

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PANKREATOBİLİYER KARSİNOMA TEDAVİSİNDE
FOLFIRINOX KEMOTERAPİSİNİN ETKİNLİĞİ VE
TOLERANSI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Neslihan KAYAHAN SATIŞ**

ANKARA-2018

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PANKREATOBİLİYER KARSİNOMA TEDAVİSİNDE
FOLFIRINOX KEMOTERAPİSİNİN ETKİNLİĞİ VE
TOLERANSI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Neslihan KAYAHAN SATIŞ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. AHMET ÖZET**

ANKARA-2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin tamamlanmasında yoğun ilgi ve desteği bulunan ayrıca eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Özet'e, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Turgay Arınsoy'a; çalışmalarım esnasında tecrübelerini benimle cömertçe paylaşan ve yardımlarını esirgemeyen sevgili Uzm. Dr. Mustafa Karaca'ya; bu süreçte büyük bir özveri ile benden hiçbir konuda desteklerini esirgemeyen ailem Nuran Satış ve Mustafa Satış'a; varlığıyla bana her daim güç veren, yoluma ışık tutan hayat arkadaşım Uzm. Dr. Hasan Satış'a ve bana sonsuz motivasyon kaynağı olan minik kızım İdil Miray Satış'a şükranlarımı sunuyorum.

Birlikte dört yıllık asistanlık hayatımı geçirdiğim; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ndeki doktor, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER	iv
TABLolar.....	v
KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Embriyoloji	3
2.2. Anatomi	4
2.3. Pankreas Arteriyel ve Venöz Dolaşımı.....	5
2.4. Pankreasın Lenfatik Drenajı	7
2.5. Pankreasın İnnervasyonu	7
2.6. Pankreasın Kanalları	8
2.7. Epidemiyoloji	8
2.8. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	9
2.9. Histopatoloji	12
2.9.1. Pankreas Solid Tümörleri.....	13
2.9.2. Pankreas Kistik Tümörleri.....	15
2.10. Klinik	16
2.11. Fizik Muayene.....	16
2.12. Tanı	17
2.13. Görüntüleme Yöntemleri	18
2.14. Evreleme	19
2.15. Tedavi.....	21

2.17.	Pankreas Kanserinde Kullanılan Sistemik Kemoterapi Rejimlerine Bağlı Toksisiteler.....	27
3.	MATERYAL VE METOD.....	29
4.	BULGULAR.....	31
5.	TARTIŞMA	44
6.	SONUÇ	52
7.	ÖZET	53
8.	SUMMARY	55
9.	KAYNAKÇA.....	57

ŞEKİLLER

Şekil 1. AJCC- Pankreas Anatomisi.....	20
Şekil 2. Progresyonsuz Genel Sağ Kalım (PFS)	35
Şekil 3. Lokal İleri Hasta Grubunda PFS	36
Şekil 4. Metastatik Hasta Grubunda PFS	37
Şekil 5. Genel Sağ Kalım (OS)	38
Şekil 6. Lokal İleri Grupta Ortanca Sağ Kalım	39
Şekil 7. Metastatik Hasta Grubunda Ortanca Sağ Kalım	39

TABLÖLAR

Tablo 1: AJCC Pankreas Kanseri Evrelemesi	19
Tablo 2: Anatomik Evre/Prognostik Gruplar	20
Tablo 3: AJCC- TNM ve Operabilite Değerlendirme.....	21
Tablo 4: Demografik Veriler	31
Tablo 5: Hastalık Özellikleri	32
Tablo 6: Tedavi ve Yanıt Durumu	40
Tablo 7: Yan Etki Profili	42

KISALTMALAR

Gem-Cis: Gemsitabin-Sisplatin

FOLFIRINOX: Florourasil+Lökoverin+Irinotekan+Oksaliplatin

SMA: Superior Mezenter Arter

IMA: Inferior Mezenter Arter

SMV : Superior Mezenter Ven

GİS: Gastrointestinal Sistem

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

PaIN: Pankreatik Intraepitelyal Neoplazm

IPMN: Intrauktal Papiller Musinoz Neoplazm

MKN: Musinoz Kistik Neoplazm

PNET: Pankreatik Nöroendokrin Tümör

CA: Karsinom antijeni

CEA: Karsinoembroyojenik antijen

MR: Manyetik Rezonans

BT: Bilgisayarlı Tomografi

ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi

EUS: Endoskopik Ultrasonografi

KCFT: Karaciğer Fonksiyon Testi

BFT: Böbrek Fonksiyon Testi

PET: Pozitron Emisyon Tomografi1

TNM: Tümör-Nod-Metastaz

RT: Radyoterapi

OS: Genel Sağ Kalım

PFS: Progresyonsuz Sağ Kalım

ECOG:Eastern Cooperative Oncology Group

MEN: Multiple Endokrin Neoplazi

VHL: Von Hippel Lindau

5-FU: 5-Florourasil

NCI: ABD Ulusal Kanser Enstitüsü

PR: Parsiyel Yanıt

CR: Tam Yanıt

PD: Progresif Hastalık

SD: Stabil Hastalık

1. GİRİŞ

Pankreas kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde kansere bağlı ölümler arasında dördüncü sırada olup, GİS kanseri ilişkili ölümler arasında ise kolorektal kanserden sonra ikinci sıradadır.[1] [2] Görülme sıklığı gelişmiş ülkelerde erkeklerde 7/100.000, kadınlarda ise 6/100.000'dir.[3]

Pankreas kanseri insidansı her iki cinsiyette de yaşla birlikte artmakla birlikte en sık 70 yaş üzerinde görülmektedir. Ağırlıklı olarak yaşlı popülasyona ait olan bu hastalığa sahip bireylerin %90'ı, 55 yaşından sonra tanı almaktadır. Kırk yaşından önce nadir görülmektedir. Kırk yaş sonrasında insidansı keskin bir şekilde artış göstermektedir. Yaşamın 7. ve 8. dekatlarında en yüksek insidansa sahiptir[4]. Pankreas tümörlerin büyük çoğunluğu (%85) duktal epitelden kaynaklanan adenokarsinomlardır[5].

Prognosta etkili faktörler; tümörün histolojik tipi, diferansiyasyonu, lokal yayılımı, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı, bölgesel lenf nodülü metastazının varlığı, cerrahi sınırdaki tümör olarak bildirilmektedir[6, 7].

Cerrahi; kür şansı sunan tek tedavi olmakla birlikte, hastaların sadece % 15 -20'si tanı anında opere edilebilir evrede izlenmektedir. Yaklaşık %40 vakada tanı anında metastatik hastalık varken, %30-40'ında ise komşu yapılara, çölyak ve superior mezenterik vene invazyon nedeniyle 'lokal ileri' olarak adlandırılan, rezeke edilemeyen tümörler bulunmaktadır[8].

Hastaların prognozu cerrahi olarak çıkarılabilenler de dahil olmak üzere kötüdür ve tanıyı takiben 1 yıllık sağ kalım %23, 5 yıllık sağ kalım ise %5'tir [9].

Metastatik ya da rezekte edilemeyen lokal ileri öncelikli tedavi seçeneği kemoterapidir. Kemoterapiye radyoterapi eklenebilir [10].

Kemoterapi için çeşitli rejimler denenmiş olup bu çalışmada Ocak 2010-Nisan 2017 tarihleri arasında GÜTF Onkoloji Bölümü'ne başvuran metastatik veya rezekte edilemeyen pankreatikobiliyer tümörlerde gemitabine bazlı rejimleri ile FOLFIRINOX kemoterapi rejiminin etkinliği ve toleransının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Embriyoloji

Pankreas, doedonum endodermal epitelinden dördüncü embriyonik haftada gelişmeye başlar. Dorsal ve ventral çıkıntı olarak adlandırılan iki ayrı çıkıntıdan oluşmaktadır[11].

Yedinci embriyonik haftada bu dorsal ve ventral çıkıntılarda birleşme gözlenir. Ventral tomurcuktan unsinat çıkıntı ve pankreas başının arka ve alt kısmı oluşur. Dorsal tomurcuktan ise pankreas başının önü, kuyruğu ve gövde kısımları gelişir[12, 13]

Dorsal ve ventral çıkıntıları drene eden duktuslar birleşerek Wirsung kanalını oluştururlar ve Wirsung kanalı major papilaya açılır. Pankreas korpusunu ve kuyruğunu drene eden dorsal duktus regrese olmazsa; Santorini kanalını oluşturup, minör papilaya açılmaktadır[14, 15].

Pankreas parankimi pankreas tomurcuklarının endoderminin tübüler bir ağ oluşturması ile gelişir. Pankreas adacıkları(Langerhans adacıkları), bu tübüllerden ayrılan bir grup hücre tarafından oluşturulur. Bu adacıklardan erken fetal dönemde (10. hafta) insulin salgılanması başlar. Glukagon ve somatostatin içeren hücreler insulin hücrelerinden daha erken gelişmekle birlikte fetal plazmada glukagon 15. haftada saptanmıştır. Fetusun büyümesi ile total pankreatik insulin ve glukagon içeriği de artar[16].

2.2.Anatomi

Pankreas 15-20 cm uzunluğunda, 3 cm genişliğinde, 1-1,5 cm kalınlığındadır. Ağırlığı ise 75 ile 100 gr arasında değişmektedir. Ön üst tarafında, mide duodenum ve dalak; ön alt komşuluğunda ise duodenum, jejunum, transvers kolon ve dalak bulunmaktadır. Pankreas posteriorunda, sağ renal damarlar, vena cava, portal ven, diafragma, aort, çölyak plexus, torasik duktus, superior mezenterik damarlar, sol renal damarlar ve sol böbrek bulunmaktadır.

Pankreas anatomik olarak baş, unsinat proçes, boyun, gövde ve kuyruk olarak 5 bölüme ayrılmaktadır[17]. Pankreasın baş, boyun ve gövde kesimleri retroperitoneal yerleşimli iken, kuyruk kesimi splenorenal ligaman içerisinde periton katlantısında devam ettiği için buradaki patolojiler intraperitoneal alana yayılım gösterebilir[18].

Baş: Duodenum kavsi içinde, ikinci lomber vertebranın hemen sağında yer alır. Koledok kanalının son kısmı genellikle pankreas başının içinden geçer. Pankreas başının arkasında distal koledok, sağ böbreğin damarları ve vena cava inferior yer alır. Yukarıda portal venden, aşağıda mezenterik vene uzanan hayali bir plan pankreas baş kısmını boyun kısmından ayırır.

Unsinat proses: Portal ven ve superior mezenterik damarların arkasında, aort ve inferior vena kavanın önünde yer alır. Sagittal kesitte unsinat proses superior mezenterik arter ile aort arasında, sol renal venin üzerinde, duodenumun 3. ve 4. parçasının altındadır[17].

Boyun: Pankreasın görece daralmış bir kısmı olup, üstte pilor ve duodenum birinci kısmı, altta vena porta, superior mezenterik ven ve splenik ven bulunur.

Gövde: Pankreasın gövdesi superior mezenterik damarların solunda yer alır ve duodenumun 4. kıtası, Treitz ligamanı, bazı jejunal anslar, transvers kolonun sol tarafı ile komşudur. Gövdenin üst kenarı sağda çöliak aks ve hepatik arter, solda splenik damarlarla komşudur. Gövdenin ön yüzü omental bursanın arka duvarının pankreas ve mide yüzeyini ayıran çift periton tabakası ile örtülüdür. Bu tabakanın aynı zamanda transvers mezokolon ile de komşuluğu vardır ve iki tabakaya ayrılır; bir yaprağı ön yüzü, diğeri inferior yüzü kaplar. Arka yüzeyi aort, superior mezenterik arter çıkışı, diafragmanın sol krusu, sol adrenal, perirenal fasya, sol böbrek damarları, sol böbrek ve splenik ven ile komşudur.

Kuyruk: Splenorenal ligamanın içinde yer alır. Dalak hilusuna kadar uzanır[17].

2.3.Pankreas Arteriyel ve Venöz Dolaşımı

Pankreasın vaskülarizasyonunun en fazla olduğu yer baş kısmı, en az olduğu kısmı ise boyun kısmıdır.

Pankreasın arteriel dolaşımı, çölyak trunkus ve SMA dallarından sağlanır. Çölyak arter abdominal aortun ilk dalı olarak T12-L1 hizasından çıkar. Ana hepatik, splenik ve sol gastrik arter dallarına ayrılır.

Gastroduodenal arter, gastrohepatik ligaman içinde, hepatic arterden pilor ile aynı vertikal seviyede ayrılır. Koledoğun medialinde, aşağı doğru, pankreas başının önünden, duodenum birinci kısmının arkasından geçer ve sağ gastroepiploik arter ve superior pankreatikoduodenal arterler şeklinde sonlanır. Genellikle süperior anterior pankreatikoduodenal arter duodenum 1. kısmının alt sınırından başlar. Süperior anterior pankreatikoduodenal arter aşağı doğru seyrederek, pankreas başı ile duodenum medial yüzü arasındaki sulkustan geçer aşağıda SMA dalı olan inferior pankreatikoduodenal arter ile anastamoz yapar. Süperior posterior pankreatikoduodenal arter, koledoğun önünde duodenumun üst sınırında gastroduodenal arterden dallanır. Mediale doğru, pankreas başının arkasından, koledoğun intrapancreatik kısmının arkasından geçerek inferior posterior pankreatikoduodenal arterlerle anastamoz yapar. Posterior inferior pankreatikoduodenal arter, inferior mezenterik arterden (İMA) dallanmaktadır. Diğer iki küçük arteri olan supraduodenal ve retroduodenal arter, duodenumun üst sınırında gastroduodenal arterden dallanır ve duodenumun süperior anterior ve posterior bölümlerini besler[19].

Pankreas başında anterior ve posterior venöz ark vardır. Süperior ark pankreas boynunun hemen üzerinde portal vene direkt olarak açılır. Anterior inferior pankreatikoduodenal ven, sağ gastroepiploik ve sağ kolik venle birleşerek ortak venöz trunkus oluşturur ve SMV'ye drene olur. Portal venin lateral ve posterior yüzüne dökülen çok sayıda küçük venöz dallar da mevcuttur. Pankreas gövdesi ve kuyruğunun venöz drenajı ise direkt olarak splenik vene veya inferior pankreatik ven yoluyla inferior veya superior mezenterik vene olmaktadır[20].

2.4.Pankreasın Lenfatik Drenajı

Lenfatik sistem, parankim içinde interlobüler alandan başlayıp küçük kanalcıkları oluşturarak önce pankreas yüzeyine, buradan da bölgesel lenf bezlerine ulaşmaktadır. Lenf kanalları, sıklıkla damarlara paralel olarak seyrederler. Superior nodlar glandın üst sınırında olup anterior ve superior üst yarısı drene ederler. İnferior nodlar, baş ve gövdenin inferior marjinde olup alt kenarın anterior ve posterior yarısını drene ederler. Anterior nodlar, pankreas başının anterior yüzeyini drene eder. Lokalizasyonları ise pilorun altında, önde pankreas ve duodenumun arasındaki yarıktaki ve transvers kolonun mezenter kökünde yer alırlar. Posterior nodlar, pankreas başının posterior yüzeyini drene ederler. Splenik nodlar kuyruk kısmını drene ederler.

Lenfatik drenaj, pankreas karsinomu yayılımı açısından önem taşır ve en sıklıkla baş kısmından yayılırlar. Çoğu pankreas karsinomalı hastada teşhis anında splenik nod hariç, nodal metastazlar vardır[17, 21].

2.5.Pankreasın İnnervasyonu

Pankreas sempatik ve parasempatik sinirlere sahiptir. Parasempatik uyarı vagus ile, sempatik uyarı ise splanknik sinirlerce sağlanır. Sinirler kan damarlarını takip ederek genellikle asinüslerdek ulaşır. Splanknik sinirler ayrıca beraberlerinde visseral afferent ağrı liflerini de taşırlar. Ağrı duyusunda vagusun afferent liflerinin rolü bilinmemektedir[21].

2.6.Pankreasın Kanalları

Pankreasın ana kanalı olan Wirsung, organın kuyruk kısmından başlayıp, sağa doğru gövde, boyun ve baş kısmını geçerek Papilla Vateri'ye ulaşır. Yaklaşık 15-20 cm uzunluğunda 3-3.5 mm çapındadır ve 15-20 kanalcık, bu kanala açılır. Santorini olarak isimlendirilen aksesuar kanal ise baş kısmını drene eder ve daha kısadır. %60 vakada her iki kanal duodenuma açılır. %30 vakada Wirsung kanalı tüm sekresyonları taşır ve Santorini kör uçla sonlanır. %10 vakada Santorini tüm sekresyonları taşır, Wirsung küçük veya yoktur[17].

2.7.Epidemiyoloji

Pankreas kanseri tüm kanserler içerisinde görülme sıklığı olarak 11. sırada yer almaktadır. Erkeklerde görülme sıklığı 4.9/100.000 iken kadınlarda bu oran 3.6/100.000'dir. Kanser ilişkili mortaliteler arasında da önde gelen sebeplerden biridir. 2012 yılında dünyada pankreas kanseri ile ilişkili olarak 331.000 ölüm gerçekleştiği kabul edilmekte olup bu sayı bütün ölümlerin %4'ünü oluşturmaktadır[22, 23].

Amerika'da kansere bağlı ölüm nedenleri arasında dördüncü, GİS kanser ilişkili ölüm nedenleri arasında kolorektal kanserden sonra ikinci sıradadır [1, 2].

Türkiye'de GİS kanserlerinin %10 unu oluşturmakta ve GİS kanserlerinde mide ve kolon kanserinden sonra 3. sırada yer almaktadır[24, 25].

5 yıllık hayatta kalma oranının %5'ten az olduğu görülmektedir. Lokalize hastalıkta 5 yıllık sağ kalım oranı %29.3 iken, daha ileri hastalık evrelerinde bu oran % 2.6'ya düşmektedir[26, 27].

2.8.Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Pankreas kanserinin etiyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, yapılan çalışmalarda bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Sigara kullanımı, yaş, obezite ve yetersiz fiziksel aktivite, diyet alışkanlıkları, diyabet ve kalıtsal hastalıkların pankreas kanseri gelişimi ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir[28-31].

İngiltere'de 2011 yılında pankreas kanserli hastalar arasında yapılan bir çalışmada erkeklerin %26.2 kadınların ise %31'inde sigara kullanımı saptanmıştır. 982 çalışmadan oluşan bir meta-analizde de sigara içenlerde riskin, içmeyenlere göre 1.7 kat arttığı gösterilmiştir[32, 33].

Yaş pankreas kanseri için bir diğer risk faktörü olup, hastaların %80'i 60 ile 80 yaş arasında tanı almaktadır. 40 yaşından önce nadir görülmekte olup vakaların yarısı 70 yaşın üzerindedir[26, 30, 34].

Yapılan çalışmalarda obez bireylerde ($VKİ>30$) pankreas kanseri riskinin normal kilolu bireylere ($VKİ<25$) göre 2.08 kat arttığı gösterilmiştir. Yakın dönemde yayınlanan bir meta-analizde de hem genel hem de abdominal obezitenin yetersiz fiziksel aktivite ile beraber artmış pankreas kanseri riski ile ilişkisi ortaya konulmuştur[35, 36].

Diyet alışkanlıklarının da pankreas kanseri gelişimi üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada vejetaryenlerde, düzenli et

tüketimi olan bireylere göre kanserin gelişme riskinin daha az olduğu(yaklaşık %50) belirlenmiştir[37].

11 prospektif çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde de işlenmiş et ürünü tüketimi ile pankreas kanseri ilişki gösterilmiştir[38]. 2010 yılında yapılan bir başka çalışmada da kanser riski artışının günlük 60 gramdan daha fazla alkol alımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[39]. Meyve ve sebze tüketiminin ise pankreas kanserinden koruyucu etkisi olduğu yapılan meta-analizler ile gösterilmiştir[40].

Diyabetin bir çok sağlık sorununa yol açtığı bilinmekle birlikte pankreas kanseri riskini de arttırmaktadır[30]. Diyabet mevcut bireylerde risk 1.8 kat artmaktadır. Oral anti-diyabetik ya da insülin kullanımının ise pankreas kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir[41, 42].

Diğer bir risk faktör ise kronik pankreatit olup, pankreas kanseri riskini 2.7 kat arttırdığı bilinmektedir[43].

Çevresel faktörlerin yanında kalıtsal bazı risk faktörleri de bu kanserin gelişiminde rol oynamaktadır. Vaka-kontrol ve kohort çalışmalarının hepsi; ailede pankreas kanseri olan bireylerde riskin 1.9 ile 13 kat arasında arttığını göstermiştir[44, 45].

Ailesel pankreas kanseri demek için; birinci derece yakınları içerisinde en az iki kişide pankreas kanseri tanısı olması gerekmektedir. Bu aile bireylerinde pankreas kanseri görülme riski 6.8 kat artmıştır[46].

Bazı genetik mutasyonların ve bunlarla ilişkili sendromların da riski arttırdığı bilinmektedir[47]. BRCA2 gen mutasyonunun hayat boyu artmış meme, over, prostat ve pankreas kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[48]. Bu mutasyonun pankreas kanserli olgularda görülme sıklığı %4 ile %10 arasında değişmektedir[49, 50].

BRCA1 mutasyonu ise, BRCA2 kadar net ilişkili gösterilmemekle birlikte pankreas kanseri gelişimi açısından risk teşkil ettiği düşünülmektedir[50].

Bir diğer gen pankreas kanseri ilişkili gen mutasyonu ise; PALB2'dir. Ailesel pankreas kanserli olguların %1-3'ünde tespit edilmiştir[51].

p16/CDKN2A mutasyonuna sahip bireylerde ise pankreas kanseri riski 38 kat artmıştır[52, 53].

Otozomal dominant kalıtılan Lynch Sendromu'na sahip bireylerde; endometrium, mide, ince barsak, üretra ve pankreas kanser riski artmış bulunmaktadır. Pankreas kanseri riskini 8.6 kat arttırdığı gösterilmiştir[54, 55].

Gastrointestinal sistem boyunca hamartomatöz poliplerlerin varlığı ile giden, otozomal dominant kalıtmı Peutz-Jeghers Sendromu'nda da; hayat boyu pankreas kanser gelişme riski %11-32 arasında bulunmaktadır[56, 57].

Çocukluk döneminden başlayarak tekrarlayan akut pankreatit atakları ile seyreden Herediter pankreatitte de yaklaşık 58 kat artmış pankreas kanseri riski bulunmaktadır[58, 59].

2.9.Histopatoloji

Pankreasın ekzokrin parankimi; duktal ve asiner hücrelerden ve endokrin parankimi ise langerhans adacık hücrelerinden oluşmaktadır. Bu hücrelerden pankreasın primer malign tümörleri ve benign tümörleri oluşabilir. Pankreas kanserlerinin kanserlerin %57'si pankreas başında, %9'u gövdesinde, %8'i kuyruk kısmında, %6'sı birden fazla yerde meydana gelmektedir. %20 vakada ise yeri tam olarak gösterilememektedir[60].

Pankreasta klinik ve patolojik olarak birbirinden farklı tümörler gelişmektedir. Bu tümörler patolojik olarak kabaca solid ve kistik olarak ikiye ayrılabilir[61].

Bu tümörlerin geliştiği bazı öncül invaziv olmayan lezyonlar tanımlanmıştır. Bunlar içerisinde en tipik olanı pankreatik intraepitelyal neoplazm(PaİN)'dır. Bunun dışında öncül lezyonlara örnek olarak intraduktal papiller müsinöz neoplazmlar (İPMN) ve müsinöz kistik neoplazmlar (MKN) verilebilir[62].

PaİN lezyonları <5 mm boyuta sahip olup görüntüleme yöntemleri ile erken tespit edilemez. Ve bu lezyonlar invaziv pankreas lezyonlarına ait gen mutasyonlarını da taşımaktadırlar[63, 64].

Düşük grade'li PaİN lezyonlarının (PaİN) görülme sıklığı yaş ile birlikte artarken yüksek grade PaİN'ler genellikle invaziv pankreas kanserleri ile beraber görülmektedir[65, 66].

İPMN'ler pankreas kanser gelişim riski daha az olan öncül lezyonlardır. Bunlar >5mm kistik lezyonlar olarak görülmekte olup, pankreas görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere bağlı olarak artan sayıda tanı almaya başlamıştır[67, 68]. İPMN lezyonlarının çoğu yan duktuslardan köken almakta olup, düşük malign potansiyele sahiptir. Lezyonun boyutuna ve semptomatik olup olmamasına göre cerrahi müdahale ya da düzenli aralıklarla görüntülemeler ile takip edilebilmektedir[66].

Müsinöz kistik neoplazmlar ise müsin üreten epitelyal hücreler ve ovarian tip stromadan oluşan öncül bir lezyondur. İPMN'nin aksine pankreatik duktuslar ile ilişkisizdir. 1/3 oranında invaziv kansere dönüşebilirler[69, 70].

2.9.1. Pankreas Solid Tümörleri

Pankreasta en sık görülen solid tümör **invaziv duktal adenokarsinom**'dur. Mikroskopik olarak tüm invaziv duktal karsinomlar sınırları invaze edip, perinoral boşluklar boyunca yayılım gösterirler. Ayrıca lenfatik boşluklar ve küçük venleri invaze etmeye yatkınlıkları olduğundan tanı anında sıklıkla bölgesel lenf nodlarına ve karaciğere metastaz yapmış olarak tespit edilirler. Diğer bir histolojik özelliği ise yoğun bir desmoplastik reaksiyon gösteriyor olmalarıdır[71, 72].

. Bu reaksiyon sonucunda tedavi ajanlarının tümör içersine ulaşması zor olmaktadır[73]. Bu desmoplastik reaksiyonu bozmak amacı ile çeşitli teröpatik ajanlar geliştirilmektedir. Örneğin; nab-paklitaksel (albumin bağlı paklitaksel) tedavisinde desmoplastik stromada yüksek miktarda bulunan SPARC proteinine

bağlanarak paklitakselin neoplastik hücrelere daha kolay bir şekilde ulaşması hedeflenmektedir[74-76].

Duktal adenokarsinomların önemli bir alt tipi de, skuamöz farklılaşma gösteren **adenoskuamöz karsinomdur**. Oldukça kötü prognoza sahip bu alt tip yine de cerrahi rezeksiyondan fayda görebilmektedir[77, 78].

Kolloid karsinoma ise müsin üreten hücrelerden oluşan lezyonlardır. Bu lezyonlar hemen her zaman İPMN ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır ve invaziv duktal adenokarsinomlardan daha iyi prognoza sahiptirler[79].

Medüller karsinoma'lar; iyi farklılaşmamış yaygın nekroz alanları ile giden ve lenfosit infiltrasyonun bulunduğu, sınırları düzensiz lezyonlar şeklinde izlenirler. Bu az farklılaşmaya rağmen invaziv duktal adenokarsinomlara göre daha iyi prognoza sahiptirler. Bu kanser tipi Lynch Sendromu'na sahip bireylerde daha sık görülmektedir[80].

Taşlı yüzük karsinoma; belirgin müsin globüle sahip taşlı yüzük şeklinde görünüme sahip hücrelerden oluşmaktadır. Burada dikkat edilmesi gereken bu patolojik görünümün daha çok mide ya da memede görülmekte olup bu iki kanserin pankreasa metastazı da primer pankreas kanserini taklit edebilmektedir[71].

Undifferansiye karsinoma ve osteoklast benzeri undifferansiye büyük hücreli karsinomalar ise; kötü prognoza sahip diğer bir solid pankreas kanseri çeşididir[71].

Pankreatik noroendokrin tümörler(PNET); pankreasın solid neoplazmları içerisinde ikinci en sık görülen tiptir. İnvaziv duktal adenokarsinomalara göre daha az agresif olmalarına rağmen 10 yıllık sağ kalım oranı sadece %45'tir. Bu tümörlerin klinik olarak iki önemli özelliği mevcuttur. İlk olarak bu tümörler bazı sendromlar (MEN-1, VHL gibi) ile ilişkili olmaktadır. İkinci olarak ise bu tümörler insulinoma, glukagonoma gibi klinik durumlar oluşturabilecek hormonlar salgılayabilmektedirler[71].

Cerrahi lokalize hastalıkta iyi bir tedavi seçeneği olarak görülmekle birlikte, metastatik ya da progresif hastalıkta tirozin kinaz inhibitörü (sunitinib) ve mTOR inhibitörü (everolimus) kullanılmaktadır[81, 82].

Asiner karsinoma ve pankreablastoma ise nadir görülen, kötü prognozla seyreden ve ekzokrin enzim salınımı yapabilen solid bir tümör tipidir.

2.9.2. Pankreas Kistik Tümörleri

Başlıca dört tip kistik pankreas tümörü mevcuttur. **İPMN** ve **MKN** müsin üreten invaziv olmayan tümörler olup, invaziv kanser gelişim riski mevcuttur[71].

Solid psödopapiller neoplazmlar da düşük grade'e sahip malign lezyonlar olup hemen her zaman genç kadınlarda görülmektedir. Bu tip lezyonların tedavisinde cerrahi ilk seçenek olarak görülmektedir[83].

Seröz kistik neoplazmlar ise genellikle benign özellikte olup, klinik semptomaya yol açmadıkça, cerrahi yapılmaksızın takip edilebilmektedir[84].

2.10. Klinik

Pankreas kanseri sinsi seyirli bir gidişat gösterdiğinden, klinik bulgu verdiğinde çoğu zaman ileri evreye ulaşmış olarak izlenir. Pankreas kanserinin tipik bulguları; sırta vuran karın ağrısı, tıkanma sarılığı ve kilo kaybıdır[85]. Semptomlar genellikle tümörün yerleşim yerine göre kişiden kişiye değişiklik gösterebilir. Çoğu pankreas baş kesiminden köken aldığı için, sarılık ile başvururken, gövde ve kuyruk kesiminden gelişenler ağrı ve kilo kaybı ile başvururlar[86]. Ağrı, tümörün duodenum ve safra yolları da dahil çölyak ve mezenterik plexus infiltrasyonuna bağlı gelişebilir. Genellikle üst abdominal bölgede, sırta yayılan, künt bir ağrı şeklindedir. Ağrı, lokal ileri ve ileri evre hastalığı olanların %80-85' inde bulunmaktadır[87].

Pankreatik kanal tıkanmasına bağlı olarak bazı olgular pankreatit kliniği ile de başvurabilir. Daha ileri hastalıkta gastrik çıkış obstrüksiyonuna bağlı olarak bulantı-kusma da gelişir[85, 88].

Bu hastalarda özellikle derin ve yüzeysel venlerde tromboza yatkınlık (Trousseau sendromu) görülür. Hastaların yaklaşık %10'unda gezici tromboflebit'e rastlanır[71, 86].

2.11. Fizik Muayene

Pankreas kanseri olan hastalarda genellikle normal sınırlarda bir fizik muayene görülür. Ancak, anormal fizik muayeneye sıklıkla sarılık, kaşıntı ile ilgili kutanöz ekskoriyasyonlar eşlik edebilir[89]. Fizik muayenede abdominal kitle pankreas kanserli hastaların %20'sinde tespit edilebilir[86]. Opere edilebilir

tümöre sahip hastaların %25'inde ağrısız sağ üst kadranda safra kesesi ele gelmektedir.(Courvoisier belirtisi) Uzak organ metastazlarına bağlı olarak; hepatomegali, asit, sol supraklavikular lenfadenopati (Virchow nodülü) ve periumblikal nodüller (Sister-Mary-Joseph nodülü) saptanabilir[90].

2.12. Tanı

Laboratuvar: Pankreas kanseri mevcut bir hastanın yapılan tetkiklerinde genellikle hiperglisemi, anormal karaciğer enzimleri ve hiperbilirubinemi görülebilir. Hiperamilazemi ve hiperlipazemi, duktal adenokarsinomu olan hastalarda nadirdir ama IPMN olan hastalarda görülebilir. Normositer anemi veya hafif hipoalbuminemi, neoplastik sürecin kronik doğası ve beslenme yetersizliği nedeniyle olabilir. Sarılıklı hastalarda, yağda çözünen vitaminlerin malabsorbsiyonu nedeniyle uzun protrombin zamanı görülebilir[89, 91].

Pankreas kanserli hastaların çoğunda CA-19.9 seviyeleri yükselmiştir. Fakat düşük özgüllük (%75.4) ve duyarlılığa (%77.6) sahip olduğundan; rutin tarama ve tanı amaçlı kullanılması önerilmemektedir[92].

Operasyon öncesi ölçülen CA-19.9 seviyesinin tümör evresi ile ilişkisi olduğu gösterilmiş olup, operasyon sonrası ise prognoz takibi açısından değerli olduğu görülmüştür. Tam rezeksiyon uygulanan hastalarda asemptomatik rekürrens göstergesi olup, ileri evre hastalarda da kemoterapi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılan faydalı bir belirteçtir[90].

Diğer bir biyokimyasal belirteç ise; CEA seviyesidir. 2015 yılında yapılan bir meta-analiz sonucuna göre CEA yüksekliğinin tek başına pankreas kanserli olguları tespit etmedeki duyarlılığı %39.5 iken özgüllüğü %81.3 bulunmuştur[92].

2.13. Görüntüleme Yöntemleri

Pankreas kanserinden şüphelenilen olgularda yapılacak ilk görüntüleme seçeneği *kontrastlı spiral abdominal BT*'dir. Tümörün çevre dokularla ilişkisini göstererek, opere edilebilirliğini tespit etmekte kullanılır. Ayrıca bu yöntem ile karaciğer başta olmak üzere diğer batin içi organlara, vasküler yapılara ve lenf nodlarına yaptığı metastazlar da saptanabilir. Tümör operabilitesini tespit etmekte MR'ın BT'ye üstünlüğü yoktur fakat intravenöz kontrast maddenin kullanılmadığı, tomografi ile yapısı net anlaşılamayan karaciğer lezyonları ile sebebi belirsiz safra yolu dilatasyonlarının değerlendirilmesinde bir seçenek olarak kullanılmaktadır. ERCP ise küçük pankreatik lezyonları tespit etmek ve obstrüksiyon gelişti ise stent yerleştirmek amacıyla kullanılmakla birlikte pankreatit riski mevcuttur. EUS ise BT'ye kıyasla özellikle <3cm boyutlu lezyonların tespiti için ve lokal evreleme için çok duyarlı bir görüntüleme yöntemidir. Uzak organ metastazlarının değerlendirilmesi için ise PET yukarıdaki görüntüleme yöntemlerine nazaran daha etkili bir seçenektir[90].

Doku Tanısı:

Opere edilebilen pankreas kanserlerinde operasyon öncesi doku tanısı gerekli değildir. Doku tanısı gerektiğinde, EUS ya da BT eşliğinde aspirasyon

biyopsisi şeklinde elde edilebilir. Pankreatik kitlelerden EUS aracılığı ile yapılan örneklemenin duyarlılığının %80 civarı olduğu gösterilmiştir[93].

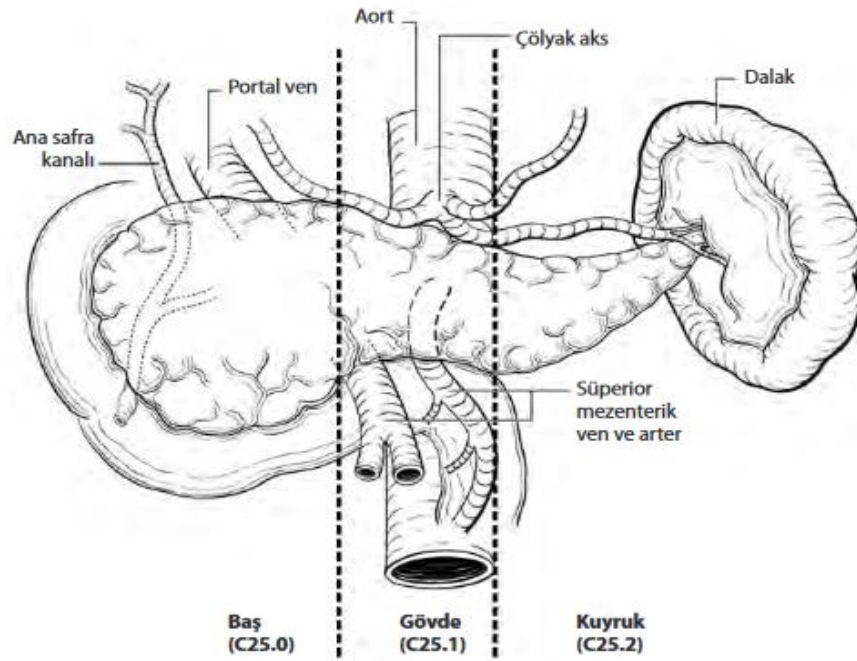
2.14. Evreleme

Tablo 1: AJCC Pankreas Kanseri Evrelemesi

Primer Tümör (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	En büyük boyutu 2 cm veya daha küçük ve pankreasa sınırlı tümör
T2	En büyük boyutu 2 cm'den büyük ve pankreasa sınırlı tümör
T3	Çölyak aks veya süperior mezenterik artere invaze olmadan pankreas dışına uzanım gösteren tümör
T4	Çölyak aks veya süperior mezenterik artere invaze tümör (unrezektabl tümör)
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 2: Anatmik Evre/Prognostik Gruplar

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



Şekil 1. AJCC- Pankreas Anatomisi

Tablo 3: AJCC- TNM ve Operabilite Değerlendirme

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

2.15. Tedavi

Pankreas kanserinde tedavi planlanması yapılırken; hastalık evresi, kanserin histolojik sınıflaması, hastanın semptomları ve performans durumu ile komplikasyon varlığı gibi faktörler göz önünde bulundurulur[94].

Geleneksel olarak pankreas kanserinin evrelemesinde TNM evreleme sistemi kullanılmakla birlikte, klinik pratikte görüntüleme yöntemleri ile elde edilen bulgulara göre bu tümör; **rezektabl**, **borderline rezektabl**(çevre yapılarla yakın komşuluk nedeniyle preoperatif olarak opere edilebilirliğin tam olarak değerlendirilmediği hastalık), **lokal ileri anrezektabl** (uzak metastaz gösterilememesine rağmen tümörün yakınındaki yapılar nedeniyle operasyonun uygun olmadığı hastalık) ve **yaygın** (metastatik hastalık) olmak üzere dört gruba ayrılmaktadırlar[95].

Rezektibl ve Borderline Rezektibl Hastalık

Pankreas kanseri mevcut hastaların %80'den fazlasına küratif cerrahi uygulanamamaktadır[96].

Küratif cerrahi yapılabilen hastaların yaklaşık %30'unda R1 rezeksiyon (mikroskopik rezidüel hastalık mevcut), diğerlerine ise R0 rezeksiyon (mikroskopik rezidüel hastalık yok) yapılabilir[90, 97-99].

R0 rezeksiyon yapılan hastalara adjuvan kemoterapi uygulanarak en iyi kür seçeneği sağlanmakta olup, ortalama sağ kalım (OS) 20-23 ay, 5 yıllık sağ kalım ise %20 olmaktadır. [97-99]

Uzun dönem sağ kalımla ilişkili en önemli prognostik belirteçler ise; negatif cerrahi sınır, tümör DNA içeriği, tümör boyutu ve lenf nodu metastaz durumudur. [100, 101]

Pankreatikoduodenektomi (Whipple Prosedürü): Walter Kauch ve Allan Whipple tarafından ilk olarak 1910'dan sonra ortaya konulmuştur. [102, 103]

Bu prosedür; eksplorasyon, rezeksiyon ve gastrointestinal bütünlüğün rekonstrüksiyonundan oluşur. Peritoneal kavite ve karaciğer metastaz açısından incelendikten sonra retroperiton ve superior mezenterik arter (SMA) potansiyel tümör infiltrasyonu açısından incelenir. Safra kesesi ve safra yolu çıkarılır. Midenin distal, duodenum ve tümörden 1 cm uzaklıktaki pankreas dokusu birlikte çıkarılır.[104]

Bu cerrahi uygulanması zor, yüksek morbidite ve mortalite ilişkili olması nedeniyle uygulanabilirliği konusunda zaman içerisinde soru işaretleri gelişmiştir. Bu prosedür sonrası dumping sendromu, gastrit, safra reflüsüne bağlı ülserasyonlar, pilor koruyucu modifiye pankreatikoduodenektomiye ortaya çıkarmıştır. [105, 106]

Pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi (Modifiye Whipple): Traverso ve Longmire tarafından 1970'lerde uygulanmaya başlanmıştır. Klasik prosedürden farklı olarak pilor korunarak pankreatikoduodektomi uygulanmaktadır. [107]

Distal pankreatektomi: Pankreasın gövde ve kuyruğundaki tümörler için uygulanır. Bu prosedür ile peripankreatik lenf nodları, dalak, SMV solunda kalan pankreas dokusu ile birlikte çıkarılır. [108, 109]

Total pankreatektomi: Klasik Whipple prosedürüne ek olarak distal pankreas çıkarılır. Multilokule büyük tümörlerde yapılmakta olup bu operasyon sonrası pankreasın endokrin ve ekzokrin yetmezliği gelişeceğinden komplikasyonların fazlalığı nedeniyle nadir uygulanmaktadır. [110]

Postoperatif-Adjuvan Tedavi:

R0 rezeksiyon sonrası bile rekürrens oranları yüksek seyretmekte olduğundan, rezeksiyon yapılan tüm hastalara adjuvan tedavi uygulanması gerekmektedir. 2003 yılında yapılan bir çalışmada cerrahi sonrası kemoterapi alan hastalarda 3 yıllık sağ kalım oranı %45 iken, almayan grupta %30'dur. [111]

Yapılan randomize kontrollü çalışmalar (CONKO-001, ESPAC-1, ESPAC-3) ışığında standart bir tedavi protokolü oluşturulamamla birlikte,

tedavide; gimsitabine, 5FU-Leukovorin ya da sürekli 5FU infüzyonu seçenekleri yer almaktadır. Gimsitabine tedavisinin 5FU-leucovorine göre daha az toksik olması sebebiyle daha çok tercih edilmektedir. Kanıt değeri daha düşük (2B) olmak üzere kapasitabine monoterapisi de tedavide kullanılabilmektedir. ESPAC-1 çalışmasının ortaya koyduğu sonuçlar itibariyle, Avrupa'da adjuvan radyoterapi rutin uygulamada kullanılmamaktadır. RUTOG-9704 çalışmasına göre ise, adjuvan 5FU tabanlı kemoradyoterapi ABD'de bir tedavi seçeneği olarak yer almaktadır. [95]

Preoperatif-Neadjuvan Tedavi

Rezektabl tümörler için standart yaklaşım adjuvan tedavi olmakla birlikte, borderline rezektable hastalığa sahip, R1 rezeksiyon öngörülen hastalarda farklı bir tedavi yaklaşımına ihtiyaç vardır. Bu hasta grubunda genel sağ kalımı (OS) arttırmak için neadjuvan tedavi stratejileri denenmektedir.[112, 113]

Bununla birlikte kemoterapi ve kemoradyoterapi rejimlerini standardize edecek yeterli kanıt bulunmamaktadır. Kullanılan rejimler arasında FOLFIRINOX ve gimsitabine/nab-paklitaksel bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu tedavilere eş zamanlı radyoterapi (RT) eklenebilmektedir.[95]

Bu çalışmaların ön sonuçları FOLFIRINOX başta olmak üzere borderline rezektabl hastalıkları neadjuvan tedavi rejimlerinin umut verici olduğunu ortaya koymuştur.[114, 115]

2.16. Lokal ileri anrezektabl hastalık

Pankreas kanserine sahip hastaların %30'unda metastatik lezyon olmamasına rağmen küratif cerrahi uygulanamamaktadır. [90]

Uzak metastaz içermediği halde, küratif cerrahi uygulanamayan tümör özellikleri ise:

1.Pankreas ba  lezyonları için;

-180 dereceden fazla SMA invazyonu ve   lyak aks tutulumu

-SMA'nın ilk jejunal dalına invazyon

-D zeltilemeyecek SMV/portal ven okluzyonu

2. Pankreas gövde ve kuyruk lezyonu için;

-180 dereceden fazla SMA invazyonu ve   lyak aks tutulumu

-D zeltilemeyecek SMV/portal ven okluzyonu

-Aort invazyonu

Gemsitabine, ağrı palyasyonu ve destek tedavisi özellikle kötü performans skoru olan hastalar için en iyi seçenek iken; performans durumu iyi olan hastalarda FOLFIRINOX, gemsitabine/nab-paklitaksel ya da izole gemsitabine tedavisi uygulanabilmektedir. [95]

Bu tedavilere e  zamanlı RT de uygulanabilmektedir.[115]

Kemoradyoterapi sonrası idame kemoterapi de verilebilmektedir. Özellikle rezeksiyonun mümkün olamayacağı düşünülen hastalarda, şüpheli metastaz

varlığında ve eş zamanlı kemoradyoterapiyi tolere edemeyeceği düşünülen hastalarda 2-6 kür kemoterapi uygulanabilir. [95]

Yaygın(Metastatik) Hastalık

Metastatik hastalarda tedavi amacı sağ kalımı uzatmak ve palyasyon sağlamaktır. Sağ kalım avantajı iyi performans statüsüne (ECOG 0-1)sahip hastalarda eld edilebilmektedir. Kötü performans durumuna sahip hastalar izole gemitabine tedavisinden fayda görebileceği gibi, daha çok hasta konforunu sağlayacak palyatif yaklaşımlar ön planda tutulmaktadır.

Birinci basamakta kemoterapiye iyi yanıt veren hastalarda, hasta konforu için kemoterapiye bir süre ara verilebileceği gibi; idame tedavi de düşünülebilir. Progresyon saptanması durumunda ise, iyi performans durumu mevcut hastalarda ikinci basamak tedavi de düşünülebilir. [95]

İyi performans durumuna sahip hastalar için verilebilecek kemoterapi rejimleri arasında; FOLFIRINOX, gemitabine/nab-paklitaksel, gemitabine-erlotinib, gemitabine-kapesitabine ve gemitabine-cisplatin bulunmaktadır. Kanıt düzeyi daha düşük olan tedavi rejimleri arasında ise, gemitabine-dosetaksel-kapesitabine , 5FU-oksalipatin, kapesitabine-oksalipatin bulunmaktadır. [116, 117]

İkinci basamak kemoterapi rejimleri arasında ise 5FU-lipozomal irinotekan (daha önce gemitabine bazlı tedavi almış olan hasta grupları için) verilebilir. Ayrıca daha önce 5FU bazlı tedavi alan hastalar için de gemitabine tabanlı kemoterapi rejimleri kullanılabilir.

2.17. Pankreas Kanserinde Kullanılan Sistemik Kemoterapi Rejimlerine Bağlı Toksisiteler

Gemcitabine: Doz sınırlayıcı toksisitesi myelosupresyon olmakla birlikte, yaygın olarak bulantı kusma diyare stomatit grip benzeri semptomlar makulopapuler döküntü, hafif karaciğer fonksiyon bozukluğu, proteinuri ve hematüridir. Daha nadir olarak ise; alopesi, ödem, hemolitik üremik sendrom ve hipersensitivite reaksiyonları yapabilir.

Cisplatin: Doz sınırlayıcı toksisitesi renal bozukluk, periferik sensöriyal nöropati ve ototoksitedir. Yaygın olarak ciddi bulantı kusma, hipokalemi hipomagnezemi, hafif myelosupresyon, anoreksi, alopesi, kısırlık ve impotans görülür. Daha nadir olarak ise geçici karaciğer fonksiyon bozukluğu, uygunsuz ADH salınımı, miyalji, optik nörit, hipofosfatemi, geri dönüşlü fokal ensefalopati, Raynaud Fenomeni, bradikardi, konjestif kalp yetmezliği görülebilir.

5FU: Doz sınırlayıcı yan etkisi, myelosupresyon ve mukozittir. Yaygın olarak nazal akıntı, göz irritasyonu, kuru cilt ve fotosensitivite görülebilir. Nörolojik olarak, geri dönüşlü serebellar disfonksiyon, somnolans ve konfuzyon görülebilir. Daha nadir olarak el ayak sendromu, myokardiyal iskemi, bulantı-kusma, alopesi, dermatit, tırnak kaybı, siyah tüylü dil görünümü yapabilir.

İrinotekan: Doz sınırlayıcı olarak şiddetli diyare (özellikle geriatrik grupta), yaygın nötropeni, bulantı-kusma, alopesi görülebilir. Nadir olarak karaciğer fonksiyon bozukluğu, baş ağrısı, ateş, dispne görülebilir.

Oksaliplatin: Doz sınırlayıcı yan etkileri, akut dizestezi (el ayak ağız çevresinde spazm, disfaji, dispne, disartri, göğüste sıkışma hissi) ve persistan periferik sensöriyal nöropatidir. Bunun dışında bulantı-kusma, diyare ve myelosupresyon görülebilir. Nadir olarak böbrek fonksiyon bozukluğu yapabilir.

Kapesitabin: Doz sınırlayıcı etkisi diyaredir. El ayak sendromu, bulantı kusma, kemik iliği supresyonu yapabilir. Nadir olarak karaciğer fonksiyon bozukluğu, koroner iskemi, konjunktivit, bleferit, serebellar ataksi görülebilir.

Nab-Paklitaksel: Doz sınırlayıcı yan etkisi nötropenidir. Yaygın olarak kemik iliği supresyonu, sensoriyal nöropati, atralji, miyalji ve alopesi yapabilir. Nadir olarak karaciğer fonksiyon bozukluğu ve sıvı retansiyonu yapabilir.[60, 90]

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Nisan 2011- Kasım 2017 arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji Bölümü'ne başvuran; histolojik olarak lokal ileri anrezektabl veya metastatik pankreatobiliyer karsinoma tanısı mevcut, performans durumu (ECOG) 0-1 olan, erişkin (>18 yaş), daha önce herhangi bir kemoterapi almamış olup ilk basamakta FOLFIRINOX veya gemsitabine-cisplatine tedavisi almış toplam 68 hasta dahil edilmiştir. Hastalar tedavi öncesi yeterli kemik iliği, karaciğer ve böbrek fonksiyonuna sahip (Hb>11 gr/dl, trombosit>100.000/ mm³ , PMNL>2000/mm³, kreatinin<1,2mg/100ml, bilirubin<1,3, serum transaminazlarında normalin üst sınırının 3 katından daha az artış -karaciğer metastazlı hastalarda 5 kattan daha az-) olup, tedavi sonrası yan etki değerlendirmelerinde NCI(ABD Ulusal Kanser Enstitüsü) toksisite kriterleri ölçüt alınmıştır. İstatistiksel olarak anlamlandırma yapılabilmesi adına hematolojik toksisitelerde grade 1 ve 2 "hafif", grade 3 ve 4 "ağır" olarak derecelendirilmiştir. Yan etki profilinde diyare; kemoterapi kaynaklı olduğu düşünülmüş olan hastalarda ve nöropati ise EMG ile tanı almış hastalarda pozitif kabul edilmiştir.

FOLFIRINOX kemoterapisi 14 günde bir uygulanmış olup, ilaç dozları ise; İrinotekan 180 mg/m², folinik asit 400 mg/m², 5-FU(bolus) 400 mg/m², 5-FU (infuzyon) 2400 mg/m², oxaliplatin 85 mg/m² idi. Gem-cis kemoterapisi ise 21 günde bir uygulanmış olup, birinci gün gemsitabin ve siplatin birlikte verilmiş olup, sekizinci günde sadece gemsitabin verilmiştir. İlaç dozları ise; gemsitabine 1000 mg/m², sisplatin 100 mg/m² şeklindedir.

FOLFIRINOX için en az 4 kür ve gem-cis için en az 3 kür tedavi alan ve en az bir defa yanıt değerlendirmesi yapılabilmış hastalar alınmıştır. Yanıt değerlendirmesi üç ayda bir yapılmıştır. Yanıt değerlendirmeleri için; BT, PET-BT ve/ya MR ile tedavi öncesi görüntülemelerle kıyaslanmış ve tümör belirteç düzeyleri karşılaştırılmış.

Progresyonsuz sağ kalım hesabında tanı anından progresyona kadar geçen süre(ay) ve genel sağ kalım hesabında ise tanı anından exitus gelişene kadar geçen süre(ay) kullanılmıştır.

Yukarıdaki bahsedilen kriterlere uygun olmayan, dosya verileri yetersiz olan ve takiplerine uygun bir şekilde devam etmemiş hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

İstatistiksel Analiz

SPSS 22.0 programı istatistiksel analizlerde kullanıldı. Kategorisel değişkenler yüzdeler ile belirtildi. Univaryat analizde T- test/ANOVA yada Mann Whitney testleri sürekli değişkenleri karşılaştırmada kullanılırken, ki-kare ve Fisher Exact Test kategorisel değişkenler için kullanıldı. Kaplan-Meier analizi ile progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım süreleri hesaplandı. İki taraflı p değeri 0.05'ten az olan p değeri, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 68 hastaya ait demografik veriler ve klinik özellikler Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4: Demografik Veriler

	FOLFIRINOX	Gem-Cis
Hasta Sayısı	32	36
Cinsiyet(K/E)	14/18	19/17
Yaş (ortalama)	50	58,3
ECOG(0/1)	11/21	13/23
DM	23 (%71,9)	25 (69,4)
HT	28 (87,5)	21 (58,3)
Sigara	9 (%28,1)	14 (38,9)
Alkol	2 (%6,3)	3 (%8,3)

İki tedavi grubu arasında bu özellikler açısından anlamlı fark bulunmamaktadır. 32 hasta ilk basamakta FOLFIRINOX tedavisi almış olup; kalan 36 hasta ise gemsitabine-sisplatin (gem-cis) kemoterapisi almıştır. İlk basamakta FOLFIRINOX kemoterapisi alan grupta 14 kadın (%43,8) ve 18 erkek (%56,2) var iken; gemsitabine-sisplatin alan grupta 19 kadın (%52,8) ve 17 erkek (%47,2) bulunmaktaydı. FOLFIRINOX alan hastaların ortalama yaşı 50,72 iken, gem-cis alan hastaların yaş ortalaması 58,39 bulunmuş olup; aralarında istatistiksel olarak fark yoktur. Hastaların performans skorlarına bakıldığında ise; FOLFIRINOX grubunda ECOG:0 olan 11 hasta (%34,4) bulunmakta iken, gem-cis grubunda bu sayı 13 (%36,1) idi. ECOG:1 olan hastaların sayısı sırası ile gruplarda 21 (%65,6) ve 23 (%63,9) idi.

Çalışmaya katılan hastaların komorbiditeleri incelendiğinde ise diyabetes mellitus; FOLFIRINOX tedavisi alan grupta 23 hastada (%71,9) mevcut iken, gem-cis alan 25 hastada (%69,4) mevcuttu. Hipertansiyon FOLFIRINOX tedavisi alan grupta 28 hastada (%87,5) mevcut iken, gem-cis alan 21 hastada (%58,3) mevcut idi. Bu iki hastalık dışında iki tedavi grubunda toplam 12 ayrı komorbidite daha bulunmasına rağmen, karşılıklı gruplarda aynı hastalığa rastlanmadığı için istatistiksel olarak değerlendirme yapılamamıştır.

FOLFIRINOX tedavisi alan gruptaki hastaların 9'u (%28,1) sigara kullanmaktayken, gem-cis alan grupta 14 hasta (%38,9) sigara kullanmaktaydı. Alkol öyküsü ise FOLFIRINOX alan hastaların 2'sinde (%6,3), gem-cis alan hastaların 3'ünde (%8,3) bulunmaktaydı.

Hastalık özellikleri bakımından değerlendirme Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Hastalık Özellikleri

	FOLFIRINOX	Gem-Cis
Adenokanser	30 (%93,8)	34 (%94,4)
Taşlı Yüzük Hücreli	0	1
Anaplastik	0	1
Nöroendokrin	2	0
Tümör Lokalizasyonu		
Baş	21 (%65,6)	20 (%55,6)
Gövde	3 (%9,4)	8 (%22,2)
Kuyruk	3 (%9,4)	2 (%5,6)
Duodenum- Safra yolları	5 (%15,6)	6 (%16,7)
Evre		
Evre 2B-3 (Lokal İleri)	12 (%37,5)	14 (%38,9)
Evre 4 (Metastatik)	20 (%62,5)	22 (%61,1)

Tümör tipleri karşılaştırıldığında her iki grupta da adenokarsinoma çoğunluğu oluşturmaktaydı. FOLFIRINOX grubunda 30 hasta (%93,8), gem-cis grubunda ise 34 hasta (%94,4) hastada adenokarsinoma mevcuttu. Bunun dışında FOLFIRINOX grubundaki 2 hastada nöroendokrin tümör mevcut iken, gem-cis alan grupta 1 hastada anaplastik karsinoma ve 1 hastada taşlı yüzük hücreli karsinoma bulunmaktaydı. Tümör farklılaşma derecesi, FOLFIRINOX alan grupta 14 hastada (%43,8), gem-cis alan grupta 16 hastada (%44,4) patoloji tarafından raporlarda belirtilmiştir. Kalan hastalarla ilgili veri bulunmamaktadır. Verisi mevcut hastalar içinde bakıldığında; iyi, orta, az diferansiyasyon şeklinde olmak üzere; FOLFIRINOX alan grupta sırasıyla 4 hasta (%28,5), 7 hasta (%50), 3 hasta (%21,5) ve gem-cis alan grupta sırasıyla 4 hasta (%25), 6 hasta (%37,5) 6 hasta (%37,5) şeklinde idi.

Tümör lokalizasyonu değerlendirildiğinde, her iki grupta da en sık pankreas başında tümör mevcut idi. FOLFIRINOX grubunda 21 hastada (%65,6) baş, 3 hastada (%9,4) gövde, 3 hastada (%9,4) kuyruk ve 5 hastada (%15,6) duodenum-safra yolları lokalizasyonunda iken; gem-cis alan grupta 20 hastada (%55,6) baş, 8 hastada (%22,2) gövde, 2 hastada (%5,6) kuyruk ve 6 hastada (%16,7) duodenum-safra yolları lokalizasyonunda idi.

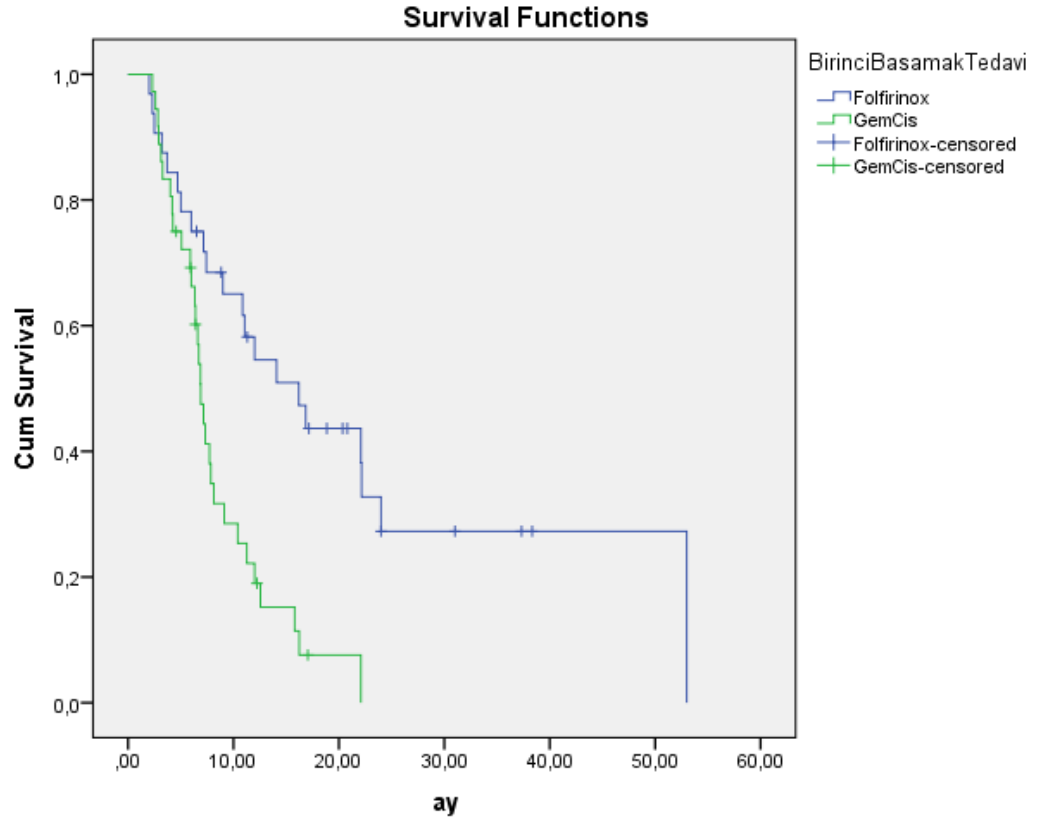
Hastaların tanı anındaki evrelerine bakıldığında her iki grupta çoğunluğu metastatik (evre 4) hastalar oluşturmaktaydı. FOLFIRINOX alan grupta 20 hasta (%62,5), gem-cis grubunda 22 hasta (%61,1) evre 4 idi. Kalan hastalar ise lokal

ileri hastalık olarak sınıflandırılan evre 2B ve 3 hastalardan oluşmaktaydı. (FOLFIRINOX; 12 hasta - %37,5 ve gem-cis; 14 hasta - %38,9) Metastaz yerleri incelendiğinde ise her iki grupta da tanı anında en sık karaciğer metastazı olduğu saptanmış olup; FOLFIRINOX alan grupta %60 karaciğer, %10 periton, %5 kemik, %25 multipl metastaz bulunurken; gem-cis alan grupta % 63,6 karaciğer, %4,5 periton, %18,1 multipl ve %13,6 diğer metastazlar mevcut idi.

Hasta grupları arasında kür sayıları değerlendirildiğinde hastalar; FOLFIRINOX alan grupta en az 4 kür ve en fazla 17 kür olmak üzere ortalama 8,2 kür ve gem-cis alan grupta en az 3 kür ve en fazla 14 kür olmak üzere ortalama 5,9 kür tedavi almıştır.

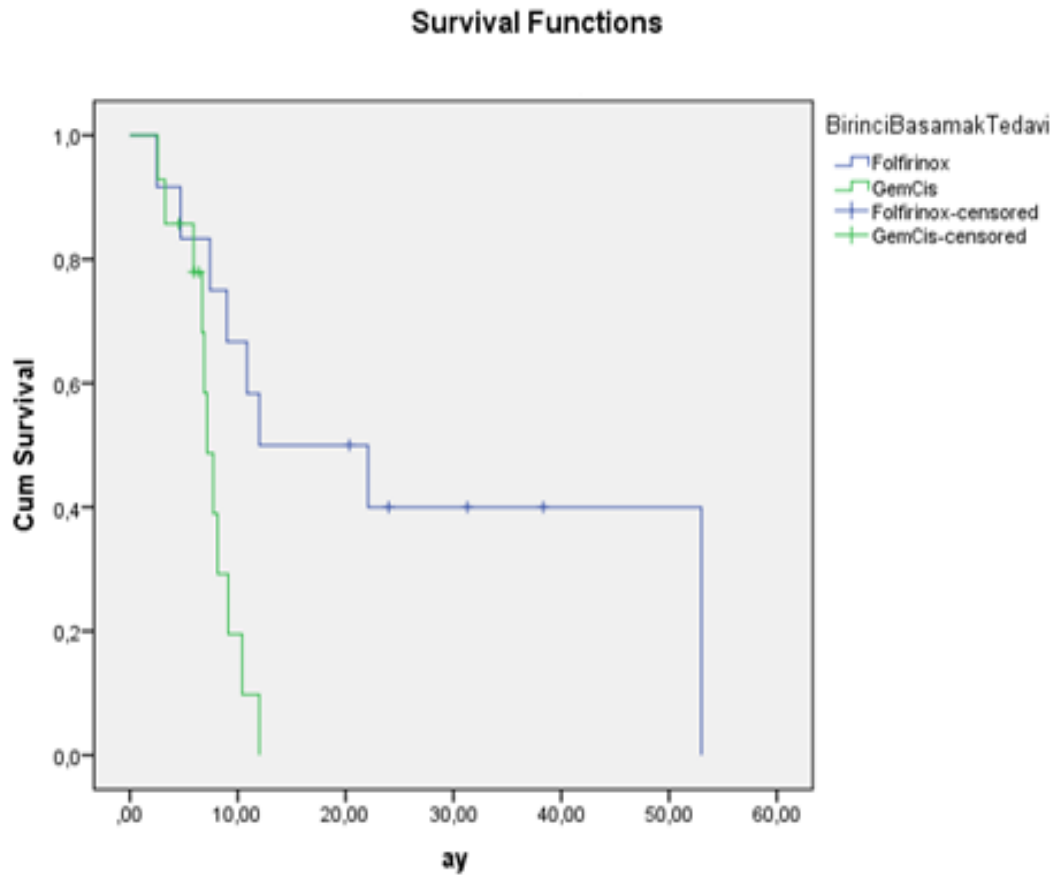
Kemoterapiye tedavi yanıtları değerlendirildiğinde FOLFIRINOX alan grupta 3 hasta tam remisyonda (CR; %9,4), 12 hasta parsiyel remisyonda (PR; %37,5), 2 hasta sbil hastalık durumunda (SD; %6,3), 15 hasta progresif hastalık durumunda (PD; %46,9) ve gem-cis alan grupta 1 hasta CR (%2,8), 9 hasta PR (%25,0), 5 hasta SD (%13,9), 21 hasta PD (%58,3) idi.

Tedavi sonrasında herhangi bir zamanda progresyon FOLFIRINOX alan gruptaki hastaların %65,6'sında ve gem-cis alan hastaların ise %86,1'inde görüldü. Progresyonsuz sağ kalım verilerine baktığımızda ise FOLFIRINOX grubunda 16,2 ay (9,0-23,38) iken bu süre gem-cis grubunda 6,9 (6,1-7,6) ay idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (p:0.001)

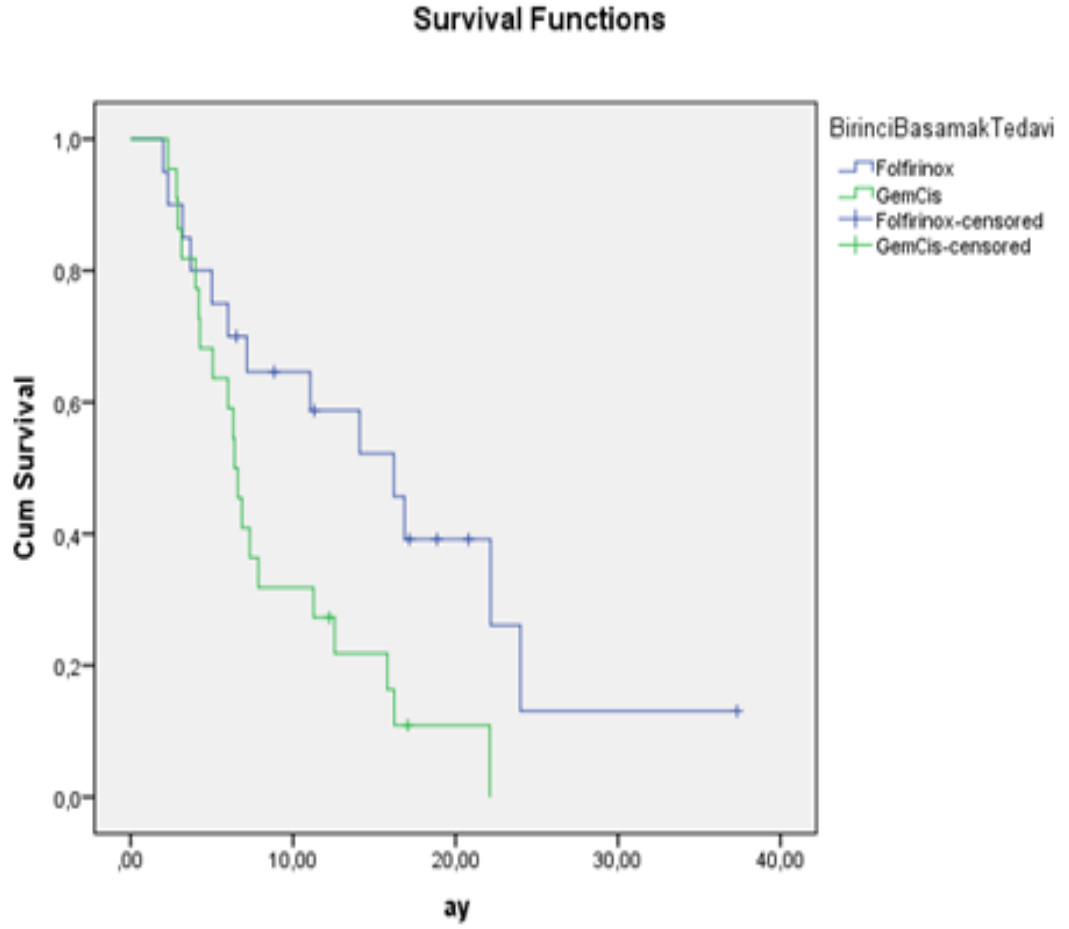


Şekil 2. Progresyonsuz Genel Sağ Kalım (PFS)

Hastaların evrelerine göre bakılan alt grup analizinde metastatik hasta grubunda FOLFIRINOX grubunda 20 hasta ve progresyonsuz ortalanca sağ kalım 16,2 ay (9,2-23,2) iken, gem-cis grubunda 22 hasta ile bu değer 6,4 (5,4-7,4) ay idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0,05$) Lokal ileri grupta ise bu süreler sırası ile 12 ay (3,2-29,3) ve 7,1 (5,9-8,4) ay idi ve aralarındaki fark anlamlıydı ($p < 0,05$)

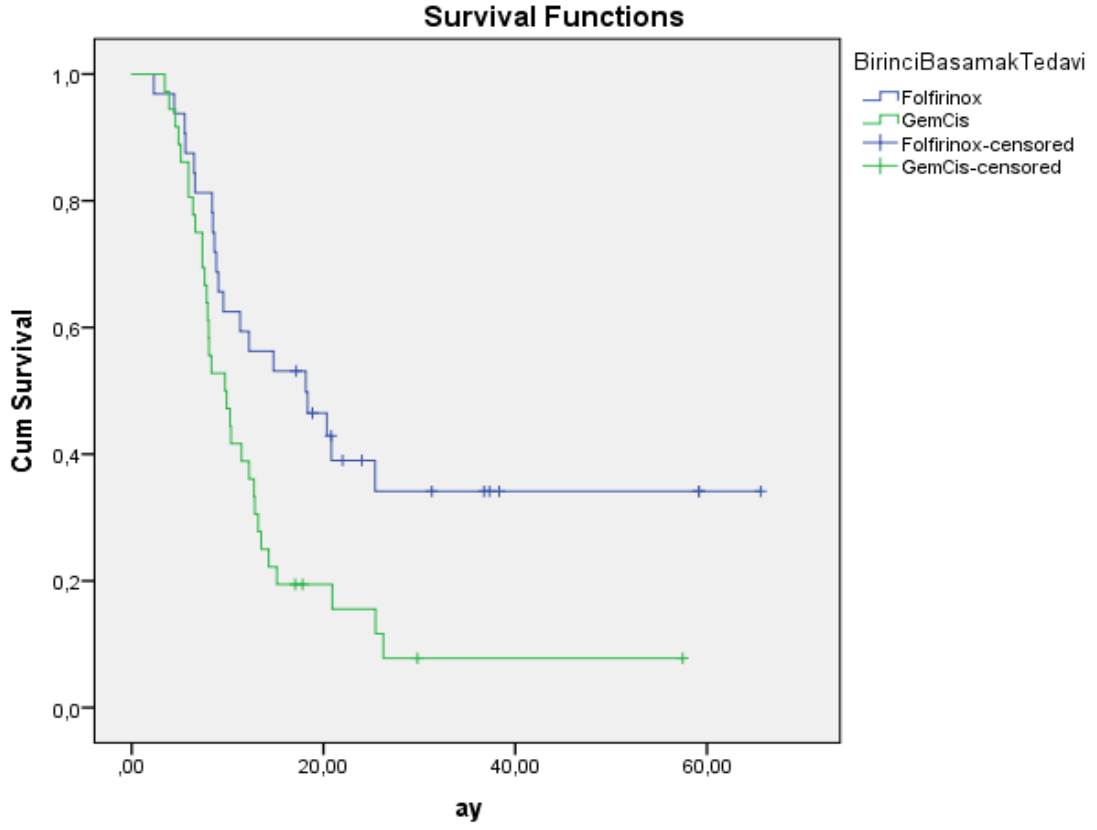


Şekil 3. Lokal İleri Hasta Grubunda PFS



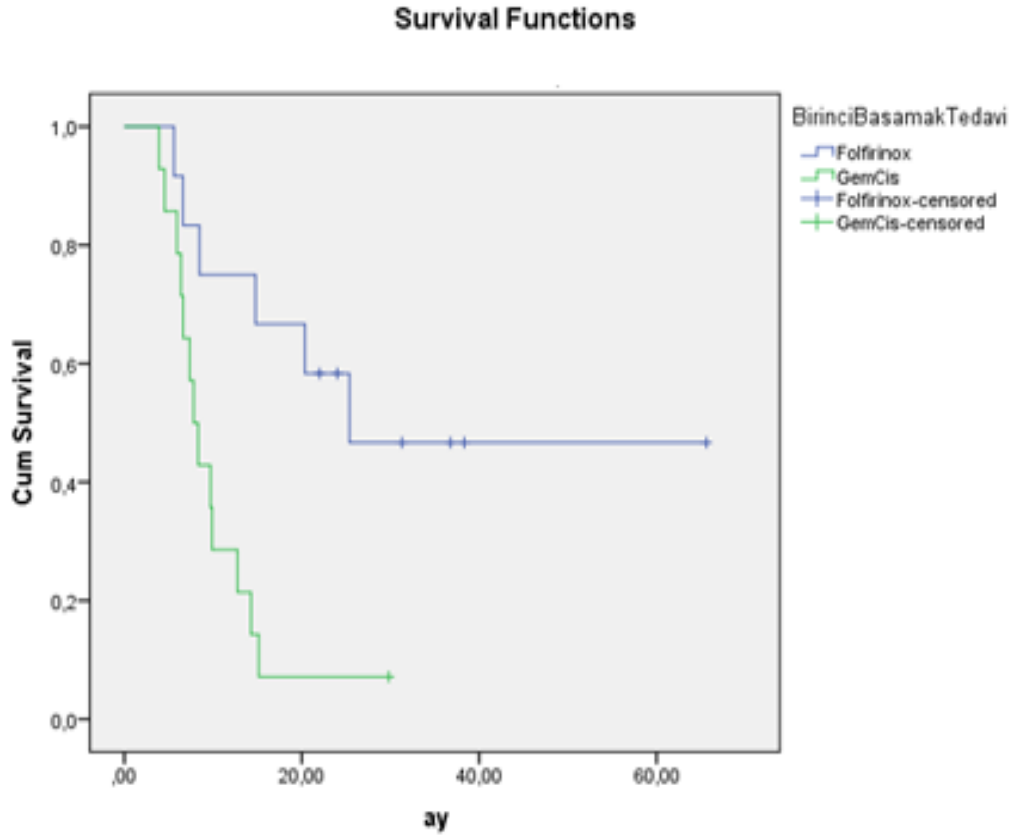
Şekil 4. Metastatik Hasta Grubunda PFS

Genel sağ kalım açısından bakıldığında ise, FOLFIRINOX grubunda yer alan hastaların %37,5'i (12 hasta), gem-cis grubundaki hastaların ise %11,1'i (4 hasta) çalışma sonlandığında hala yaşıyor idi. Ortanca sağ kalım süreleri ise FOLFIRINOX grubunda 18,1 ay (7,5-28,7) ve gem-cis grubunda 9,7 (6,5-13) ay idi. Bu süreler istatistiksel olarak anlamlı görüldü. (p:0,009).

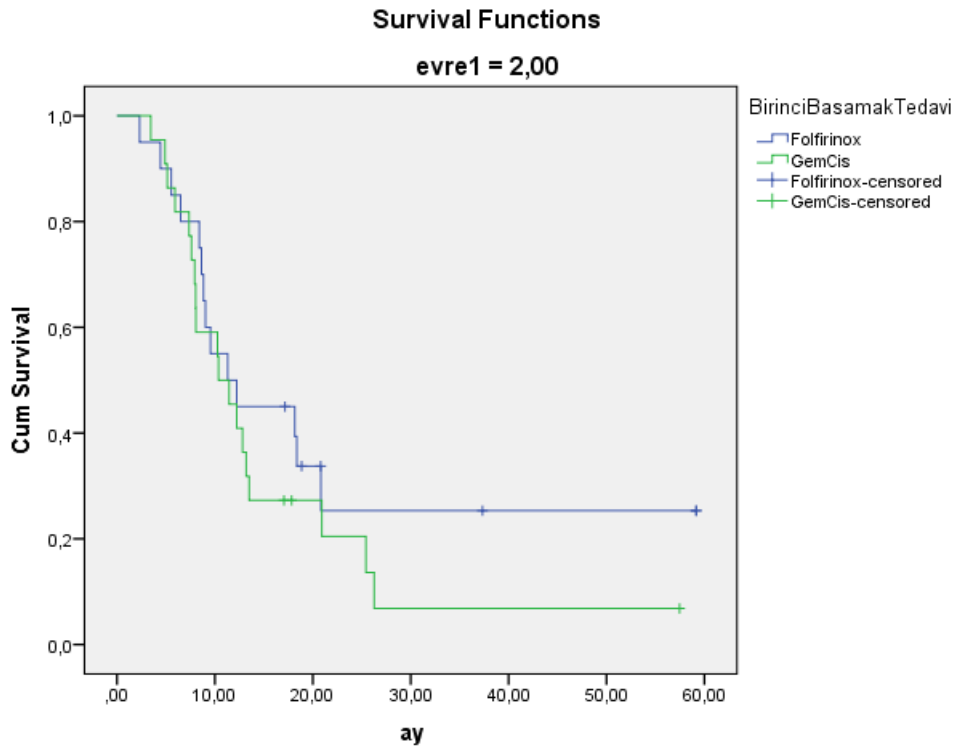


Şekil 5. Genel Sağ Kalım (OS)

Hastaların evrelerine göre bakılan alt grup analizinde; metastatik hastalarda, FOLFIRINOX grubunda; 20 hasta ve ortalama sağ kalım 11,3 (5,4-17,1) ay iken, gem-cis grubunda; 22 hasta vardı ve ortalama sağ kalım 10,3 (5,5-15,1) ay idi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p:0,340$). Lokal ileri hastalarda ise, FOLFIRINOX grubunda; 12 hasta mevcut ve ortalama sağ kalım 25,4 (22,7-53) ay iken, gem-cis grubunda; 14 hasta mevcut ve ortalama sağ kalım 7,4 (6-9,7) ay idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0,005$)



Şekil 6. Lokal İleri Grupta Ortanca Sağ Kalım



Şekil 7. Metastatik Hasta Grubunda Ortanca Sağ Kalım

Tablo 6: Tedavi ve Yanıt Durumu

	FOLFIRINOX	Gem-Cis	
Kür Sayısı	8,2 (4-17)	5,9 (3-14)	
İlk Yanıt			
CR	3 (%9,4)	1 (%2,8)	
PR	12 (%37,5)	9 (%25)	
SD	2 (%6,3)	5 (%13,9)	
PD	15 (%46,9)	21 (%58,3)	
Progresyon(hasta oranı)	%65,6	%86,1	
PFS (ay)	16,2 (9,0-23,3)	6,9 (6,1-7,6)	p:0.001
Lokal İleri	12 (3,2-29,3)	7,1 (5,9-8,4)	p:0.001
Metastatik	16,2 (9,2- 23,2)	6,4 (5,4-7,4)	p:0.001
OS (ay)	18,1 (7,5-28,7)	9,7 (6,5-13,0)	p:0.009
Lokal İleri	25,4 (22,7- 53,0)	7,4 (6),0-9,7)	p:0.005
Metastatik	11,3 (5,4-17,1)	10,3 (5,5-15,1)	p:0.340

Tümör Markerları:

Çalışmaya katılan tüm hastalara ait tümör belirteç değerleri takip dosyalarında belirtilmediğinden veriler mevcut olan hastalar arasında değerlendirilmiştir. FOLFIRINOX alan grupta; tedavi öncesi CEA değeri 30 hastada, CA19-9 ise 31 hastada mevcut idi. Tedavi sonrası CEA değeri 24 hastada ve CA 19-9 değeri 24 hastada bakılmıştı. Bu grupta tümör belirteçlerinin ortalama değerlerine bakıldığında ise; CEA tedavi öncesi 11,3 tedavi sonrası 7,64 ve CA-19,9 tedavi öncesi 4365, tedavi sonrası 971 olarak tespit edildi. Gem-cis alan grupta ise; tedavi öncesi CEA değeri 35 hastada, CA19-9 ise 19 hastada mevcut idi. Tedavi sonrası CEA değeri 29 hastada ve CA19-9 değeri 18 hastada bakılmıştı. Bu gruba ait tümör belirteçlerinin ortalama değerleri ise; CEA tedavi

öncesi 33,07 tedavi sonrası 16,8 iken, CA19-9 değeri tedavi öncesi 10.220,8 iken tedavi sonrası 5867,7 idi. Bu belirteçler progresyon varlığı ile birlikte istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, iki grupta da yalnızca FOLFIRINOX tedavisi alan gruptaki hastalardan CA19-9 değerlerinin arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür. (p:0.014)

Yan Etkiler:

Tedavi gruplarına ait yan etkilerden hematolojik toksisite açısından anemi, nötropeni, trombositopeni değerlendirildi. (Tablo 7) FOLFIRINOX grubunda 24 hastada (%75), gem-cis grubunda ise 30 hastada (%83,3) herhangi bir derecede anemi görülmüş olup; bunların FOLFIRINOX grubunda %12,5 ciddi, %62,5 hafif ve gem-cis grubunda %11,1 ciddi, %72.2 hafif olup istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p:0.658)

Nötropeni; FOLFIRINOX grubunda 26 hastada (%81,25) ve gem-cis grubunda 26 hastada (%72,2) herhangi bir derecede görülmüştür. Nötropeni görülen hastalarda nötropeni ciddiyeti değerlendirildiğinde; FOLFIRINOX alan grupta %25,0 hafif, %56,25 ciddi ve gem-cis alan grupta %33,3 hafif, %38,9 ciddi nötropeni gelişmiş olup, gruplar arasında nötropeni açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,355). Ciddi nötropeni FOLFIRINOX grubunda daha fazla bulunmuş olup (p:0.224), hafif nötropeni ise gem-cis grubunda daha fazla görülmüştür (p:0.595).

Tablo 7: Yan Etki Profili

	FOLFIRINOX	Gem-Cis	
Anemi	24 (%75)	30 (%83,3)	P:0.658
Hafif	20 (%62,5)	26 (%72,2)	
Ciddi	4 (%12,5)	4 (%11,1)	
Nötropeni	26 (%81,25)	26 (%72,2)	P:0.35
Hafif	8 (%25,0)	12 (%33,3)	P:0.59
Ciddi	18 (%56,25)	14 (%38,9)	P:0.224
Trombositopeni	19 (%59,4)	17 (%47,2)	P:0,016
Hafif	16 (%50,0)	7 (%19,4)	P:0,08
Ciddi	3 (%9,4)	10 %27,8)	P:0,06
KCFT bozukluğu	11 (%34,30)	11(%30,4)	P:0,93
BFT bozukluğu	12 (%37,5)	6 (%16,6)	p:0,09
Diyare	3 (%9,3)	1 (%2,7)	P:0.52
Nöropati	0	5(%13,8)	

Trombositopeni; FOLFIRINOX alan grupta 19 hastada (%59,4), gem-cis alan grupta 17 hastada (%47,2) herhangi bir derecede görülmüştür. Trombositopeni görülen hastalarda ciddiyet değerlendirildiğinde ise; FOLFIRINOX alan grupta %50 hafif, % 9,4 ciddi ve gem-cis alan grupta %19,4 hafif, %27,8 ciddi trombositopeni gelişmiş olup, gruplar arasında trombositopeni ciddiyeti açısından anlamlı fark bulunmuştur. (p:0,016) Hafif derecede trombositopeni FOLFIRINOX grubunda daha fazla görülmekle birlikte (p:0.008), ciddi trombositopeni gem-cis olan grupta daha sık görülmüştür. (p:0.06)

Karaciğer enzim testlerinde herhangi bir derecede bozulma; FOLFIRINOX alan grupta 11 hastada (%34,3'ünde) ve gem-cis alan grupta 11

hastada (%30,4'ünde) görülmüştür. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir. (p:0.93)

Böbrek fonksiyon testlerinde herhangi bir derecede bozulma; FOLFIRINOX alan grupta 12 hastada (%37,5'inde) ve gem-cis alan grupta 6 hastada (%16,6'sında) görülmüştür. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir. (p:0.09)

Tedavi esnasında diyare gelişimi; FOLFIRINOX alan 3 hastada (%9,3) ve gem-cis alan 1 hastada (%2,7) görülmüş olup istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. (p:0.52)

Nöropati açısından tedaviler karşılaştırıldığında; FOLFIRINOX alan grupta nöropati gelişimi saptanmamış olup, gem-cis alan grupta 5 hastada (%13,8) saptanmıştır. Gruplardan birinde söz konusu yan etki mevcut olmadığı için, istatistiksel olarak değerlendirme teknik olarak yapılamamıştır.

Bahsedilen yan etkilerden biri nedeniyle doz redüksiyonu yapılan hasta sayısı ise FOLFIRINOX alan grupta 4 hasta, gem-cis alan grupta 5 hasta şeklindedir. Yan etki nedeniyle tedavi sonlandırılan FOLFIRINOX grubunda 2 hasta ve gem-cis grubunda 5 hasta bulunmaktadır.

5. TARTIŞMA

Pankreas kanseri tedavisinde tıp alanındaki gelişmelere rağmen, kür oranları yüz güldürücü seviyelere henüz ulaşmamıştır. Yapılan çalışmalarda 5 yıllık sağ kalım oranları %5 civarındadır. Özellikle lokal ileri ve metastatik evre hastalarında cerrahi şansının olmaması nedeniyle, bu sağ kalım oranları daha düşüktür. [9]

Bu hasta gruplarının tedavisinde öne çıkan bir kaç kemoterapi rejimi bulunmaktadır ve bu çalışmada bu rejimlerde ikisi, FOLFIRINOX ve gem-cis, karşılaştırılarak; etkinliklerinin ve yan etki profillerinin birbirlerine üstünlükleri olup olmadığı araştırılmıştır.

Pankreas kanserinin epidemiyolojisi ülkelere göre farklılık göstermektedir. Kadın erkek dağılımı ülkeler arasında değişmekle birlikte erkekler arasında daha sıktır. [118] Bizim çalışmamızdaki hastaların ise %51,5'i erkek, %48,5'i kadın olup literatürdeki diğer çalışmalarla benzerdir. Genellikle 6.dekattan sonra sıklığı artmakta olup, vakaların %90'ının 55 yaşından sonra tanı aldığı literatürde ortaya konmuştur.[30] Bizim çalışmamızdaki hastalarda ise ortalama ve ortanca yaş sırası ile 55 ve 54,78 olup, literatüre göre daha düşüktür. Bunun sebebi olarak performans skoru kötü (ECOG 2 ve üzeri) olduğu için çalışmaya dahil edilmemiş hastalarının çoğunun geriatrik grupta olması gösterilebilir.

Pankreas kanserine yol açan riskler adına yapılan çalışmalarda, çeşitli faktörler ön plana çıkmaktadır. Bunlar içerisinde; sigara kullanımı, diabetes mellitus varlığı, alkol kullanımı, fiziksel inaktivite ve aile öyküsü yer almaktadır.

Bizim çalışmamızda ise toplam hastaların %33,8'inin sigara kullandığı; %29,8'inde diyabetes mellitus bulunduğu ve %7,4'ünün ise düzenli olarak alkol tükettiği ortaya konmuş olup bu oranlar literatür ile uyumludur.[28, 29, 119, 120]

Pankreas kanseri lokalizasyonuna baktığımızda ise; hastaların çoğunda tümörün pankreas baş lokalizasyonunda yer aldığı (%60-70), ikinci olarak en sık ise pankreas gövde kesimine yerleştiği (%15-20) literatürde gösterilmiştir.[118] Bu çalışmada ise benzer olarak hastaların %69,5'inde pankreas baş kesiminde, %18,6'sında gövde kesiminde, kalanında kuyruk ve çoklu odak olarak tümör yerleşimi söz konusudur.

Histolojik alt tipe baktığımızda ise; tüm pankreasın %5'inden daha azını duktal epitel hücreleri oluşturmasına rağmen, tüm pankreas malignitelerinin %90'ından fazlasını adenokanserler oluşturmaktadır.[118] Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak tüm hastaların %94,1'inde adenokanser görülmüştür.

Tarihsel olarak pankreas kanseri tedavisinde çeşitli kemoterapi rejimleri denenmiştir. Gemsitabin tabanlı kemoterapi rejimleri pankreas kanseri tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Gemsitabin tedavisinin sinerjistik etki yapabileceği düşünülen bazı kemoterapetiklerle kombinasyonları çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Bu çalışmada kullanılan gem-cis kombinasyonun izole gemsitabin tedavisine kıyasla etkinliği, bir faz 3 çalışmasında karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada 107 hasta dahil edilmiş olup, 54 hastaya gem-cis kombinasyonu 53 hastaya da izole gemsitabin tedavisi verilmiştir. Sisplatin tedavisi haftalık olarak gemsitabin verilmeden 1 saat önce 25 mg/m² dozunda verilmiş ve 22.günde ise sadece

gemsitabin tedavisi verilmiştir. İzole gemsitabin tedavisi ise 1000mg/m² dozunda haftalık olarak 7 hafta boyunca uygulanmıştır. 2 hafta aradan sonra 2.kür haftalık olarak devam etmiştir. Kombinasyon tedavisi sonucu, progresyonsuz sağ kalım oranları ve genel cevap oranları izole gemsitabin tedavisine göre daha iyi saptanmakla beraber; ortalama sağ kalım oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İki grup arasındaki toksisite oranları da benzer bulunmuştur. [121]

Yapılan başka bir derlemede ise gemsitabin tedavisi ile çeşitli gemsitabin bazlı kombinasyon tedavilerinin sağ kalım ve toksisite özellikleri araştırılmış olup, alt grup analizinde gem-cis kombinasyon grubunun sağ kalım avantajına sahip olduğu gösterilmesine rağmen; bu fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamıştır.[122]

Yan etki özellikleri incelendiğinde ise; gem-cis kombinasyon tedavisiyle yapılan çalışmalarda özellikle hematolojik yan etkilerin sık görüldüğü göze çarpmaktadır. 400 hastanın dahil edildiği bir faz 3 çalışmasında, gem-cis kombinasyon grubunda anemi görülme oranı %51 iken grade 3-4 (ciddi) anemi oranı %5; nötropeni görülme oranı %45 iken grade 3-4 (ciddi) nötropeni oranı %25; trombositopeni görülme oranı %58 iken ciddi trombositopeni oranı %16 olarak bulunmuştur. %2'sinde böbrek fonksiyon testlerinde bozuk, %15'inde karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, %12'sinde tedavi ilişkili diyare ve %3'ünde nöropati yan etkisi gelişmiştir.[123]

195 hastanın dahil edildiği başka bir faz 3 çalışmasında da, gem-cis kombinasyonun hematolojik yan etkileri ön plana çıkmasına rağmen grade 3-4 toksiste oranları %15'in altında kalmış olup; grade 3-4 lökopeni %10, anemi %13,3 ve trombositopeni %4.4 bulunmuştur. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk % 40 oranında saptanırken, böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk %33 hastada saptanmıştır. Hiç bir hasta grubunda ilaç ilişkili nöropati görülmemiştir.[124]

Gem-cis kombinasyonunun sağ kalım üzerine beklenen ölçüde katkı sağlamaması nedeniyle farklı kemoterapi rejimleri de tedavi seçeneği olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. 2003 yılında Fransa'da 2 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada FOLFIRINOX kemoterapi rejiminin pankreas kanserli hastalarda etkinliği olduğu gösterilmiştir. [125]

Daha sonra yapılan faz 2 çalışmalarında[126] yanıt oranları ve sağ kalım oranlarının yüz güldürücü olması nedeniyle faz 3 çalışmalarına geçilmiştir. 342 hastanın dahil edildiği PRODIGE çalışmasında FOLFIRINOX rejimiyle gemsitabin rejimi, iyi performans durumuna sahip metastatik pankreas kanserli hastalarda karşılaştırılmıştır. FOLFIRINOX grubundaki hastalara oksaliplatin 85 mg/m², irinotekan 180 mg/m², lökoverin 400 mg/m² ve 5-FU 400 mg bolus sonrasında 2400 mg/m² dozundan verilmiştir. FOLFIRINOX grubunda PFS'de (6.4 ay vs 3.3 ay ; p<0.001) ve ortanca sağ kalımda (11.1 ay vs 6.8 ay) dramatik iyileşmeler saptanmıştır. [127]

Bizim çalışmamızda ise literatürle paralel sonuçlara ulaşılmıştır. Progresyonsuz ortalama sağ kalım süresi FOLFIRINOX grubunda 16,9 ay iken, gem-cis alan grupta 7,8 ay olup genel sağ kalım ise FOLFIRINOX grubunda 18,1 ay ve gem-cis grubunda 9,7 ay idi. Daha yüksek sağ kalım sürelerinin görülmesinin lokal ileri hastaların da verilerinin dahil edilmiş olması ile açıklanabilir. Yapılan alt grup analizinde metastatik hastalarda bu sağ kalım süreleri dramatik bir şekilde düşmektedir. Metastatik hasta grubunda FOLFIRINOX tedavisi alan 20 hasta vardı ve ortalama sağ kalım 11,3 ay idi. Gem-cis tedavisi alan 22 hasta vardı ve ortalama sağ kalım 10,3 ay idi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı (p:0,340)

11 çalışmayı ve 315 hastayı içeren bir derlemede de FOLFIRINOX tedavisinin lokal ileri pankreas kanserli hastalarda etkinliği araştırılmıştır. Çalışmalarda ortalama sağ kalım süreleri 10 ay ile 32,7 ay arasında değişirken (ortalama 24,2 ay), PFS sürelerinin ise 3 ay ile 20 ay arasında değiştiği görülmüştür (ortalama 15 ay).[128] Bizim çalışmamızda da FOLFIRINOX tedavisi gem-cis tedavisine kıyasla literatürle uyumlu olarak; lokal ileri kanseri olan hastalarda, hem progresyonsuz sağ kalımda hem de genel sağ kalımda daha iyi sonuçlar ortaya koymuştur. PFS değerleri FOLFIRINOX grubunda 12 ay iken, gem-cis grubunda 7,1 ay; genel sağ kalım süreleri ise FOLFIRINOX grubunda 25,4 ay iken, gem-cis grubunda 7,4 ay idi.

Literatüre bakıldığında FOLFIRINOX tedavisinin izole gemsitabin tedavisine kıyasla daha etkin sonuçları olmasına karşın, yan etki profilinin ise daha kötü olduğu görülmüştür. PRODIGY çalışmasında; FOLFIRINOX grubunda

gemsitabin grubuna göre %45.7 nötropeni, %12.7 diyare, %9.1 trombositopeni ve %9 sensöriyal nöropati daha fazla görülmüştür.[127]

Bizim çalışmamızda ise FOLFIRINOX grubunda ciddi nötropeni görülen hasta sayısı ve oranı gem-cis grubuna göre daha fazla tespit edilmiştir. Ciddi (grade 3-4) nötropeni; FOLFIRINOX grubunda 18 hastada (%56,3) gelişmiş iken, gem-cis grubunda bu sayı 14 (%38,9) olarak bulunmuştur; fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. (p:0.224) Gruplardaki hasta sayısının az olması nedeniyle bu fark anlamlı hale gelememiş olabilir.

İlginç bir şekilde bizim çalışmamızda ciddi trombositopeni gelişen hasta sayısı; FOLFIRINOX grubunda 3 iken (%9,4), bu sayı gem-cis grubunda 10 olarak bulunmuştur (%27,8). Aralarındaki fark da istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,069). Bu uyumsuzluk da hasta sayısının çok az olmasına bağlanabilir.

Ciddi anemi gelişen hastalar değerlendirildiğinde ise tedavi grupları arasında fark bulunmamıştır (p:0.65).

Başka bir ilginç sonuç ise; çalışmamızda sensörinöral nöropati gelişen hastaların hepsinin gem-cis grubundaki hastalar olmasıdır (2 hasta) literatürde FOLFIRINOX grubunda daha sık görülmesi beklenirken hasta popülasyonumuzda hiç rastlanmamıştır. Hem hasta sayısının az olması hem de görece yeni bir tedavi modalitesi olması nedeniyle takip yılı süresinin daha kısa olması bu sonucun ortaya çıkmasında etken olmuş olabilir.

Ciddi diyare, toplamda 4 hastada görülmüş olup; bunların 3'ü FOLFIRINOX tedavisi alan grupta, 1'i gem-cis tedavisi alan gruptadır. Hasta sayıları az olduğu için, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa ulaşamamış olabilir.

Tümör belirteçleri de kanser takiplerinde kullanılan parametrelerden birisidir. Tedavi sonrası yanıt ve prognozu öngörmede yerinin olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Literatürde 6 çalışmanın alındığı bir derlemede, cerrahi ve sonrasında 2 kür kemoterapi alan hastalarda CA 19-9 değeri başlangıca göre azalan grupta uzun dönem yanıt oranlarının daha iyi olduğu görülmüştür.[129]

Ek olarak; ileri evre kanseri olan hastalarda CA 19-9 seviyelerindeki azalma göz önünde bulundurularak, tedavi yanıtının değerlendirildiği çalışmalar da mevcuttur. Bu konudaki çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Yapılan bir çalışmada, tedavi verildikten 6-8 hafta sonra bakılan CA 19-9 değerlerinde yüksek oranda azalma saptanan grup ile saptanmayan grup arasında hayatta kalma açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat tedavi sonrası CA 19-9 değerlerinde artış saptanan grubun prognozunun kötü olduğu ortaya konmuştur.[130]

Bizim yaptığımız çalışmada ise tümör belirteci olarak bakılan CEA ve CA 19-9 seviyelerinden sadece FOLFIRONOX tedavisi alan grupta progrese olan ve olmayan grup arasında CA 19-9 değerleri arasında fark bulunmuştur. Her ne kadar literatürde CA 19-9 seviyelerindeki azalış ile tedavi etkinliği arasındaki ilişki kuvvetli bir şekilde gösterilememiş olsa da; gem-cis grubunda bu bulguya rastlanmamasının nedeni hasta sayısının az olması ve gem-cis tedavisinin

FOLFIRINOX'a göre bu çalışma bazında daha az etkin olması nedeniyle ortaya konmamış olabilir.

6. SONUÇ

FOLFIRINOX tedavisi metastatik ve lokal ileri pankreas kanseri tedavisinde Gem-Cis tedavisine kıyasla daha etkili bir tedavidir. Yan etkileri daha tolere edilebilir olmakla birlikte pankreas kanseri tedavisinde Gem-Cis protokolüne göre öncelikle tercih edilmelidir.

7. ÖZET

Özet: Bu çalışmanın amacı oksaliplatin, irinotekan, florourasil ve lökoverin kombinasyon tedavisinden oluşan FOLFIRINOX tedavisi ile gemitabin- sisplatin kombinasyon tedavisinin pankreatobiliyer kanserli hastalardaki etkinlik ve güvenliklerini karşılaştırmaktır.

Metot: Eastern Cooperative Oncology Group performans statüsü 0 ya da 1 olan (5 puan üzerinden yapılan değerlendirmede yüksek skorlar daha ciddi hastalık durumunu gösterir) pankreatobiliyer kanserli hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu hastaların bir kısmına FOLFIRINOX (oksaliplatin 85 mg /metrekare vücut yüzey alanı; irinotekan 180 mg/m²; lökoverin 400 mg/ m²; florourasil 400 mg/m² bolus ardından 2400 mg/m² 46 saatlik infüzyon, her iki haftada bir) diğer hastalara ise gemitabin ve sisplatin kombinasyon tedavisi (gemitabin 1000mg/m² 1.ve2. haftalarda, sisplatin 100 mg/m² 1.hafta, 3 haftada bir) tedavisi verilmiştir. En az üç ay kemoterapi alan hastalar dahil edilmiş ve primer sonlanım noktası genel sağ kalım olarak belirlenmiştir.

Sonuçlar: FOLFIRINOX grubunda 32 hasta, gemitabin-sisplatin grubunda 36 hasta bulunmaktaydı. Ortanca sağ kalım FOLFIRINOX grubunda 18.1 ay iken (7,5-28,7); gemitabin-sisplatin grubunda 9,7 aydı (6,5-13)(p:0.009). Ortanca progresyonsuz sağ kalım ise FOLFIRINOX grubunda 16,2 ay iken (9-23,4), gemitabin-sisplatin grubunda 6,9 ay (6,1-7,6) olarak bulunmuştur (p:0.001). FOLFIRINOX grubunda grade 3-4 nötropeni ve diyare daha sık

görülürken (istatistiksel olarak anlamlı değil), gemitabin-sisplatin grubunda grade 3-4 trombositopeni (p:0,008) ve sensörinöral nöropati daha sık görülmüştür.

Sonuç: Gemitabin-sisplatin kemoterapisine kıyasla FOLFIRINOX kemoterapisi sağ kalım avantajı ve benzer toksisite profiline sahiptir. FOLFIRINOX , iyi performans statüsüne sahip pankreas kanserli hasta tedavisinde birinci basamakta bir tedavi seçeniğidir.

Anahtar kelimeler :Pankreas kanseri, FOLFIRINOX, gemitabin-sisplatin, etkinlik, yan etki

8. SUMMARY

Abstract: To purpose of this study was to compare efficacy and safety of a combination chemotherapy regimen consisting of oxaliplatin, irinotecan, fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRINOX) and gemcitabine-cysplatin as first-line therapy in patients with pancreatic cancer.

Mehtod: We retrospectively evoluated pancreatic cancer patients who had Eastern Cooperative Oncology Group performance status score of 0 or 1 (on a scale of 0 to 5, with higher scores indicating a greater severity of illness) to receive FOLFIRINOX (oxaliplatin, 85 mg per square meter of body-surface area; irinotecan, 180 mg per square meter; leucovorin, 400 mg per square meter; and fluorouracil, 400 mg per square meter given as a bolus followed by 2400 mg per square meter given as a 46-hour continuous infusion, every 2 weeks) or gemcitabine plus cysplatin (gemcitabine at a dose of 1000 mg per square meter weekly for 1. and 2. week , cysplatin at a dose of 100 mg per square meter weekly for 1. week, every 3 weeks). Patients with at least three months chemothrapy given were included and primary end point was overall survival.

Results: There were 32 patients in FOLFIRINOX group and 36 patients in gemcitabine-cysplatin group. The median overall survival was 18.1 months (7,5-28,7) in the FOLFIRINOX group as compared with 9.7 months (6,5-13) in the gemcitabine-cysplatine group (p:0.009). Median progression-free survival was 16.2 months (9-23.4) in the FOLFIRINOX group and 6.9 months (6,1-7,6) in the gemcitabine-cysplatin group (p:0.001). More adverse events were noted in

FOLFIRINOX group in terms of grade 3-4 neutropenia and diarrhea (statistically not significant) while in gemcitabine cisplatin group more adverse events were noted in grade 3-4 thrombocytopenia (p:0,008) and sensorineural neuropathy.

Conclusion: As compared with gemcitabine-cisplatin combination FOLFIRINOX was associated with a survival advantage and had similar toxicity. FOLFIRINOX is an option for the first-line treatment of patients with pancreatic cancer and good performance status.

Key words: Pancreatic cancer, FOLFIRINOX, gemcitabine-cisplatin , effectiveness, side effect

9. KAYNAKÇA

1. Costa, P., *Medical position statement: epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma*. Gastroenterology, 1999. **117**: p. 1463-84.
2. DiMagno, E.P., H.A. Reber, and M.A. Tempero, *AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma*. Gastroenterology, 1999. **117**(6): p. 1464-1484.
3. Parkin, D.M., et al., *Global cancer statistics, 2002*. CA: a cancer journal for clinicians, 2005. **55**(2): p. 74-108.
4. Ilic, M. and I. Ilic, *Epidemiology of pancreatic cancer*. World J Gastroenterol, 2016. **22**(44): p. 9694-9705.
5. Siegel, R., et al., *Cancer statistics, 2011*. CA: a cancer journal for clinicians, 2011. **61**(4): p. 212-236.
6. Sierzega, M., et al., *The ratio of metastatic/resected lymph nodes is an independent prognostic factor in patients with node-positive pancreatic head cancer*. Pancreas, 2006. **33**(3): p. 240-245.
7. Washington, K., et al., *Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Pancreas*. 2016.
8. Gillmore, R., et al., *Chemoradiotherapy with or without induction chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a UK multi-institutional experience*. Clinical Oncology, 2010. **22**(7): p. 564-569.
9. Ries, L.A., et al., *SEER cancer statistics review, 1975-2003*. 2006.
10. Li, J., et al., *Updates of adjuvant therapy in pancreatic cancer: where are we and where are we going?* JOP. Journal of the Pancreas, 2010. **11**(4): p. 310-312.
11. Kumar, M. and D. Melton, *Pancreas specification: a budding question*. Current opinion in genetics & development, 2003. **13**(4): p. 401-407.
12. Safalı, M., *Pankreas patolojisi*. Temel Patoloji, ed. G.M. Kuzey. 2007: Güneş kitabevi. 517-524.
13. Sadler, T.W., *Development of the gastrointestinal tract*. 12th ed. Langman's medical embryology. 2010: Philadelphia : Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins. 222-223.
14. Freeny, P., T. Lavvson, and C. Putman, *The pancreas textbook of diagnostic imaging*. 1994: Philadelphia: WB Saunders. 961-963.
15. Junqueira LC, Carneiro J, and K. RO, *Basic Histology*. 9th ed. 1998: Appleton & Lange
16. Moore, K.L. and T.V.N. Persaud, *Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi*. 2016: Nobel Tıp Kitabevi.
17. Moore, K.L., *Clinically Oriented Anatomy*. 2nd ed. 1985: Williams & Wilkins. 220-224.
18. Howard, E., M. Stringer, and P. Columbani, *Surgery of the Liver, Bile Ducts and Pancreas in Children*. 2002: Edited by London: Arnold.
19. Zuidema, G. and J. Turcotte, *Surgery of the Alimentary tract*. Fourth ed. Vol. 3-17. 1996, Pennsylvania: W.B. sounders.
20. Snell, R., *Clinical Anatomy by Regions*. 8th ed. 2008: Lippincott Williams & Wilkins.
21. Skandalakis, J.E., *Surgical anatomy of the pancreas*. 3rd ed. Surgical Diseases of the Pancreas ed. H. John, et al. 1998, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.

22. Ferlay, J., et al., *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 Lyon. France: International Agency for Research on Cancer; 2010. GLOBOCAN 2008.*
23. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.* International journal of cancer, 2015. **136**(5).
24. Ozkan, H. and H. Ozturk, *Pankreas kanserinde epidemiyoloji ve risk faktörleri* MN-Klinik Bilimler 2000. **6**: p. 39-43.
25. Turna, H. and G. Demir, *Pankreas kanseri tedavisine medikal onkolojik yaklaşım.* İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri hepato-bilier sistem ve pankreas hastalıkları sempozyum dizisi, 2002: p. 231-236.
26. Ferlay, J., et al., *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 Lyon. France: International Agency for Research on Cancer; 2010. GLOBOCAN 2008.* 2012.
27. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.*
28. Parkin, D., L. Boyd, and L. Walker, 16. *The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010: Summary and conclusions.* British journal of cancer, 2011. **105**(Suppl 2): p. S77.
29. WILLETT, W.C., *Diet and cancer.* The oncologist, 2000. **5.5**: p. 393-404.
30. Bosetti, C., et al., *Pancreatic cancer: overview of descriptive epidemiology.* Molecular carcinogenesis, 2012. **51**(1): p. 3-13.
31. Anand, P., et al., *Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes.* Pharmaceutical research, 2008. **25**(9): p. 2097-2116.
32. Iodice, S., et al., *Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis.* Langenbeck's Archives of Surgery, 2008. **393**(4): p. 535-545.
33. Vrieling, A., et al., *Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.* International journal of cancer, 2010. **126**(10): p. 2394-2403.
34. *American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2013; Available from: <http://www.cancer.org>.*
35. Calle, E.E., et al., *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults.* N Engl j Med, 2003. **2003**(348): p. 1625-1638.
36. Aune, D., et al., *Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies.* Annals of Oncology, 2011. **23**(4): p. 843-852.
37. Appleby, P.N., et al., *Mortality in vegetarians and comparable nonvegetarians in the United Kingdom.* The American journal of clinical nutrition, 2015. **103**: p. 218-230.
38. Larsson, S. and A. Wolk, *Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies.* British journal of cancer, 2012. **106**(3): p. 603.

39. Michaud, D.S., et al., *Alcohol intake and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium (PanScan)*. *Cancer Causes & Control*, 2010. **21**(8): p. 1213-1225.
40. Wu, Q.-J., et al., *Consumption of fruit and vegetables reduces risk of pancreatic cancer: evidence from epidemiological studies*. *European Journal of Cancer Prevention*, 2016. **25**(3): p. 196-205.
41. Li, D., et al., *Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case–control studies*. *Cancer Causes & Control*, 2011. **22**(2): p. 189-197.
42. Bosetti, C., 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): p. 2065-2072.
43. Duell, E., et al., *Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4)*. *Annals of oncology*, 2012. **23**(11): p. 2964-2970.
44. Jacobs, E.J., et al., *Family history of cancer and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan)*. *International journal of cancer*, 2010. **127**(6): p. 1421-1428.
45. Schenk, M., et al., *Familial risk of pancreatic cancer*. *Journal of the National Cancer Institute*, 2001. **93**(8): p. 640-644.
46. Brune, K.A., et al., *Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds*. *Journal of the National Cancer Institute*, 2010. **102**(2): p. 119-126.
47. Shi, C., R.H. Hruban, and A.P. Klein, *Familial pancreatic cancer*. *Arch Pathol Lab Med*, 2009. **133**(3): p. 365-74.
48. Goggins, M., et al., *Germline BRCA2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas*. *Cancer research*, 1996. **56**(23): p. 5360-5364.
49. Hilmi, Ö., et al., *Germline BRCA2 6174delT mutations in Ashkenazi Jewish pancreatic cancer patients*. *Nature genetics*, 1997. **16**(1): p. 17-18.
50. Ferrone, C.R., et al., *BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma*. *Journal of clinical oncology*, 2009. **27**(3): p. 433-438.
51. Tischkowitz, M.D., et al., *Analysis of the gene coding for the BRCA2-interacting protein PALB2 in familial and sporadic pancreatic cancer*. *Gastroenterology*, 2009. **137**(3): p. 1183-1186.
52. McWilliams, R.R., et al., *Prevalence of CDKN2A mutations in pancreatic cancer patients: implications for genetic counseling*. *European Journal of Human Genetics*, 2011. **19**(4): p. 472-478.
53. Moskaluk, C.A., et al., *Novel germline p16 [sup] INK4 allele (Asp145Cys) in a family with multiple pancreatic carcinomas*. *Human mutation*, 1998. **12**(1): p. 70-73.
54. Rustgi, A.K., *The genetics of hereditary colon cancer*. *Genes & development*, 2007. **21**(20): p. 2525-2538.
55. Kastrinos, F., et al., *Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome*. *Jama*, 2009. **302**(16): p. 1790-1795.
56. Korsse, S.E., et al., *Pancreatic cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome patients: a large cohort study and implications for surveillance*. *Journal of medical genetics*, 2013. **50**(1): p. 59-64.
57. Giardiello, F.M., et al., *Very high risk of cancer in familial Peutz–Jeghers syndrome*. *Gastroenterology*, 2000. **119**(6): p. 1447-1453.

58. Lowenfels, A.B., et al., *Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer*. journal of the national cancer institute, 1997. **89**(6): p. 442-446.
59. Lowenfels, A.B., et al., *Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis*. Jama, 2001. **286**(2): p. 169-170.
60. Casciato, D.A., *Manual of clinical oncology*. 2004, USA: Lippincott Williams & Wilkins. 213-219.
61. Wolfgang, C.L., et al., *Recent progress in pancreatic cancer*. CA: a cancer journal for clinicians, 2013. **63**(5): p. 318-348.
62. Vincent, A., et al., *Pancreatic cancer*. Lancet, 2011. **378**(9791): p. 607-20.
63. Hruban, R.H., et al., *Progression model for pancreatic cancer*. Clinical cancer research, 2000. **6**(8): p. 2969-2972.
64. Hruban, R.H., A. Maitra, and M. Goggins, *Update on pancreatic intraepithelial neoplasia*. International journal of clinical and experimental pathology, 2008. **1**(4): p. 306-316.
65. Canto, M.I., et al., *Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2004. **2**(7): p. 606-621.
66. Brune, K., et al., *Detailed pathologic evaluation of non-invasive precursor lesions of the pancreas in patients with a strong family history of pancreatic cancer*. Am J Surg Pathol, 2006. **30**: p. 1067-76.
67. Laffan, T.A., et al., *Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT*. American Journal of Roentgenology, 2008. **191**(3): p. 802-807.
68. de Jong, K., et al., *High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2010. **8**(9): p. 806-811.
69. Hruban, R.H., M.B. Pitman, and D. Klimstra, *Tumors of the pancreas*. Atlas of tumor pathology, 2007. **4**.
70. Jones, S., et al., *Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses*. science, 2008. **321**(5897): p. 1801-1806.
71. Hruban, R., M. Pitman, and D. Klimstra, *Tumors of the Pancreas, AFIP Atlas of Tumor Pathology Fourth Series Fascicle 6*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 2007.
72. Jacobetz, M.A., et al., *Hyaluronan impairs vascular function and drug delivery in a mouse model of pancreatic cancer*. Gut, 2012.
73. Provenzano, P.P., et al., *Enzymatic targeting of the stroma ablates physical barriers to treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma*. Cancer cell, 2012. **21**(3): p. 418-429.
74. Olive, K.P., et al., *Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer*. Science, 2009. **324**(5933): p. 1457-1461.
75. Infante, J.R., et al., *Peritumoral fibroblast SPARC expression and patient outcome with resectable pancreatic adenocarcinoma*. Journal of Clinical Oncology, 2007. **25**(3): p. 319-325.
76. Von Hoff, D.D., et al., *Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial*. Journal of Clinical Oncology, 2011. **29**(34): p. 4548-4554.

77. Voong, K.R., et al., *Resected pancreatic adenosquamous carcinoma: clinicopathologic review and evaluation of adjuvant chemotherapy and radiation in 38 patients*. Human pathology, 2010. **41**(1): p. 113-122.
78. Boyd, C.A., et al., *415 patients with adenosquamous carcinoma of the pancreas: a population-based analysis of prognosis and survival*. Journal of Surgical Research, 2012. **174**(1): p. 12-19.
79. Seidel, G., et al., *Almost all infiltrating colloid carcinomas of the pancreas and periampullary region arise from in situ papillary neoplasms: a study of 39 cases*. The American journal of surgical pathology, 2002. **26**(1): p. 56-63.
80. Wilentz, R.E., et al., *Genetic, immunohistochemical, and clinical features of medullary carcinoma of the pancreas: a newly described and characterized entity*. The American journal of pathology, 2000. **156**(5): p. 1641-1651.
81. Raymond, E., et al., *Therapy innovations: tyrosine kinase inhibitors for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors*. Cancer and Metastasis Reviews, 2011. **30**(1): p. 19-26.
82. Yao, J.C., et al., *Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors*. New England Journal of Medicine, 2011. **364**(6): p. 514-523.
83. Reddy, S., et al., *Surgical management of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas (Franz or Hamoudi tumors): a large single-institutional series*. Journal of the American College of Surgeons, 2009. **208**(5): p. 950-957.
84. Wargo, J.A., C. Fernandez-del-Castillo, and A.L. Warshaw, *Management of pancreatic serous cystadenomas*. Adv Surg, 2009. **43**: p. 23-34.
85. Pannala, R., et al., *Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus*. Gastroenterology, 2008. **134**(4): p. 981-987.
86. Steer, M., *Clinical manifestations, diagnosis, and surgical staging of exocrine pancreatic cancer*. UpToDate, 2008. **17**.
87. Kalser, M.H., J. Barkin, and J.M. Macintyre, *Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical presentation*. Cancer, 1985. **56**(2): p. 397-402.
88. Chari, S.T., et al., *Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer*. Gastroenterology, 2008. **134**(1): p. 95-101.
89. Yeo, C.J., et al., *Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality*. Annals of surgery, 2002. **236**(3): p. 355.
90. Dennis L. Kasper, et al., *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. 2015: McGraw Hill Professional.
91. Saruc, M. and P.M. Pour, *Diabetes and its relationship to pancreatic carcinoma*. Pancreas, 2003. **26**(4): p. 381-387.
92. Zhang, Y., et al., *Tumor markers CA19-9, CA242 and CEA in the diagnosis of pancreatic cancer: a meta-analysis*. International journal of clinical and experimental medicine, 2015. **8**(7): p. 11683.
93. Harewood, G.C. and M.J. Wiersema, *Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses*. The American journal of gastroenterology, 2002. **97**(6): p. 1386-91.

94. Goggins, M., et al., *National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) guidelines for the use of tumor markers in pancreatic ductal adenocarcinoma*. linha], atual, 2006.
95. *Pancreatic adenocarcinoma- NCCN Practice Guidelines in Oncology* Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN version 2.2016.
96. Li, D., et al., *Pancreatic cancer*. Lancet, 2004. **363**(9414): p. 1049-57.
97. Regine, W.F., et al., *Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial*. Jama, 2008. **299**(9): p. 1019-26.
98. Neoptolemos, J.P., et al., *A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer*. N Engl J Med, 2004. **350**(12): p. 1200-10.
99. Oettle, H., et al., *Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial*. Jama, 2007. **297**(3): p. 267-77.
100. Allison, D.C., et al., *DNA content and other factors associated with ten-year survival after resection of pancreatic carcinoma*. J Surg Oncol, 1998. **67**(3): p. 151-9.
101. Cartwright, T.H., et al., *Phase II study of oral capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer*. J Clin Oncol, 2002. **20**(1): p. 160-4.
102. Whipple, A.O., W.B. Parsons, and C.R. Mullins, *TREATMENT OF CARCINOMA OF THE AMPULLA OF VATER*. Ann Surg, 1935. **102**(4): p. 763-79.
103. Kausch, W., *Das Carcinom der papilla duodeni und seine radikale Entfernung*. Beitrage zur Klinischen Chirurgie, 1912: p. 439-486.
104. Bachmann, J., et al., *Pancreatic resection for pancreatic cancer*. HPB (Oxford), 2006. **8**(5): p. 346-51.
105. Poon, R.T. and S.T. Fan, *Opinions and commentary on treating pancreatic cancer*. Surg Clin North Am, 2001. **81**(3): p. 625-36.
106. Watson, K., *Carcinoma of ampulla of vater successful radical resection*. British Journal of Surgery, 1944. **31**(124): p. 368-373.
107. Traverso, L.W. and W.P. Longmire, Jr., *Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy*. Surg Gynecol Obstet, 1978. **146**(6): p. 959-62.
108. Fabre, J.M., et al., *Surgery for left-sided pancreatic cancer*. British Journal of Surgery, 1996. **83**(8): p. 1065-1070.
109. Johnson, C.D., et al., *Resection for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas*. British Journal of Surgery, 1993. **80**(9): p. 1177-1179.
110. Buchler, M.W., et al., *Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy*. Arch Surg, 2003. **138**(12): p. 1310-4; discussion 1315.
111. Lim, J.E., M.W. Chien, and C.C. Earle, *Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients*. Ann Surg, 2003. **237**(1): p. 74-85.
112. Massucco, P., et al., *Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcome and survival*. Ann Surg Oncol, 2006. **13**(9): p. 1201-8.
113. Quiros, R.M., K.M. Brown, and J.P. Hoffman, *Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer*. Cancer Invest, 2007. **25**(4): p. 267-73.

114. Christians, K.K., et al., *Neoadjuvant FOLFIRINOX for borderline resectable pancreas cancer: a new treatment paradigm?* Oncologist, 2014. **19**(3): p. 266-74.
115. Tinchon, C., et al., *Safety and efficacy of neoadjuvant FOLFIRINOX treatment in a series of patients with borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma.* Acta Oncol, 2013. **52**(6): p. 1231-3.
116. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2016.* CA Cancer J Clin, 2016. **66**(1): p. 7-30.
117. Visser, B.C., et al., *Failure to comply with NCCN guidelines for the management of pancreatic cancer compromises outcomes.* HPB (Oxford), 2012. **14**(8): p. 539-47.
118. Canyilmaz, E., et al., *Evaluation of prognostic factors and survival results in pancreatic carcinomas in Turkey.* Asian Pac J Cancer Prev, 2014. **14**(11): p. 6573-8.
119. Hidalgo, M., *Pancreatic cancer.* New England Journal of Medicine, 2010. **362**(17): p. 1605-1617.
120. Ezzati, M., et al., *Role of smoking in global and regional cancer epidemiology: current patterns and data needs.* International journal of cancer, 2005. **116**(6): p. 963-971.
121. Colucci, G., et al., *Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma.* Cancer, 2002. **94**(4): p. 902-910.
122. Ciliberto, D., et al., *Role of gemcitabine-based combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomised trials.* European journal of cancer, 2013. **49**(3): p. 593-603.
123. Colucci, G., et al., *Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study.* Journal of Clinical Oncology, 2010. **28**(10): p. 1645-1651.
124. Heinemann, V., et al., *Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer.* Journal of Clinical Oncology, 2006. **24**(24): p. 3946-3952.
125. Ychou, M., et al., *An open phase I study assessing the feasibility of the triple combination: oxaliplatin plus irinotecan plus leucovorin/ 5-fluorouracil every 2 weeks in patients with advanced solid tumors.* Ann Oncol, 2003. **14**(3): p. 481-9.
126. Conroy, T., et al., *Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer—a Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study.* Journal of Clinical Oncology, 2005. **23**(6): p. 1228-1236.
127. Conroy, T., et al., *FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer.* New England Journal of Medicine, 2011. **364**(19): p. 1817-1825.
128. Suker, M., et al., *FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis.* The Lancet Oncology, 2016. **17**(6): p. 801-810.
129. Bauer, T.M., et al., *Carbohydrate antigen 19-9 is a prognostic and predictive biomarker in patients with advanced pancreatic cancer who receive gemcitabine-containing chemotherapy.* Cancer, 2013. **119**(2): p. 285-292.

130. Pelzer, U., et al., *Value of carbohydrate antigen 19-9 in predicting response and therapy control in patients with metastatic pancreatic cancer undergoing first-line therapy*. *Frontiers in oncology*, 2013. **3**: p. 155.