic CT. European Radiology 2009;19(10):2448-55.
50. Fattahi R, Balci NC, Perman WH, et al. Pancreatic diffusion-weighted imaging (DWI): Comparison between mass-forming focal pancreatitis (FP), pancreatic cancer (PC), and normal pancreas. Journal of Magnetic Resonans Imaging 2009;29(2):350-6.
51. Ghaneh P, Hanson R, Titman A, et al. PET-PANC: multicentre prospective diagnostic accuracy and health economic analysis study of the impact of combined modality 18fluorine-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography with computed tomography scanning in the diagnosis and management of pancreatic cancer. Health Technology Assessment 2018;22(7):1-114.
52. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, et al. Pancreatic cancer. Lancet 2016;388(10039):73-85.
53. Mikata R, Ishihara T, Tada M, et al. Clinical usefulness of repeated pancreatic juice cytology via endoscopic naso-pancreatic drainage tube in patients with pancreatic cancer. Journal of Gastroenterology 2013;48(7):866-73.
54. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Annals of Surgical Oncology 2010;17(6):1471-4.
55. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. The American Journal of Clinical Oncology 1982;5(6):649-55.
56. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: A randomized controlled trial. The Journal of the American Medical Association 2010;304(10):1073-81.
57. Klinkenbijl 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. Annals of Surgery 1999;230(6):776-82.
58. Vauthey JN, Dixon E. AHPBA/SSO/SSAT consensus conference on resectable and borderline resectable pancreatic cancer: Rationale and overview of the conference. Annals of Surgical Oncology 2009;16(7):1725-6.

59. Ducreux M, Seufferlein T, Van Laethem JL, et al. Systemic treatment of pancreatic cancer revisited. Seminars in Oncology 2019;46(1):28-38.
60. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: A randomized trial. The Journal of Clinical Oncology 1997;15(6):2403-13.
61. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. The New England Journal of Medicine 2013;369(18):1691-703.
62. Ettrich TJ, Seufferlein T. Systemic Therapy for Metastatic Pancreatic Cancer. Current Treatment Options in Oncology 2021;22(11):106.
63. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. Folfirinox versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. The New England Journal of Medicine 2011;364(19):1817-25.
64. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. The Journal of the American Medical Association 1985;120(8):899-903.
65. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. The New England Journal of Medicine 2004;350(12):1200-10.
66. Shapiro TM. Adenocarcinoma of the pancreas: a statistical analysis of biliary bypass vs Whipple resection in good risk patients. Annals of Surgery 1975;182(6):715-21.
67. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. Folfirinox or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. The New England Journal of Medicine 2018;379(25):2395-406.
68. Kinny-Köster B, Habib JR, Javed AA, et al. Technical progress in robotic pancreatoduodenectomy: TRIANGLE and periadventitial dissection for retropancreatic nerve plexus resection. Langenbeck's Archives of Surgery 2021;406(7):2527-34.
69. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic

cancer (ESPAC-4): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 2017;389(10073):1011-24.

70. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: Results of the dutch randomized phase III preopanc trial. Journal of Clinical Oncology 2020;38(16):1763-73.

71. Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, et al. Locally advanced pancreatic cancer: neoadjuvant therapy with folfirinox results in resectability in 60% of the patients. Annals of Surgery 2016;264(3):457-63.

72. Whipple AO. Pancreaticoduodenectomy for islet carcinoma : A five-year follow-up. Annals of Surgery 1945;121(6):847-52.

73.Traverso LW, Longmire WP, Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. Surgery, Gynecology and Obstetrics 1978;146(6):959-62.

74.Sanjay P, Takaori K, Govil S, et al. 'Artery-first' approaches to pancreatoduodenectomy. The British Journal of Surgery 2012;99(8):1027-35.

75. Hackert T, Werner J, Weitz J, et al. Uncinate process first--a novel approach for pancreatic head resection. Langenbeck's Archives of Surgery 2010;395(8):1161-4.

76. Hackert T, Strobel O, Michalski CW, et al. The triangle operation - radical surgery after neoadjuvant treatment for advanced pancreatic cancer: A single arm observational study. The Offical Jornual of the International Hepato Pancreato Biliary Association 2017;19(11):1001-7.

77. Diener MK, Mihaljevic AL, Strobel O, et al. Periarterial divestment in pancreatic cancer surgery. Surgery 2021;169(5):1019-25.

78.Strasberg SM, Drebin JA, Linehan D. Radical antegrade modular pancreatosplenectomy. Surgery 2003;133(5):521-7.

79. Klompmaker S, de Rooij T, Korteweg JJ, et al. Systematic review of outcomes after distal pancreatectomy with coeliac axis resection for locally advanced pancreatic cancer. The British Journal of Surgery 2016;103(8):941-9.

80. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: A consensus statement by the international study group of pancreatic surgery (ISGPS). Surgery 2014;155(6):977-88.

81. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer. Cancer Treatment Reviews 2013;39(5):534-40.
82. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. European Journal of Cancer 2011;47(17):2633-41.
83. Yang JJ, Hu ZG, Shi WX, et al. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in pancreatic cancer: A meta-analysis. World Journal of Gastroenterology 2015;21(9):2807-15.
84. Zhou Y, Cheng S, Fathy AH, et al. Prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratio in pancreatic cancer: A comprehensive meta-analysis of 17 cohort studies. Onco Targets and Therapy 2018;11:1899-908.
85. Meng Q, Shi S, Liang C, et al. Diagnostic and prognostic value of carcinoembryonic antigen in pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. Onco Targets and Therapy 2017;10:4591-8.
86. Koopmann J, Rosenzweig CN, Zhang Z, et al. Serum markers in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma: macrophage inhibitory cytokine 1 versus CA19-9. Clinical Cancer Research 2006;12(2):442-6.
87. Gold DV, Modrak DE, Ying Z,et al. New MUC1 serum immunoassay differentiates pancreatic cancer from pancreatitis. Journal of Clinical Oncology 2006;24(2):252-8.
88. Koopmann J, Fedarko NS, Jain A, et al. Evaluation of osteopontin as biomarker for pancreatic adenocarcinoma. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention 2004;13(3):487-91.
89. Willumsen N, Ali SM, Leitzel K, et al. Collagen fragments quantified in serum as measures of desmoplasia associate with survival outcome in patients with advanced pancreatic cancer. Scientific Reports 2019;9(1):19761.
90. Elander NO, Aughton K, Ghaneh P, et al. Expression of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) and hENT1 predicts survival in pancreatic cancer. The British Journal of Cancer 2018;118(7):947-54.
91. Kuraishi Y, Uehara T, Kobayashi Y, et al. Correlation of clinicopathological features and leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptor 5 expression in

pancreatic ductal adenocarcinoma. Pathology, Research and Practice 2019;215(11):152623.
92. Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. Nature 2016;531(7592):47-52.
93. Sausen M, Phallen J, Adleff V, et al. Clinical implications of genomic alterations in the tumour and circulation of pancreatic cancer patients. Nature Communications 2015;6:7686.
94. Henriksen SD, Madsen PH, Krarup H, et al. DNA hypermethylation as a blood-based marker for pancreatic cancer: A literature review. Pancreas 2015;44(7):1036-45.
95. Battini S, Faitot F, Imperiale A, et al. Metabolomics approaches in pancreatic adenocarcinoma: tumor metabolism profiling predicts clinical outcome of patients. BioMed Central Medicine 2017;15(1):56.
96. Mayerle J, Kalthoff H, Reszka R, et al. Metabolic biomarker signature to differentiate pancreatic ductal adenocarcinoma from chronic pancreatitis. Pankreas 2018;67(1):128-37.
97. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: A new evidence-based approach-the ALBI grade. Journal of Clinical Oncology 2015;33(6):550-8.
98. Demirtas CO, D'Alessio A, Rimassa L, et al. ALBI grade: Evidence for an improved model for liver functional estimation in patients with hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology 2021;3(5):100347.
99. Lee YH, Koh YS, Hur YH, et al. Effectiveness of the albumin-bilirubin score as a prognostic factor for early recurrence after curative hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Annals of Hepatobiliary Pancreatic Surgery 2018;22(4):335-43.
100. Deng QL, Dong S, Wang L, et al. Development and validation of a nomogram for predicting survival in patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. Scientific Reports 2017;7(1):11524.
101. Fernández A, Salgado M, García A, et al. Prognostic factors for survival with nab-paclitaxel plus gemcitabine in metastatic pancreatic cancer in real-life practice: The ANICE-PaC study. BioMed Central Cancer 2018;18(1):1185.

102. Song W, Miao DL, Chen L. Nomogram for predicting survival in patients with pancreatic cancer. Onco Targets and Therapy 2018;11:539-45.
103. Ahmad J, Grimes N, Farid S, et al. Inflammatory response related scoring systems in assessing the prognosis of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review. Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International 2014;13(5):474-81.
104. Strijker M, van Veldhuisen E, van der Geest LG, et al. Readily available biomarkers predict poor survival in metastatic pancreatic cancer. Biomarkers 2021;26(4):325-34.
105. Pant S, Martin LK, Geyer S, et al. Baseline serum albumin is a predictive biomarker for patients with advanced pancreatic cancer treated with bevacizumab: A pooled analysis of 7 prospective trials of gemcitabine-based therapy with or without bevacizumab. Cancer 2014;120(12):1780-6.
106. Yamada S, Shimada M, Morine Y, et al. Significance of frailty in prognosis after surgery in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. World Journal of Surgerical Oncology 2021;19(1):94.
107. Aziz MH, Sideras K, Aziz NA, et al. The systemic-immune-inflammation index independently predicts survival and recurrence in resectable pancreatic cancer and its prognostic value depends on bilirubin levels: a retrospective multicenter cohort study. Annals of Surgery 2019;270(1):139-46.
108. Haas M, Heinemann V, Kullmann F, et al. Prognostic value of CA 19-9, CEA, CRP, LDH and bilirubin levels in locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results from a multicenter, pooled analysis of patients receiving palliative chemotherapy. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2013;139(4):681-9.
109. Wild AT, Ye X, Ellsworth SG, et al. The association between chemoradiation-related lymphopenia and clinical outcomes in patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma. American Journal of Clinical Oncology 2015;38(3):259-65.
110. Fogar P, Sperti C, Basso D, et al. Decreased total lymphocyte counts in pancreatic cancer: An index of adverse outcome. Pancreas 2006;32(1):22-8.

111. Ferreira LM, Hebrant A, Dumont JE. Metabolic reprogramming of the tumor. Oncogene 2012;31(36):3999-4011.
112. Ji F, Fu SJ, Guo ZY, et al. Prognostic value of combined preoperative lactate dehydrogenase and alkaline phosphatase levels in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. Medicine 2016;95(27):4065.
113. Kim R, Tsao R, Tan A, et al. A single institution review of adjuvant therapy outcomes for resectable pancreatic adenocarcinoma: Outcome and prognostic indicators. Journal of Gastrointestinal Surgery 2010;14(7):1159-69.
114. Botsis T, Anagnostou VK, Hartvigsen G, et al. Modeling prognostic factors in resectable pancreatic adenocarcinomas. Cancer Informatics 2010;7:281-91.
115. Faloppi L, Bianconi M, Giampieri R, et al. The value of lactate dehydrogenase serum levels as a prognostic and predictive factor for advanced pancreatic cancer patients receiving sorafenib. Oncotarget 2015;6(33):35087-94.
116. Tas F, Karabulut S, Ciftci R, et al. Serum levels of LDH, CEA, and CA19-9 have prognostic roles on survival in patients with metastatic pancreatic cancer receiving gemcitabine-based chemotherapy. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 2014;73(6):1163-71.
117. Xiao Y, Chen W, Xie Z, et al. Prognostic relevance of lactate dehydrogenase in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma patients. BioMed Central Cancer 2017;17(1):25.
118. Kim YJ, Koh HK, Chie EK, et al. Change in carbohydrate antigen 19-9 level as a prognostic marker of overall survival in locally advanced pancreatic cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. International Journal of Clinical Oncology 2017;22(6):1069-75.
119. Song JY, Chen MQ, Guo JH, et al. Combined pretreatment serum CA19-9 and neutrophil-to-lymphocyte ratio as a potential prognostic factor in metastatic pancreatic cancer patients. Medicine 2018;97(4):9707.
120. Lee KJ, Yi SW, Chung MJ, et al. Serum CA 19-9 and CEA levels as a prognostic factor in pancreatic adenocarcinoma. Yonsei Medical Journal 2013;54(3):643-9.
121. Distler M, Pilarsky E, Kersting S, et al. Preoperative CEA and CA 19-9 are prognostic markers for survival after curative resection for ductal adenocarcinoma of

the pancreas - A retrospective tumor marker prognostic study. International Journal of Surgery 2013;11(10):1067-72.
122. Wei Y, Jiang YZ, Qian WH. Prognostic role of NLR in urinary cancers: A meta-analysis. PloS One 2014;9(3):92079.
123. Cho H, Hur HW, Kim SW, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. Cancer Immunology, Immunotherapy 2009;58(1):15-23.
124. Li MX, Liu XM, Zhang XF, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Intternational Journal of Cancer 2014;134(10):2403-13.
125. Lee SH, Chung MJ, Kim B, et al. The significance of the prognostic nutritional index for all stages of pancreatic cancer. Nutritions and Cancer 2017;69(3):512-9.
126. Dogan M, Algin E, Guven ZT, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, neutrophil-platelet score and prognostic nutritional index: Do they have prognostic significance in metastatic pancreas cancer? Current Medical Research and Opinion 2018;34(5):857-63.
127. Yagyu T, Saito H, Sakamoto T, et al. Preoperative albumin-bilirubin grade as a useful prognostic indicator in patients with pancreatic cancer. Anticancer Research 2019;39(3):1441-6.
128. Zhang TN, Yin RH, Wang LW. The prognostic and predictive value of the albumin-bilirubin score in advanced pancreatic cancer. Medicine, 2020;99(28):20654.
129. Luo J, Chen YJ, Chang LJ. Fasting blood glucose level and prognosis in non-small cell lung cancer patients. Lung Cancer 2012;76(2):242-7.
130. Raghavan SR, Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The impact of perioperative blood glucose levels on pancreatic cancer prognosis and surgical outcomes: An evidence-based review. Pancreas 2013;42(8):1210-7.
131. Zhang Y, Xu Y, Wang D, et al. Prognostic value of preoperative glucose to lymphocyte ratio in patients with resected pancreatic cancer. Intternational Journal of Clinical Oncology 2021;26(1):135-44.