

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

**PANKREAS ADENOKARSİNOMUNDA
PROGNOZU BELİRLEYEN FAKTÖRLER**

UZM. DR. İLKAY TUĞBA ÜNEK

TIBBİ ONKOLOJİ UZMANLIK TEZİ

İZMİR - 2010

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

**PANKREAS ADENOKARSİNOMUNDA
PROGNOZU BELİRLEYEN FAKTÖRLER**

TIBBİ ONKOLOJİ UZMANLIK TEZİ

UZM. DR. İLKAY TUĞBA ÜNEK

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

PROF. DR. UĞUR YILMAZ

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TABLO DİZİNİ.....	III
ŞEKİL DİZİNİ	V
KISALTMALAR.....	VI
TEŞEKKÜR.....	VII
ÖZET	1
ABSTRACT.....	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Pankreas Kanseri.....	6
2.2. Epidemiyoloji	6
2.3. Etiyolojik Faktörler	6
2.4. Patoloji	7
2.5. Prognoz.....	8
2.6. Klinik Bulgular.....	9
2.7. Tanısal Görüntüleme Yöntemleri.....	9
2.8. Evreleme	11
2.9. Tedavi	12
2.9.1. Cerrahi Tedavi.....	12
2.9.2. Adjuvant Tedavi.....	12
2.9.2.1. 5-Fluorourasil (5-FU) Temelli Adjuvant Çalışmalar.....	13
2.9.2.2. Gemsitabin Temelli Adjuvant Çalışmalar.....	14
2.9.2.3. Gemsitabin ile 5-FU karşılaştırılması.....	14
2.9.3. Lokal İleri Hastalıkta Tedavi	14
2.9.3.1. Radyoterapi ile Kemoradyoterapi Karşılaştırması Yapan Çalışmalar	15

2.9.3.2. Kemoterapi ile Kemoradyoterapi Karşılaştırması Yapan Çalışmalar	15
2.9.3.3. Gemsitabin Temelli Kemoradyoterapi	16
2.9.4. Metastatik Pankreas Adenokarsinomu Tedavisi	17
2.9.4.1. Tek Ajan Gemsitabin	17
2.9.4.2. Kombine Kemoterapi Rejimleri	18
2.9.4.3. Hedefe Yönelik Tedaviler	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Olgu Seçimi	23
3.2. Kemoterapi etkinliğinin değerlendirilmesi	23
3.3. Kemoterapi güvenilirliğinin değerlendirilmesi	24
3.4. İstatistiksel Yöntem	24
4. BULGULAR	25
4.1. Küratif Cerrahi Uygulanmış Hastalar	25
4.2. Tanı Anında Lokal İleri Veya Metastatik Hastalar	47
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	67
7. KAYNAKLAR	68

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Pankreas Kanserinde Cerrahi Sonrası Sağkalım Oranları	8
Tablo 2. Pankreas kanserinin TNM evrelemesi (6. AJCC evreleme sistemi)	11
Tablo 3a. Opere edilmiş 89 olgunun klinik ve patolojik özellikleri	26
Tablo 3b. Opere edilmiş 89 olgunun tedavi alt gruplarına göre klinik ve patolojik özellikleri	29
Tablo 4. Opere edilmiş 89 olgunun preoperatif laboratuvar değerleri	30
Tablo 5. Opere edilmiş 89 olgunun tedavi alt gruplarına göre genel sağkalım analizi	32
Tablo 6. Opere edilmiş 89 olgunun tedavi alt gruplarına göre hastalısız sağkalım analizi	32
Tablo 7a. Opere edilmiş pankreas kanseri tanılı olguların genel sağkalımını etkileyen faktörler.....	35
Tablo 7b. Opere edilmiş pankreas kanseri tanılı olguların hastalısız sağkalımını etkileyen faktörler.....	37
Tablo 8. Postoperatif adjuvant kemoterapi alan 61 hastada gözlenen toksisite	39
Tablo 9. Postoperatif dönemde lokal nüks ve/veya metastaz gelişen 66 olgunun tedavi alt gruplarına göre klinik özellikleri.....	40
Tablo 10a. Postoperatif dönemde lokal nüks ve/veya metastaz gelişen 66 olgunun genel sağkalımını etkileyen faktörler	42
Tablo 10b. Postoperatif dönemde lokal nüks ve/veya metastaz gelişen 66 olgunun progresyonsuz sağkalımını etkileyen faktörler	44
Tablo 10c. Postoperatif dönemde lokal nüks ve/veya metastaz gelişen ve kemoterapi alan 44 olguda gözlenen toksisite	46
Tablo 11a. Tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik pankreas kanseri tanılı 118 olgunun klinik özellikleri.....	48
Tablo 11b. Tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik pankreas kanseri tanılı 118 olgunun laboratuvar değerleri.....	50
Tablo 12. Tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik pankreas kanseri tanılı 118 olgunun tedavi alt gruplarına göre klinik özellikleri	52
Tablo 13a. Tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik pankreas kanseri tanılı 118 olgunun genel sağkalımını etkileyen faktörler	54

Tablo 13b. Tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik pankreas kanseri tanılı 118 olgunun progresyonsuz sağkalımını etkileyen faktörler.....	57
Tablo 14. Tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik pankreas kanseri tanılı 118 olgunun progresyonsuz sağkalımı ile genel sağkalımı ilişkisi...	60
Tablo 15. Tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik pankreas kanseri tanılı ve 1.sıra KT alan 87 olguda gözlenen toksisite	61
Tablo 16. Tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik pankreas kanseri tanılı ve 2.sıra KT alan 21 olguda gözlenen toksisite	61

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Opere edilmiş hastaların göre genel sağkalımlarının gösterildiği Kaplan-Meier grafisi	33
Şekil 2. Opere edilmiş hastaların tedavi alt gruplarına göre genel sağkalımlarının gösterildiği Kaplan-Meier grafisi.....	34
Şekil 3. Tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik pankreas kanseri tanılı hastaların genel sağkalımlarının gösterildiği Kaplan-Meier grafisi	51
Şekil 4. Tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik pankreas kanseri tanılı hastaların tedavi alt gruplarına göre genel sağkalımlarının gösterildiği Kaplan-Meier grafisi	56
Şekil 5. Tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik pankreas kanseri tanılı hastaların tedavi alt gruplarına göre progresyonsuz sağkalımlarının gösterildiği Kaplan-Meier grafisi.....	59

KISALTMALAR

PC: Pankreas kanseri

AJCC: American Joint Committee on Cancer

WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

CEA: Carcinoembriyonik Antijen

CA 19-9: Carbohydrate Antijen 19-9

DM: Diabetes Mellitus

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme

MRCP: Magnetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi

USG: Ultrasonografi

EUS: Endoskopik Ultrasonografi

ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi

SMA: Süperior Mezenterik Arter

SMV: Süperior Mezenterik Ven

PV: Portal Ven

KT: Kemoterapi

RT: Radyoterapi

Hb: Hemoglobin

PLT: Trombosit

WBC: Lökosit

CRP: C-Reaktif Protein

AST: Serum Aspartat Aminotransferaz

ALT: Serum Alanin Aminotransferaz

ALP: Alkalen Fosfataz

GGT: Gama-Glutamil Transpeptidaz

T.Bilirubin: Total Billirubin

DFS: Hastalıksız Sağkalım

PFS: Progresyonsuz Sağkalım

OS: Genel Sağkalım

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi birikimi ve katkılarıyla bana destek olan değerli tez hocam Sayın Prof. Dr. Uğur Yılmaz'a, İç Hastalıkları ve Tıbbi Onkoloji uzmanlık eğitimim süresince yetişmeme katkıda bulunan Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. İlkay Şimşek başta olmak üzere tüm değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca uyum içerisinde çalıştığım ve kendileri ile çalışmış olmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan ve uzman arkadaşlarıma, kliniğimizin yükünü bizlerle paylaşan hemşire ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlara teşekkür ederim.

Tez çalışmamın her aşamasında bana desteğini esirgemeyen ve en zor anlarımda yanımda olan eşim Uzm. Dr. Tarkan Ünek'e teşekkür ederim.

Tüm eğitim ve öğrenim yaşantım boyunca desteklerini daima yanımda hissettiğim aileme teşekkür ederim.

Saygılarımla

Uzm.Dr. İlkay Tuğba Ünek

PANKREAS ADENOKARSİNOMUNDA
PROGNOZU BELİRLEYEN FAKTÖRLER

ÖZET

Amaç: Pankreas adenokarsinomunun prognozu çok kötüdür. Gelişmiş ülkelerde, kanser ilişkili ölümlerin beşinci sırasında yer almaktadır. Cerrahi, tek küratif tedavi yöntemidir fakat hastaların yalnızca %10-20'si cerrahi olarak rezeke edilebilir şekilde başvurmaktadır. Cerrahiye rağmen, 5 yıllık sağkalım oranları yaklaşık %20'dir ve hastaların birçoğunda, tedavilerinin 1. yılında metastaz saptanmaktadır. Küratif cerrahi sonrası yüksek relaps oranları nedeniyle pankreas adenokarsinomu tanıli hastaların büyük çoğunluğu sistemik tedavi adayıdır. Bu çalışmamızda, pankreas kanseri nedeniyle opere edilen hastalarda ve tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik (inopere) hastalarda prognostik faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD.'da 1998-2009 tarihleri arasında pankreas adenokarsinomu tanısıyla tetkik ve tedavi edilen 207 hasta (89 opere, 118 inopere) çalışmaya alındı. Hastaların dosya bilgileri retrospektif olarak incelendi, almış oldukları tedaviler, bu tedaviler sonrası yapılmış olan yanıt değerlendirmeleri ve tedavi ilişkili yan etkileri kaydedildi.

Bulgular: Opere edilmiş pankreas kanseri tanıli hastaların medyan genel sağkalımı 13.2 ay tespit edildi. Adjuvant tedavi alanların genel sağkalım süreleri (15.2 ay), adjuvant tedavi almayanlara (9.3 ay) kıyasla daha fazla olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.7$). Opere edilmiş pankreas kanseri tanıli hastaların sağkalımını etkileyen faktörler incelendiğinde, medyan genel sağkalım süreleri, tümörün evresi, tümörün boyutu, diferansiyasyonu, cerrahi sınır durumu, perinöral invazyon, lenfatik invazyon ve damar invazyon durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklı bulundu ($p<0.05$). Opere edilmiş 89 olgunun 66'sında (%74.1) izlemde lokal nüks ya da metastaz saptandı. Bu hastalardan 44'üne verilen kemoterapi sonrası medyan progresyonsuz sağkalım süresi 3.16 ay saptandı. Lokal nüks ya da metastaz gelişen olguların klinik ve laboratuvar parametrelerine göre sağkalımları incelendiğinde, performans düşüklüğü, tümör semptomu varlığı, kilo kaybı, hemogloblin düşüklüğü, ALT yüksekliği, serum albumin düşüklüğü ve metastatik dönemde kemoterapi almamış olma, sağkalımla negatif yönde ilişkili bulundu ($p<0.05$).

Tanı anında lokal ileri ya da metastatik pankreas kanseri tanılı 118 olgunun %26.3'üne hiç kemoterapi verilmezken, %73.7'sine bir sıra kemoterapi, %17.8'ine iki sıra kemoterapi verildi. 1.Sıra kemoterapi ile medyan progresyonsuz sağkalım 2.6 ay saptanırken, hastaların %87.4'ünde progresyon gözlemlendi. Medyan genel sağkalım 4.4 ay, 6 aylık ve 12 aylık sağkalım oranları sırasıyla %40 ve %22 saptandı. 1.Sıra kemoterapi alan hastalarda medyan genel sağkalım 5.63 ay iken, kemoterapi almayan hastalarda medyan genel sağkalım 2.27 ay saptandı ($p<0.001$). Hastaların sağkalımını etkileyen faktörler incelendiğinde, sigara öyküsü, karaciğer metastazı varlığı, düşük performans düzeyi, kilo kaybı, asit varlığı, yüksek Ca19-9 düzeyi, düşük hemoglobin düzeyi, yüksek lökosit düzeyi, yüksek AST, ALT, ALP ve GGT düzeyleri, düşük albumin düzeyi, birinci sıra kemoterapi ve ikinci sıra kemoterapi almamış olma, sağkalımla negatif yönde ilişkili bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: Pankreas kanserinde birçok faktör, sağkalım belirleyicisi olarak kullanılabilir. Kemoterapi, uzamış sağkalımla ilişkili bulunduğu için, uygun olan tüm pankreas kanseri tanılı hastalara kemoterapi verilmelidir.

Anahtar Sözcükler: pankreas adenokarsinomu, prognozu belirleyen faktörler

THE PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH PANCREATIC ADENOCARCINOMA

ABSTRACT

Objectives: Pancreatic adenocarcinoma has a very poor prognosis. It is the fifth leading cause of cancer-related death in the developed countries. Surgery remains the only potentially curative treatment, but only about 10-20% of patients present with surgically resectable disease. Despite surgery with a curative intent, the 5-year survival rate for these patients remains at approximately 20% and most will usually develop metastatic disease within the first year of therapy. Because of the high relaps rate after curative surgery, the majority of patients with pancreatic cancer are potential candidates for systemic therapy. The aim of the present work is to identify the prognostic factors in patients with resected and also advanced pancreatic adenocarcinoma.

Method: We included 207 patients (89 resected, 118 advanced) with pancreatic adenocarcinoma diagnosed and treated at Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Division of Medical Oncology between 1998-2009. The medical records of these patients were retrospectively reviewed, the treatment regimens, the response evaluation, and the side effects of the treatment were recorded.

Results: The median overall survival of the patients with resected pancreatic cancer was 13.2 months. Although the median overall survival of the patients with adjuvant treatment (15.2 months) was higher than the patients without adjuvant treatment (9.3 months), the difference in survival was not found statistically significant ($p=0.7$). We observed that the stage and size of the tumor, histologic differentiation, surgical margine, perineural invasion, lymphatic invasion, and vascular invasion were significantly associated with survival of the patients ($p<0.05$). Of 89 resected patients with pancreatic carcinoma, 66 patients (%74.1) developed local recurrence or distant metastasis. Of 66 patients with recurrent disease, 44 patients received chemotherapy whose progression free survival were 3.16 months. We found that low performance status, presence of tumor related symptoms, weight loss, low hemoglobin and serum

albumin level, elevated ALT level, and absence of chemotherapy in metastatic disease were found to be negatively associated with outcomes ($p<0.05$).

While 26.3% of the patients with advanced pancreatic cancer did not receive any chemotherapy regimen, 73.7% and 17.8% of the patients received 1st line and 2nd line chemotherapy, respectively. The median progression free survival after 1st line chemotherapy was 2.6 months and progressive disease was observed in 87.4% of the patients. The median overall survival was 4.4 months, 6- and 12-month survival rates were 40% and 22%, respectively. While the median overall survival of the patients with chemotherapy was 5.63 months, it was only 2.27 months in patients without chemotherapy ($p<0.001$). The smoking history, presence of liver metastasis, low performance status, weight loss, presence of ascites, elevated levels of Ca 19-9, AST, ALT, ALP, and GGT, low levels of serum albumin and hemoglobin, high leucocyte count, absence of 1st and 2nd line chemotherapy were found to be negatively associated with outcomes ($p<0.05$).

Conclusion: Many factors could be used as predictors of survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. Because of the chemotherapy is associated with increased survival, it should be offered to all eligible patients.

Key Words: pancreatic carcinoma, prognostic factors

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Pankreas adenokanseri önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Gelişmiş ülkelerde, kanser ilişkili ölümlerin beşinci sırasında yer almaktadır (1). Cerrahi, tek küratif tedavi yöntemidir fakat hastaların yalnızca %10-20'si cerrahi olarak rezeke edilebilir şekilde başvurmaktadır (2). Cerrahiye rağmen, 5 yıllık sağkalım oranları yaklaşık %20'dir ve hastaların birçoğunda, tedavilerinin 1. yılında metastaz saptanmaktadır (3). Tanı koyulduğunda genellikle ileri evrede olma eğilimi, semptomsuz hastalarda etkili bir tarama yönteminin olmaması, küratif cerrahi sonrası yüksek relaps oranları ve kemoterapiye dirençli olma özelliği, pankreas kanserinin neden kötü prognozlu olduğunu açıklar (4). Pankreas adenokarsinomu tanılı hastaların büyük çoğunluğu sistemik tedavi adayıdır. İlerlemiş ve metastatik pankreas kanserinde, tek ajan gemsitabin, 1997'den beri standart tedavi olmuştur (5). Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, gemsitabinin diğer ilaçlarla olan kombinasyonlarında, tedavi etkinliğinde artış gösterilememiştir. Pankreas kanserinde kemoterapiye olan yanıtızsızlık nedeniyle, tedaviden fayda görecektir hasta alt-gruplarının belirlenmesi, en iyi tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olacaktır (6). Daha önceden yapılmış olan çalışmalarda, performans durumu, kilo kaybı, bel ya da karın ağrısı, tümörün TNM evresi, histolojik diferansiyasyonu, primer tümörün lokalizasyonu, metastatik bölge sayısı, karaciğer fonksiyon testleri, serum hemoglobin ve albumin düzeyi, serum CRP, CEA ve Ca 19-9 düzeyi, prognozu belirleyen önemli faktörler olarak tespit edilmiştir (6-12). Pankreas kanserinde sağkalımı arttırmak için daha etkin 1. sıra kemoterapi rejimlerinin geliştirilmesi gerektiği gibi, etkin 2. sıra ajanlarının da geliştirilmesi gereklidir. İkinci sıra kemoterapi seçimi zordur ve 1. sıra kemoterapiden daha çok düşünülerek başlatılmasına karar verilmelidir. Çünkü hastalar çok ciddi yan etkilere maruz kalabilirler ve genel durumları çoğunlukla değişir. Pankreas kanseri hastalarının hangilerine ilave kemoterapi rejimi uygulanacağına ve hangilerine destek tedavisi verileceğine karar vermede, prognostik faktörlere ihtiyaç duyulmaktadır (6). Prognostik faktörler, hastaların risk gruplarına ayrılmasında, sağkalımlarının belirlenmesinde ve en uygun tedavi protokollerinin oluşturulmasında önem taşır (6). Bu çalışmamızda, pankreas kanseri nedeniyle opere edilen hastalarda ve tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik (inopere) hastalarda prognostik faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas Kanseri

Pankreas adenokarsinomu, rezeksiyon yapılmış hastaların cerrahi bakımlarındaki ilerlemelere rağmen, göreceli olarak tedavi edilemez bir hastalıktır. Hastalar, karakteristik olarak, hastalığın ileri evrelerinde ve belirsiz semptomlarla başvururlar. Agresif tümör biyolojisi ve etkin olmayan tedaviler, tanı sonrası birkaç ay içinde hastanın ölümüyle sonuçlanır. Tanı sonrası 12. ayda, hastaların yaklaşık %23'ü ve 5. yılda ise hastaların %5'i hayatta olmak üzere, pankreas kanserinde sağkalım kısadır (13).

2.2. Epidemiyoloji

Gelişmiş ülkelerde, akciğer, mide, kolorektal ve meme kanserlerinden sonra, kanser ilişkili ölümlerin beşinci sırasında yer almaktadır (1). İnsidans ve mortalite oranları, erkekler için 7-9/100.000 ve kadınlar için 4.5-6/100.000 arasında seyretmektedir (14). İnsidans, gelişmekte olan ülkelerde daha düşüktür, bu durum, yaşam süresinin ya da tanısız kısıtlılıkların yansıması olabilir (1).

Pankreas kanseri, ilerlemiş yaşlarda ortaya çıkmaya eğilimlidir. Avrupada, pankreas kanseri tanılı hastaların yalnızca %10'u 50 yaşının altında tanı almıştır, bununla beraber, 50-54 yaş arasındaki hastalarda görülme insidansı 9.8/100.000 ve 70-74 yaş arasındaki hastalarda görülme insidansı 57/100.000 saptanmıştır (1).

2.3. Etiyolojik Faktörler

Sigara, pankreas adenokarsinomu gelişiminde önemli rol oynar. Pankreas kanserlerinin %20 ila %30' unun ortaya çıkmasında sigaranın katkısı olduğu tahmin edilmektedir (15). Tanımlanmış çok sayıda demografik risk faktörleri arasında, ileri yaş, Afrikalı Amerikan ırkı, düşük sosyoekonomik durum sayılabilir (15). Diyabetes Mellitus (DM), siroz, pankreatit, yağdan-kolesterolden zengin diyet ve kolesistektomi öyküsü, artmış kanser riskiyle ilişkili bulunmuştur (15-17). Yapılan bir çalışmada, yüksek vücut kitle indeksi, uzun boy ve düşük düzeyde fiziksel aktivitenin, pankreas kanser riskini arttırdığı gösterilmiştir (18). Nikel ve nikel bileşikleri, krom bileşikleri, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, organoklorid bileşikler, silika tozu, alifatik ve klor-

hidrokarbon çözücüler gibi mesleki risk faktörleri bildirilmiştir (19). Pankreas kanseri, kalıtılmış ve kazanılmış genetik mutasyonlarla karakterizedir. Pankreas kanserlerinin %10 ila %20' sinin kalıtsal olduğu ya da ailesel bağlantısının olduğu tahmin edilmektedir. Onkogen K-ras aktivasyonu ve tümör baskılayıcı genlerin (p53, DPC4, p16, BRCA2) inaktivasyonu, pankreas kanseri gelişimiyle ilişkilidir. BRCA2 mutasyonu, kalıtsal pankreas kanserinde en sık görülen mutasyondur (20-22).

2.4. Patoloji

İnvaziv Duktal Adenokarsinom: Pankreasın en sık neoplazmidir. Hızlı yayılma ve sinsi infiltrasyona belirgin eğilimi vardır. Tipik olarak, karına multinodüler tarzda (intraabdominal karsinomatöz) yayılır ya da tümör 5-6 cm çapa ulaştığında, yaygın uzak metastaz yapmıştır.

İndiferansiyel karsinomlar: Nadir tümörlerdir ve invaziv duktal adenokarsinomdan bile daha agresif olabilirler. Sarkomatoid (spindle hücreli) karsinom, Anaplastik Dev Hücreli Karsinom ve Karsinosarkom, Undiferansiyel Karsinomlar arasında sayılabilir. Adenoskuamöz karsinom, İnvaziv Duktal Adenokarsinomun skuamöz diferansiyasyonu ile olur. Hiçbir glandüler yapı içermeyen saf skuamöz hücreli karsinom türü de nadiren görülebilir. Skuamöz hücreli karsinom ve adenoskuamöz karsinom çok agresif tümörlerdir.

Kolloid karsinom (saf müsinöz ya da müsinöz nonkistik karsinom): Stromada yoğun müsin birikimi ile karakterizedir. İnvaziv duktal karsinoma kıyasla, kolloid karsinomlar daha büyük ve daha keskin sınırlı olmaya eğilimlidirler.

Medüller Karsinom: Büyük, az diferansiyel epiteloid hücrelerden oluşan sınırsız nodüllerle ve itici özellikte invazyonla karakterizedir. Daha uzun bir klinik seyri olduğu belirtilmiştir ve nadir bir tümördür (23).

Müsinöz Kistik Neoplazm (MCN): Pankreasın gövde veya kuyruğunda, kalın duvarlı kistlerle karakterizedir. Preinvaziv bir tümördür. Hemen hemen hepsi perimenapozal kadınlarda görülür. Sergiledikleri atipi derecesine göre, düşük-dereceli, orta-dereceli, yüksek-dereceli displazi ve invaziv adenokarsinom şeklinde sınıflandırılabilirler. MCN'da invaziv karsinom prevalansı, %6-%36 arasında değişmektedir. İnvaziv duktal adenokarsinoma kıyasla, müsinöz kistik adenokarsinomun biyolojik ve klinik

davranışı daha az agresiftir, lenf nodu pozitifliği, perinöral ve vasküler invazyon insidansı daha düşüktür (24).

İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazm (IPMN): MCN'den farklı olarak, çoğunlukla ileri yaşta erkeklerde ve pankreasın baş kısmında görülür. Preinvaziv bir tümördür. İnvaziv karsinoma dönüşümü, MCN'de olduğu gibi, mümkündür. Epitelyum hücrelerindeki atipi derecesine bağlı olarak, benin (düşük-dereceli displazi ve orta-dereceli displazi) ve malin (yüksek-dereceli displazi ve infiltratif karsinom) tümörler şeklinde sınıflandırılabilir (24).

Seröz Kistik Tümörler: Göreceli olarak büyük kitleler oluştururlar (ortalama 9 cm), ileri yaşta kadınlarda daha çok görülürler. Keskin sınırlı olma eğilimindedirler. Malin seröz tümörler (seröz kistadenokarsinomlar), benin seröz tümörlerden (seröz kistadenomlar) sadece metastaz varlığıyla veya anjiyoinvaziv büyüme paterniyle ayrılırlar. Pankreasa sınırlı seröz kistadenomlar, pratik olarak benin kabul edilir (23).

2.5. Prognoz

Pankreas kanserinin prognozu, rezeke edilebilir hastalarda dahi kötüdür. Pankreatikoduodenektomi sonrası 5 yıllık sağkalım, nod-negatif hastalarda %25-30 ve nod-pozitif hastalarda %10'dur. 1992-1998 yılları arasındaki "Ulusal Kanser Veritabanı" raporuna göre pankreatektomi sonrası 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları tabloda gösterilmiştir (25).

Tablo 1. Pankreas Kanseri Cerrahi Sonrası Sağkalım Oranları

	3 yıllık sağkalım oranı	5 yıllık sağkalım oranı
Evre IA	%41	%31
Evre IB	%35	%27
Evre IIA	%24	%16
Evre IIB	%14	%8
Evre III	%11	%7
Evre IV	%5	%3

Evreye ek olarak, rezeksiyon sonrası prognozu etkileyen diğer faktörler arasında cerrahi sınır durumu (tutulmuş var/yok), cerrahi sınır genişliği, tümör diferansiyasyonu, lenfatik invazyon durumu, postoperatif Ca 19-9 düzeyi sayılabilir (26-28).

2.6. Klinik Bulgular

Pankreas kanserli hastaların çoğunda ağrı, kilo kaybı ya da sarılık şikayetleri olur (29,30). Ağrı, lokal ileri ya da metastatik pankreas kanseri hastalarının %80 ila %85' de görülür. Karnın üst bölgesinde olup bele doğru yayılan künt bir ağrı olarak hissedilir, gelip geçici olabilir ya da yemek yemekle kötüleşebilir (29). Pankreas tümörlerinin çoğunluğu, safra kanalının pankreas içindeki kısmında tıkanma riski yaratacak şekilde, pankreas başında ya da unsinat proste gelişir. Bu nedenle, sarılık sık görülen bir semptomdur ve biliyer kolik, anoreksi ya da belirsiz gastrointestinal şikayetler, sarılıktan önce ortaya çıkabilir (1). Kilo kaybı çok belirgin olabilir ve anoreksi, erken doyma, ishal ya da yağlı dışkılama eşlik edebilir (29). Semptomlar tümör lokalizasyonuna göre değişiklik gösterir. Pankreasın gövde ve kuyruğundaki tümörler, ağrı ve kilo kaybına neden olurken, pankreas başındaki tümörlerde sarılık, yağlı dışkılama ve kilo kaybı görülür. Yeni ortaya çıkmış diabetes mellitus, pankreatit atağı, trombofilebit, yüzeysel ya da derin venöz yapılarda tromboz, pankreas kanserinin diğer semptomları arasında sayılabilir (1, 29-33).

2.7. Tanısal Görüntüleme Yöntemleri

Pankreas kanserinin tanısal görüntüleme teknikleri arasında, bilgisayarlı tomografi (BT) en sık uygulanandır. Arteriyel, portal venöz ve parankim fazlarında, hızlı ve ince kesitler alınarak yapılan intravenöz kontrastlı multifazik BT, pankreas kanserinin tanısal değerlendirmesinde dönüm noktası olmuştur. Bu yeni teknik sayesinde, süperior mezenterik arter (SMA), çölyak aks, süperior mezenterik ven/portal ven (SMV-PV) kompleksi ve komşu yapılar, uzak metastaz varlığı net bir şekilde değerlendirilebilir (34). Rutin Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG), pankreas kanserinin değerlendirmesinde, BT ile kıyaslandığında, tanısal bir avantaj sağlamamaktadır (35). Bununla beraber, Magnetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi (MRCP), diğer radyolojik tetkiklere ilave olacak çok yararlı bir tetkiktir. Pankreatikobiliyer ağacın, karaciğer parankiminin ve vasküler yapıların üç

boyutlu görüntüsünü sağlar. MRCP, biliyer ağacın ve pankreatik kanalın anatomisini göstermede, BT'den daha iyidir, safra kanallarındaki tıkanıklığın hem proksimalini hem de distalini gösterebilir ve ayrıca intrahepatik kitle lezyonlarını saptayabilir. Pankreas kanserinin tanısında, en azından, Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi (ERCP) kadar duyarlıdır (36). ERCP, pankreas kanserinin tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır, %90-95 duyarlılığı ve özgünlüğü vardır. Sitolojik tanı için, ERCP sırasında doku örnekleri alınabilir (37). Pankreatit, kanama ve perforasyon, ERCP ile ilişkili ciddi komplikasyonlardır ve ERCP' nin pankreas kanseri tanısında rutin kullanımını kısıtlarlar. Bu nedenle ERCP, endoskopik stent ihtiyacı olanlarda, standart tetkiklerde şüpheli bulgular saptananlarda ya da doku tanısı gerekli hastalarda uygulanmalıdır (1). Ne yazık ki, ERCP sırasında yapılan fırçalama sonrası doku tanısı elde etme oranları göreceli olarak düşüktür (38). Endoskopik ultrasonografi (EUS), primer kanserin görüntülenebildiği ve ince iğne aspirasyon biyopsisine olanak sağlayan bir yöntemdir. BT ile bir kitle gösterilemediği durumlarda, EUS ile mide ve duodenum duvarı aracılığıyla, pankreastaki kitle görüntülenebilmektedir. Histolojik tanı %91 duyarlılık ve %100 özgünlük ile elde edilebilmektedir(39-41).

2.8. Evreleme

Tablo 2. Pankreas kanserinin TNM evrelemesi (6. AJCC evreleme sistemi)

Primer Tümör (T)

TX:	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0:	Primer tümöre ait kanıt yok
Tis:	Karsinoma <i>in situ</i>
T1:	Tümör pankreasa sınırlı, en büyük çapı 2 cm ya da daha az
T2:	Tümör pankreasa sınırlı, en büyük çapı 2 cm' den daha fazla
T3:	Tümör, pankreasın dışına uzanmış ancak çölyak aks ya da süperior mezenterik arter tutulumu yok
T4:	Tümör, çölyak aksı ya da süperior mezenterik arteri tutmuş

Bölgesel Lenf Nodları (N)

NX:	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0:	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1:	Bölgesel lenf nodu metastazı var

Uzak Metastaz (M)

MX:	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0:	Uzak metastaz yok
M1:	Uzak metastaz var

Evre Grupları

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

2.9. Tedavi

2.9.1. Cerrahi Tedavi

Süperior mezenterik arter ya da çölyak aks tutulum bulgusu yok ise, superior mezenterik-portal venöz akım patent ise ve uzak metastaz bulgusu yok ise, pankreas kanseri radikal rezeksiyon için uygundur. Portal ven tutulumu, R0 rezeksiyona engel değildir. Pankreas başında ya da unsinat proste lokalize pankreas kanserinin standart operasyonu pankreatikoduodenektomi, diğer adıyla Whipple'dır. Bu operasyonda, pankreas başı, duodenum, jejunumun ilk 15 cm.si, ortak safra kanalı ve safra kesesi alınır. Kısmi gastrektomi de yapılabilir. Deneyimli ellerde, standart Whipple yöntemiyle tam rezeksiyon yapılmış hastalarda 5-yıllık sağkalım %10-30 ve mortalite oranı ise %2'den az bildirilmiştir. Whipple yöntemiyle ya da distal pankreatektomiyle negatif cerrahi sınır elde edilemediği durumlarda, total pankreatektomi yapılır. Lezyonun rezektabl olduğu düşünülen çok az sayıda hastada total pankreatektomiye ihtiyaç duyulur. Pankreasın gövde ve kuyruk yerleşimli tümörlerinde cerrahi rezeksiyon, distal subtotal pankreatektomi yöntemiyle yapılır. Bu rezeksiyona genellikle splenektomi de dahil edilir (23).

2.9.2. Adjuvant Tedavi

Cerrahi sonrası olguların %50-80' inde lokal nüks ve %75'inde uzak metastaz gelişmesi nedeniyle, pankreas kanserinin adjuvan tedavisinde lokal nüksü önlemeye yönelik radyoterapi ve uzak metastazı önlemeye yönelik sistemik kemoterapi verilir. Bununla beraber, sağkalımda, cerrahi sonrası verilen adjuvant tedavilerle gözlenen avantajlar, her zaman tam iyileşme anlamına gelmez ve çoğu hasta en sonunda, lokal rekürrens ve uzak metastaz ile kaybedilir. Bu nedenle, adjuvan tedavilerle esas hedef, relapsı önlemekten çok, onu geciktirmektir. Aşağıda, seçilmiş randomize adjuvan çalışmalar özetlenmiştir. Adjuvan tedavi ne olursa olsun, genel sağkalım 20-22 ay arasında değişmektedir (1).

2.9.2.1. 5-Fluorourasil (5-FU) Temelli Adjuvant Çalışmalar

GITSG (Gastrointestinal Study Group)

Opere edilmiş ve cerrahi sınırı negatif 46 hasta, gözlem kolu ve 5-FU bolus (500 mg/m²/gün)+Radyoterapi kolu olmak üzere randomize edildi. Radyoterapi, 10 fraksiyonda 20 Gray, 2 hafta ara ardından aynı dozun tekrarı olmak üzere toplam 40 Gy verildi. 5-FU, RT seanslarının ilk üç gününde ve RT tamamlandıktan sonra 2 yıl boyunca haftalık bolus uygulandı. Medyan sağkalımın tedavi kolunda 21.0 ay ve gözlem kolunda 10.9 ay olması nedeniyle ($p=0.03$) çalışma kapatıldı (42).

EORTC-40891 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)

Opere edilmiş ve cerrahi sınırı negatif 218 hasta gözlem kolu ve infüzyonel 5-FU (25 mg/kg/gün)+RT kolu olmak üzere randomize edildi. 5-FU, toplam dozu 40 Gray olan RT seanslarının ilk haftasında, eşzamanlı verildi. Pankreas başı kanseri tanısı olan 114 hastanın alt grup analizinde, medyan sağkalım tedavi kolunda 17.1 ay ve gözlem kolunda 12.6 ay saptandı ancak bu sağkalım farkı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.099$) (43).

ESPAC-1 (European Study Group for Pancreatic Cancer)

Pankreas kanserinin cerrahisi sonrası 289 hasta 4 kola randomize edildi; Gözlem kolu, Kemoterapi kolu (5FU 425 mg/m²/gün+Folinik asit 20 mg/m²/gün, 5 gün süreyle, 28 günde bir, 6ay), Kemoradyoterapi kolu (5-FU 500 mg/m²/gün, toplam dozu 40 Gray olan RT seanslarının ilk üç gününde, eşzamanlı, ve diğer kolda da kemoradyoterapi ardından 6 aylık kemoterapi (Bolus 5-FU ve Folinik asit). 4 kol arasında genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ancak bu çalışmada, kemoterapi alanlar ve almayanların ya da kemoradyoterapi alanlar ile almayanların karşılaştırılması sonucunda; medyan sağkalım kemoterapi alanlarda 20.6 ay, kemoterapi almayanlarda 15.5 ay saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak kemoradyoterapi alanlarla almayanların karşılaştırılmasında medyan sağkalımda anlamlı fark bulunmadı (44).

2.9.2.2. Gempitabin Temelli Adjuvant alışmalar

CONKO-001 (Charite Onkologie)

Bu çalışmanın amacı, pankreas kanserinde rezeksiyon sonrası uygulanacak Gempitabinin, hastalıksız sağkalımı uzatıp uzatmadığını tespit etmektir. Opere edilmiş 368 hasta, gözlem kolu ve tedavi kolu (Gempitabine 1000 mg/m²/gün, iv, 1.,8.,15. günler, 28 günde bir, 6 siklus) olmak üzere randomize edildi. Medyan hastalıksız sağkalım, tedavi kolunda 13.9 ay ve gözlem kolunda 6.9 ay saptandı (p<0.001) (45).

2.9.2.3. Adjuvant tedavide Gempitabin ile 5-FU karşılaştırılması

RTOG-9704 (Radiation Therapy Oncology Group)

%35' inden fazlasında cerrahi sınır pozitifliği bulunan 380 tane opere edilmiş pankreas başı kanserli hasta, gempitabin kolu ve infüzyonel 5FU kolu olmak üzere randomize edildi. Her iki kola da 5-FU ile eşzamanlı radyoterapi verildi. Medyan sağkalım, Gempitabin kolunda 20.6 ay ve 5-FU kolunda 15.9 ay saptandı (p=0.033) (46).

ESPAC-3 (European Study Group for Pancreatic Cancer)

Çok merkezli, randomize çalışmada, opere edilmiş pankreas duktal adenokarsinomlu 1088 hasta, postoperatif 6 ay adjuvant kemoterapi verilmek üzere 2 kola randomize edildi; Bir kolda haftalık Gempitabin 1000 mg/m², 3 hafta süreyle, 4 haftada bir ve diğer kolda Folinik asit 20 mg/m²/gün+5-FU 425 mg/m²/gün, 5 gün, iv bolus, 28 günde bir. Medyan sağkalım, gempitabin kolunda 23,6 ay ve 5-FU/FA kolunda 23 ay olmak üzere her iki kolda benzer bulundu. Bununla beraber, 5-FU/FA kolunda tedavi ilişkili toksisite daha fazla bulundu (47).

2.9.3. Lokal İleri pankreas adenokanserinin tedavisi

Lokal ileri hastalık, pankreas dışında gross hastalık olmadan, 180 dereceden fazla arterial invazyon ya da SMV/PV sistemin oklüzyonu ile tanımlanır. Lokal ileri hastalığın tedavisinde tek başına kemoterapiye ve tek başına radyoterapiye kıyasla kemoradyoterapinin sağkalım avantajı, birkaç randomize çalışmada gösterilmiştir.

2.9.3.1. Radyoterapi ile Kemoradyoterapi Karşılaştırması Yapan Çalışmalar

Lokal ileri hastalıkta kemoradyoterapinin, radtoterapiye üstünlüğünü gösteren ilk çalışma Moertel ve arkadaşları tarafından 1969 yılında yayınlanmıştır. Medyan sağkalım, kombine tedavi kolunda 10.4 ay iken radyoterapi kolunda 6.3 ay saptandı (48). GITSG çalışmasında da benzer şekilde, lokal ileri pankreas kanseri tanılı 194 hasta kemoradyoterapi ve radyoterapi koluna randomize edildi. Kombine tedavi kolunda, progresyonsuz sağkalımda ve genel sağkalımda anlamlı fark bulundu (49). Kemoradyoterapinin, yalnız radyoterapiye kıyasla daha avantajlı olduğunu gösteren bir başka çalışmada, lokal ileri pankreas kanseri tanılı 1700 hasta retrospektif olarak incelendi. Sağkalımlar, kemoradyoterapi, yalnız RT, yalnız KT ve yalnız destek tedavisi alanlarda sırasıyla 47, 29, 27, ve 15 hafta saptandı (50).

2.9.3.2. Kemoterapi ile Kemoradyoterapi Karşılaştırması Yapan Çalışmalar

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) tarafından 1985 yılında lokal ileri pankreas tanılı hastalarda yürütülen 5-FU ile eşzamanlı 5-FU+RT ardından idame 5-FU karşılaştırmasında, kollar arasında anlamlı fark bulunamadı (51). Benzer bir çalışmada da, bir kolda 5-FU ile eşzamanlı RT ardından 5-FU + Cisplatin ve diğer kolda yalnız 5-FU + Cisplatin uygulandı. Kemoradyoterapinin, kemoterapiye bir sağkalım avantajı, bu çalışmada da gösterilemedi (52). GITSG tarafından yapılan çalışmada, SMF (streptozotocin, mitomycin, 5FU) ile SMF+RT kombine tedavi karşılaştırıldı. Medyan sağkalım, tek kemoterapi kolunda 7.4 ay iken kombine tedavi kolunda 9.7 ay saptanarak, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (53). FFCD-SSRO (Francophone de Cancerologie Digestive and Societe Française de Radiotherapie Oncologique) tarafından yapılan ve lokal ileri pankreas kanserinde kemoterapiyle kemoradyoterapiyi karşılaştıran üçüncü çalışmada, bir kolda yalnız Gemcitabine, diğer kolda ise radyoterapiyle eşzamanlı Cisplatin + 5-FU ardından Gemcitabine verildi. Medyan sağkalım yalnız Gemcitabine kolunda 14.3 ay olmak üzere beklenmedik bir şekilde yüksek saptandı, kemoradyoterapi kolunda ise 8.4 ay olmak üzere beklenmedik bir şekilde düşük saptandı. Bu çalışmada, GITSG çalışmasının aksine, kemoradyoterapi kolundaki kısa sağkalımın, kemoradyoterapinin yüksek toksisitesiyle ve hastaların tedaviye uyum sorunuyla ilişkili olduğu düşünüldü (54).

Lokal ileri pankreas kanserinin tedavisinde yalnız kemoterapi mi yoksa

kemoradyoterapi mi verilmelidir sorusunun asıl cevabı, kemoradyoterapiden en çok yarar görecektir hastaların saptanması ile mümkündür. Yapılan iki retrospektif seride, tedavi başlangıcında kemoterapi verilmesinin, kemoradyoterapiye en uygun hastaların seçimine yardımcı olacağı belirtilmiştir. M.D. Anderson Kanseri Merkezi'nde lokal ileri pankreas kanseri tanılı 323 hastanın kemoradyoterapi sonuçları incelendiğinde, kemoradyoterapi öncesi 2.5 ay Gemcitabine verilen 76 hastanın medyan genel sağkalımlarının ve progresyonsuz sağkalımlarının daha uzun olduğu saptanmıştır (55). Diğer bir retrospektif seride lokal ileri pankreas kanseri tanılı 181 hastaya, 3 ay süreyle Gecitabin temelli kemoterapi verilmiş, progresyon gözlenmeyen 128 hastanın 72'sine kemoradyoterapi, kalan 56'sına kemoterapi ile devam edilmiştir. Kemoradyoterapi ile devam edilen hastaların medyan progresyonsuz sağkalımları ve genel sağkalımları (10.8 ay ve 15 ay), kemoterapiyle devam edilen hastalarinkinden (7.4 ay ve 11.7 ay) daha uzun saptanmıştır (56). Bu bulgular, kemoradyoterapinin, başlangıçta kemoterapi vererek hastalık kontrolü sağlanması koşuluyla, sağkalımı uzatabildiğini düşündürmektedir. Ayrıca, erken kemoterapi, okkült mikrometastazı olmayan ve lokal hastalık kontrolünden en çok faydalanacak hastaların seçimine imkan sağlar. Kemoterapinin ardından hızlı progresse olmayan, uzak metastaz gözlenmeyen lokal ileri pankreas kanseri tanılı hastalarda kemoradyoterapiyle devam etmek uygun olur.

2.9.3.3. Gecitabin Temelli Kemoradyoterapi

Gecitabinin güçlü bir radyoduyarlaştırıcı ajan olduğunun (57) ve metastatik pankreas kanserinde klinik yararının saptanması (5), lokal ileri pankreas kanserinde gecitabinli tedavi protokolleri araştırılmasına sebep olmuştur. Lokal ileri pankreas kanseri tanılı 34 hastanın 5-FU ya da Gecitabin ile eşzamanlı kemoradyoterapi almak üzere randomize edildiği bir çalışmada, medyan sağkalım Gecitabin kolunda 14.5 ay, 5-FU kolunda 6.7 ay saptanmıştır (58). Ancak, hasta sayısının azlığı nedeniyle, bu çalışma sonuçlarıyla 5-FU ile Gecitabin arasındaki sağkalım farkını yorumlamak güçtür.

M.D. Anderson Kanseri Merkezi'nde lokal ileri pankreas kanseri tanılı 53 hastaya Gecitabin ile eşzamanlı RT, benzer 61 hastaya da 5-FU ile eşzamanlı RT verilmiştir. Her iki kolda da lokal progresyon, uzak metastaz ve bir yıllık sağkalım

oranları, medyan sağkalım süreleri benzer bulunmuştur. Ancak, tedavi ilişkili akut toksisiteler, Gemcitabin kolunda belirgin olarak daha fazla bulunmuştur (59). Günlük infüzyonel 5-FU ile eşzamanlı radyoterapi ile kıyaslandığında, Gemcitabin ile eşzamanlı radyoterapinin üstünlüğünü destekleyecek çok az veri vardır. 2009 yılında yayınlanmış bir sistematik derlemede, 5-fluorourasilin, radyoterapiyle eşzamanlı kullanılacak standart bir kemoterapötik ajan olduğu kararına varılmıştır (60).

2.9.4. Metastatik Pankreas Adenokarsinomu Tedavisi

2.9.4.1. Tek Ajan Gemcitabin

Tek ajan Gemcitabin, 5-FU ile kıyaslandığında göstermiş olduğu klinik yarar ve sağkalım avantajı nedeniyle, metastatik pankreas kanserinin tedavisinde standart tedavi olarak kabul edildi. Medyan sağkalım, gemcitabin alan hastalarda 5.65 ay, 5-FU alan hastalarda 4.41 ay saptandı ($p=0.0025$). 1 yıllık sağkalım oranı, gemcitabin alan hastalarda %18, 5-FU alan hastalarda %2 saptandı (5). 5-FU ile progresyon gözlenmiş metastatik pankreas hastalarında tek ajan gemcitabin uygulanan bir çalışmada, gemcitabin alan hastalarda semptomatik iyileşme gösterilmiş ve 5-FU refrakter hastalarda etkin bir palyatif ajan olduğu vurgulanmıştır (61). Gemcitabin, bir önilaçtır ve sitotoksik aktivite göstermesi için hücre içinde fosforilasyona uğraması gereklidir. Gemcitabinin 30 dakikada 350 mg/m^2 doz oranıyla (yaklaşık olarak $10 \text{ mg/m}^2/\text{dk}$ sabit doz oranıyla, FDR-Gemcitabin) verildiğinde hücre içi konsantrasyonunun ve fosforilasyonunun en yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir (62). Sabit doz oranının üstünlüğü hipotezini test etmek için Tempero ve arkadaşları tarafından, metastatik pankreas tanılı 67 hasta, bir kolda Gemcitabin $1500 \text{ mg/m}^2/150 \text{ dk}$ (sabit doz oranıyla) ve diğer kolda Gemcitabin $2300 \text{ mg/m}^2/30 \text{ dk}$ (standart infüzyon süresinde, yoğun doz oranıyla) olmak üzere randomize edildi. Sabit doz oranıyla Gemcitabin infüzyonu yapılan grupta, medyan sağkalımda (8 ay vs 5 ay) ve 1 yıllık sağkalımda (%29 vs %2) istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (63). Neyazık ki, sabit doz oranının üstünlüğü, ilerlemiş pankreas kanseri tanılı 832 hastanın katıldığı randomize çalışmada (United States Intergroup Study) gösterilemedi (64). Bu negatif sonuçların, hücre içinde gemcitabin trifosfat birikiminin bireyler arasında değişkenlik gösterebilmesi ile ilişkili olduğu düşünüldü (65). Sabit

doz oranıyla yapılan infüzyonlarda sağkalım avantajı sağlanmadığı gibi daha yüksek toksisite gözlemlendiği için, FDR-Gemsitabin artık günümüzde önerilmemektedir.

2.9.4.2. Kombine Kemoterapi Rejimleri

Terapötik etkinliğini arttırmaya yönelik olarak Gemsitabinin çok çeşitli ajanlar ile kombinasyonu, faz 2 ve 3 çalışmalarında değerlendirilmiştir.

Gemsitabin ve 5-FU, DNA ve RNA sentezini farklı mekanizmalarla önlerler ve toksisite profilleri farklıdır. Buna ek olarak, Gemsitabin, ribonükleotid redüktaz enzimini inhibe ederek, 5-FU aktivitesinde artışa neden olur. Tüm bu olumlu faktörler, 5-fluorourasilin, gemsitabin ile kombine edilecek en uygun ajan olduğunu düşündürmüştür.

Gemsitabin ile infüzyonel 5-FU kombinasyonu

Hidalgo ve arkadaşları, Gemsitabini (1000 mg/m²/gün, 1.,8.,15. günler/28 günde bir) sürekli 5-FU infüzyonu (200 mg/m²/gün) ile kombine ettikleri metastatik pankreas kanseri tanılı 26 hastada, %19.2 objektif yanıt oranı, 7.4 ay progresyonsuz sağkalım ve 10.3 ay genel sağkalım saptamışlar ve bu kombinasyon rejiminin iyi tolere edildiğini rapor etmişlerdir (66). Borner ve arkadaşları, aynı rejim ile %25 yanıt oranı elde etmişlerdir (67). Yapılan diğer çalışmalarda da benzer yanıt oranları elde edilmiştir (68-70).

Anchisi ve arkadaşları, Gemsitabini 1000 mg/m²/gün, 1. ve 8. günler, 21 günde bir olmak üzere, sürekli 5-FU infüzyonu (200 mg/m²/gün, 15 gün süreyle, 21 günde bir) ile kombine etmiş, %25 yanıt oranı ve 5.25 ay genel medyan sağkalım saptamışlardır (71). Rodriguez-Lescure ve arkadaşları, Gemsitabini (800-1400 mg/m²/gün, 1.,8.,15. günler/28 günde bir), 5-FU (3000 mg/m²/48sa, 1.,8.,15. günler/28 günde bir) infüzyonuyla kombine etmişler ve %19 yanıt oranı elde etmişlerdir (72). Gemsitabin ile infüzyonel 5-fluorourasilin etkinliği yapılan diğer iki çalışma tarafından da desteklenmiştir (73,74).

Matano ve arkadaşları, Gemsitabini, infüzyonel 5-FU (500 mg/m²/gün, 5 gün süreyle, 28 günde bir) ile kombine ederek %9.09 yanıt oranı elde etmişler, 3. ve 4. derece toksisite gözlemlenmemişlerdir (75). Di Costanzo ve arkadaşları, yaptıkları randomize faz 2 çalışmada, Gemsitabinin sürekli 5-FU infüzyonu (200 mg/m²/gün) ile

kombinasyonunu, tek ajan Gemcitabin ile karşılaştırmışlar, her iki kolda da medyan sağkalımı 6 ay rapor etmişlerdir (76). Gemcitabinin, sürekli intra-arteryel 5-FU infüzyonu ile kombine edildiği bir çalışmada, %25 yanıt oranı elde edilmiştir (77).

Gemcitabin ile bolus 5-FU kombinasyonu

Cascinu ve arkadaşları, 5-fluorourasili, Gemcitabin ile aynı günlerde (1.,8.,15. günler) iv bolus (600 mg/m²/gün) uygulamışlar ve medyan sağkalımı 7 ay saptamışlardır. Toksikite profilini, Hidalgo ve arkadaşlarının sürekli 5-FU infüzyonuna kıyasla daha hafif gözlemlemişlerdir (78). Aynı tedavi rejimi kullanılarak yapılan başka bir çalışmada genel yanıt oranı %14, medyan sağkalım 4.4 ay saptanmıştır (79). Berlin ve arkadaşları, lokal ileri ve metastatik pankreas kanseri tanılı 327 hastayı, bir kolda, tek ajan Gemcitabin, diğer kolda Gemcitabin ile iv bolus 5-FU kombinasyonu olmak üzere iki tedavi koluna randomize etmişlerdir. Her iki kolda da hafif toksisite profili ile birlikte, kombinasyon kolunda yanıt oranı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla (%6.9 vs %5.6) saptanmıştır (80). Sağkalım avantajı çok küçük olduğu için, tedaviye 5-FU eklenmesinin, klinik uygulamada çok anlamlı olmadığı sonucu çıkarılmalıdır.

Gemcitabin ile 5-FU + Folinik asit kombinasyonu

Oettle ve arkadaşları, ilerlemiş pankreas kanseri tanılı 38 hastaya, 42 günde bir, 1.,8.,15. ve 22. günlerde olmak üzere, Gemcitabin 1000 mg/m²/gün, sürekli 5-FU infüzyonu (750 mg/m²/24 sa) ve Folinik asit 200 mg/m²/gün uygulamışlardır. Medyan progresyona kadar geçen süre 7.1 ay ve medyan sağkalım 9.3 ay saptanmıştır. 3. veya 4. derece toksisite insidansı düşük kaydedilmiştir (81).

Lencioni ve arkadaşları yaptıkları çalışmada farklı bir Gemcitabin/5-FU/FA kombinasyonu kullanmışlardır. 28 günde bir, 1.,8. ve 15. günlerde olmak üzere, Gemcitabin 1000 mg/m²/gün, sürekli 5-FU infüzyonu (1400-2600 mg/m²/24 sa) ve Folinik asit 250 mg/m²/gün verdikleri 25 hastada, 9.6 ay medyan sağkalım elde etmişlerdir (82). Louvet ve arkadaşları, de Gramont leucovorin/5-FU protokolünün modifiye edilmesiyle oluşan FOLFUGEM-1 şemasını kullanmışlardır. 14 günde bir, Folinik asit 400 mg/m², 2 sa iv infüzyonu, 5-FU 400 mg/m², iv bolus ardından 5-FU 2 veya 3 gr/m², 46 saatte sürekli infüzyon, Gemcitabin 1 g/m², 3 günde iv olmak üzere

uygulanan tedaviyle objektif yanıt oranı %25.9, medyan progresyonsuz sağkalım 4.8 ay ve medyan genel sağkalım 9 ay saptandı. Bu yanıt oranı ve sağkalım süreleri, tek ajan gemsitabin ya da tek ajan 5-FU ile kıyaslandığında daha fazla bulunmuştur (83). Başka bir çalışmada, FOLFUGEM-1 şemasındaki belirgin nötropeni ve alopesi toksisitesi nedeniyle, FOLFUGEM-2 şeması uygulanmıştır. 14 günde bir, Folinik asit 400 mg/m², 2 sa iv infüzyonu, ardından 5-FU 1000 mg/m², 22 saatte sürekli infüzyon, ardından Gemsitabin 800 mg/m² verilen hastalarda, objektif yanıt oranı %19, medyan progresyonsuz sağkalım 3.1 ay ve medyan genel sağkalım 7.2 ay saptandı. Alopesi %36 ve 3.-4. derece nötropeni %13 oranında olmak üzere, FOLFUGEM-1 şemasına kıyasla daha düşük bulundu (84). Mousseau ve arkadaşları, FOLFUGEM-1 şemasını 21 günde bir olacak şekilde modifiye ederek, Oksaliplatin ile kombine etmişler (FOLFUGEM-OX) ancak herhangi bir sağkalım avantajı elde edememişlerdir (85). Benzer bir rejim, başka bir çalışmada kullanılmış, objektif yanıt oranı %29 ve medyan sağkalım 8 ay saptanmıştır (86). Castellano ve arkadaşları, Gemsitabinin, 5-FU ve folinik asitin en uygun veriliş sırasını değerlendiren bir çalışma düzenlemişlerdir. Gemsitabin 1250 mg/m² dozunda, 5-FU/FA öncesinde verilen hastalarla, 5-FU/FA sonrasında 3. günde verilen hastaları karşılaştırmışlar, 3. günde verilen Gemsitabin rejimiyle daha fazla toksisite kaydetmişlerdir (87).

Gemsitabinin, 5-FU/FA ile kombine edildiği çalışmaların bir derlemesinde, bu kombinasyonun, tek ajan gemsitabine kıyasla daha avantajlı olabileceği ve düşük toksisite profiliyle, ilerlemiş pankreas kanserinde etkin bir tedavi seçeneği olduğu belirtilmiştir (88). Gemsitabinin 5-FU/FA ile kombine edildiği ve tek ajan Gemsitabin ile karşılaştırıldığı bir faz 3 çalışmada, kombinasyon rejiminin daha avantajlı olduğu saptanmıştır (89).

Gemsitabin ile Diğer Ajanların Kombinasyonu

Gemsitabinin oral kapesitabin ile kombinasyonunda, medyan sağkalımda, gruplar arasında fark bulunmazken, performans durumu \geq %90 olanların altgrup analizinde, medyan sağkalım kombine tedavi alan hastalarda 10.1 ay, yalnız gemsitabin alanlarda 7.5 ay olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.033$) (90). Gemsitabinin sisplatin ile ve irinotekan ile kombinasyonu da belirgin sağkalım avantajı elde edilememiştir (91-93). İlerlemiş pankreas kanser tanılı

104 hastada, Gempitabin + 5-FU + Sisplatin + Epirubicin kombinasyon rejimiyle (PEFG) yalnız Gempitabin karşılaştırılmış ve PEFG rejiminde yanıt oranı (%39 vs %9) ve 2 yıllık sağkalım oranı (%12 vs %2) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur. Ancak kombinasyon rejiminde grade 3-4 hematologic toksisite daha fazla rapor edilmiştir (94). İlerlemiş pankreas adenokarsinomu tanılı hastalarda Gempitabin ile Oksaliplatin kombinasyonu (GEMOX) etkin ve iyi tolere edilebilir bulunmuştur (95). 326 hastanın dahil edildiği çalışmada, GEMOX rejiminde, yalnız Gempitabine kıyasla, belirgin olarak daha yüksek yanıt oranları (%27 vs %17) ve medyan progresyonsuz sağkalım (5.8 ay vs 3.7 ay) gösterilmiştir (7). Bu çalışmanın aksine, ilerlemiş pankreas kanseri tanılı 832 hastanın katıldığı randomize çalışmada (United States Intergroup Study) aynı GEMOX rejimi ile yalnız Gempitabin karşılaştırılmış ve GEMOX rejiminin avantajı gösterilememiştir (64).

Gempitabin kombinasyonlarıyla yalnız gempitabini değerlendiren çalışmaların 4 meta-analizi yayınlanmıştır (96-99). En son yayınlanan 2 meta-analizde (97,98), gempitabin temelli kombinasyon rejimlerinde, tek ajan gempitabine kıyasla belirgin sağkalım avantajı gösterilirken, diğer iki meta-analizde bu anlamlı fark saptanmamıştır (96,99).

2.9.4.3. Hedefe Yönelik Tedaviler

Pankreas kanserlerinin çoğunda epidermal büyüme faktörünün reseptörleri (EGFR) bulunur (100). EGFR inhibitörleri olan tirozin kinaz inhibitörleri, küçük moleküllerdir ve lokal ileri/metastatik pankreas kanserinde gempitabin ile kombine edilerek, tek ajan gempitabin ile karşılaştırılmışlardır. Genel sağkalım, kombinasyon kolunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzun saptanmıştır (101). Sağkalım avantajı, yalnızca 2 hafta olmasına rağmen, ABD'de erlotinib lokal ileri, rezeke edilemeyen ya da metastatik pankreas kanserinde kullanım onayı almıştır.

EGFR'e yönelik monoklonal antikor olan cetuximabın da gempitabin ile kombine edilerek, tek ajan gempitabin ile karşılaştırıldığı bir faz III çalışma düzenlenmiştir. Çalışmanın ön sonuçları, ne yazık ki sağkalımda anlamlı fark ortaya koymamıştır (102). Pankreas kanserlerinin çoğunda vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve reseptörü (VEGFR) bulunur. VEGFR'e yönelik monoklonal antikor olan bevacizumab, gempitabin ile kombine edilerek, tek ajan gempitabin ile

karşılaştırılmıştır. Bu faz III çalışmanın ön sonuçlarına göre, kombinasyaon tedavisiyle sağkalımda bir avantaj elde edilememiştir (103). Gemsitabin ve erlotinib ikilisine, bevacizumab ya da plasebo eklenerek yapılan bir randomize faz III çalışmada, bevacizumab kolunda progresyonsuz sağkalım daha uzun saptanmış (4.6 ay vs 3.6 ay) ancak genel sağkalımda anlamlı fark gözlenmemiştir (7.1 ay vs 6 ay) (104). Oral yolla alınan VEGFR inhibitörü olan axitinib ile gemsitabinin kombine edildiği bir faz II çalışma da halen devam etmektedir (105).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

DEÜTF Tıbbi Onkoloji B.D.'da 1998-2009 tarihleri arasında pankreas adenokanseri tanısıyla tetkik ve tedavi edilen 207 hasta çalışmaya alındı. Pankreas nöroendokrin tümörleri, biliyer kanal ve papilla Vateri tümörleri dahil edilmedi. Hastaların dosya bilgileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların cinsiyeti, yaşı, Karnofsky performans durumu, sigara öyküsü, komorbid hastalıkları, tromboz öyküsü, primer tümör lokalizasyonu (pankreas başı, gövdesi, kuyruk), tümör boyutu, çevre vasküler yapılara ve portal vene invazyon durumu, asit varlığı, operasyon tipi, tümör diferansiyasyonu (iyi, orta, kötü), uzak metastaz varlığı, lenf nodu tutulumu ve cerrahi sınır durumu, tümörün TNM evresi, biliyer stent durumu, tümöre bağlı semptomların varlığı (sarılık, karında ya da belde ağrı, %10'dan fazla kilo kaybı vb.), CA 19-9 düzeyleri, AST, ALT, GGT, ALP, total bilirubin, albumin, hemoglobin, lökosit, trombosit düzeyleri, almış oldukları kemoterapi rejimleri, bu kemoterapi rejimleri sonrası yapılmış olan yanıt değerlendirmeleri (regresyon/stabil hastalık/progresyon) ve kemoterapi ilişkili yan etkiler kaydedildi. Çalışmaya başlamadan önce yerel etik kurul onayı alındı.

3.2. Kemoterapi etkinliğinin değerlendirilmesi:

Kemoterapiye olan yanıtın değerlendirilmesinde, RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterleri kullanıldı. Tam yanıt; tüm hedef lezyonların kaybolması, kısmi yanıt; hedef lezyonların en uzun çaplarının toplamının en az %30 azalması, progresyon; hedef lezyonların en uzun çaplarının toplamının en az %20 artışı şeklinde tanımlandı. Genel sağkalım, kemoterapiye başlama tarihinden ölüme kadar geçen süre şeklinde hesaplandı. Çalışma sonunda halen hayatta olan hastalarda, hastanın görüldüğü son tarih esas alındı. Progresyonsuz sağkalım, kemoterapiye başlama tarihinden progresyona kadar geçen süre şeklinde hesaplandı. Progresyon değerlendirmesinden önce ölen hastalarda, ölüm tarihi, progresyon tarihi kabul edildi. Çalışma sonuna dek progresyon gözlenmemiş ve halen hayatta olan hastalarda, hastalık değerlendirmesinin yapıldığı son tarih esas alındı.

3.3. Kemoterapi güvenirliğinin değerlendirilmesi:

Hastaların dosyalarında mevcut olan, tedavi öncesindeki ve her kemoterapi kr öncesindeki fizik muayene bulguları, kan sayımı, elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri kaydedildi. NCI CTC (Ulusal Kanser Enstitüsü Genel Toksikite Kriterleri)'ne göre derecelendirilmiş olan kemoterapi ilişkili yan etkiler kaydedildi.

3.4. İstatistiksel Yöntem

Verilerimizin istatistiksel değerlendirmesi yapılırken Chi-Square, Independent Samples t Test, istatistiksel yöntemleri kullanıldı. Hastaların sağkalım süreleri Kaplan-Meier methodu kullanılarak hesaplandı. Tüm analizler SPSS 15.0 for Windows istatistik paket programında yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Küratif Cerrahi Uygulanmış Hastalar

Çalışmamızda pankreas adenokanseri tanısıyla opere edilmiş 49 erkek ve 40 kadın olmak üzere toplam 89 hasta incelendi. Opere edilmiş bu olguların klinik ve patolojik özellikleri Tablo 3a'da gösterilmektedir. Hastaların %49.4'ünde sigara öyküsü, %33.7'sinde diyabetes mellitus, %25.8'inde tromboz öyküsü mevcuttu. Operasyon tipi hastaların %74.2'sinde pankreatikoduodenektomi (whipple), %16.8'inde distal pankreatektomi ve %9'unda total pankreatikoduodenektomi idi. Hastaların evrelere göre dağılımında, Evre IA, IB, IIA, IIB, III ve IV oranları sırasıyla %4.5, %5.6, %16.9, %52.8, %10.1 ve %10.1 saptandı. Patolojik T3 evresi, hastaların %59.6'sında görülürken, hastaların %67.4'ünde en az bir lenf nodu metastazı mevcuttu. Primer tümör lokalizasyonu hastaların %80'inde pankreas başında, %20'inde pankreas gövde ve kuyruğunda idi. Hastaların %31.5'ine adjuvant kemoterapi verilmezken, %23.6'sına sadece kemoterapi, %44.9'una radyoterapi ile birlikte kemoterapi verildi. Hastalara medyan 8 kür kemoterapi uygulandı, bu kemoterapi rejimlerinin %58.4'ü, Gemcitabin ve 5-Fluorourasil kombinasyonundan oluşmakta idi. İzlemede, 66 hastada (%74.1) lokal nüks ve/veya uzak metastaz gelişti. Hastaların %18'inde lokal nüks, %42.7'sinde lenf nodu, %37.1'inde karaciğer, %31.5'inde periton ve %19.1'inde akciğer metastazı gözlemlendi.

Tablo 3a. Opere edilmiş 89 olgunun klinik ve patolojik özellikleri

Parametre	n	%	
Cinsiyet	Erkek	49	55.1
	Kadın	40	44.9
Tanı yaşı, yıl (medyan, aralık)	60	29-79	
Sigara	Hiç içmemiş	45	50.6
	Bırakmış/hala içiyor	44	49.4
Komorbidite	Yok	31	34.8
	DM	30	33.7
	Diğer	28	31.5
Tromboz Öyküsü	23	25.8	
Operasyon Tipi	Pankreatikoduodenektomi (Whipple)	66	74.2
	Distal pankreatektomi	15	16.8
	Total pankreatikoduodenektomi	8	9.0
Evre	Evre IA	4	4.5
	Evre IB	5	5.6
	Evre IIA	15	16.9
	Evre IIB	47	52.8
	Evre III	9	10.1
	Evre IV	9	10.1
T	T1	6	6.7
	T2	18	20.2
	T3	53	59.6
	T4	12	13.5
N	N0	29	32.6
	N1	60	67.4
Tümör Lokalizasyonu	Baş	71	80.0
	Gövde/kuyruk	18	20.0
Patoloji	İnvaziv Duktal Adenokarsinom	81	91.0
	İndiferansiye Karsinom	2	2.2
	Skuamöz hücreli ve Adenoskuamöz	3	3.4
	Müsinöz Karsinom	3	3.4
Diferansiyasyon	İyi	28	31.5
	Orta	36	40.4
	Kötü	8	9.0
	İndiferansiye	2	2.2
	Bilinmeyen	15	16.8
Cerrahi sınır	Negatif (R0)	51	57.3
	Pozitif (R1)	38	42.7

Tümör Boyutu, cm (medyan, aralık)		4	2-10
Lenf Nodu Tutulumu	LN negatif	29	32.6
	1-3 LN pozitif	32	35.9
	≥ 4 LN pozitif	28	31.5
PV/SMV invazyonu		8	9.0
Perinöral invazyon		74	83.1
Lenfatik invazyon		63	70.8
Damar invazyonu		47	52.8
Adjuvant Tedavi	Yok	28	31.5
	Sadece Kemoterapi	21	23.6
	Eşzamanlı RT ile birlikte Kemoterapi	40	44.9
Adjuvant KT	Gemcitabin + 5FU kombinasyonu	52	58.4
	Tek ajan Gemcitabin	5	5.6
	5FU + Folinik asit	3	3.3
	Gemcitabin + Cisplatin	1	1.1
Adjuvant KT sayısı (medyan, aralık)		8	2-45
Lokal Nüks		16	18.0
Lokal Nüks ve/veya Metastaz		66	74.1
Metastaz yeri	Lenf Nodu	38	42.7
	Karaciğer	33	37.1
	Periton	28	31.5
	Akciğer	17	19.1
	Diğer	7	7.8
Metastatik Dönemde Kemoterapi	1 sıra Kemoterapi	44	49.4
	2 sıra Kemoterapi	9	10.1
	3 sıra Kemoterapi	3	3.3
	4 sıra Kemoterapi	1	1.1
1.Sıra KT yanıt oranları	Stabil Yanıt	11	25.0
	Kısmi Yanıt	3	6.8
	Progresyon	30	68.2
2.Sıra KT yanıt oranları	Stabil Yanıt	0	0
	Kısmi Yanıt	1	11
	Progresyon	8	89
Hayatta olan hasta		12	13.48

Kısaltmalar: DM; diyabetes mellitus, T; tümör, N; lenf nodu, KT; kemoterapi, LN; lenf nodu, PV/SMV; portal ven/süperior mezenterik ven, 5-FU; 5-fluorourasil.

Adjuvant tedavi alanlar ile adjuvant tedavi almayan hastaların klinik ve patolojik özellikleri karşılaştırıldığında, cinsiyet, tanı yaşı, sigara öyküsü, komorbidite varlığı, tromboz öyküsü, patolojik T ve N evresi, metastatik lenf nodu sayısı, primer tümör lokalizasyonu, cerrahi sınır durumu, perinöral invazyon, lenfatik ve damar invazyonu bakımından, iki grup arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo 3b). Bununla beraber, kötü/indiferansiye tümörlerin oranı, adjuvant tedavi almayanlarda daha fazla saptandı ($p=0.034$). İzlemede gelişen lokal nüks ve uzak metastaz oranları, iki grup arasında benzer bulunurken, metastaz yerleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde, karaciğer metastazı oranı, adjuvant tedavi almayanlarda, adjuvant tedavi alanlara kıyasla daha fazla saptandı ($p=0.017$). İki grup arasında periton ve lenf nodu metastaz oranında fark bulunmazken, akciğer metastaz oranı adjuvant tedavi alanlarda daha fazla bulundu ($p=0.039$).

Tablo 3b. Opere edilmiş 89 olgunun tedavi alt gruplarına göre klinik ve patolojik özellikleri

Parametre	Adjuvant Tedavi (-) (n=28), %	Adjuvant Tedavi (+) (n=61), %	P ki-kare
Cinsiyet			
Erkek	60.7	52.5	0.467
Kadın	39.3	47.5	
Tanı yaşı, yıl			
<60	46.4	52.5	0.597
≥60	53.6	47.5	
Sigara			
Hiç içmemiş	46.4	52.5	0.597
Bırakmış/hala içiyor	53.6	47.5	
Komorbidite			
Yok	39.3	36.1	0.956
DM	32.1	34.4	
Diğer	28.6	29.5	
Tromboz Öyküsü	14.3	31.1	0.092
T			
T1-T2	39.3	21.3	0.091
T3	42.9	67.2	
T4	17.9	11.5	
N			
N0	28.6	34.4	0.584
N1	71.4	65.6	
Lenf Nodu Tutulumu			
LN negatif	28.6	34.4	0.653
1-3 LN pozitif	42.9	32.8	
≥ 4 LN pozitif	28.6	32.8	
Tümör Lokalizasyonu			
Baş	75.0	82.0	0.447
Gövde/kuyruk	25.0	18.0	
Diferansiyasyon			
İyi	25	42.6	0.034
Orta	45	50.0	
Kötü/İndiferansiye	30	7.4	
Cerrahi sınır			
Negatif (R0)	53.6	59.0	0.630
Pozitif (R1)	46.4	41.0	
Perinöral invazyon	78.6	85.2	0.543*
Lenfatik invazyon	71.4	70.5	0.928
Damar invazyonu	46.4	56.7	0.370
Lokal Nüks	14.3	28.9	0.197
Metastaz	75.0	73.8	0.902
Metastaz yeri			
Karaciğer	71.4	40.0	0.017
Akciğer	9.5	33.3	0.039
Periton	33.3	46.7	0.307
Lenf Nodu	52.4	60.0	0.560
Hayatta olan hasta	10.7	14.8	0.746*

Kısaltmalar: p*: Fisher kesin testi, DM; diyabetes mellitus.

Hastaların tümör lokalizasyonlarına göre preoperatif laboratuvar değerleri Tablo 4'te gösterilmektedir. Pankreas başına lokalize tümörlerde, gövde ve kuyruk yerleşimli tümörlere kıyasla, karaciğer fonksiyon testlerinde anlamlı yükseklik saptanırken, serum albumin, hemoglobin, lökosit ve trombosit düzeylerinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4. Opere edilmiş 89 olgunun preoperatif laboratuvar değerleri

	Tümör Yerleşimi		<i>P</i>
	Pankreas başı Mean±SD	Pankreas gövde-kuyruk Mean±SD	
AST (U/L)	136.68±260.62	35.00±26.87	<0.001
ALT (U/L)	162.69±186.71	36.69±29.26	<0.001
ALP (U/L)	670.71±636.74	118.42±86.13	<0.001
GGT (U/L)	641.33±675.93	31.45±30.07	<0.001
Total Billirubin (mg/dl)	10.20±8.61	0.61±0.30	<0.001
Direkt Billirubin (mg/dl)	7.41±6.27	0.24±0.25	<0.001
Albumin (g/dl)	3.44±0.82	3.55±0.71	0.768
Hemoglobin (g/dl)	11.78±1.71	12.23±1.03	0.352
Lökosit (/µL)	9.58±4.72	11.28±6.07	0.327
Trombosit (/µL)	273.98±105.00	227.62±56.86	0.100

Kısaltmalar: AST; serum aspartat aminotransferaz, ALT; serum alanin aminotransferaz, ALP; alkalin fosfataz, GGT; gama-glutamil transpeptidaz.

Opere edilmiş pankreas kanseri tanılı 89 hastanın medyan genel sağkalımı 13.2 ay, 1-yıllık ve 2-yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla, %55 ve %22 tespit edildi (Tablo 5a, Şekil 1). Genel sağkalım süreleri, adjuvant tedavi alanlarda (15.2 ay), tedavi almayanlara (9.3 ay) kıyasla daha fazla olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.7$, Tablo 5a, Şekil 2). Medyan genel sağkalım süreleri, adjuvant tedavi almayanlarda, sadece kemoterapi alanlarda ve eşzamanlı radyoterapi ile kemoterapi alanlarda olmak üzere, üç grup arasında karşılaştırıldığında, sırasıyla 9.3 ay, 15.2 ay ve 15.7 ay saptandı (Tablo 5b, $p=0.652$). Opere edilmiş pankreas kanseri tanılı hastaların medyan hastalıksız sağkalımı (DFS) 9.3 ay, 1-yıllık ve 2-yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla, %40 ve %16 tespit edildi (Tablo 6). Medyan hastalıksız sağkalım süresi, adjuvant tedavi alanlarda 11.8 ay, adjuvant tedavi almayanlarda 4.7 ay saptandı ancak bu sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.195$, Tablo 6).

Tablo 5a. Opere edilmiş 89 olgunun tedavi alt gruplarına göre genel sağkalımı

Parametre	Medyan Genel Sağkalım (ay)	1-Yıllık Genel Sağkalım (%)	2-Yıllık Genel Sağkalım (%)	Log-Rank P değeri
Genel Sağkalım	13.2	55	22	0.7
Adjuvant Tedavi Yok	9.3	42	20	
Adjuvant Tedavi Var	15,2	60	23	

Tablo 5b. Opere edilmiş 89 olgunun tedavi alt gruplarına göre genel sağkalımı

Parametre	Medyan Genel Sağkalım (ay)	1-Yıllık Genel Sağkalım (%)	2-Yıllık Genel Sağkalım (%)	Log-Rank P değeri
Genel Sağkalım	13.2	55	22	0.653
Adjuvant Tedavi Yok	9.3	42	20	
Adjuvant KT	15,2	56	23	
Eşzamanlı RT, Adjuvant KT	15.7	63	22	

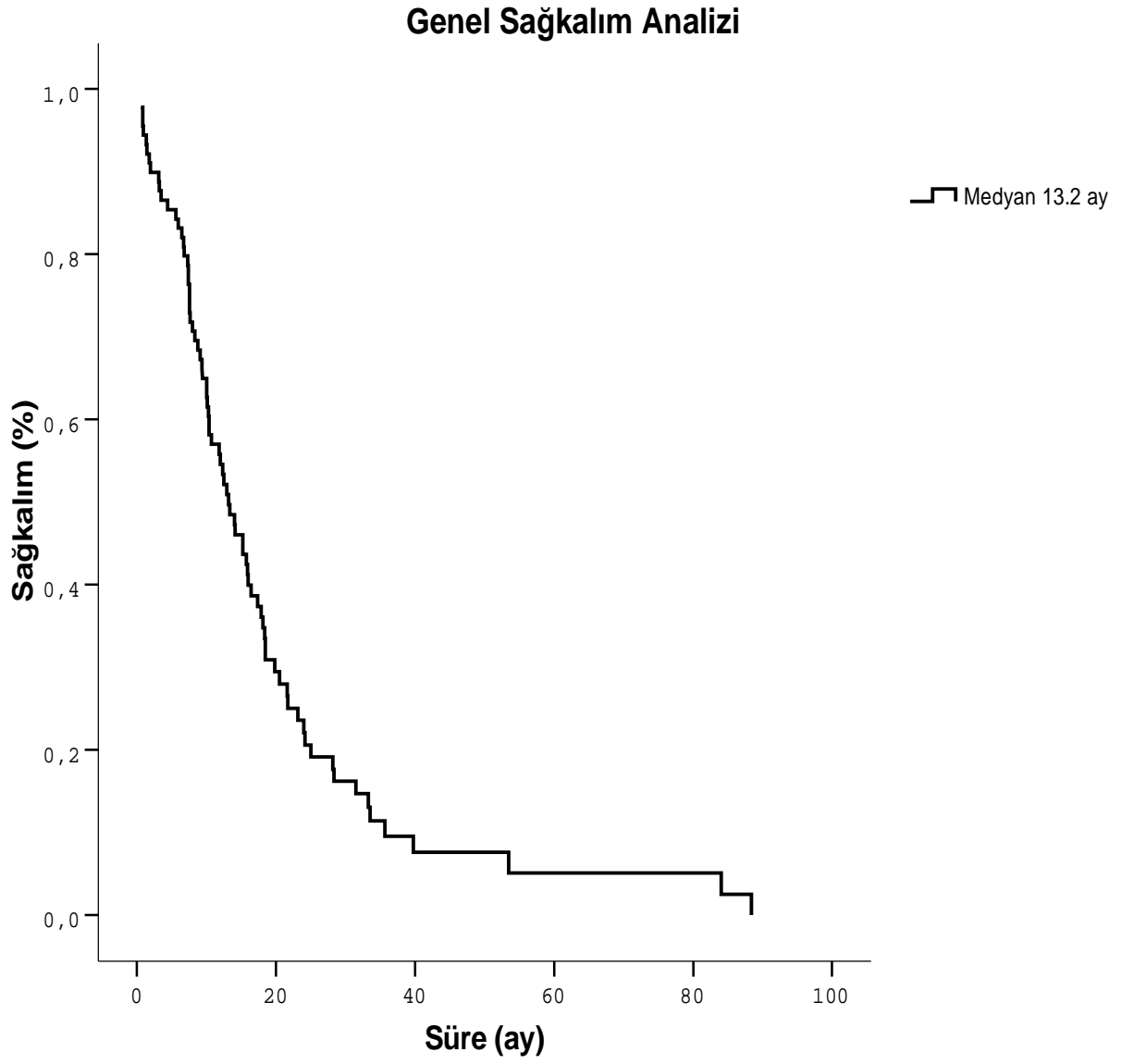
Kısaltmalar: KT; kemoterapi, RT; radyoterapi

Tablo 6. Opere edilmiş 89 olgunun hastalıksız sağkalım (DFS) analizi.

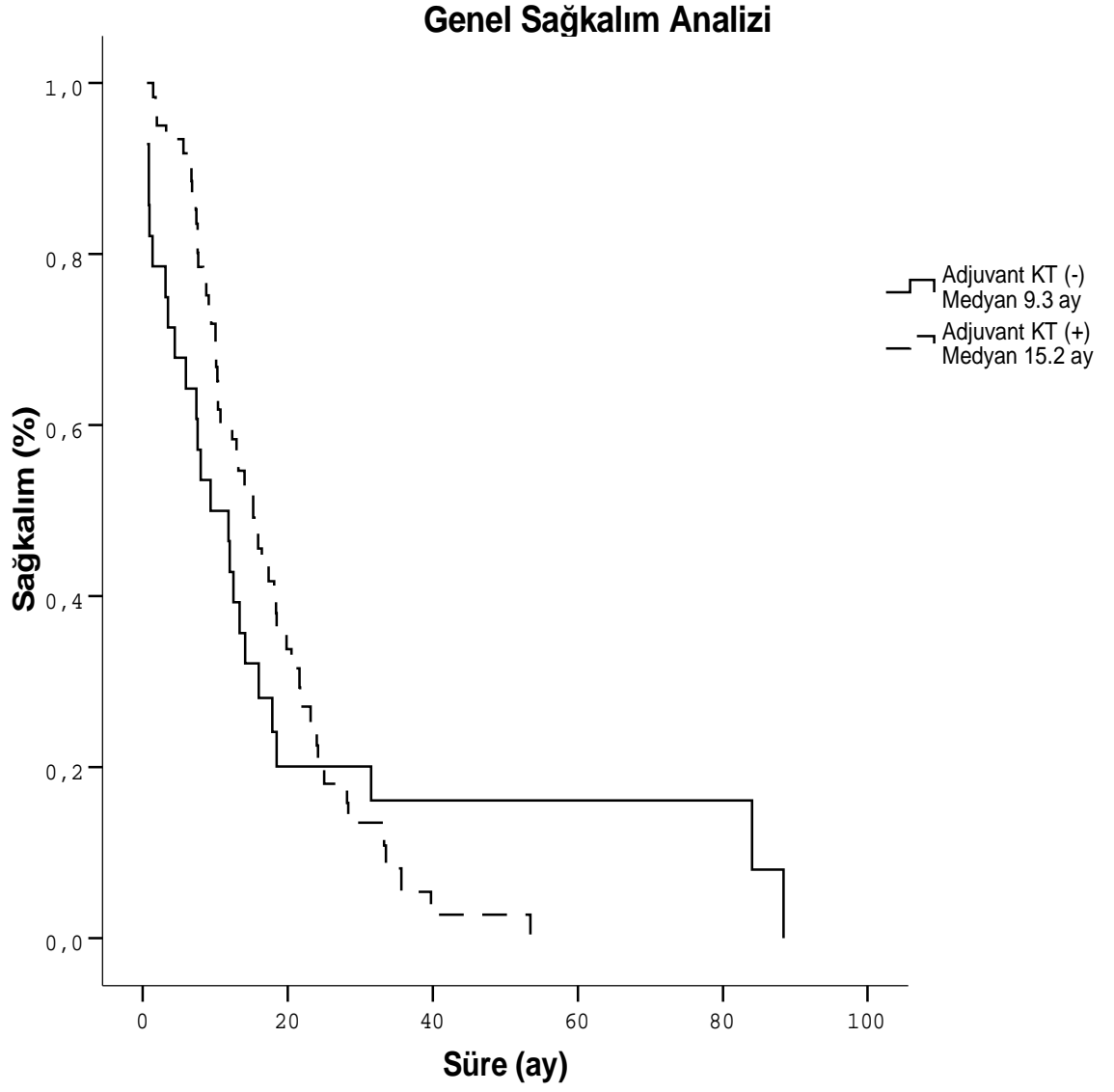
Parametre	Medyan DFS (ay)	1-Yıllık DFS (%)	2-Yıllık DFS (%)	Log-Rank P Value
Hastalıksız Sağkalım	9.3	40	16	0.195
Adjuvant Tedavi Yok	4.7	25	18	
Adjuvant Tedavi Var	11.8	46	15	

Kısaltmalar: DFS; hastalıksız sağkalım

Şekil 1. Opere edilmiş hastaların genel sağkalımlarının gösterildiği Kaplan-Meier grafisi



Şekil 2. Opere edilmiş hastaların tedavi alt gruplarına göre genel sağkalımlarının gösterildiği Kaplan-Meier grafisi ($p=0.7$).



Opere edilmiş pankreas kanseri tanılı olguların genel sağkalımını etkileyen faktörler Tablo 7a'da gösterilmektedir. Opere pankreas kanseri tanılı hastalarda, medyan genel sağkalım süreleri, tümörün evresi, boyutu, metastatik lenf nodu sayısı, histolojik diferansiyasyonu, cerrahi sınır durumu, perinöral invazyon, lenfatik invazyon ve damar invazyon durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklı bulundu ($p<0.05$).

Tablo 7a. Opere edilmiş pankreas kanseri tanılı olguların genel sağkalımını etkileyen faktörler

Parametre	Medyan Genel Sağkalım (ay)	1-Yıllık Sağkalım (%)	2-Yıllık Sağkalım (%)	Log-Rank P değeri
Cinsiyet				
Erkek	11.9	56	18.2	0.529
Kadın	13.2	49	27	
Yaş, yıl				
<60	13.3	54	29	0.808
≥60	12.9	54	16	
Sigara öyküsü				
Yok	10.7	48	29	0.752
Var	14.4	60	12	
Komorbidite				
Yok	15.23	50	25	0.900
DM	12.50	56	21	
Diğer	14.03	57	23	
Tromboz Öyküsü				
Yok	13.2	53	23	0.640
Var	13.3	56	19	
Evre				
I	18.4	77	32	<0.001
IIA	15.2	66	13	
IIB	15.2	58	30	
III+IV	7.3	22	5	
T				
T1-2	18.4	61	36	0.003
T3	15.2	59	20	
T4	7.6	16	8	
N				
N0	15.2	58	15	0.743
N1	12.9	52	25	
Lenf Nodu sayısı				
0	15.2	58	15	0.083
1-3	15.9	65	30	
≥4	9.4	37	20	

Lenf Nodu sayısı					
0-3	15.87	62	23	0.031	
≥4	9.4	37	20		
Tümör Lokalizasyonu					
Baş	12.5	52	19	0.327	
Gövde/Kuyruk	14.1	61	36		
Diferansiyasyon					
İyi	28.2	71	56	<0.001	
Orta	13.3	57	9		
Kötü/İndiferansiye	5.6	20	10		
Cerrahi sınır					
Negatif	17.9	64	31	<0.001	
Pozitif	10.0	42	10		
Perinöral invazyon					
Yok	18.4	60	32	0.040	
Var	12.9	53	20		
Lenfatik invazyon					
Yok	18.4	69	29	0.005	
Var	11.9	48	19		
Damar invazyonu					
Yok	15.2	58	26	0.135	
Var	12.5	52	18		
Preoperatif Hb (g/dl)					
<11	18.3	68	44	0.077	
≥11	12.9	54	16.8		
Preoperatif Lökosit (/μL)					
≤10.000	12.5	53	20	0.472	
>10.000	16.4	65	31		
Preoperatif PLT (/μL)					
<250	15.2	62	23	0.672	
≥250	12.9	53	26		
Albumin (g/dl)					
≤3.5	13.6	55	24	0.518	
>3.5	15.7	63	25		

Kısaltmalar: DM; diyabetes mellitus, T; tümör, N; lenf nodu, Hb; Hemoglobin, PLT; Trombosit.

Opere edilmiş pankreas kanseri tanılı olguların hastalıksız sağkalımını etkileyen faktörler Tablo 7b'de gösterilmektedir. Genel sağkalımı etkileyen faktörlere benzer şekilde, tümörün evresi, boyutu, metastatik lenf nodu sayısı, histolojik diferansiyasyonu, cerrahi sınır ve lenfatik invazyon durumu, hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörler olarak belirlendi.

Tablo 7b. Opere edilmiş pankreas kanseri tanılı olguların hastalıksız sağkalımını etkileyen faktörler

Parametre	Medyan Hastalıksız Sağkalım (ay)	1-Yıllık Hastalıksız Sağkalım (%)	2-Yıllık Hastalıksız Sağkalım (%)	Log-Rank P değeri
Cinsiyet				
Erkek	11.83	46	13	0.918
Kadın	9.07	32	19	
Yaş				
<60	9.30	38	22	0.987
≥60	10.16	40	10	
Sigara öyküsü				
Yok	10.03	39	20	0.535
Var	9.30	40	9	
Komorbidite				
Yok	10.60	43	23	0.592
DM	8.83	40	10	
Diğer	9.13	35	13	
Tromboz Öyküsü				
Yok	9.30	43	20	0.233
Var	10.03	28	5	
Evre				
I	21.97	65	35	<0.001
IIA	12.00	47	13	
IIB	9.30	46	20	
III+IV	4.43	5	0	
T				
T1-2	13.23	50	34	0.002
T3	10.03	42	14	
T4	5.57	8	0	
N				
N0	11.83	44	16	0.269
N1	8.83	37	15	
Lenf Nodu sayısı				
0	11.83	44	16	0.066
1-3	10.40	42	21	
≥4	7.27	33	9	
Lenf Nodu sayısı				
0-3	10.60	43	18	0.020
≥4	7.27	33	9	

Tümör Lokalizasyonu					
Baş	9.13	41	15	0.814	
Gövde/Kuyruk	9.30	36	24		
Diferansiyasyon				<0.001	
İyi	22.57	69	43		
Orta	10.17	37	3		
Kötü/İndiferansiye	5.60	10	10		
Cerrahi sınır				<0.001	
Negatif	11.83	50	28		
Pozitif	7.00	26	3		
Perinöral invazyon				0.133	
Yok	10.73	43	29		
Var	9.07	39	13		
Lenfatik invazyon				0.003	
Yok	13.23	52	29		
Var	7.93	34	10		
Damar invazyonu				0.055	
Yok	11.83	46	23		
Var	8.63	35	8		
Preoperatif Hb (g/dl)				0.076	
<11	16.70	63	26		
≥11	8.63	36	13		
Preoperatif Lökosit (/μL)				0.472	
≤10.000	12.50	54	20		
>10.000	16.40	65	31		
Preoperatif PLT (/μL)				0.830	
<250	15.70	65	28		
≥250	12.36	51	22		
Albumin (g/dl)				0.518	
≤3.5	13.37	55	25		
>3.5	15.70	63	26		

Kısaltmalar: DM; diyabetes mellitus, T; tümör, N; lenf nodu, Hb; Hemoglobin, PLT; Trombosit.

Hastalara uygulanan adjuvan kemoterapi sonrası ciddi toksisite nadiren gözlemlendi. Bir (1.6%) hastada grade 4 nötropeni gelişti ancak ateş gözlemlenmedi. Altı (9.8%) hastada grade 3 nötropeni, 3 (5%) hastada grade 3 anemi, 2 (3.2%) hastada grade 3 bulantı ve 1 (1.6%) hastada grade 3 ishal gelişti (Tablo 8). Kemoterapi ilişkili ölüm gözlemlenmedi.

Tablo 8. Postoperatif adjuvant kemoterapi alan 61 hastada gözlenen toksisite

Toksosite	WHO grade			
	Grade I n(%)	Grade II n(%)	Grade III n(%)	Grade IV n(%)
Anemi	19 (31)	8 (13)	3 (5)	0 (0)
Nötropeni	6 (9.8)	8 (13)	6 (9.8)	1 (1.6)
Trombositopeni	6 (9.8)	1 (1.6)	0 (0)	0 (0)
Bulantı	7 (11.5)	7 (11.5)	2 (3.2)	0 (0)
İshal	5 (8.2)	3 (5)	1 (1.6)	0 (0)
Kabızlık	2 (3.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mukozit	3 (5)	1 (1.6)	0 (0)	0 (0)
Enfeksiyon	4 (6.5)	9 (14.8)	0 (0)	0 (0)
Hepatik	3 (5)	2 (3.2)	0 (0)	0 (0)
Renal	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0)	0 (0)
Cilt	2 (3.2)	4 (6.5)	0 (0)	0 (0)
Nörolojik	1 (1.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Kısaltmalar: WHO; Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

Opere edilmiş 89 olgudan daha sonra lokal nüks ve/veya metastaz gelişen 66 olgunun 44'ü kemoterapi aldı. Tablo 9'da postoperatif dönemde metastaz ve/veya lokal nüks gözlenen 66 olgunun tedavi alt gruplarına göre klinik özellikleri gösterilmektedir. Kemoterapi alan hastalarda, almayanlara kıyasla, performans durumu iyi olanların oranı daha yüksek saptandı ($p<0.001$). Tümör semptomu ve asiti olan hastaların oranı ise kemoterapi almayan grupta daha fazla bulundu (sırasıyla, $p=0.024$, $p=0.003$). Hemoglobin ve albumin düzeyi düşük olanların oranı, lökosit ve GGT düzeyi yüksek olanların oranı, kemoterapi almayan grupta, kemoterapi alan gruba kıyasla anlamlı bir şekilde daha fazla bulundu ($p<0.05$).

Tablo 9. Postoperatif dönemde lokal nüks ve/veya metastaz gelişen 66 olgunun tedavi alt gruplarına göre klinik özellikleri

Parametre	Kemoterapi (-) (n=22), %	Kemoterapi (+) (n=44), %	P
Cinsiyet			
Erkek	54.5	54.5	1.000
Kadın	45.5	45.5	
Tanı yaşı, yıl			
<60	63.6	47.7	0.222
≥60	36.4	52.3	
Sigara			
Hiç içmemiş	40.9	50.0	0.485
Bırakmış/hala içiyor	59.1	50.0	
Komorbidite			
Yok	36.4	43.2	0.866
DM	36.4	31.8	
Diğer	27.3	25.0	
Tromboz Öyküsü	31.8	29.5	0.850
Metastaz Yeri			
Pankreas (lokal nüks)	13.6	29.5	0.155
Karaciğer	45.5	52.3	0.602
Akciğer	18.2	29.5	0.320
Periton	59.1	34.1	0.053
Lenf Nodu	59.1	56.8	0.860
Performans Durumu			
0-1	20.0	81.8	<0.001
2-3	80.0	18.2	
Tümör Semptomu			
Yok	4.5	29.5	0.024*
Var	95.5	70.5	
Ağrı			
Yok	28.6	43.2	0.258
Var	71.4	56.8	

Kilo kaybı \geq%10	Yok Var	66.7 33.3	79.5 20.5	0.260
Asit	Yok Var	40.9 59.1	77.3 22.7	0.003
Ca19-9 (U/mL)	\leq 400 >400	57.1 42.9	50.0 50.0	1.000*
Hemoglobin (g/dl)	<11 \geq 11	61.9 38.1	34.9 65.1	0.041
Lökosit (/μL)	\leq 10.000 >10.000	52.4 47.6	86.0 14.0	0.003
AST (U/L)	\leq 34 >34	52.4 47.6	66.7 33.3	0.271
ALT (U/L)	\leq 55 >55	90.0 10.0	87.8 12.2	1.000*
ALP (U/L)	\leq 150 >150	31.6 68.4	43.9 56.1	0.365
GGT (U/L)	\leq 64 >64	35.7 64.3	67.6 32.4	0.041
T.Bilirubin (mg/dl)	\leq 1.2 >1.2	65.0 35.0	82.5 17.5	0.195*
Albumin (g/dl)	\leq 3.5 >3.5	84.2 15.8	35.1 64.9	0.001
Adjuvant KT öyküsü	Yok Var	27.3 72.7	34.1 65.9	0.575

Kısaltmalar: p^* : Fisher kesin testi, DM; diyabetes mellitus, CA 19-9; carbohydrate antijen 19-9, AST; serum aspartat aminotransferaz, ALT; serum alanin aminotransferaz, ALP; alkalin fosfataz, GGT; gama-glutamil transpeptidaz, T.Bilirubin; total bilirubin.

Postoperatif dönemde lokal nüks ve/veya metastaz gelişen olguların klinik ve laboratuvar parametrelerine göre genel sağkalımları incelendiğinde, performans düşüklüğü, tümör semptomu varlığı, kilo kaybı, hemoglobinin düşüklüğü, ALT yüksekliği ve serum albumin düşüklüğü olan, kemoterapi almamış olan hastaların medyan genel sağkalımları daha kısa bulundu ($p<0.05$, Tablo 10a).

Tablo 10a. Postoperatif dönemde lokal nüks ve/veya metastaz gelişen 66 olgunun genel sağkalımını etkileyen faktörler

Parametre	Medyan Sağkalım (ay)	1-Yıllık Sağkalım (%)	2-Yıllık Sağkalım (%)	Log-Rank P değeri
Metastaz Yeri				
Pankreas (lokal nüks)	11.9	46	17	0.306
Karaciğer	12.9	56	19	0.642
Akciğer	18.4	64	23	0.274
Periton	14.1	59	26	0.745
Lenf Nodu	15.2	56	23	0.497
Performans Durumu				
0-1	15.9	69	25	0.039
2-3	10.3	45	16	
Tümör Semptomu				
Yok	25	84	58	0.010
Var	12.9	53	15	
Ağrı				
Yok	17.9	64	34	0.128
Var	13.3	56	14	
Kilo kaybı \geq%10				
Yok	15.8	65	27	0.029
Var	10.3	40	6	
Asit				
Yok	14	55	23	0.286
Var	14.1	64	18	
Ca19-9 (U/mL)				
\leq 400	15.9	69	19	0.851
$>$ 400	16.4	61	35	
Hemoglobin (g/dl)				
$<$ 11	10.1	43	17	0.033
\geq 11	15.9	74	31	
Lökosit (/μL)				
\leq 10.000	15.9	64	24	0.359
$>$ 10.000	10.7	50	25	
AST (U/L)				
\leq 34	15.9	69	23	0.188
$>$ 34	10.0	46	25	
ALT (U/L)				
\leq 55	15.9	68	32	0.004
$>$ 55	8.7	14	14	

ALP (U/L)	≤150	15.2	61	35	0.127
	>150	13.2	61	20	
GGT (U/L)	≤64	14.1	63	29	0.511
	>64	12.9	60	23	
T.Bilirubin (mg/dl)	≤1.2	14.1	59	25	0.292
	>1.2	13.4	63	24	
Albumin (g/dl)	≤3.5	10.4	45	10	<0.001
	>3.5	21.6	77	46	
Kemoterapi	Yok	10.0	36	9	0.002
	Var	16.4	70	31	

Kısaltmalar: CA 19-9; carbohydrate antijen 19-9, AST; serum aspartat aminotransferaz, ALT; serum alanin aminotransferaz, ALP; alkalen fosfataz, GGT; gama-glutamil transpeptidaz, T.Bilirubin; total bilirubin.

Postoperatif dönemde lokal nüks ve/veya metastaz gelişen olguların klinik ve laboratuvar parametrelerine göre medyan progresyonsuz sağkalımları incelendiğinde, periton metastazı, düşük performans düzeyi, tümör semptomu varlığı, ağrı ve asit varlığı, düşük hemoglobin ve albumin düzeyi, yüksek GGT ve total bilirubin düzeyi, kemoterapi almamış olma, kısa PFS ile ilişkili bulundu ($p<0.05$, Tablo 10b).

Tablo 10b. Postoperatif dönemde lokal nüks ve/veya metastaz gelişen 66 olgunun progresyonsuz sağkalımını etkileyen faktörler

Parametre	Medyan PFS (ay)	3-Aylık PFS (%)	6-Aylık PFS (%)	Log-Rank P değeri
Cinsiyet				
Erkek	2.0	44	19	0.671
Kadın	3.3	53	29	
Tanı yaşı, yıl				
<60	2.9	48	30	0.658
≥60	2.4	48	16	
Sigara				
Yok	2.4	48	22	0.690
Var	2.9	48	25	
Komorbidite				
Yok	1.7	39	30	0.966
DM	3.5	59	20	
Diğer	2.4	47	18	
Tromboz				
Yok	3.3	52	24	0.308
Var	1.8	40	25	
Periton Metastazı				
Yok	3.6	60	32	0.012
Var	1.5	32	12	
Metastaz Yeri				
Pankreas (lokal nüks)	3.6	62	20	0.802
Karaciğer	3.3	51	18	0.448
Akciğer	4.5	53	35	0.302
Periton	1.5	32	12	0.012
Lenf Nodu	2.2	47	17	0.356
Performans Durumu				
0-1	5.2	72	40	<0.001
2-3	1.4	13	0	
Tümör Semptomu				
Yok	8.2	85	53	0.002
Var	1.8	38	16	

Ağrı	Yok	4.2	64	33	0.045
	Var	1.8	40	18	
Kilo kaybı ≥%10	Yok	2.4	49	27	0.266
	Var	2.9	49	14	
Asit	Yok	3.6	58	33	0.003
	Var	1.5	30	5	
Ca19-9 (U/mL)	≤400	4.5	69	37	0.226
	>400	4.0	58	21	
Hemoglobin (g/dl)	<11	1.7	32	10	0.012
	≥11	4.2	64	36	
Lökosit (/μL)	≤10.000	3.6	56	26	0.075
	>10.000	1.6	31	18	
AST (U/L)	≤34	2.9	48	25	0.371
	>34	1.9	50	20	
ALT (U/L)	≤55	2.4	48	28	0.218
	>55	3.3	57	0	
ALP (U/L)	≤150	2.4	45	30	0.214
	>150	2.4	50	22	
GGT (U/L)	≤64	4.2	56	35	0.040
	>64	1.8	40	10	
T.Bilirubin (mg/dl)	≤1.2	3.5	54	27	0.008
	>1.2	1.0	21	10	
Albumin (g/dl)	≤3.5	1.5	24	3	<0.001
	>3.5	5.7	74	49	
Kemoterapi	Yok	0.4	14	4	<0.001
	Var	4.2	66	34	

Kısaltmalar: DM; diyabetes mellitus, PFS; progresyonsuz sağkalım, CA 19-9; carbohydrate antijen 19-9, AST; serum aspartat aminotransferaz, ALT; serum alanin aminotransferaz, ALP; alkale fosfataz, GGT; gama-glutamil transpeptidaz, T.Bilirubin; total bilirubin.

Tablo 10c'de postoperatif dönemde lokal nüks ve/veya metastaz gelişen ve kemoterapi alan 44 olguda gözlenen toksisite bulguları özetlenmektedir. Dört (%9) hastada grade 4 nötropeni gelişirken, bunlardan 2 (%4.6) olguda nötropenik ateş saptandı. Bir (%2.3) olguda grade 4 anemi gözlenirken, 3 (%6.8) olguda grade 3 anemi, 4 (%9) olguda grade 3 nötropeni, 2 (%4.6) olguda grade 3 bulantı, 1 (%2.3) olguda grade 3 ishal ve 1 (%2.3) olguda grade 3 enfeksiyon saptandı.

Tablo 10c. Postoperatif dönemde lokal nüks ve/veya metastaz gelişen ve kemoterapi alan 44 olguda gözlenen toksisite

Toksisite	WHO grade			
	Grade I n(%)	Grade II n(%)	Grade III n(%)	Grade IV n(%)
Anemi	13 (30)	8 (18.1)	3 (6.8)	1 (2.3)
Nötropeni	1 (2.3)	6 (13.6)	4 (9)	4 (9)
Trombositopeni	4 (9)	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)
Bulantı	5 (11.4)	7 (16)	2 (4.6)	0 (0)
İshal	0 (0)	4 (9)	1 (2.3)	0 (0)
Kabızlık	4 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mukozit	0 (0)	2 (4.6)	0 (0)	0 (0)
Enfeksiyon	0 (0)	9 (20.5)	1 (2.3)	2 (4.6)
Hepatik	2 (4.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Renal	2 (4.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cilt	2 (4.6)	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)
Nörolojik	2 (4.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Kısaltmalar: WHO; Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

4.2. Tanı Anında Lokal İleri Veya Metastatik Hastalar

Tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik pankreas kanseri tanılı 118 olgunun klinik ve patolojik özellikleri Tablo 11a'da, laboratuvar değerleri Tablo 11b'de gösterilmektedir. Bu olguların %62'si erkek, %38'i kadın hastadan oluşmakta idi. Medyan tanı yaşı 63 yıl saptandı. Hastaların %57.6'sında sigara öyküsü, %29.7'sinde diyabetes mellitus, %24.6'sında tromboz öyküsü mevcuttu. Tanısal biyopsi yeri, hastaların %57'sinde karaciğer, %22'sinde pankreas idi. Primer tümör lokalizasyonu hastaların %56'sında pankreas başında, %44'ünde pankreas gövde ve kuyruğunda idi. Karaciğer, lenf nodu, periton ve akciğer metastazı, sırasıyla hastaların %73, %39, %17 ve %16'sında mevcut idi. Performans düzeyi, hastaların %80'inde ECOG 0-1 ve %20'sinde ECOG 2-3 saptandı. Hastaların %26.3'üne hiç kemoterapi verilmezken, %73.7'sine bir sıra kemoterapi, %17.8'ine iki sıra kemoterapi verildi. Uygulanan kemoterapi rejimlerinin %53.4'ü, Gemicitabin ve 5-Fluorourasil kombinasyonundan oluşmakta idi. 1.Sıra kemoterapi ile medyan progresyonsuz sağkalım 2.6 ay saptanırken, hastaların %87.4'ünde progresyon gözlemlendi. Medyan genel sağkalım 4.4 ay, 6 aylık ve 12 aylık genel sağkalım oranları sırasıyla %40 ve %22 saptandı (Tablo 11a, Şekil 3).

Tablo 11a. Tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik pankreas kanseri tanılı 118 olgunun klinik özellikleri

Parametre		n	%
Cinsiyet	Erkek	73	62
	Kadın	45	38
Tanı yaşı, yıl (medyan, aralık)		63	38-84
Sigara	Hiç içmemiş	50	42.4
	Bırakmış/hala içiyor	68	57.6
Komorbidite	Yok	53	44.9
	DM	35	29.7
	Diğer	30	25.4
Tromboz Öyküsü		29	24.6
Evre	Evre III	6	5.1
	Evre IV	112	94.9
Tanısal Biyopsi Yeri	Karaciğer	67	56.8
	Pankreas	26	22.0
	Periton	10	8.5
	Asit sıvısı	6	5.1
	Lenf Nodu	4	3.4
	Akciğer	4	3.4
	Subkutan nodül	1	0.8
Tümör Lokalizasyonu	Baş	66	55.9
	Gövde/kuyruk	52	44.1
Metastaz yeri	Karaciğer	86	72.9
	Lenf Nodu	46	39.0
	Periton	20	16.9
	Akciğer	19	16.1
	Diğer	7	5.9
Palyatif Cerrahi	Yok	103	87.3
	Bilioenterik By-pass ve/veya Gastroenterostomi	15	12.7
Performans Durumu	0-1	94	79.7
	2-3	24	20.3
Sarılık	Yok	88	74.6
	Var	30	25.4
Ağrı	Yok	14	11.9
	Var	104	88.1

Kilo kaybı	Yok Var	61 57	51.7 48.3
Kemoterapi	1 sıra Kemoterapi 2 sıra Kemoterapi 3 sıra Kemoterapi 4 sıra Kemoterapi	87 21 4 1	73.7 17.8 3.4 0.8
1.Sıra KT	KT almayan Gemsitabin + 5FU kombinasyonu Tek ajan Gemsitabin 5FU + Folinik asit Gemsitabin + Cisplatin Diğer	31 63 15 6 1 2	26.3 53.4 12.7 5.1 0.8 1.7
1.Sıra KT sayısı (medyan, aralık)		5	1-30
1.Sıra KT yanıt oranları	Stabil Yanıt Kısmi Yanıt Progresyon	7 4 76	8.0 4.6 87.4
2.Sıra KT (n, %)	KT almayan Gemsitabin + 5FU kombinasyonu Gemsitabin + Cisplatin 5FU + Folinik asit + Mitomisin Diğer	97 8 8 2 3	82.2 6.8 6.8 1.7 2.5
2. Sıra KT sayısı (medyan, aralık)		3	1-11
2.Sıra KT yanıt oranları	Stabil Yanıt Kısmi Yanıt Progresyon	3 0 18	14.3 0 85.7
1.Sıra KT ile Medyan PFS (ay)		3.5	
Medyan Genel sağkalım (ay)		4.4	
6 aylık sağkalım oranı (%)		40	
12 aylık sağkalım oranı (%)		22	
Hayatta olan hasta (n, %)		6	5.1

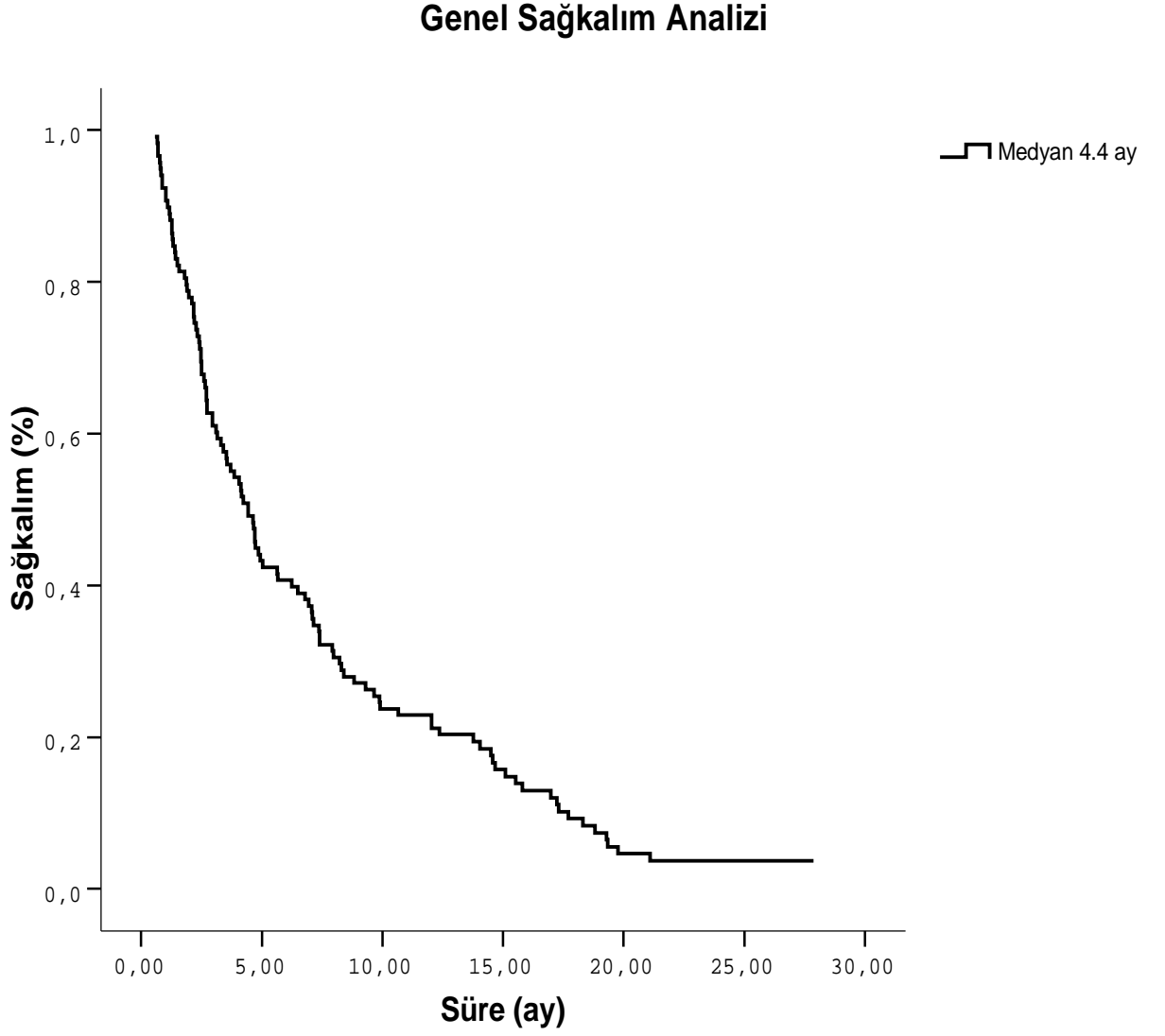
Kısaltmalar: DM; diyabetes mellitus, KT; kemoterapi, PFS; progresyonsuz sağkalım, FU; fluorourasil

Tablo 11b. Tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik pankreas kanseri tanılı 118 olgunun laboratuvar değerleri

Parametre	Ortalama \pm SD	Aralık
Ca 19-9 (U/mL)	17360 \pm 35047	2-100.000
AST (U/L)	52.10 \pm 61.48	8-533
ALT (U/L)	51.68 \pm 65.07	1-472
ALP (U/L)	484.95 \pm 702.34	46-4692
GGT (U/L)	265.78 \pm 332.04	11-1864
Total Billirubin (mg/dl)	3.84 \pm 6.87	0.1-33.7
Albumin (g/dl)	3.73 \pm 0.83	1.7-7
Hemoglobin (g/dl)	11.68 \pm 1.77	5.9-16.7
Lökosit (/ μ L)	11.08 \pm 5.81	3.7-31.40

Kısaltmalar: CA 19-9; carbohydrate antijen 19-9, AST; serum aspartat aminotransferaz, ALT; serum alanin aminotransferaz, ALP; alkalin fosfataz, GGT; gama-glutamil transpeptidaz.

Şekil 3. Tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik pankreas kanseri tanılı 118 olgunun genel sağkalımlarının gösterildiği Kaplan-Meier grafisi



Tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik pankreas kanseri tanılı hastaların, kemoterapi alanlar ve almayanlar olmak üzere iki grupta klinik ve patolojik özellikleri incelendiğinde (Tablo 12), performans durumu iyi olanların yüzdesinin, kemoterapi grubunda belirgin olarak yüksek olduğu dikkati çektirdi ($p=0.001$).

Tablo 12. Tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik pankreas kanseri tanılı 118 olgunun tedavi alt gruplarına göre klinik özellikleri

Parametre	Kemoterapi (-) (n=31), %	Kemoterapi (+) (n=87), %	P	
Cinsiyet	Erkek	67.7	0.433	
	Kadın	32.3		
Tanı yaşı, yıl	<60	32.3	0.223	
	≥60	67.7		
Sigara	Hiç içmemiş	41.9	0.296	
	Bırakmış/hala içiyor	58.1		
Komorbidite	Yok	48.4	0.009	
	DM	45.2		
	Diğer	6.5		
Tromboz Öyküsü	25.8	24.1	0.853	
Metastaz Yeri	Karaciğer	74.2	72.4	1.000
	Akciğer	9.7	18.4	0.257
	Periton	12.9	18.4	0.484
	Lenf Nodu	38.7	39.1	0.971
Performans Durumu	0-1	58.1	87.4	0.001
	2-3	41.9	12.6	
Ağrı	Yok	9.7	12.6	1.000*
	Var	90.3	87.4	
Kilo kaybı ≥%10	Yok	41.9	55.2	0.205
	Var	58.1	44.8	
Asit	Yok	87.1	73.6	0.123
	Var	12.9	26.4	
Ca19-9 (U/mL)	≤400	26.7	44.1	0.220
	>400	73.3	55.9	
Hemoglobin (g/dl)	<11	31.0	30.1	0.927
	≥11	69.0	69.9	

Lökosit (/µL)	≤10.000	41.4	59.0	0.100
	>10.000	58.6	41.0	
AST (U/L)	≤34	50.0	59.8	0.368
	>34	50.0	40.2	
ALT (U/L)	≤55	75.0	78.3	0.717
	>55	25.0	21.7	
ALP (U/L)	≤150	14.3	32.5	0.065
	>150	85.7	67.5	
GGT (U/L)	≤64	16.7	37.7	0.058
	>64	83.3	62.3	
T.Bilirubin (mg/dl)	≤1.2	60.7	61.3	0.960
	>1.2	39.3	38.7	
Albumin (g/dl)	≤3.5	42.9	37.8	0.643
	>3.5	57.1	62.2	

Kısaltmalar: p^* ; Fisher kesin testi, DM; diyabetes mellitus, CA 19-9; carbohydrate antijen 19-9, AST; serum aspartat aminotransferaz, ALT; serum alanin aminotransferaz, ALP; alkalin fosfataz, GGT; gama-glutamil transpeptidaz, T.Bilirubin; total bilirubin.

Hastaların medyan genel sağkalım süreleri tedavi alt gruplarına göre incelendiğinde, 1.sıra kemoterapi alan hastalarda medyan genel sağkalım 5.63 ay iken, kemoterapi almayan hastalarda medyan genel sağkalım 2.27 ay saptandı ($p<0.001$) (Tablo 13a, Şekil 4). Altı-Aylık ve 12-Aylık genel sağkalım oranları, kemoterapi alan hastalarda sırasıyla, %48 ve %30 iken, kemoterapi almayan hastalarda sırasıyla, %19 ve %3 saptandı (Tablo 13a). Tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik pankreas kanseri tanılı 118 olgunun genel sağkalımını etkileyen faktörler incelendiğinde, sigara öyküsü, karaciğer metastazı varlığı, düşük performans düzeyi, kilo kaybı, asit varlığı, yüksek Ca19-9 düzeyi, düşük hemoglobin düzeyi, yüksek lökosit düzeyi, yüksek AST, ALT, ALP ve GGT düzeyleri, düşük albumin düzeyi, birinci sıra kemoterapi ve ikinci sıra kemoterapi almamış olma, kısa sağkalımla ilişkili bulundu ($p<0.05$, Tablo 13a).

Tablo 13a. Tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik pankreas kanseri tanılı 118 olgunun genel sağkalımını etkileyen faktörler

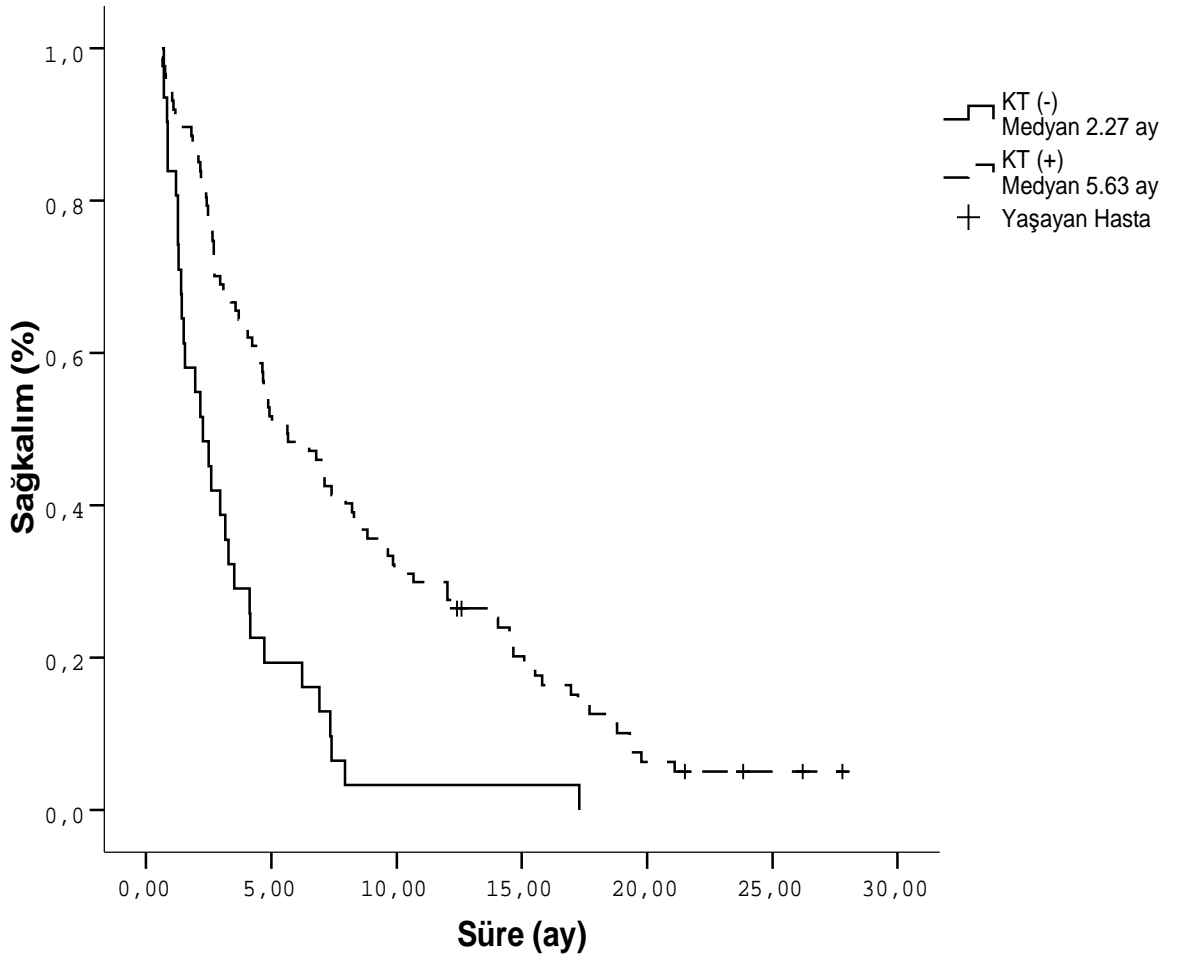
Parametre	Medyan Sağkalım (ay)	6-Aylık Sağkalım (%)	12-Aylık Sağkalım (%)	Log-Rank P değeri
Cinsiyet				
Erkek	4.07	38	23	0.375
Kadın	4.93	44	22	
Yaş				
<60	4.63	38	24	0.785
≥60	4.07	42	21	
Sigara öyküsü				
Yok	4.93	44	27	0.043
Var	3.56	37	18	
Komorbidite				
Yok	4.43	39	20	0.817
DM	4.43	42	22	
Diğer	2.73	40	26	
Tromboz Öyküsü				
Yok	4.23	42	21	0.970
Var	4.70	34	27	
Karaciğer Metastazı				
Yok	8.30	65	43	0.008
Var	3.30	31	15	
Performans Durumu				
0-1	4.73	46	26	0.002
2-3	1.50	16	8	
Sarılık				
Yok	4.70	43	25	0.247
Var	2.73	33	16	
Ağrı				
Yok	4.67	42	21	0.922
Var	4.23	40	23	
Kilo kaybı ≥%10				
Yok	5.66	49	32	0.004
Var	3.30	31	12	
Asit				
Yok	4.70	44	25	0.036
Var	2.73	29	15	
Ca19-9 (U/mL)				
≤400	4.63	43	36	0.031
>400	3.16	40	20	
Hemoglobin (g/dl)				
<11	2.66	23	12	0.019
≥11	4.93	47	27	
Lökosit (/μL)				
≤10.000	6.80	52	29	0.004
>10.000	2.46	25	13	

AST (U/L)	≤34	6.50	52	27	0.007
	>34	2.70	23	15	
ALT (U/L)	≤55	4.67	45	26	0.005
	>55	2.67	24	8	
ALP (U/L)	≤150	7.10	55	38	0.017
	>150	3.57	34	17	
GGT (U/L)	≤64	6.80	56	37	0.010
	>64	3.53	30	14	
T.Bilirubin (mg/dl)	≤1.2	4.43	41	26	0.324
	>1.2	3.57	38	16	
Albumin (g/dl)	≤3.5	2.17	20	10	<0.001
	>3.5	6.23	52	31	
1.Sıra KT	Yok	2.27	19	3	<0.001
	Var	5.63	48	30	
2.Sıra KT	Yok	3.40	30	16	<0.001
	Var	13.77	90	57	

Kısaltmalar: DM; diyabetes mellitus, CA 19-9; carbohydrate antijen 19-9, AST; serum aspartat aminotransferaz, ALT; serum alanin aminotransferaz, ALP; alkalen fosfataz, GGT; gama-glutamil transpeptidaz, T.Bilirubin; total bilirubin, KT; kemoterapi.

Şekil 4. Tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik pankreas kanseri tanılı 118 olgunun tedavi alt gruplarına göre genel sağkalımlarının gösterildiği Kaplan-Meier grafisi ($p < 0.001$).

Genel Sağkalım Analizi



Tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik pankreas kanseri tanılı ve 1.sıra kemoterapi alan hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım 3.5 ay iken, kemoterapi almayan hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım 2.2 ay saptandı ($p=0.005$) (Tablo 13b, Şekil 5). Progresyonsuz sağkalımını etkileyen faktörler incelendiğinde, karaciğer metastazı varlığı, düşük performans düzeyi, kilo kaybı, Ca 19-9 yüksekliği, düşük hemoglobin ve albumin düzeyi, yüksek lökosit düzeyi, yüksek AST, ALT, ALP, GGT düzeyi ve 1.sıra kemoterapi almamış olma, kısa PFS ile ilişkili bulundu ($p<0.05$, Tablo 13b). 1.Sıra kemoterapi alan hastalarda 3 aylık ve 6 aylık progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla %58 ve %30 saptanırken, kemoterapi almayanlarda 3 aylık ve 6 aylık progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla %35 ve %13 saptandı (Tablo 13b).

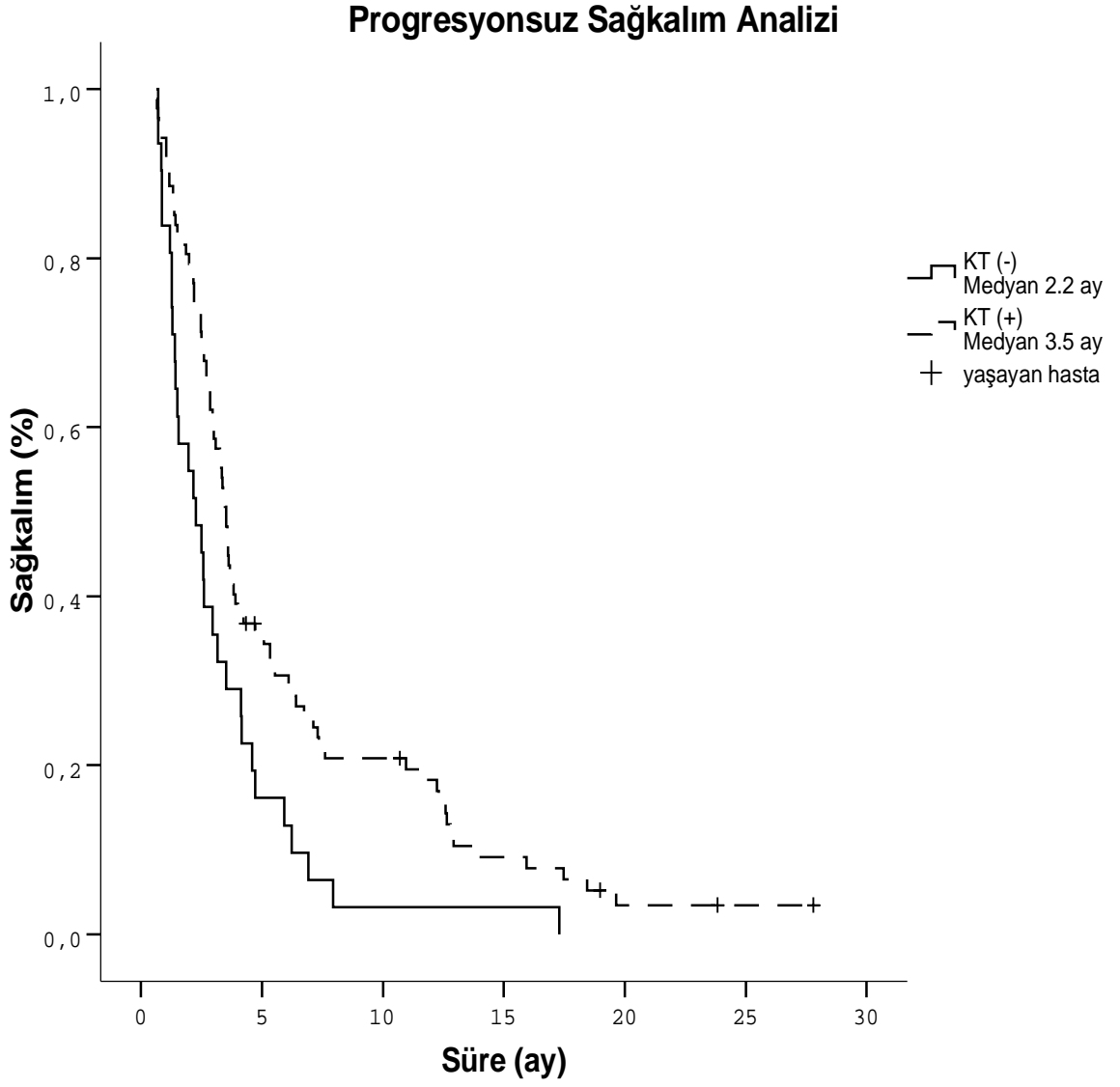
Tablo 13b. Tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik pankreas kanseri tanılı 118 olgunun progresyonsuz sağkalımını (PFS) etkileyen faktörler

Parametre	Medyan PFS (ay)	3-Aylık PFS (%)	6-Aylık PFS (%)	Log-Rank P değeri
Cinsiyet				
Erkek	3.1	50	28	0.723
Kadın	3.4	60	20	
Yaş				
<60	3.4	57	26	0.557
≥60	3.0	49	25	
Sigara öyküsü				
Yok	3.5	59	26	0.183
Var	2.8	46	25	
Komorbidite				
Yok	3.2	55	28	0.807
DM	3.5	60	27	
Diğer	2.5	40	20	
Tromboz Öyküsü				
Yok	3.0	49	25	0.716
Var	3.5	62	27	
Karaciğer Metastazı				
Yok	5.9	72	50	0.001
Var	2.8	45	17	
Performans Durumu				
0-1	3.5	58	28	0.031
2-3	1.4	29	16	
Sarılık				
Yok	3.3	55	27	0.175
Var	2.4	43	21	

Ağrı	Yok Var	3.0 3.2	50 53	19 26	0.950
Kilo kaybı ≥%10	Yok Var	3.6 2.7	60 44	33 18	0.016
Asit	Yok Var	3.5 2.4	57 37	38 18	0.081
Ca19-9 (U/mL)	≤400 >400	3.3 2.7	53 47	35 22	0.026
Hemoglobin (g/dl)	<11 ≥11	2.1 3.5	32 60	11 33	<0.001
Lökosit (/μL)	≤10.000 >10.000	3.6 2.1	62 39	32 19	0.001
AST (U/L)	≤34 >34	3.7 2.2	65 38	35 15	<0.001
ALT (U/L)	≤55 >55	3.4 2.0	55 40	30 16	0.006
ALP (U/L)	≤150 >150	4.2 2.8	65 46	33 22	0.028
GGT (U/L)	≤64 >64	4.2 2.7	63 43	35 17	0.001
T.Bilirubin (mg/dl)	≤1.2 >1.2	3.5 2.6	57 43	27 24	0.105
Albumin (g/dl)	≤3.5 >3.5	1.8 3.6	27 66	15 32	<0.001
1.Sıra KT	Yok Var	2.2 3.5	35 58	13 30	0.005

Kısaltmalar: DM; diyabetes mellitus, CA 19-9; carbohydrate antijen 19-9, AST; serum aspartat aminotransferaz, ALT; serum alanin aminotransferaz, ALP; alkalin fosfataz, GGT; gama-glutamil transpeptidaz, T.Bilirubin; total bilirubin, KT; kemoterapi.

Şekil 5. Tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik pankreas kanseri tanılı 118 olgunun tedavi alt gruplarına göre progresyonsuz sağkalımlarının gösterildiği Kaplan-Meier grafisi ($p=0.005$).



Hastaları, progresyonsuz sağkalım sürelerine göre grupladığımızda, PFS<3 ay olan hastaların, PFS≥3 ay olanlara kıyasla daha kısa medyan genel sağkalımı olduğu ($p<0.001$), yine benzer şekilde PFS<6 ay olan hastaların, PFS≥6 ay olanlara kıyasla daha kısa medyan genel sağkalımı olduğu ($p<0.001$) görüldü (Tablo 14).

Tablo 14. Progresyonsuz sağkalım ile genel sağkalımın ilişkisi

Parametre	Medyan Genel Sağkalım	Log-Rank P değeri
PFS PFS < 3ay, n=41 PFS ≥ 3 ay, n=77	1.5 7.3	<0.001
PFS PFS < 6ay, n=87 PFS ≥ 6 ay, n=31	2.73 14.5	<0.001

Kısaltmalar: PFS; progresyonsuz sağkalım

Tablo 15'te tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik pankreas kanseri tanılı ve 1.sıra kemoterapi alan 87 olguda gözlenen toksisite bulguları özetlenmektedir. Üç (%3.5) hastada grade 4 nötropeni gelişirken, bunlardan 2 (%2.3) olguda nötropenik ateş saptandı. İki (%2.3) olguda grade 4 anemi, 3 (%3.5) olguda grade 4 trombositopeni, 1 (%1.15) olguda grade 4 hepatik toksisite gözlenirken, 7 (%8) olguda grade 3 anemi, 3 (%3.5) olguda grade 3 nötropeni, 2 (%2.3) olguda grade 3 trombositopeni ve 1 (%1.15) olguda grade 3 enfeksiyon saptandı.

Bu hastalardan 2.sıra kemoterapi alan 21 olguda gözlenen grade 4 hematolojik toksisite oranı %4.8 iken, grade 3 anemi, nötropeni ve trombositopeni oranları sırasıyla, %14.3, %14.3 ve %4.8 saptandı (Tablo 16).

Tablo 15. Tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik pankreas kanseri tanılı ve 1.sıra kemoterapi alan 87 olguda gözlenen toksisite

Toksosite	WHO grade			
	Grade I n(%)	Grade II n(%)	Grade III n(%)	Grade IV n(%)
Anemi	20 (23)	15 (17.2)	7 (8)	2 (2.3)
Nötropeni	3 (3.5)	6 (6.9)	3 (3.5)	3 (3.5)
Trombositopeni	4 (4.6)	2 (2.3)	2 (2.3)	3 (3.5)
Bulantı	11 (12.6)	13 (14.9)	0 (0)	0 (0)
İshal	2 (2.3)	3 (3.5)	0 (0)	0 (0)
Kabızlık	6 (6.9)	2 (2.3)	0 (0)	0 (0)
Mukozit	5 (5.7)	3 (3.5)	0 (0)	0 (0)
Enfeksiyon	1 (1.15)	12 (13.8)	1 (1.15)	2 (2.3)
Hepatik	2 (2.3)	1 (1.15)	0 (0)	1 (1.15)
Renal	2 (2.3)	1 (1.15)	0 (0)	0 (0)
Cilt	1 (1.15)	1 (1.15)	0 (0)	0 (0)
Nörolojik	3 (3.5)	1 (1.15)	0 (0)	0 (0)

Kısaltmalar: WHO; Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

Tablo 16. Tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik pankreas kanseri tanılı ve 2.sıra kemoterapi alan 21 olguda gözlenen toksisite

Toksosite	WHO grade			
	Grade I n(%)	Grade II n(%)	Grade III n(%)	Grade IV n(%)
Anemi	7 (33.3)	3 (14.3)	3 (14.3)	1 (4.8)
Nötropeni	2 (9.5)	3 (14.3)	3 (14.3)	1 (4.8)
Trombositopeni	3 (14.3)	3 (14.3)	1 (4.8)	1 (4.8)

Kısaltmalar: WHO; Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

5.TARTIŞMA

Pankreas kanserinde cerrahi, tek küratif tedavi yöntemidir fakat hastaların birçoğunda, tedavilerinin 1. yılında metastaz saptanmaktadır (2,3). Literatür ile uyumlu olarak, burada sunulan opere olmuş 89 pankreas kanseri tanılı hastanın %74.1' inde lokal nüks ve/veya uzak metastaz geliştiği saptandı. Medyan hastalısız sağkalım süresi 9.3 ay saptanırken, 1. yılın sonunda hastaların %60'ında ve 2. yılın sonunda hastaların %84'ünde relaps gözlemlendi.

Bu serimizde, adjuvant tedavi alanların medyan genel sağkalım 15.2 ay, adjuvan tedavi almayanların ise 9.3 ay saptandı ancak bu sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.7$). Benzer şekilde, küratif cerrahi yapılmış hastaların, adjuvant gemsitabin ve gözlem kolu şeklinde randomize edildiği CONKO-001 çalışmasında, hastalısız sağkalımda anlamlı fark saptanırken, genel sağkalımda tedavi kolunda anlamlı bir fark gözlenmemiştir (45). Cerrahi sonrası adjuvant tedavinin sağkalıma etkisi konusundaki çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Adjuvant tedavinin sağkalıma bir katkısının gözlenmediği çalışmalar olduğu gibi (43,44,107,108), adjuvant tedaviyle istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı gösterilen çalışmalar da yayınlanmıştır (42,109-115).

Hastalarımızda medyan genel sağkalım süreleri, adjuvant tedavi almayanlarda, sadece kemoterapi alanlarda ve eşzamanlı radyoterapi ile kemoterapi alanlarda olmak üzere, üç grup arasında karşılaştırıldığında, sırasıyla 9.3 ay, 15.2 ay ve 15.7 ay saptandı (Tablo 5b, $p=0.652$). Adjuvant radyoterapinin zararlı ve sağkalımı kısalttığı sonucuna varılan ESPAC-1 çalışmasının (44) aksine, bu serimizde adjuvant radyoterapinin zararlı bir etkisi saptanmadı.

Opere edilmiş pankreas adenokarsinomu hastalarının medyan genel sağkalımı, 368 hastanın dahil edildiği CONKO-001 faz 3, randomize kontrollü çalışmada (45), tedavi kolunda 22.1 ay, gözlem kolunda 20.2 ay saptanmıştır. CONKO-001 çalışmasındaki R1 rezeksiyonlu ve T4 hastaların oranları sırasıyla %15 ve %3 iken bizim çalışmamızda bu oranlar sırasıyla %42.7 ve %13.5 idi. Aynı zamanda, bizim serimizde hastaların %10.1'i, ek organ rezeksiyonu yapılmış metastatik hastalardan oluşmaktaydı. Bu çalışmamızda daha kısa saptanan medyan genel sağkalım sürelerinin, çalışmaya aldığımız hastaların evre dağılımından ve patolojik özelliklerinden kaynaklandığı düşünüldü.

Bu serimizde, medyan hastaliksiz sağkalım süresi, adjuvant tedavi alan hastalarda 11.8 ay, tedavi almayanlarda 4.7 ay saptandı ancak bu sağkalım farkı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.195$, Tablo 6). Hem medyan genel sağkalım hem de medyan hastaliksiz sağkalım sürelerinin adjuvant tedavi alan hastalarda belirgin olarak daha fazla olup, istatistiksel fark oluşturmamasının, hasta sayısının azlığından kaynaklanabileceği düşünöldü.

Pankreas kanserinde küratif cerrahi sonrası sağkalımı belirleyen faktörler arasında, evre, tümör boyutu, cerrahi sınır durumu, lenfatik ve kan damarı invazyon durumu, histolojik diferansiyasyonu, lenf nodu tutulumu, tutulmuş lenf nodu sayısının incelenen lenf nodu sayısına oranı, süperior mezenterik damar invazyonu, preoperatif ve postoperatif CA 19-9 düzeyi, serum albumin düzeyi, hastanın başlangıçtaki performans durumu, adjuvant kemoterapi ve radyoterapi sayılabilir (26-28, 42,107-123). Literatürle uyumlu olacak şekilde, burada sunulan opere olmuş pankreas kanseri hastalarında, evre, tümör boyutu, metastatik lenf nodu sayısı, tümörün histolojik diferansiyasyonu, cerrahi sınır durumu, perinöral invazyon ve lenfatik invazyon durumu, medyan genel sağkalımla ilişkili bulundu (Tablo 7a). Medyan hastaliksiz sağkalımı etkileyen faktörler incelendiğinde, tümörün evresi, boyutu, metastatik lenf nodu sayısı, tümörün histolojik diferansiyasyonu, cerrahi sınır durumu ve lenfatik invazyon durumu, medyan hastaliksiz sağkalımla ilişkili bulundu (Tablo 7b). Hastaliksiz sağkalımı ve genel sağkalımı belirleyen bu patolojik özellikler, pankreas kanserinde erken tanının önemine işaret etmektedir.

Opere edilmiş 89 olgudan daha sonra lokal nüks ve/veya metastaz gelişen 66 olgunun 44'ü kemoterapi aldı. Kemoterapi alan 44 hastayla, kemoterapi almayan 22 hastanın klinik özellikleri, kemoterapinin sağkalıma etkisinin sorgulanacağı bu iki grup arasında karşılaştırıldı (Tablo 9). Kemoterapi alan hastalarda, almayanlara kıyasla, performans durumu iyi olanların oranı daha yüksek saptandı ($p<0.001$). Tümör semptomu ve asiti olan hastaların oranı ise kemoterapi almayan grupta daha fazla bulundu (sırasıyla, $p=0.024$, $p=0.003$). Hemoglobin ve albumin düzeyi düşük olanların oranı, lökosit ve GGT düzeyi yüksek olanların oranı, kemoterapi almayan grupta, kemoterapi alan gruba kıyasla anlamlı bir şekilde daha fazla bulundu ($p<0.05$). Özetle, performans durumu iyi olan, tümör semptomu olmayan, asiti olmayan, hemoglobin düzeyi yüksek olan, lökositozu olmayan, GGT düzeyi yüksek

olmayan ve albumin düzeyi yüksek olan hastalara kemoterapi verme eğiliminin daha fazla olduğu görüldü.

Postoperatif dönemde lokal nüks ve/veya metastaz gelişen olgularda, düşük performans düzeyi, tümör semptomu, kilo kaybı, düşük hemoglobin ve serum albumin düzeyi, yüksek ALT düzeyi olan ve kemoterapi almamış olan hastaların medyan genel sağkalımları daha kısa bulundu ($p<0.05$, Tablo 10a). Yine bu hastalarda, düşük performans düzeyi, tümör semptomu, ağrı ve asit varlığı, periton metastazı, düşük hemoglobin ve albumin düzeyi, yüksek GGT ve total billirubin düzeyi, kemoterapi almamış olma, kısa PFS ile ilişkili bulundu ($p<0.05$, Tablo 10b).

Yüksek AST düzeyi ve lökosit düzeyi olan hastaların hem medyan genel sağkalım süreleri, hem de progresyonsuz sağkalım süreleri daha kısa saptandı ancak aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Medyan genel sağkalım, kemoterapi alan hastalarda 16.4 ay, kemoterapi almayan hastalarda 10.0 ay saptandı (Tablo 10a, $p=0.002$). Benzer şekilde, medyan progresyonsuz sağkalım, kemoterapi alan hastalarda 4.2 ay, kemoterapi almayan hastalarda 0.4 ay saptandı (Tablo 10b, $p<0.001$).

Bu çalışmamızda, postoperatif dönemde lokal nüks ve/veya uzak metastaz gelişen pankreas kanseri tanılı hastalarda, performans düzeyi, tümör semptom varlığı, kilo kaybı, ağrı ve asit varlığı, periton metastazı, düşük hemoglobin ve serum albumin düzeyi, yüksek ALT, GGT ve total billirubin düzeyi, prognozu belirleyen faktörler olarak saptanmıştır. Hastanın performansının, tümör semptomlarının, karaciğer fonksiyonunun ve beslenme durumunun prognozdeki önemi dikkat çekmektedir. Sağkalımı kısa hastalarda lökositozu olanların oranının daha fazla olması, ilerlemiş pankreas kanseri hastalarında, tümör ilişkili immün ve inflamatuvar sistem aktivasyonunu yansıtmaktadır.

Tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik pankreas adenokarsinomlu hastaların literatürde bildirilen medyan genel sağkalım süreleri 2 ay- 10 ay arasında değişmektedir (5-12). Bizim serimizde, ilerlemiş pankreas kanseri tanılı hastaların medyan genel sağkalım süresi 4.4 ay saptandı. Uygulanan kemoterapinin, hem genel sağkalıma, hem de progresyonsuz sağkalıma anlamlı şekilde katkı sağladığı görüldü. Lokal ileri ve/veya metastatik pankreas kanseri hastalarında, performans durumu, kilo kaybı, sarılık, bel ya da karın ağrısı, tümörün TNM evresi, histolojik

diferansiyasyonu, primer tümörün lokalizasyonu, karaciğer fonksiyon testleri, karaciğer metastazı, paraaortik lenf nodu metastazı ve peritonitis karsinomatoza varlığı, metastatik bölge sayısı, serum hemoglobin ve albumin düzeyi, serum CRP, CEA ve Ca 19-9 düzeyi, palyatif cerrahi ve kemoterapi, prognozu belirleyen önemli faktörler olarak tespit edilmiştir (6-12,124-133). Literatürle uyumlu olacak şekilde, burada sunulan lokal ileri ve/veya metastatik pankreas kanseri hastalarında, sigara öyküsü, karaciğer metastazı varlığı, düşük performans düzeyi, kilo kaybı, asit varlığı, yüksek Ca19-9 düzeyi, düşük hemoglobin düzeyi, yüksek lökosit düzeyi, yüksek AST, ALT, ALP ve GGT düzeyleri, düşük albumin düzeyi, birinci sıra kemoterapi ve ikinci sıra kemoterapi almamış olma, kısa sağkalımla ilişkili bulundu ($p<0.05$, Tablo 13a,b).

Performans düzeyi, pankreas kanserinden başka birçok kanser tipinde prognozu belirleyen önemli bir faktör olarak tanımlanmıştır(129). Performansı kötü hastalarda, tümörün daha agresif olma özelliği, bu hastalarda tümör yükünün daha çok olması ya da bu hastaların tedaviye isteksizliği, uyumsuzluğu, performans durumunun neden sağkalımla ilişkili olduğunu açıklamaktadır (129). İmmün ve inflamatuvar sistemin tümör tarafından aktive edilmesiyle, interleukin-6 ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi pek çok sitokin ve akut faz reaktanı ortaya çıkmakta, bu da kanser kaşeksisine, malnütrisyonu ve dolayısıyla kısa sağkalıma yol açmaktadır (124). Bu serimizde, kilo kaybı, düşük hemoglobin ve albumin düzeyi ve lökositozu olan hastalarda sağkalımın anlamlı olarak daha kısa saptanması, tümör ilişkili immün ve inflamatuvar sistem aktivasyonu ile açıklanabilir.

İlerlemiş pankreas kanserinde, lökositozun sağkalımla ilişkisi literatürde az sayıda çalışmada bahsedilmektedir (12,130). Çalışmamızda lökositozu olan hastaların hem genel sağkalımının hem de progresyonsuz sağkalımının, lökositozu olmayanlara kıyasla daha kısa bulunması, bu hastaların prognozunun tahmininde lökosit düzeyi gibi kolay ulaşılabilir bir tetkiğin yararlı olabileceğini göstermektedir.

Karaciğer metastazı olanlarla, karaciğer metastazı olmayanların arasındaki sağkalım farkı ve ayrıca AST, ALT, ALP, GGT düzeyi yüksek olanlarla, karaciğer fonksiyon testleri düşük olanların arasındaki sağkalım farkı, ilerlemiş pankreas kanserinde karaciğer metastazının prognozadaki önemini ortaya koymaktadır. Ca 19-9 düzeyi doğrudan tümör yüküyle ilişkili olduğu için, Ca 19-9 düzeyi yüksek olanların, düşük

olanlara kıyasla daha kötü prognozlu olacağı, literatürde pek çok çalışmada bildirilmiştir (6,9,28,124,126,131,132). Bu serimizde, Ca 19-9 düzeyinin hem progresyonsuz sağkalım ile hem de genel sağkalım ile negatif yönde ilişkisi, literatürde bu konuda yapılmış çalışmaları desteklemektedir.

Kemoterapi ilişkili toksisiteler dikkate alındığında, 2. sıra kemoterapi sonrası gözlenen grade 3 ve 4 hematolojik toksisite oranı, 1. sıra kemoterapi sonrası gözlenen grade 3 ve 4 hematolojik toksisite oranından daha yüksek saptandı (Tablo 15,16). İkinci sıra kemoterapi sonrası ciddi yan etkilerin daha sık ortaya çıktığını gösteren bu bulgu, pankreas kanserinde 2. sıra kemoterapi seçiminin zorluğunu ve neden 1. sıra kemoterapiden daha çok düşünülerek başlanmasına karar verilmesi gerektiğini göstermektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmamızda kısa sağkalımla ilişkili bulunan faktörlerin varlığı, pankreas kanseri tanılı hastaların risk gruplarına ayrılmasında, sağkalımlarının belirlenmesinde ve en uygun tedavi protokollerinin oluşturulmasında yardımcı olabilir. Kötü prognozlu pankreas kanseri hastalarının tanımlanması sayesinde, yaşam beklentisi oldukça kısa olan bu hastalara sadece destek tedavisi uygulanabilir.

Pankreas kanserinde birçok faktör, sağkalım belirleyicisi olarak kullanılabilir. Kemoterapi, uzamış sağkalımla ilişkili bulunduğu için, uygun olan tüm pankreas kanseri tanılı hastalara kemoterapi verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Royal RE, Wolff RA, Crane CH. Pancreatic Cancer. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Cancer. Principles & Practice of Oncology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p.1087-1143.
2. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2002; 52: 23-47.
3. Ryan DP, Grossbard ML. Pancreatic cancer: local success and distant failure. Oncologist 1998; 3: 178-188.
4. Faivre J, Forman D, Esteve J, Obradovic M, ve ark. Survival of patients with primary liver cancer, pancreatic cancer and biliary tract cancer in Europa. Eur J Cancer 1998; 34: 2184-2190.
5. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, ve ark. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line chemotherapy for patient with advanced pancreas cancer: a randomised trial. J Clin Oncol 1997; 15: 2403-2413.
6. Marechal R, Demols A, Gay F, De Maertelaere V, ve ark. Prognostic factors and prognostic index for chemo-naive and gemcitabine-refractory patients with advanced pancreatic cancer. Oncology 2007; 73: 41-51.
7. Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, ve ark. Gemcitabine in combination with oxalipatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. J Clin Oncol 2005; 23: 3509-3516.
8. Ishii H, Okada S, Nose H, Yoshimori M, ve ark. Prognostic factors in patients with advanced pancreatic cancer treated with systemic chemotherapy. Pancreas 1996; 12: 267-271.
9. Ikeda M, Okada S, Tokuyue K, Ueno H, ve ark. Prognostic factors in patients with locally advanced pancreatic carcinoma receiving chemoradiotherapy. Cancer 2001; 91: 490-495.
10. Sawaki A, Kanemitsu Y, Mizuno N, Takahashi K, ve ark. Practical prognostic index for patients with metastatic pancreatic cancer treated with gemcitabine. J Gastroenterol Hepatol 2008; 23: 1292-1297.

11. Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, Oettle H, ve ark. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1430-1438.
12. Cubiella J, Castells A, Fondevila C, Sans M, ve ark. Prognostic factors in nonresectable pancreatic adenocarcinoma: a rationale to design therapeutic trials. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1271-1278.
13. Ries L, Melbert D, Krapcho M, ve ark. SEER cancer statistics review, 1975-2004. Based on November 2006 SEER data submission, posted to the SEER Web site, 2007. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2007.
14. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2): 74-108.
15. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 197-209.
16. Yeo TP, Hruban RH, Leach SD, Wilentz RE, ve ark. Pancreatic cancer. *Curr Prob Cancer* 2002; 26: 176-275.
17. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 1605-1609.
18. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, ve ark. Physical activity, obesity, height, and the risk of the pancreatic cancer. *JAMA* 2001; 286: 921-929.
19. Ojajarvi IA, Partanen TJ, Ahlbom A, Boffetta P, ve ark. Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta analysis. *Occup Environ Med* 2000; 57: 316-324.
20. Hruban RH, Petersen GM, Ha PK, Kern SE. Genetics of pancreatic cancer. From genes to families. *Surg Oncol Clin North Am* 1998; 7: 1-23.
21. Murphy KM, Brune KA, Griffin C, Sollenberger JE, ve ark. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. *Cancer Res* 2002; 62: 3789-3793.
22. Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I, Sina-Frey M, ve ark. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 214-221.
23. Adsay NV, Klimstra DS. Pathology and Classification of Pancreatic and Ampullary Tumors. In: Blumgart LH, Belghiti J, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Chapman WC, Büchler MW, Hann LE, D'Angelica M, editors. *Surgery of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2007. p. 829-848.

24. Fritz S, Warshaw AL, Thayer SP. Management of Mucin-Producing Cystic Neoplasms of the Pancreas. *The Oncologist* 2009; 14: 125-136.
25. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Ritchey J, ve ark. Validation of the 6th edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System: report from the National Cancer Database. *Cancer* 2007; 110: 738-744.
26. Chang DK, Johns AL, Merrett ND, Gill AJ, ve ark. Marginal clearance and outcome in resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2855-2862.
27. Helm J, Centeno BA, Coppola D, Melis M, ve ark. Histologic characteristics enhance predictive value of American Joint Committee on Cancer staging in resectable pancreas cancer. *Cancer* 2009; 115: 4080-4089.
28. Kinsella TJ, Seo Y, Willis J, Stellato TA, ve ark. The impact of resection margin status and postoperative CA 19-9 levels on survival and patterns of recurrence after postoperative high-dose radiotherapy with 5-FU-based concurrent chemotherapy for resectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 446-453.
29. Kalser MH, Barkin J, MacIntyre JM. Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical presentation. *Cancer* 1985; 56: 397-402.
30. Bakkevold KE, Arnesjo B, Kambestad B. Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater: Presenting symptoms, signs and diagnosis related to stage and tumor site. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 317-325.
31. Khorana AA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease. *Lancet Oncol* 2004; 5: 655-663.
32. Holly EA, Chaliha I, Bracci PM, Gautam M. Signs and symptoms of pancreatic cancer: A population-based case-control study in the San Francisco Bay area. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 510-517.
33. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, ve ark. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129: 504-511.
34. Tamm EP, Silverman PM, Charnsangavej C, Evans DB. Diagnosis, staging, and surveillance of pancreatic cancer. *Am J Roentgenol* 2003; 180: 1311-1323.
35. Steiner E, Stark DD, Hahn PF, Saini S, ve ark. Imaging of pancreatic neoplasms: comparison of MR and CT. *Am J Roentgenol* 1989; 152: 487-491.
36. Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, ve ark. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde

- cholangiopancreatography: A prospective controlled study. *Lancet* 2000; 356: 190-193.
37. Venu RP, Brown RD. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Pancreatic Disorder. In: Brandt LJ, Daum F, Friedman LS, Peura DA, Pitchumoni CS, Reinus JF, Richter JE, Rogers AI, Schiller LR, Van Dam J, editors. *Clinical Practice of Gastroenterology*. 1st ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1999. p.1225-1237.
 38. Ferrari Junior AP, Lichtenstein DR, Slivka A, Chang C, ve ark. Brush cytology during ERCP for the diagnosis of biliary and pancreatic malignancies. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 140-145.
 39. Raut CP, Grau AM, Staerkel GA, Kaw M, ve ark. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 118-126.
 40. Wiersema MJ, Norton ID, Clain JE. Role of EUS in the evaluation of pancreatic adenocarcinoma (editorial). *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 578-582.
 41. Dewitt J, Devereaux BM, Lehman GA, Sherman S, ve ark. Comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography for the preoperative evaluation of pancreatic cancer: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 717-725.
 42. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120: 899-903.
 43. Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahnoud T, van Pel R, ve ark. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection for the cancer of the pancreas and peri-ampullary region. Phase III trial of the EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *Ann Surg* 1999; 230: 776-782.
 44. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, ve ark. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1200-1210.
 45. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, ve ark. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 267-277.
 46. Regine WF, Winter KW, Abrams R, Safran H, ve ark. RTOG 9704: a phase III study of adjuvant pre- and postchemoradiation 5-FU vs. gemcitabine for resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(18S): 180s (abst).

47. Neoptolemos J, Buchler M, Stocklen DD, Ghaneh P, ve ark. ESPAC-3: A multicenter, international, open-label, randomized, controlled phase III trial of adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) versus gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 797s.
48. Moertel CG, Childs DS, Jr, Reitemeier RJ, Colby MY Jr, ve ark. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969; 2: 865-867.
49. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, O'Connell MJ, ve ark. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: A randomized comparison of high dose (6,000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4,000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil. The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981; 48: 1705-1710.
50. Krzyzanowska MK, Weeks JC, Earle CC. Treatment of locally advanced pancreatic cancer in the real world: population-based practices and effectiveness. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3409-3414.
51. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, Engstrom PF, ve ark. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil — an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985; 3: 373-378.
52. Hazel JJ, Thirlwell MP, Huggins M, Maksymiuk A, ve ark. Multi-drug chemotherapy with and without radiation for carcinoma of the stomach and pancreas: a prospective randomized trial. *J Can Assoc Radiol* 1981; 32: 164-165.
53. Anonymous. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 751.
54. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Triboulet JP, ve ark. Phase III trial comparing initial chemoradiotherapy (intermittent cisplatin and infusional 5-FU) followed by gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with locally advanced non metastatic pancreatic cancer: a FFCD-SSRO study. *J Clin Oncol* 2006; 24(18S): 4008.

55. Krishnan S, Rana V, JanJan N, Varadhachary GR ve ark. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer* 2007; 110: 47-55.
56. Huguet F, Andre T, Hammel P, Artru P, ve ark. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2007; 25: 326-331.
57. Lawrence TS, Eisbruch A, Shewach DS. Gemcitabine-mediated radiosensitization. *Semin Oncol* 1997; 24: S7-28.
58. Li CP, Chao Y, Chi KH, Chan WK, ve ark. Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: Gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2003; 57(1): 98-104.
59. Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB, Wolff RA, ve ark. Is the therapeutic index beter with gemcitabine-based chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1293-1302.
60. Huguet F, Girard N, Guerche CS, Hennequin C, ve ark. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2269-2277.
61. Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, Andersen JS, ve ark. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 347-353.
62. Grunewald R, Kantarjian H, Du M, Faucher K, ve ark. Gemcitabine in leukemia: a phase I clinical, plasma, and cellular pharmacology study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 406-413.
63. Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V, Hainsworth J, ve ark. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3402-3408.
64. Poplin E, Feng Y, Berlin J, Rothenberg ML, ve ark. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3778-3785.

65. Grimison P, Galettis P, Manners S, Jelinek M, ve ark. Randomized crossover study evaluating the effect of gemcitabine infusion do se rate: evidence of auto-induction of gemcitabine accumulation. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5704-5709.
66. Hidalgo M, Castellano D, Paz-Ares L, Gravalos C, ve ark. Phase I-II study of gemcitabine and fluorouracil as a continuous infusion in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 585-592.
67. Borner MM, Mauerer CA, Friess H, ve ark. Gemcitabine (GEM) and continuous infusion fluorouracil (CIF): a phase II study in advanced pancreatic cancer (APC). *Ann Oncol* 1998; 9: A241 P.
68. Kurtz JE, Kohser F, Negrier S, Trillet-Lenoir V, ve ark. Gemcitabine and protracted 5-FU for advanced pancreatic cancer. A phase II study. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1450-1453.
69. Rauch DP, Maurer CA, Aebi S, Pampallona S, ve ark. Activity of gemcitabine and continuous infusion fluorouracil in advanced pancreatic cancer. *Oncology* 2001; 60: 43-48.
70. Alabiso O, Buosi R, Clerico M, Luigi D, ve ark. Preliminary results of a phase II study with gemcitabine and continuous infusion 5FU in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2001; 20: A2331.
71. Anchisi S, Delaloye B, Petite J, Laurencet FL, ve ark. Gemcitabine (Gem) and continuous infusion 5-FU (Cif) is active and well tolerated in advanced or metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2000; 19: A1280H.
72. Rodríguez-Lescure A, Carrato A, Massutí B, Garcia-Gomez J, ve ark. Phase I-II study of gemcitabine (GEM) and weekly 48-hour continuous infusion (CI) of high-dose 5-fluorouracil (5-FU) in advanced exocrine pancreatic cancer (APC). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1999; 18: A1145.
73. Shulman KL, Kindler H, Lad T, Reilly K, ve ark. Phase II study of gemcitabine (G) and continuous intravenous infusion (CIV) 5-fluorouracil (5-FI) in advanced pancreatic cancer (PC): a University of Chicago phase II consortium study. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2000; 19: A1126.
74. Riedel C, Wein A, Wehler M, Lampert S, ve ark. High-dose 5-fluorouracil (FU) 24-h-infusion with gemcitabine (GEM): tolerable and efficient in palliative outpatient treatment of pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2000; 19: A1248.

75. Matano E, Tagliaferri P, Libroia A, Damiano V, ve ark. Gemcitabine combined with continuous infusion 5-fluorouracil in advanced and symptomatic pancreatic cancer: a clinical benefit-oriented phase II study. *Br J Cancer*. 2000; 82: 1772-1775.
76. Di Costanzo F, Carlini P, Doni L, Massidda B, ve ark. Gemcitabine with or without continuous infusion 5-FU in advanced pancreatic cancer: a randomised phase II trial of the Italian oncology group for clinical research (GOIRC). *Br J Cancer* 2005; 93: 185-189.
77. Zanon C, Alabiso O, Grosso M, Buosi R, ve ark. Intra-arterial continuous infusion for treatment of pancreatic and biliary tract cancer. *Int J Pancreatol*. 2000; 27: 225-233.
78. Cascinu S, Silva RR, Barni S, Labianca R, ve ark. A combination of gemcitabine and 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer, a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Br J Cancer*. 1999; 80: 1595-1598.
79. Berlin JD, Adak S, Vaughn DJ, Flinker D, ve ark. A phase II study of gemcitabine and 5-fluorouracil in metastatic pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3296). *Oncology*. 2000; 58: 215-218.
80. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, ve ark. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3270-3275.
81. Oettle H, Arning M, Pelzer U, Arnold D, ve ark. A phase II trial of gemcitabine in combination with 5-fluorouracil (24-hour) and folinic acid in patients with chemo-naive advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol*. 2000; 11: 1267-1272.
82. Lencioni M, Falcone A, Masi L, ve ark. A Phase I-II study of gemcitabine (GEM) in combination with 24 hours continuous infusion (CI) of 5-fluorouracil (5-FU) and L-leucovorin (LV) in patients (pts) with advanced pancreatic carcinoma (APC). *Proc Ann Oncol* 2000; 11 (Suppl 4): A289.
83. Louvet C, Andre T, Hammel P. Phase II trial of bimonthly leucovorin, 5-fluorouracil and gemcitabine for advanced pancreatic adenocarcinoma (FOLFUGEM). *Ann Oncol*. 2001; 12: 675-679.
84. Andre T, Noirclerc M, Hammel P, Meckenstock R, ve ark. Phase II study of leucovorin, 5-fluorouracil and gemcitabine for locally advanced and metastatic pancreatic cancer (FOLFUGEM 2). *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: 645-650.

- 85.** Mousseau M, Rebischung C, Garnier C, Chirpaz E, ve ark. Phase I/II study in advanced pancreatic adenocarcinoma (APA) and carcinoma of unknown primary (CUP): a combination of leucovorin (LV), 5-FU bolus and infusion, gemcitabine (GEM) and oxaliplatin (L-OHP) (FOLFURIDEX REGIMEN). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2000; 19: A913.
- 86.** Garnier C, Rebischung C, Chirpaz E, Balosso J, ve ark. Phase II study of a combination with leucovorin (LV), 5-FU bolus and infusion (FU), gemcitabine (GEM) and oxaliplatin (LOHP) (FOLFURIDEX regimen) in locally advanced (LA) and metastatic (M) pancreatic carcinoma (APC). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2001; 19: A620.
- 87.** Castellano D, Paz-Ares L, Pronk L, Tornamira M, ve ark. A phase I/II clinical and pharmacologic study of dose-escalating and dose-sequencing of administration of gemcitabine (G) and folinic acid (FA)/fluorouracil (FU) in advanced pancreatic cancer (APC). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2000; 19: A1133.
- 88.** Oettle H, Riess H. Gemcitabine in Combination with 5-Fluorouracil with or without Folinic Acid in the Treatment of Pancreatic Cancer. *Cancer* 2002; 95: 912-922.
- 89.** Riess H, Helm A, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, ve ark. A randomised, prospective, multicenter, phase III trial of gemcitabine, 5-fluorouracil (5-FU), folinic acid versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23: 310s (suppl; abstr LBA4009).
- 90.** Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, ve ark. Gemcitabine Plus Capecitabine Compared With Gemcitabine Alone in Advanced Pancreatic Cancer: A Randomized, Multicenter, Phase III Trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007, 25: 2212-2217.
- 91.** Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, ve ark. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006, 24: 3946-3952.
- 92.** Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, Biglietto M, ve ark. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 902-910.

93. Stathopoulos GP, Syrigos K, Aravantinos G, Polyzos A, ve ark. A multicenter phase III trial comparing irinotecan-gemcitabine (IG) with gemcitabine (G) monotherapy as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2006, 95: 587-592.
94. Reni M, Cordio S, Milandri C, Passoni P, ve ark. Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 369-376.
95. Louvet C, Andre T, Lledo G, Hammel P, ve ark. Gemcitabine Combined with Oxaliplatin in Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: Final Results of a GERCOR Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1512-1518.
96. Xie de R, Liang HL, Wang Y, Guo SS. Meta-analysis of inoperable pancreatic cancer: gemcitabine combined with cisplatin versus gemcitabine alone. *Chin J Dig Dis* 2006; 7: 49-54.
97. Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, ve ark. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008; 8: 82-92.
98. Sultana A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, ve ark. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007, 25: 2607-2615.
99. Yip D, Karapetis C, Strickland A, Steer CB, ve ark. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD002093.
100. Bruns CJ, Solorzano CC, Harbison MT, Ozawa S, ve ark. Blockade of the epidermal growth factor receptor signaling by a novel tyrosine kinase inhibitor leads to apoptosis of endothelial cells and therapy of human pancreatic carcinoma. *Cancer Res* 2000; 60: 2926-2935.
101. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, ve ark. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960-1966.
102. Philip PA, Benedetti J, Fenoglio-Preiser C, Zalupski M, ve ark. Phase III study of gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with locally advanced or

metastatic pancreatic adenocarcinoma: SWOG S0205 study (abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25: 199s.

- 103.** Kindler H, Niedzwiecki D, Hollis D, Oraefo E, ve ark. A double-blind placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine plus bevacizumab versus gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: A preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) (Abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25: 199s.
- 104.** Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J, Humblet Y, ve ark. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2231-2237.
- 105.** Spano JP, Chodkiewicz C, Maurel J, Wong R, ve ark. Efficacy of gemcitabine plus axitinib compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: an open-label randomised phase II study. *Lancet* 2008; 371: 2101-2108.
- 106.** Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, ve ark. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216.
- 107.** Millikan KW, Deziel DJ, Silverstein JC, Kanjo TM, ve ark. Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Am Surg* 1999; 65(7): 618-23.
- 108.** Ueda M, Endo I, Nakashima M, Minami Y, ve ark. Prognostic factors after resection of pancreatic cancer. *World J Surg* 2009; 33: 104-110.
- 109.** Lim JE, Chien MW, Earle CC. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma. A population-based, Linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg* 2003; 237: 74-85.
- 110.** You DD, Lee HG, Heo JS, Choi SH, ve ark. Prognostic factors and adjuvant chemoradiation therapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1699-1706.
- 111.** Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sitzmann JV, ve ark. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg* 1995; 221(6): 721-31.

112. Corsini MM, Miller RC, Haddock MG, Donohue JH, ve ark. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975-2005). *J Clin Oncol* 2008; 26: 3511-3516.
113. Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, Winter J, ve ark. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3503-3510.
114. Schnelldorfer T, Ware AL, Sarr MG, Smyrk TC, ve ark. Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? *Ann Surg* 2008; 247: 456-462.
115. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, ve ark. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 567-579.
116. Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993; 165(1): 68-72.
117. Petrek JA, Sandberg WA, Bean PK, Bradley EL 3rd. Can survival in pancreatic adenocarcinoma be predicted by primary size or stage? *Am Surg* 1985; 51(1): 42-6.
118. Cameron JL, Crist DW, Sitzmann JV, Hruban RH, ve ark. Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Am J Surg* 1991; 161(1): 120-4.
119. Magistrelli P, Antinori A, Crucitti A, La Greca A, ve ark. Surgical resection of pancreatic cancer. *Tumori* 1999; 85(1 Suppl 1): S22-6.
120. Benassai G, Mastroilli M, Quarto G, Cappiello A, ve ark. Factors influencing survival after resection for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *J Surg Oncol* 2000; 73(4): 212-8.
121. Cleary SP, Gryfe R, Guindi M, Greig P, ve ark. Prognostic factors in resected pancreatic adenocarcinoma: analysis of actual 5-year survivors. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 722-731.
122. Riediger H, Keck T, Wellner U, zur Hausen A, ve ark. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1337-1344.

123. Hua YP, Liang LJ, Peng BG, Li SQ, ve ark. Pancreatic head carcinoma: clinical analysis of 189 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 79-84.
124. Tanaka T, Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, ve ark. Prognostic factors in Japanese patients with advanced pancreatic cancer treated with single-agent gemcitabine as first-line therapy. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38(11): 755-761.
125. Storniolo AM, Enas NH, Brown CA, Voi M, ve ark. An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine: results for over 3000 patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 1261-8.
126. Hess V, Glimelius B, Grawe P, Dietrich D, ve ark. Ca 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 132-138.
127. Ueno H, Okada S, Okusaka T, Ikeda M. Prognostic factors in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma receiving systematic chemotherapy. *Oncology* 2000; 59: 296-301.
128. Falconer JS, Fearon KC, Ross JA, Elton R, ve ark. Acute-phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer. *Cancer* 1995; 75: 2077-82.
129. Krishnan S, Rana V, Janjan NA, Abbruzzese JL, ve ark. Prognostic factors in patients with unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma treated with chemoradiation. *Cancer* 2006; 107: 2589-96.
130. Stocken DD, Hassan AB, Altman DG, Billingham LJ, ve ark. Modelling prognostic factors in advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2008; 99(6): 883-93.
131. Papadoniou N, Kosmas C, Gennatas K, Polyzos A, ve ark. Prognostic factors in patients with locally advanced (unresectable) or metastatic pancreatic adenocarcinoma: a retrospective analysis. *Anticancer Res* 2008; 28: 543-549.
132. Tsavaris N, Kosmas C, Papadoniou N, Kopteridis P, ve ark. CEA and CA-19.9 serum tumor markers as prognostic factors in patients with locally advanced (unresectable) or metastatic pancreatic adenocarcinoma: a retrospective analysis. *J Chemother* 2009; 21(6): 673-680.
133. Ohta H, Shioji K, Maruyama Y, Watanabe K, ve ark. Gemcitabine treatment in patients with stage IV pancreatic cancer and prognostic factors for survival of patients with stage IVb (a retrospective survey at 15 hospitals in Niigata Prefecture). *Gan To Kagaku Ryoho* 2008; 35(13): 2357-61.