



Pankreas Kanseri Tanılı Hastalarımızda Prognostik Faktörlerin İncelenmesi

Ramazan Yolaçan^{ID1}, Ercan Yiğit^{ID2}, Ümit Karabulut^{ID1}, Ali Üzel^{ID1}, Feyzullah Uçmak^{ID1},
Muhsin Kaya^{ID1}

1 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD, Türkiye

2 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 10.09.2021; Revizyon: 23.12.2021; Kabul Tarihi: 03.01.2022

Öz

Amaç: Pankreas kanseri oldukça kötü prognozlu bir hastalık olup, insidansı giderek artmaktadır. Bu hastalıkta birden fazla prognostik belirteç bulunmaktadır. Bu çalışmadaki amaç kliniğimizde pankreas kanseri tanısı alan hastaların yaşam süresini etkileyen prognostik faktörleri saptamaktır.

Yöntemler: Kliniğimize Ocak 2011-Haziran 2020 tarihleri arasında başvuran ve pankreas kanseri tanısı konulan 127 hastanın demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar sonuçları, kontrastlı abdomen tomografisi bulguları ve tedavilere cevapları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 85'i (%67) erkek 42'si (%33) kadın olup, yaş ortalaması 62,6±12,5 (27-90) yıl, ortalama sağ kalma süresi 11,6±1,3 ay; 1 yıllık ortalama sağ kalım oranı %31 ve 5 yıllık ortalama sağ kalım oranı %0,9 idi. Pankreas kanseri prognozu ile cinsiyet, tümör çapı, tümör lokalizasyonu, DM varlığı, patolojik LAP varlığı, vasküler invazyon, kemoterapi alınması, serum CA 19-9 ve CA125 seviyesi arasında anlamlı ilişki saptanmazken, ileri yaş (p=0.01), karaciğer metastazı (P=0.016) ve yüksek serum CEA düzeyinin (p=0.013) kötü prognostik faktör ve cerrahi rezeksiyon yapılmasının (p=0.039) iyi prognostik faktör olduğu saptandı.

Sonuç: Pankreas kanseri tedavisi sırasında hastalığın prognozunu etkileyen faktörlerin göz önünde bulundurulması faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: Pankreas kanseri; Tümör markırları; Prognostik faktörler

DOI: 10.5798/dicletip.1086337

Yazışma Adresi / Correspondence: Ramazan Yolaçan, Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı Sur/Diyarbakır, Türkiye e-mail: dryolacan@gmail.com

Investigation of Prognostic Factors In Patients With A Diagnosis of Pancreatic Cancer

Abstract

Objective: Pancreatic cancer is a disease with very poor prognosis and its incidence is gradually increasing. There are more than one prognostic marker in this disease. The aim of this study was to determine the prognostic factors affecting the survival of patients diagnosed with pancreatic cancer in our clinic.

Methods: The demographic and clinical characteristics, laboratory results, contrast-enhanced abdominal tomography findings and responses to treatments of 127 patients who were admitted to our clinic between January 2011 and June 2020 and were diagnosed with pancreatic cancer were retrospectively evaluated.

Results: 85 (67%) of the patients were male and 42 (33%) were female, the mean age was 62.6 ± 12.5 (27-90) years, the mean survival time was 11.6 ± 1.3 months; The 1-year mean survival rate was 31% and the 5-year mean survival rate was 0.9%. There was no significant relationship between pancreatic cancer prognosis and gender, tumor size, tumor location, presence of DM, presence of pathological LAP, vascular invasion, chemotherapy, serum CA 19-9 and CA125 levels. Advanced age ($p = 0.01$), liver metastasis ($P = 0.016$) and high serum CEA level ($p = 0.013$) were found to be poor prognostic factors, and surgical resection ($p = 0.039$) was found to be a good prognostic factor.

Conclusion: It may be beneficial to consider the factors affecting the prognosis of the disease during the treatment of pancreatic cancer.

Keywords: Pancreatic cancer; Tumor markers; Prognostic factors.

GİRİŞ

Pankreastan kaynaklanan tüm kanserlerin yaklaşık %95'ini ekzokrin pankreas kanserleri oluşturur. Ekzokrin pankreas kanserlerinin %75-95'i kanal epitelinin köken alır. Pankreas kanseri denilince pankreasın kanal epitelinin köken almış olan duktal adenokarsinom anlaşılır¹. Pankreas kanserinde insidans, yaş, cins ve ırka göre farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) insidansına göre 11. sırada yer almasına karşın, kansere bağlı ölümlerde 4. sırada yer alır². Türkiye'de 2003 verilerine göre yıllık insidansı 100.000'de erkeklerde 6,3 kadınlarda 3,6 olarak tespit edilmiştir³. Pankreas kanserlerinin %56'sı baş, %44'ü gövde ve kuyruk yerleşimlidir⁴. Tanı anında hastaların %52'sinde yaygın hastalık, %26'sında bölgesel yayılım mevcut olup hastaların ancak %15-20'sinde kitle cerrahi olarak çıkarılabilir aşamadır⁵. Pankreas kanserinin bir yıllık genel sağ kalım oranı %26, beş yıllık ise %6'dır³. Erkeklerde kadınlardan 1,5-2 kat daha sık görülmektedir. Yaş ilerledikçe erkek-kadın arasındaki fark azalmaktadır.

Bütün yaş gruplarını etkilemekle birlikte 40 yaşın altında nadir görülmektedir. Yaşla birlikte pankreas kanseri sıklığı ve ölüm oranı artar⁶. Ortalama başlangıç yaşı erkeklerde 63, kadınlarda 67'dir⁷. Pankreas kanserinin sebebi kesin olarak bilinmemekle birlikte yaş, obezite, sigara içilmesi, uzun süreli alkol kullanımı, yüksek hayvani yağ içeren diyet, az sebze ve meyve tüketimi, diabetes mellitus (DM), kronik pankreatit, gastrektomi, aile öyküsü, geçmişte batına radyasyon uygulanması gibi faktörlerin rolünün olduğu düşünülmektedir^{8,9}.

Pankreas kanserinin erken semptomları non-spesiftir. En sık rastlanan semptomlar karın ağrısı, sarılık ve kilo kaybıdır. Bunun yanında iştahsızlık, halsizlik, bulantı, ishal, malabsorbsiyon sendromu, abdominal kitle ve depresyon gözlemlenebilir. Hastaların %70 kadarında DM ya da glukoz intoleransı mevcuttur. Bu tümörün desmoplastik reaksiyonuna bağlı olarak beta hücre kaybından kaynaklanan azalmış veya gecikmiş insülin sekresyonuna bağlıdır. Pankreas kanserinin erken tanısı için spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Pankreas kanserine spesifik bir tümör

belirteci olmamasına rağmen duyarlılığı ve seçiciliği en yüksek kullanılabilir marker CA19-9'dur¹⁰. Tanıda kontrastlı abdomen tomografisi, endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografi (ERCP), endoskopik ultrasonografi (EUS) ve biyopsi kullanılabilir. Trans-abdominal biyopsiler peritoneal ekim riskinden dolayı irrezektable durumda tercih edilmelidir¹¹. Kılavuzlar görüntüleme daha çok trifazik abdomen tomografisini önermektedir¹². Pankreas kanserinde tek küratif tedavi yöntemi cerrahidir. Bunun yanında tedavide kemoterapi (KT) ve kemoradyoterapi (KRT) de kullanılmaktadır¹³⁻¹⁹. Bu çalışmada kliniğimizde pankreas kanseri tanısı konulup tedavi edilen hastalarda prognostik faktörlerin saptanması amaçlandı.

YÖNTEMLER

Kliniğimize Ocak 2011-Haziran 2020 tarihleri arasında başvuran ve pankreas kanseri tanısı konulan 127 hasta çalışmaya alındı. Hastalara ait demografik ve klinik özellikler, laboratuvar ve radyolojik verileri hastane kayıtları kullanılarak retrospektif olarak incelendi. Ek hastalık olarak DM varlığına bakıldı. Hastaların kemoterapi alıp almadığı ve kitle nedeniyle opere olup olmadığı incelendi. Hastalarımızın tanı anındaki radyolojik görüntülemeleri bilgisayarlı tomografi ile yapılmış olup; tümörün yerleşimi (baş, gövde, kuyruk), tümör çapı, karaciğer metastazı, patolojik lenfadenopati (LAP) varlığı ve vasküler invazyon [splenik arter, splenik ven, süperior mezenterik arter (SMA), süperior mezenterik ven (SMV), portal ven (PV), turuncus coeliacus] yönünden incelendi. Hastalar vasküler invazyon yönünden en az bir vasküler invazyonu olanlar ve vasküler invazyonu olmayanlar olarak iki ayrı gruba ayrıldı. Tanı sırasında tümör markırı olarak karsinoembriyonik antijen (CEA), kanser antijeni 125 (CA125) ve kanser antijeni 19-9 (CA19-9) seviyelerine bakıldı. Laboratuvar üst sınırı CEA için 5 ng/ml, CA125 için 35 U/ml ve CA19-9 için 39 U/ml olup, hastalar bu sınırların

üstündekiler ve altındakiler olarak iki ayrı gruba ayrılarak incelendi. Sağ kalım tanı başlangıcından ölüm ya da son değerlendirmeye kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Bu çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22.04.2021 tarihli 255 numaralı karar ile onay alınmıştır.

Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 18.0 istatistik yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Ayrıca kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. Genel sağ kalım, grup içi sağkalım ve 5 yıllık yaşam sürelerine Kaplan-meier testiyle bakıldı. Bu testlerde p (olasılık) değerinin 0.05' ten küçük olması istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastalarımızın ilk tanı sırasındaki laboratuvar bulguları tablo I'de gösterilmiştir. Hastaların 85'i (%66,9) erkek ve 42'si (%33,1) kadın olup, erkek kadın oranı 2/1 olarak saptandı. Hastaların ortalama takip süresi 17,96 (1-118,9) aydı. Hastalarımızın 1 yıllık ortalama sağ kalım oranı % 31 iken, 5 yıllık %0,9 idi. Hastaların yaş ortalaması 62,6 \pm 12,5 (27-90) yılı (erkek 62,7 \pm 12 / kadın 62,40 \pm 13,6). Takip süresi sonunda hastaların 99'u (%78) vefat etmişken 28'i (%22) yaşıyordu. Vefat eden hastaların yaş ortalaması 64,5 \pm 11,6 yıl iken, yaşayanların 56 \pm 13,4 idi. Yaşayanların yaş ortalaması vefat edenlerin yaş ortalamasına göre anlamlı olarak daha düşüktü (p=0.01). Erkek hastalardan 70'i (%82,4) vefat etmişken, kadın hastalardan 29'u (%69) vefat etmişti. Hastalarımızın ortalama sağ kalım süresi 11,6 \pm 1,3 aydı. Erkeklerin ortalama sağ

kalım süresi $10,9\pm 1,3$ ay iken, kadınların $13,4\pm 3,3$ aydı. Kadınların ortalama yaşam süresi erkeklerden daha uzun olmasına rağmen cinsiyetin sağ kalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.598$).

Tablo I: Hastaların tanı anındaki laboratuvar değerleri

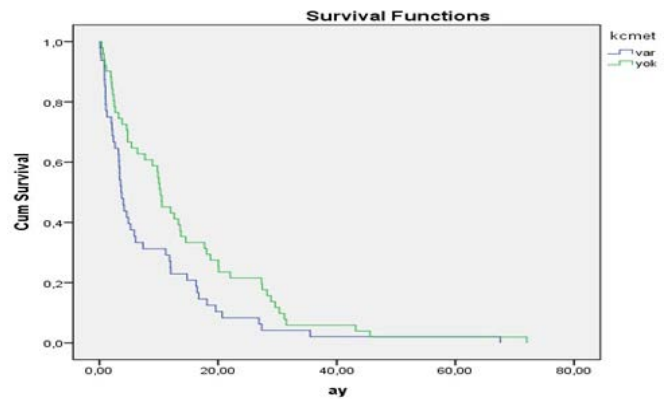
Parametre	Ortalama \pm SE
Açlık kan şekeri (mg/dl)	122 \pm 81,8
AST (U/l)	36 \pm 147,6
ALT (U/l)	37 \pm 161,9
ALP (U/l)	182 \pm 312
GGT (U/l)	151 \pm 389,7
Total bilirubin (mg/dl)	1,02 \pm 6,1
Direkt bilirubin (mg/dl)	0,53 \pm 4,3
CRP (mg/L)	1,45 \pm 4,7
Sedimentasyon (mm/h)	24 \pm 17,9
WBC (/ μ)	7500 \pm 4,4
Hemoglobin (g/dl)	12,6 \pm 2,2
Hematokrit (%)	38,3 \pm 6,1
Trombosit (/ μ)	230800 \pm 110682

AST: Aspartate aminotransferase (normal değer 10-35 U/L), ALT: Alanin aminotransferase (normal değer 10-40 U/L), ALP: Alkaline phosphatase (normal değer 40-150 U/L), GGT: Gama glutamil transferase (normal değer 9-64 U/L)

Hastalarımızın 33'ünde (%26) aynı zamanda DM tanısı mevcuttu. DM eşlik eden 33 hastanın 28'i (%84,8) vefat etmişken DM eşlik etmeyen 94 hastanın 71'i (%75,5) vefat etmişti. DM eşlik eden hastaların ortalama sağ kalım süresi $11,2\pm 2$ ay iken, DM eşlik etmeyenlerin $11,8\pm 1,7$ aydı. DM'nin eşlik etmesi sağ kalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.949$). Hastaların ortalama tümör çapı $4,1\pm 1,9$ cm idi. Vefat eden 99 hastanın ortalama tümör çapı $4,2\pm 2$ cm iken yaşayan 28 hastanın ortalama tümör çapı $3,9\pm 1,8$ cm idi. Vefat eden hastaların ortalama tümör çapı daha büyük olmasına rağmen tümör çapının sağ kalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.772$). Hastalardan 82'si (%64,6) KT almışken 45'i (%35,4) almamıştı. Vefat eden 99 hastanın 64'ü (%64,6) KT almışken 35'i (%35,4) almamıştı. KT alan hastaların ortalama sağ kalım süresi 13 ± 2 ay iken KT almayanların $9,1\pm 1,4$ aydı. KT alan hastalar daha uzun süre yaşamalarına rağmen KT almanın sağ kalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.123$).

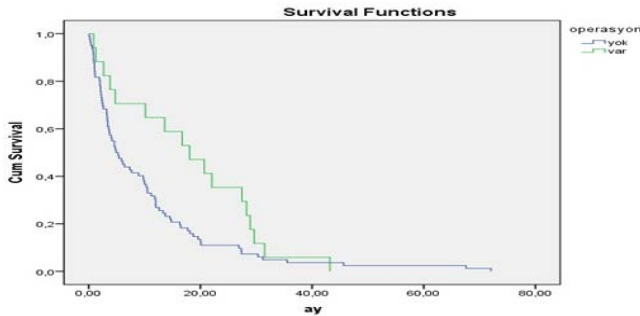
Hastalarımızdan 13'ü (%10,2) opere olup KT almıştı. Bu hastaların ortalama sağ kalım süresi $16,6\pm 4$ aydı. Opere olmayıp KT alan 51 (%41,7) hastanın ortalama sağ kalım süresi $12,1\pm 2$ aydı. Opere olup KT alan hastalar opere olmayıp KT alan hastalardan daha uzun süre yaşamalarına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,332$).

Hastalarımızın 82'sinde (%64,6) tümör pankreas baş, 28'inde (%22) gövde ve 17'sinde (%13,4) kuyruk yerleşimliydi. Pankreas baş tutulumu olan hastalardan 60'ı (%73,2), gövde tutulumu olanlardan 24'ü (%85,7) ve kuyruk tutulumu olanlardan 15'i (%88,2) vefat etmişti. Pankreas baş tutulumu olan hastaların ortalama sağ kalım süresi $10,9\pm 1,4$ ay, gövde tutulumu olanların $15,6\pm 4$ ay ve kuyruk tutulumu olanların $8,1\pm 2,4$ aydı. Pankreas kanserinde tümör lokalizasyonunun sağ kalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.226$). Hastaların 55'inde (%43,3) karaciğer metastazı varken, 72'sinde (%56,7) yoktu. Karaciğer metastazı olan hastaların 48'i (%87,3) vefat etmişken, olmayanların 51'i (%70,8) vefat etmişti. Karaciğer metastazı olan hastaların ortalama sağ kalım süresi $8,7\pm 1,7$ ay iken, olmayanların $14,4\pm 2$ aydı. Karaciğer metastazı varlığının sağ kalım süresini istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı saptandı ($p=0.016$) (Şekil 1).



Şekil 1: Karaciğer metastazının sağ kalım üzerine etkisi
Hastaların 85'inde (%66,9) radyolojik olarak patolojik boyutta LAP var iken, 40'ında (%31,5)

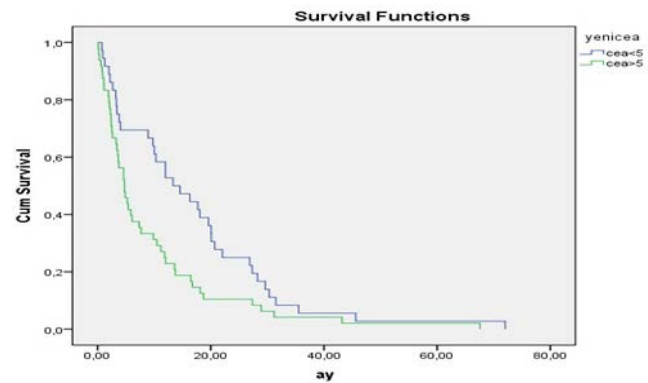
yoktu. İki hasta LAP yönünden değerlendirilemedi. Patolojik LAP'ı olan hastalardan 71'i (%83,5) vefat etmişken, olmayanların 28'i (%70) vefat etmişti. Patolojik LAP'ı olan hastaların ortalama sağ kalım süresi $14,6 \pm 2,7$ ay iken, olmayan hastaların $10,5 \pm 1,5$ aydı. Patolojik LAP varlığının sağ kalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.176$). En az bir vasküler invazyonu olan hasta sayısı 95 (%74,8) iken, vasküler invazyonu olmayan hasta sayısı 29 (%22,8) idi. Üç hasta vasküler invazyon açısından değerlendirilemedi. Vasküler invazyonu olan hastalardan 80'i (%84,2) vefat etmişken, olmayan hastalardan 18'i (%62,1) vefat etmişti. Vasküler invazyonu olan hastaların ortalama sağ kalım süresi $10,9 \pm 1,4$ ay iken, olmayanların $15,2 \pm 4,2$ aydı. Vasküler invazyonu olmayan hastaların ortalama sağ kalım süreleri daha uzun olmasına rağmen, vasküler invazyonun sağ kalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.310$). Hastalardan 29'u (% 22,8) kitle nedeniyle opere olmuşken 96'sı (%75,6) opere olmamıştı. İki hastanın operasyon bilgisine ulaşılamadı. Opere olan hastalardan 17'si (58,6) vefat etmişken, olmayanlardan 82'si (%85,4) vefat etmişti. Opere olan hastaların ortalama sağ kalım süresi $17,9 \pm 3,1$ ay iken, opere olmayanların $10,3 \pm 1,5$ aydı. Kitle nedeniyle opere olan hastaların yaşam süresi olmayanlara göre anlamlı olarak daha uzundu ($p=0.039$) (Şekil 2).



Şekil 2: Opere olmanın sağ kalım üzerine etkisi

CEA değerine ulaşılan 110 hastadan CEA<5 ng/ml olan 53 hastanın 36'sı (%67,9) vefat etmişken, CEA>5 ng/ml olan 57 hastanın 48'i (%84,2) vefat etmişti. Tüm hastaların ortalama CEA değeri 67,8 ng/ml idi. Vefat eden 84 hastanın ortalama CEA

değeri 82,8 ng/ml iken, yaşayan 26 hastanın ortalama CEA değeri 19,4 ng/ml idi. CEA değeri <5 ng/ml olan hastaların ortalama sağ kalım süresi $16,7 \pm 2,5$ ay iken, CEA değeri >5 ng/ml olanların ortalama sağ kalım süresi $9,4 \pm 1,8$ aydı. Yüksek CEA değerinin yaşam süresini anlamlı olarak azalttığı saptandı ($p=0.013$) (Şekil 3). CA125 değerine ulaşılan 98 hastadan CA125<35 U/ml olan 44 hastanın 30'u (%68,2) vefat etmişken, CA125>35 U/ml olan 54 hastadan 42'si (%77,8) vefat etmişti. Vefat eden 72 hastanın ortalama CA125 değeri 344,3 U/ml iken, yaşayan 26 hastanın ortalama CA125 değeri 99,9 U/ml idi. CA125 değeri <35 U/ml olan hastaların ortalama sağ kalım süresi $16,2 \pm 2,8$ ay iken, CA125 değeri >35 U/ml olanların ortalama sağ kalım süresi $10,7 \pm 2,1$ aydı. Serum CA125 değeri artmış olan hastaların ortalama sağ kalım süreleri daha kısa olmasına rağmen, CA125'in sağ kalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.078$). CA19-9 değerine ulaşılan 112 hastadan CA19-9<39 U/ml olan 31 hastanın 22'si (%71) vefat etmişken, CA19-9 >39 U/ml olan 81 hastadan 64'ü (%79) vefat etmişti. Vefat eden 86 hastanın ortalama CA19-9 değeri 11719 U/ml iken, yaşayan 26 hastanın CA19-9 değeri 6697 U/ml idi. CA19-9<39 U/ml olan hastaların ortalama sağ kalım süresi 12 ay iken CA19-9>39 U/ml olan hastaların ortalama sağ kalım süresi 13 aydı. CA19-9 seviyesinin ortalama sağ kalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.826$). Pankreas kanserinde çeşitli prognostik faktörlerin etkisi tablo II'de gösterilmiştir.



Şekil 3: CEA değerinin sağ kalım üzerine etki

Tablo II: Pankreas kanserinde çeşitli prognostik faktörlerin etkisi

Parametre	Yaşayan (n=28)	Vefat eden (N=99)	P değeri
Yaş (ortalama)	56±13,4	64,5±11,6	P=0.01
	Erkek	Kadın	
Cins (ortalama yaşam süresi, ay)	10,9±1,3	13,4±3,3	P=0.598
	Var	Yok	
Tümör çapı (ortalama; cm)	3,9±1,8	4,2±2	P=0.772
Patolojik LAP (ortalama yaşam süresi, ay)	14,6±2,7	10,5±1,5	P=0.176
Karaciğer metastazı (ortalama yaşam süresi, ay)	8,7±1,7	14,4±2	P=0.016
Vasküler invazyon olması (ortalama yaşam süresi, ay)	10,9±1,4	15,2±4,2	P=0.310
Cerrahi operasyon geçiren (ortalama yaşam süresi, ay)	17,9±3,1	10,3±1,5	P=0.039
Kemoterapi alan (ortalama yaşam süresi, ay)	13±2	9,1±1,4	P=0.123
DM varlığı (ortalama yaşam süresi, ay)	11,2±2	11,8±1,7	P=0.949
	Normal	Artmış	
CEA (ortalama yaşam süresi, ay)	16,7±2,5	9,4±1,8	P=0.013
CA19-9 (ortalama yaşam süresi, ay)	12	13	P=0.826
CA 125 (ortalama yaşam süresi, ay)	16,2±2,8	10,7±2,1	P=0.078

CEA: Karsinoembriyonik antijen, CA125: Kanser antijeni 125, CA19-9: Kanser antijeni 19-9

TARTIŞMA

Yaptığımız tek merkezli retrospektif çalışmada pankreas kanserli hastalarda ilk tanı sırasında ileri yaş ve karaciğer metastazı olmasının ortalama yaşam süresini kötü yönde etkilerken, operasyonla tümör rezeksiyonunun yapılması ve CEA seviyesinin normal olmasının ortalama yaşam süresi üzerinde olumlu etki yaptığı saptandı. Cinsiyet, DM, tomografide damar invazyonu ve patolojik LAP varlığı, tümör lokalizasyonu ve kemoterapi almanın ortalama yaşam süresi üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı saptandı.

Çalışmaya alınan hastalarımızın yaş ortalaması 62,6±12,5 yıldır. Howlader ve ark. pankreas kanserli hastaların %73'ünün 55-84 yaş aralığında olduğunu bildirmişlerdir²⁰. Literatürde hastalığın erkeklerde daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Hastalarımızın cinsiyet dağılımına bakıldığında 85'i (%66,9) erkek 42'si (%33,1) kadın olup, erkek kadın oranı 2/1 olarak saptandı. Jemal ve ark. yaptıkları çalışmada hastaların 1 yıllık ortalama sağ kalım oranını % 26 olarak bulmuşlar⁵. Literatürde farklı serilerde 5 yıllık ortalama sağ kalım oranı %5-6 olarak belirtilmektedir.

Hastalarımızın ortalama sağ kalım süresi 11,6 ay, 1 yıllık ortalama sağ kalım oranı %31 ve 5 yıllık ortalama sağ kalım oranı %0,9 idi. Hastalarımızın ortalama, 1 yıllık ve 5 yıllık sağ kalım süreleri literatür ile uyumlu olarak düşük olup, tanı ve tedavi alanındaki gelişmelere rağmen pankreas kanserinin halen kötü prognozlu bir kanser olduğu ortaya konuldu. Pankreas kanseri ile DM arasındaki ilişki literatürde netlik kazanmamıştır. Uzun süreli DM varlığının pankreas kanseri için bir risk faktörü olduğu, yeni başlayan DM'nin hastalığın erken bir belirtisi olabileceği bildirilmiştir^{21,22}. Literatürde DM varlığının pankreas kanserinin prognozuyla ilişkisini bildiren çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda DM varlığının pankreas kanserli hastaların yaşam süresi üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı saptandı.

Teorik olarak tümör çapı arttıkça vasküler, lenfatik, nöral invazyonun ve uzak organ metastazının daha fazla olması ve yaşam süresinin daha kısa olması beklenirken, çalışmamızda ilk tanı sırasındaki tümör çapı ile yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. İlk tanı sırasında uzak organ metastazı olmayan, belirgin damar

invazyonu ve patolojik LAP saptanmayan vakalar seçilerek opere edilir. Bu nedenle pankreas kanserinde rezektabl kitlesi olan vakaların daha uzun yaşam sürelerine sahip olduğu bildirilmiştir²³⁻²⁵. Çalışmamızda opere olanların ortalama yaşam süresi olmayanların ortalama yaşam süresine göre daha uzun olup (sıra ile 17,9±3,1 ve 10,3±1,5 ay; p=0.039), cerrahi rezeksiyonun ortalama yaşam süresi üzerinde olumlu etkisi olduğu saptandı.

GITSG, ESPAC ve CONKO çalışmalarında, opere edilebilir hastalığın cerrahi rezeksiyonundan sonra kemoterapinin, tek başına veya radyoterapi ile birlikte, ortanca sağ kalımda anlamlı iyileşme sağlayabileceği ileri sürülmüştür¹⁴⁻¹⁹. Uçar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada opere pankreas kanserli hastalarda adjuvan KT'ye KRT eklemenin hem genel sağ kalım hem de hastaliksız sağ kalım açısından anlamlı fark sağlamadığını belirtmişler²⁶. KT alan hastalarımızın ortalama sağ kalım süresi KT almayanlara göre daha uzun olmasına rağmen (sıra ile 13±2 ay ve 9,1±1,4 ay), bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,123). Ayrıca operasyon sonrası adjuvan KT alan hastalarımızın ortalama yaşam süresi ile opere olmayıp KT alan hastalarımızın ortalama yaşam süresi arasında da anlamlı fark saptanmadı. Kemoterapinin hastaların yaşam süresi üzerinde etkisinin olmaması tümörün kullanılan ilaçlara rezistans olduğunu gösterir.

Sohn ve ark. pankreasın kuyruk yerleşimli lezyonlarının hastalığın ortaya çıkış evresinden ve derecesinden bağımsız olarak pankreasın baş, boyun ve unsinat yerleşimli lezyonlarından daha kötü sağ kalım ile ilişkili olabileceğini belirtmişler²⁴. Artinyan ve ark. sağ kalımı anatomik bölgeye göre kıyasladıklarında, pankreas kuyruk yerleşimli tümörü olan hastaların pankreas baş yerleşimli olanlara göre daha az sağ kalım sürelerine sahip olduğunu tespit etmişler⁴. Bizim çalışmamızda tümörün anatomik lokalizasyonu ile hastaların sağ kalım süreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Daha önce yapılan çalışmalarda lenf nodu metastazı, damar invazyonu ve karaciğer metastazı olan pankreas kanserli hastalarda ortalama yaşam süresinin daha kısa olduğu bildirilmiştir^{27,28}. Lianyuan ve arkadaşları KC metastazı olan hastalarda prognozun daha kötü olabileceğini ve 80 yaşın üzerindeki hastalarda KC metastazının genel sağ kalım ile ilişkili olduğunu göstermişler²⁹. Çalışmamızda karaciğer metastazı varlığının ortalama yaşam süresini anlamlı olarak kısalttığı saptandı (p=0.016). Hastalarımızda pozitif lenf nodu olanların ortalama sağ kalım süresi negatif lenf nodu olanlardan daha kısaydı fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.176). Ayrıca vasküler invazyonu olmayan hastalarımızın ortalama yaşam süresi daha uzun olmasına rağmen (sıra ile 15.2 ay ve 10,9 ay; p=0.310) istatistiksel olarak vasküler invazyon ile yaşam süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Hartwig ve ark. yaptıkları çalışmada pankreas adenokarsinomu olan hastalarda CA19-9'un rezektabilite, hastalığın evresi ve sağ kalımı öngördüğünü belirtmişler. Preoperatif veya postoperatif artan CA19-9 seviyeleri düşük rezektabilite ve kötü hayatta kalma oranları ile ilişkili olduğunu tespit etmişler³⁰. Gu ve ark. CA19-9'un pankreas kanserinde bağımsız bir prognostik faktör olduğunu, serum CA19-9, CEA, CA125 ve CA242 düzeylerinde artış olan hastaların sağ kalım sürelerinin daha kısa olduğunu belirtmişler³¹. Nurmi ve arkadaşları pankreas kanseri prognozunda hem tek başına düşük CA19-9 değerinin hem de düşük CA19-9 ile birlikte düşük CRP değerlerinin kullanılabileceğini belirtmişler³². Çalışmamızdaki hastaların tanı anındaki CA19-9, CEA ve CA125 değerlerine bakıldığında, CA19-9 ve CA125 değeri yüksek olan hastaların ortalama sağ kalım süreleri daha kısa olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. CEA değeri yüksek olan hastalarımızın yaşam süreleri daha kısa olarak

tespit edildi ve CEA'nın ise sağ kalım üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.013$).

Sonuç olarak pankreas kanseri vakalarının büyük çoğunluğu ilk tanı sırasında ileri evre tümör olarak saptanmakta olup, ilk tanı sırasında karaciğer metastazının olması ve CEA düzeyinin yüksek olması hastalığı kötü yönde etkileyen faktörler; hastanın genç olması ve tümörün cerrahi olarak çıkarılması hastalığı olumlu yönde etkileyen faktörlerdir.

Etik Kurul Kararı: Bu çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22.04.2021 tarihli 255 numaralı karar ile onay alınmıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Haddock G, Carter DC. Aetiology of pancreatic cancer. *Br J Surg* 1990; 77: 1159-66.
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin. Jan*; 60: 277-300.
3. M. Gultekin, G. Boztas, E. Utku Simsek, ve ark. 2013 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri. Ankara; 2016.
4. Artinyan A, Soriano PA, Prendergast C, et al. The anatomic location of pancreatic cancer is a prognostic factor for survival. *HPB (Oxford)*. 2008 Jan; 10: 371-6.
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin. Jan*; 59: 225-49.
6. Wang H, Liu J, Xia G, et al. Survival of pancreatic cancer patients is negatively correlated with age at diagnosis: a population-based retrospective study. *Sci Rep*. 2020; 10:7048. 10.1038/s41598-020-64068-3.

7. Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, et al. Recent progress in pancreatic cancer. *CA Cancer J Clin*. 2013 Sep; 63: 318-48.
8. Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of pancreatic cancer. *Arch Intern Med*. 1996 Oct 28; 156: 2255-60.
9. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol*. 2015 Feb; 44: 186-98.
10. Fernandez E, La Vecchia C, Decarli A, Attributable risks for pancreatic cancer in northern Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996; 5; 23-27.
11. Rashleigh-Belcher HJ, Russell RC, Lees WR. Cutaneous seeding of pancreatic carcinoma by fineneedle aspiration biopsy. *Br J Radiol*. 1986 Feb;59(698):182-3.
12. Margeret A, Tempero, Mokenge P, Malafa, Horacio Asbun, Stephen W. Behrman, Al B. Benson CC. Pancreatic Adenocarcinoma. 2. 2015.
13. Al-Haddad M, Martin JK, Nguyen J, et al. Vascular resection and reconstruction for pancreatic malignancy: a single center survival study. *J Gastrointest Surg*. 2007 Sep; 11: 1168-74.
14. Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg*. 1985 Aug; 120: 899-903.
15. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004 Mar 18; 350: 1200-10.
16. Yang R, Cheung MC, Byrne MM, et al. Survival effects of adjuvant chemoradiotherapy after resection for pancreatic carcinoma. *Arch Surg*. 2010 Jan; 145: 49-56.
17. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007 Jan 17; 297: 267-77.
18. Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer W, et al. Clinical benefit and quality of life in patients with

- advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine plus capecitabine versus gemcitabine alone: a randomized multicenter phase III clinical trial--SAKK 44/00- CECOG/PAN.1.3.001. *J Clin Oncol.* 2008 Aug 1; 26: 3695–701.
19. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 20; 27: 5513–8.
20. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. *Cancer Statistics Review, 1975-2012 - SEER Statistics.* National Cancer Institute. Bethesda, MD.
21. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *British journal of cancer.* 2005; 92: 2076–83.
22. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, de AM, Petersen GM. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology.* 2005; 129: 504–11.
23. Yamamoto T, Yagi S, Kinoshita H, et al. Long-term survival after resection of pancreatic cancer: a single-center retrospective analysis. *World J Gastroenterol.* 2015 Jan 7; 21: 262-8. doi: 10.3748/wjg.v21.i1.262.
24. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas -616 patients: Results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 567- 79.
25. Lillemoe KD. Current management of pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 1995;221:133-48.
26. Uçar G, Ergün Y, Açıkgöz Y, ve ark. Opere Pankreas Adenokanserli Hastalarda Kemoterapiye Kemoradyoterapi Eklemenin Katkısı. *Dicle Tıp Dergisi / Dicle Med J (2020) 47: 897-902.*
27. Helvacı K, Üyetürk Ü, Sönmez Ö et al. Evaluation Of Demographic And Clinicopathological Characteristics Of Pancreatic Adenocarcinoma Patients. *Acta Oncol Turc*2016; 49: 91-101.
28. Garcea G, Dennison AR, Pattenden CJ, et al. (2008) Survival following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. A systematic review of the literature. *JOP* 9: 99-132.
29. Lianyuan T, Deyu L, Haibo Y, Yadong D, Guanqing T. Clinical features and prognostic factors of elderly patients with metastatic pancreatic cancer: a population-based study. *Aging (Albany NY).* 2021 Feb 26; 13: 7133-46.
30. W. Hartwig, O. Strobel, U. Hinz, et al. Werner CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy *Ann. Surg. Oncol.,* 20 (7) (2013), pp. 2188-96.
31. Gu YL, Lan Ch, Pei H, et al. Applicative value of serum CA19-9, CEA, CA125 and CA242 in diagnosis and prognosis for patients with pancreatic cancer treated by concurrent chemoradiotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015; 16: 6569–73..
32. Nurmi AM, Mustonen HK, Stenman UH, Seppänen HE, Haglund CH. Combining CRP and CA19-9 in a novel prognostic score in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Sci Rep.* 2021; 11: 781.