

PANKREAS KANSERİ

PANCREATIC CANCER

Pınar KOÇATAKAN¹, Hilmi ATASEVEN²

ÖZET

Pankreas kanseri, dünyada yaygın kanser çeşitleri arasında 14. sırada, kansere bağlı mortalite sıralamasında 7. sırada yer almaktadır. İnsidansı giderek artmakta olup erken tanı ve tedavinin önemi büyüktür. Agresif yapısından dolayı hızlı yayılır ve ölümcül sonuçlar doğurur. Zamanında tanı konulmuş hastalarda küratif tedavi şansı cerrahi rezeksiyon (Whipple ameliyatı) ile sağlanabilir. Tedavi sonrası nükslerin görülmesi ne yazık ki sürpriz değildir. Değiştirilebilir risk faktörleri için gerekli önlemler alınmalı, riskli grupta yer alan kişilere tarama çalışmaları yapılmalıdır. Erken tanı ve tedavi için gerekli hassasiyet gösterilmesi önem arz etmektedir.

Anahtar kelimeler: Pankreas kanseri, tedavi, Whipple ameliyatı

ABSTRACT

Pancreatic cancer is ranked as the 14th most common cancer and the 7th highest cause of cancer mortality in the world. Its incidence is gradually increasing and early diagnosis and treatment is of great importance. Due to its aggressive nature, it spreads rapidly and has fatal consequences. In patients diagnosed in time, the chance of curative treatment can be provided by surgical resection (Whipple operation). Unfortunately, recurrence after treatment is not a surprise. Necessary precautions should be taken for modifiable risk factors and screening studies should be carried out for people in the risky group. It is important to show the necessary sensitivity for early diagnosis and treatment.

Key Words: Pancreatic cancer, treatment, Whipple surgery

¹ T.C. Sağlık Bakanlığı Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği ve Sağlık Bakanlığı Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü, Ankara, Türkiye

² Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları ABD, Gastroenteroloji, Sivas, Türkiye

Geliş Tarihi / Submitted : Ekim 2020 / October 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Ocak 2021 / January 2021

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Pınar KOÇATAKAN

Sağlık Bakanlığı Bilkent Yerleşkesi Üniversiteler Mahallesi Dumlupınar Bulvarı
6001.Cad. No:9, 06800 Çankaya, Ankara, Türkiye

Gsm: +90 505 166 12 55

E-posta: pinar.kocatakan@saglik.gov.tr

Yazar Bilgileri / Author Information:

Pınar KOÇATAKAN (ORCID: 0000-0002-5070-1150)

Hilmi ATASEVEN (ORCID: 0000-0001-5458-509x) E-posta: hilmiataseven@yahoo.com

Derleme çalışması olduğu için etik kurul onayı gerekmemektedir.

1. GİRİŞ

PK (Pankreas kanseri)'nin %85-90'ı, hızlı yayılan, çevre dokulara ve uzak organlara metastaz yapabilen duktal adenokarsinomadır (1,2). PK'ların yaklaşık %60 ile %70'i pankreas başında, %15'i gövdesinde ve %15'i ise kuyruk kısmında yer almaktadır (3).

PK teşhisi ve tedavisi zor bir kanser olup, dünyada yaygın kanser çeşitleri arasında 14. sırada, kansere bağlı mortallite sıralamasında 7. sırada yer almaktadır (2,3). Agresif yapısından dolayı hızlı yayılır ve ölümcül sonuçlar doğurur. Bu yüzden erken tanı, tedavi için en önemli faktör olarak kabul edilmektedir. Modern yöntemlere rağmen henüz etkili bir medikal tedavisi geliştirilememiştir. Zamanında tanı konulmuş hastalarda küratif tedavi şansı cerrahi rezeksiyon ile sağlanabilir. Tedavi sonrası nükslerin görülmesi ne yazık ki sürpriz değildir.

Güncel kitaplar, araştırmalar ve rehberler kılavuzluğunda pankreas kanserleri hakkında bilgilerimizi derlemeyi amaçladık.

2. EPİDEMİYOLOJİ

PK, ABD'de kanserden ölüm sebepleri arasında üçüncü sırada olup her yıl dünya çapında yaklaşık 227.000 kişi bu hastalıktan ölmektedir. 2030 yılına gelindiğinde kanser ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer alması beklenmektedir (4,5).

Yaşam boyu pankreas kanserine yakalanma riski yaklaşık %1.6'dır. İnsidans oranları her yıl %0.5 ile %1 arasında artmakla beraber ülkelere göre farklılık göstermektedir. Genel eğilim olarak gelişmiş ülkelerde yüksek insidans, gelişmekte olan ülkelerde düşük insidansla karşılaşmaktadır (4,6,7).

PK çoğunlukla erkeklerde görülür, ileri yaşlarda daha sık (40-85 yaş) ortaya çıkar ve mortalitesi yüksek bir malignitedir (1,7). Türkiye'de erkeklerde görülme insidansı 2002 yılında yüz binde 3.1 iken, 2016 yılında 5.7'ye yükselmiştir. Kadınlar da ise bu oran 2016 yılı için 3.6'dır. Türkiye'de erkeklerde en sık görülen 10 kanserden biri olup bu cinsiyette tüm kanserler içindeki oranı %2.2'dir (8,9).

Dünya çapında tüm PK hastalarının 5 yıllık sağ kalım oranı literatürde % 2 ila % 9 oranında değişmekte olup ortalama % 6'dır (6). SEER (U.S. Surveillance, Epidemiology, and End Results) veri tabanlarına göre lokalize pankreas kanser hastaları için 5 yıllık sağkalım oranı %31.5, bölgesel hastalığı olanlar için %11.5, ilerlemiş metastazlı olan hastalar için de %2-5 arasında olduğu öngörülmektedir (4). Sağ kalım oranına etki eden faktörler arasında yaş, cinsiyet, sağlık bakımının kalitesi, komorbiditenin olup olmaması, yaşam alışkanlıkları yer almaktadır. Buna rağmen hastalık sonucunu etkileyen ana faktör tanı zamanında tümörün evresidir. Maalesef PK semptomları geç ortaya çıkmakta ve hastaların sadece %20'si tanı konduğunda tümör rezektabl olarak değerlendirilmektedir (6).

3. ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

PK'ya neyin sebep olduğu tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. PK tipik olarak yaşlıların hastalığıdır. 30 yaşından önce görülmesi oldukça nadirdir. Yeni tanı almış hastaların %90'ı 55 yaş üzerindedir. Ortalama tanı koyma yaşı 70 'tir (4). Sigara ve genetik faktörler kanser oluşumunda en önemli risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Sigara içimi çok önemli bir risk faktörü olup, sigara içenlerde içmeyenlere göre 2,2 kat daha fazla PK riskinin varlığından söz edilmekte (1,6,9) ve PK'nın %30'unun sebebinin sigara dan kaynaklı olduğu tahmin edilmektedir (4).

Genetik faktörler ve bazı mutasyonların hastalığın ortaya çıkmasını kolaylaştırdığı belirlenmiştir. Herediter faktörlerin tüm pankreas kanserlerinde %10 ile %16 oranında rolü bulunabilmektedir (4). PK bulunan iki veya daha fazla yakın akrabasının olması, Lynch veya Peutz-Jeghers sendromu gibi kalıtsal bir hastalığın olması ya da BRCA2 gen mutasyonu gibi genel olarak kansere yatkınlığın izlendiği bazı sendromlarda PK görülme riski artacağından bu hastaların daha sık aralıklarla kontrol edilmeleri gerekmektedir. Böyle olsa bile kalıtsal pankreatit bu hastalığın en önemli etkenlerinden birisidir. Kronik pankreatit kalıtsal olmayan formları da 2.3-16.5 kat artmış PK riskine sahiptir. Kronik pankreatit, kronik pankreatit olmayanlara göre PK riskini 2,71 kat artırdığı ileri sürülmektedir (1,4,6,10).

Ailede birinci derecede akraba bir ya da iki kişinin tanı alması PK'nın ailesel olduğunu düşündürür. Ailesel risk faktörü olan hastalar, aile hikâyesi olmayan hastalara oranla daha yüksek PK riskine sahiptir. Ailesel PK riski olan bireylerin tarama için uygun adaylar olup tarama programı düşünülyorsa ellili yaşlarda başlaması önerilmektedir.

Uzun süreli DM'nin PK'ya yakalanma oranını sağlıklı bireylere göre iki kat artırdığı ifade edilmektedir. Bununla birlikte ileri yaşta yeni başlangıçlı DM'nin PK'nın ilk bulgusu olabileceği de akılda tutulmalıdır (9,11). Ayrıca yaşlılarda HbA1c'nin erken tanı için potansiyel biyobelirteç olarak kullanılabileceği ifade edilmektedir (3).

Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülür. Bu ayrım gelişmişlik indeksi yüksek ülkelerde daha da büyüktür. Erkeklerde daha fazla görülmesi çevresel faktörlerdeki farklı maruz kalmalara ya da genetik faktörlere bağlı olabileceğini düşündürmektedir (3,8).

ABD'de Afrika kökenli Amerikalılarda beyazlara kıyasla %50-%90 oranında artmış PK riski bulunmaktayken bu risk Pasifik Ada sakinlerinde ve Asya kökenli Amerikalılarda en düşük düzeydedir. İspanyol kökenli kişilerde hem vaka sayısı hem de ölüm oranı orta düzeydedir (3,4). Vücut kitle indeksi (VKİ) yüksek olan kişilerde PK'ya yakalanma olasılığı daha yüksektir. VKİ \geq 30 olan bireyler PK riski ikiye katlanmaktadır (4). Beslenmenin daha az etkisi olabileceği bildirilmiş olmakla birlikte daha çok protein ağırlıklı, meyve ve sebzen yoksun beslenmek kanser riskini artırabilmektedir. Özellikle fazla miktarda

kırmızı et veya işlenmiş et tüketimi risk oluşturabilir.

Düşük düzeyde fiziksel aktivite, fazla alkol tüketimi, siroz ve kolesistektomi öyküsü, petrol ve kimyasal maddelere maruz kalma artan PK riskiyle ilişkili bulunmuştur (12-13). "0" Kan grubuna kıyasla diğer A, B, AB kan gruplarının daha riskli olduğu bildirilmiştir. Ayrıca mikrobiyotanın da PK riski ile ilişkili olabileceği söylenmektedir (3,6). **Tablo 1. ve 2.** değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörlerinden bazıları yer almaktadır. Helikobakter Pylori pozitifliği PK riskini %45 oranında artırdığına dair sonuçlar bulunduğu iddia edilse de daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (3), diğer taraftan bazı çalışmalarda H.Pylori enfeksiyonu ile PK ilişkisinin kesin kanıtı bulunmadığı da ileri sürülmektedir (4).

Tablo 1. Pankreas Kanselerinde değiştirilebilir risk faktörleri

Pankreas Kanselerinde Değiştirilebilir Risk Faktörleri
Sigara içme
Alkol tüketimi
Obezite
Diyet Faktörleri
H.Pylori?
Fiziksel aktivite azlığı
Çevresel faktörler

Tablo 2. Pankreas Kanselerinde değiştirilemeyen risk faktörleri

Pankreas Kanselerinde Değiştirilemeyen Risk Faktörleri
Yaş
Cinsiyet
Etnik Köken
Kan Grubu
Barsak Mikroflorası
Aile Hikâyesi ve Genetik Duyarlılık
Diyabet

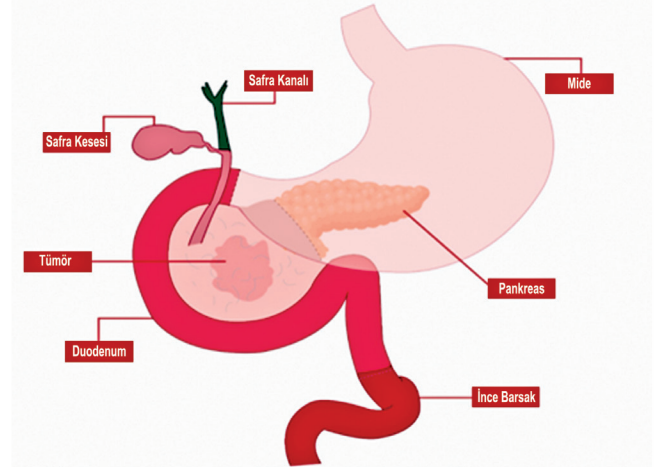
Pankreas Kanselerinde değiştirilebilir risk faktörleri **Tablo 1'de**, değiştirilemeyen risk faktörleri **Tablo 2'de** gösterilmiştir.

4.PATOLOJİ

Pankreas; ekzokrin ve endokrin fonksiyonlarına sahip, retroperitoneal yerleşimli, mide, duodenum ve karaciğer ile yakın komşuluğu olan bir organdır (**Şekil 1**).

Pankreasın tümörleri; non-endokrin ve endokrin kaynaklı, benign ve malign karakterli olabilir. Benign non-endokrin tümörler; adenoma, kistadenoma, lipoma, fibroma, hemanjioma, lenfanjioma, nöroma olarak adlandırılır. Malign olanlar ise duktal adenokarsinoma, kistadeno-

karsinoma ve diğer (sarkomalar, metastatik vs.) malign tümörlerdir. Genelde malign pankreas tümörü denince, en sık ve en ölümcül olan PK olması nedeniyle, duktal adenokarsinom akla gelmekte olup infiltrasyon gösteren desmoplastik stromal reaksiyonlar ile karakterizedir (4). "Ekzokrin pankreas neoplazm" terminolojisi pankreas duktal ve asinar hücreleri ve bunların stem hücrelerinden kaynaklı bütün tümörlerini kapsamaktadır (10).



Şekil 1. Pankreas ve komşulukları (pankreas baş kısmında kanser şematize edilmiş).

Şüpheli olmayan kist tespit edildiğinde 6-12 ayda bir tarama yapılmalı, acil rezeksiyon kriterlerine uymayan solid lezyonlar ve pankreas kanal darlıkları 3 ayda bir tekrar görüntüleme ile değerlendirmeye alınmalıdır (2,3).

Pankreas adenokarsinomların birçoğu noninvaziv epitelial prekürsör lezyonlardan kaynaklanıyor gibi gözükmektedir. Bu lezyonların erken tespiti PK'nın erken teşhisine yardımcı olabilir. Pankreas intraepitelial neoplazmlar (PanINs) çeşitli derecede displaziye sahip olup malignensi potansiyeli %35-40 olduğu ileri sürülmektedir. PanIN \geq 1 cm intraduktal papiller neoplazm olarak adlandırılmakla birlikte genellikle non-invaziv davranış sergilemektedir. Diğer bir pankreas tümörü Müsinöz Kistik Neoplazm (MCN) çok büyük çapta ve içinde nodüller olmadığı sürece invaziv olmaya daha az meyil göstermektedir (3,4,10).

PK da görülen en yaygın gen mutasyonu KRAS (Genellikle codon 12) olup pankreas adenokarsinomların neredeyse %100'ünde görülmektedir (4).

5.EVRELEME

Metastazın varlığı ve hangi durumda olduğu tedavi kararını önemli ölçüde etkilemektedir. Gelişen yeni noninvaziv yöntemler (spiral bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, pozitron emisyon tomografi) ve minimal invaziv girişimler (endoskopik ultrasonografi, evreleme laparoskopisi, laparoskopik ultrasonografi ve peritoneal sitoloji) pankreas kanselerinin evrelemesinde başvurulabilecek yöntemlerdir. Pankreas kanseri TNM Sınıflaması **tablo 3'** de, AJCC evrelemesi **tablo 4'de** yer almaktadır (2,4).

Tablo 3. Pankreas Kanseri TNM Sınıflaması

Pankreas Kanseri TNM Sınıflaması	
Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ (evre III PanIN kapsamakta)
T1	Tümör pankreasta ≤ 2cm
T1a	Tümör ≤0.5 cm
T1b	Tümör >0.5 cm ve <1 cm
T1c	Tümör 1-2 cm
T2	Tümör > 2 cm ve ≤4 cm
T3	Tümör pankreastan aşmış >4cm
T4	Tümör büyüklüğü gözetilmeksizin çölyak aks ya da süperior mezenterik arter ve/veya ortak hepatik arter invazyonu yapmış (Unrezektabl primer tümör)
Lenf Nodu Metastazı (N)	
NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel 1-3 lenf nodu metastazı var
N2	Bölgesel 4 veya daha fazla lenf nodu metastazı var
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 4. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Pankreas Kanseri Evrelemesi

Evre	AJCC Tümör	Lenf Nodu	Metastaz
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IIB	T1	N1	M0
III	T1	N2	M0
IB	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
III	T2	N2	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T3	N1	M0
III	T3	N2	M0
III	T4	Herhangi Lenf Nodu	M0
IV	Herhangi T	Herhangi Lenf Nodu	MI

Tedavi ve klinik seyir tümörün potansiyel olarak rezekt edilebilir olması, lokal ileri evrede bulunması ya da metastatik olması ile belirlenebilmektedir. **Tablo 5**'de klinik/radyolojik sınıflama yer almaktadır (14).

6.KLİNİK

PK, genellikle etraf doku ve organlara invazyon ve/veya metastaz gerçekleştikten sonra belirti vermeye başlamaktadır. Bununla birlikte birçok farklı hastalıktan kaynaklanabilen ve sadece PK'ya spesifik olmayan; halsizlik, yorgunluk, bulantı-kusma, iştahsızlık, hazımsızlık, şişkinlik, bağırsak hareketlerinde değişiklikler (ishal veya kabızlık) gibi semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Bu belirtiler de çoğunlukla müphem olup ne yazık ki basit dispeptik şikâyetler gibi değerlendirilebilmektedir.

PK'lı hastaların yaklaşık %70-80'inde, epigastriumda ağrı olur (9). Öyle ki, ilk dikkat çeken belirti sırt veya mide bölgesindeki ağrı olabilir. İleri dönemde sırta vuran karın ağrısı şeklini almakta, bazen de yemek sonrası ya da yatay pozisyonda karın ağrısı artabilmektedir. Sırta vuran ağrı, genellikle hastalığın lokal yayılımının habercisi olup, hastalığın ilerlediğinin belirtisi olarak kabul edilebilir. Bunlar genelde pankreasın gövde ve kuyruk yerleşiminde görülürler. Bununla birlikte pankreasın baş kısmına yerleşmiş kanser de ağrısız sarılık görülebilir.

İştah kaybı ya da herhangi bir diyet uygulamadan ani kaybedilen kilo kanserin habercisi olabilir. Bununla birlikte dispeptik yakınmalar, iştah kaybı ve yetersiz beslenme de hastalarda kilo kaybına yol açar. Ciltte ya da skleralarda görülen sarılık, tümörün safra kanalını tıkamasına veya karaciğerdeki metastazlara (intrahepatik safra yolları obstrüksiyonu ve/veya intrahepatik kolestaz) bağlı olarak ortaya çıkabilir. Yine kolestaza bağlı olarak idrar renginde koyulaşma (çay renginde idrar), gaita renginde açılma (Gaytanın camcı macunu gibi görülmesi) ve kaşıntı şikâyetleri olabilmektedir. Bunlardan başka ateş ve gezici yüzeysel tromboflebit (Trousseau's Sendromu), vasküler trombozlar da ortaya çıkabilmektedir (2-3).

Sarılık, kilo kaybı ve hidropik kese (Courvoisier-Terrier bulgusu) gözlenebilmektedir. Safra taşı veya alkol kullanımı gibi bir etken yokken geçirilen pankreatit atağı da yine PK'nın ilk bulgusu olabilir.

7.TANI

Hem erken evrede herhangi bir belirti ve bulguya rastlanmaması hem PK belirtilerinin nonspesifik olması ve hem de pankreasın mide, ince bağırsak, karaciğer gibi organların arkasında saklanmış olması erken tanı konulamamasında etkili olmaktadır (**Şekil 1**). İyi bir tıbbi öykünün alınması, dikkatli bir muayene ve gereken tanı testlerinin yapılması büyük önem taşımaktadır. Zira doğru ve etkin bir tedavi planı için erken teşhisle beraber kanserin evresi de çok önemlidir (**Tablo 5**).

7.1.Görüntüleme

Sonografik ya da kesitsel görüntülemelerle pankreas, karaciğer, safra yolları ve diğer yapıların anatomisi hakkında veriler elde edilir. Ayrıca bunlar kitlenin solid ya da kistik olduğu, boyutu, diğer çevre yapılarla olan ilişkisi ve damarsal yapılara olan yakınlığı hakkında da bilgi vermektedirler (2).

Tablo 5. Klinik/radyolojik sınıflama

Klinik / Radyolojik Evreleme	
Evre I: Rezektabl	T1-T2, seçilmiş T3, NX, MO
Evre II: Lokal ileri evre	T3-T4, NX-1, MO
Evre III: Metastatik evre	T1-4, NX-1, M1 (Karaciğer, periton, akciğer)

Ultrasonografi (USG): Tıkanma sarılığı ya da epigastrik bölgede ağrı ve kilo kaybı olan hastalarda başvurulacak ilk ve en kolay inceleme yöntemi ultrasonografi olabilmektedir. Biliyer kanalın dilatasyonunun ve tıkanıklığın seviyesini belirlemede yüksek sensitiviteye sahiptir (5).

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Yaklaşık %95 ve üzerinde tanı koydurucu özelliği vardır. Duyarlılığı 2 cm den düşük olan kitlelerde yaklaşık % 77'lere düşebilmektedir (2). Sarılık bulunmayan epigastrik ağrı ve kilo kaybı olan hastalarda başlangıç tanı yöntemi olarak kontrastlı BT tercih edilmektedir. Özellikle de ayırıcı tanıda akut pankreatit düşünülüyorsa, Pankreastaki nekrozu ve evrelemedeki ayrıntıları ortaya çıkarmak için önerilmektedir (5). En iyi tekniğin pankreas kanser protokolü kullanan çift-fazlı/üç-fazlı kontrastlı spiral CT olduğu, ileriye dönük evrelemede ve rezektabilitenin değerlendirilmesinde yardımcı olduğu ileri sürülmektedir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR): Tümörün hem ayırıcı tanısında hem de tümörün genel durumu hakkında önemli bilgiler vermektedir. BT ve MR gerektiğinde birlikte kullanılarak hastaya verilecek tedavi - özellikle ameliyat - kararı için doğru sonuçlara ulaşılmasını ve böylece tümörün evrelemesinin doğru yapılmasını sağlamaktadır (1,3).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET): Tanı, ayırıcı tanı ve ekstrapankreatik yayılım hakkında bilgi vermektedir (2).

Endoskopik Ultrasonografi (EUS): Mide ve karaciğerin arkasında kaldığı için pankreasın, transabdominal USG ile tam olarak görüntülenmesi zordur. Buna ilaveten 2 cm'den küçük solid pankreas lezyonlarında BT ve MR ile karşılaştırıldığında EUS yüksek sensitiviteye sahiptir. Bu sebeple EUS pankreas lezyonlarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılması gereken bir tanı yöntemidir. Ayrıca EUS ile yapılan ince iğne aspirasyon biyopsileri, pankreas lezyonlarının sitolojik tanı almasında önemli rol oynamakla beraber diğer tanısal araçlara göre üstünlüğü bulunmaktadır (9,15). BT ile EUS bulgularının birbirlerini destekleyici görüntüleme sonuçları ortaya koyduğu saptanmıştır. (13,16).

Sadece EUS ile görüntülenebilen herhangi bir lezyon varlığında cerrahi eksplorasyona gitmeden önce biyopsi alınmalıdır. EUS eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), tümör diğer görüntüleme yöntemleri ile

zayıf bir şekilde görüntülense de, doku tanısı için en iyi yaklaşım olabilmektedir (5). Diğer bir öneri ise EUS eşliğinde İİAB yerine kesici biyopsi iğnesi ile (16-18 gauge) doku örneğinin alınmasıdır. Bu sayede doğru tanı koyma olasılığı artmakta, KRAS mutasyonları için moleküler testler de yapılabilmektedir (4). Yapılan araştırmalarda benign olduğu halde, malign kabul edilerek %5-10 oranında Whipple operasyonuna gidildiği tespit edilmiştir. Hastalarda karın ağrısı ve yüksek alkol kullanımını benign pankreas hastalıkları ile ilişkili bulunurken, sarılık, görüntüleme de kitle varlığı ve safra/pankreas kanalında genişleme de malignensi varlığı ile ilişkilendirilmiştir. EUS ile gereksiz ameliyatların önüne geçilebilir (17).

Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi (MRCP) ve Endoskopik Retrograd Kolanjiopankretikografi (ERCP) ile pankreas kanalı, ana safra yolu ve safra kanalları görüntülenir. MRCP noninvaziv yöntem olup ihtiyaç varsa ERCP öncesi yapılmalıdır. ERCP aynı zamanda obstrüktif sarılığı olan hastalarda drenajı sağlamaya, gerek duyulduğunda biyopsi almaya imkân sağlar. Buna ilaveten ERCP esnasında pankreas sıvısı alınarak bazı biyobelirteçler bakılabilir (2,3).

Perkutan Transhepatik Kolanjiyografi (PTK): ERCP yapılamayan durumlarda ihtiyaç halinde özellikle paliyasyon amacıyla bu yöntemle başvurulur.

7.2.Laparoskopi: Hem karın içini değerlendirme yapılır hem de gereksinim duyulması halinde biyopsiler alınabilir.

Bazı doktorlar uygun evreleme için, ya operasyon öncesi laparoskopi yoluyla ya da planlı cerrahi sırasında yapılmasının, önemli olduğuna inanmaktadır. Laparoskopi sırasında metastaz saptanırsa gereksiz operasyondan sakınılmış olunur. **Tablo 6'**da PK'nın tanı yöntemlerinin özgülük, duyarlılık oranları yer almaktadır(9).

Tablo 6. Pankreas kanserlerinin tanı yöntemlerinin özgülük, duyarlılık oranları

Tanı Yöntemleri	Özgülük	Duyarlılık
USG	%80	%90
EUS	%90	%90
BT	%90	%95
ERCP	%90	%90
MR	%90	%90
İNCE İĞNE AB.	%90	%98

EUS: Endoskopik ultrasonografi, BT: Bilgisayarlı Tomografi, ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi, MR: Magnetik rezonans görüntüleme, AB: Aspirasyon biyopsisi

8.LABORATUVAR TETKİKLERİ

Safra yollarının tıkanđıđı hastalarda serum bilirubinleri, alkalin fosfataz, karaciğer transaminazları ile CEA, CA19-9 ve CA-125 gibi tümör belirteçleri yüksek bulunabilir. Ancak CA 19-9 seviyesini kolestaza neden olan

diğer nedenler de yükseltebilir. İdrarda bilirubin pozitifliği tespit edilebilir. Anemi, sedimantasyon ve CRP yüksekliği gözlenebilir.

Her ne kadar tümör belirteçleri tanı amaçlı kullanılsa da PK düşünülen hastalarda serum bilirubin seviyeleri ile birlikte serum CA 19-9 düzeyleri ölçülmesi faydalı olabilir. Diğer tanısal bulguların varlığı CA19-9'un özgüllüğünü artırabilir. PK şüphesi ile cerrahiye alınan 150 hastada serum CA 19-9 değerinin >37 U/mL, serum bilirubin düzeylerinin >3mg/dl ve kilo kaybının >9 kilogram bir arada olması hastalarda PK tanısı için %100 duyarlılık ve %100 pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca serum CA 19-9, lokalize kanserli hastalarda başlangıç yönetimi için kullanılabilir bir hastalık evresi belirteci olarak da kullanılmaktadır (18).

9.TEDAVİ

Tedavinin, mümkün olduğunca multidisipliner olarak planlanması, uygulanması ve takip edilmesi tercih edilen bir durumdur. Tedavi kararı kanserin türü ve evresine göre belirlenir. Tedaviyi planlarken yaş, genel sağlık durumu ve organ fonksiyon testleri de dikkate alınmalıdır. PK tedavisi cerrahi, sistemik tedavi ve radyoterapi olmak üzere 3 ayrı yöntemden oluşmaktadır. Sistemik tedavi; kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler (akıllı moleküller) ve immünoterapilerden (bağışıklık sistemine etkili tedavi) meydana gelir. PK'nın bazı aşamalarında sadece bir tedavi şekli gerekirken, bazılarında ise birden çok tedavi modalitesini içeren kombinasyonlar gerekebilir.

Son yıllarda tıp dünyasında yaşanan teknolojik gelişmeler, PK tedavisinde de başarı oranını arttırmaktadır. Erken evrede yakalandığında yüz güldürücü sonuçlar elde edilebilmektedir. Bu alanda yeni keşfedilen ya da üretilen birçok sistemik tedavi ajanı ile birçok klinik deney devam etmektedir.

Hastaların genel durumu ve ek hastalıklarına bağlı olarak, PK'nın metastaz olan hastalarda ortalama yaşam süresi 3 ile 6 ay arasındadır. Hastalığın lokal olarak yayılım gösterdiği hastalarda ise ortalama yaşam süresi 6 ile 10 aydır. İleri evredeki tümörlerde cerrahi uygulanamaz. Ne yazık ki, PK'lı hastaların çoğunda, uzak organlara erken metastaz veya yaygın lokal tutulum vardır. Bu vakalara uygulanacak sistemik tedavi ile birlikte, sarılık ve ağrı gibi semptomları gidermeye yönelik, daha konforlu bir dönem yaşatmayı amaçlayan endoskopik, perkütan ya da cerrahi olarak palyatif yaklaşımlar uygulanır (2,3).

Rezektabl PK'da, en etkili tedavi olan cerrahi yöntem uygulanmalıdır. Cerrahi ile tümör tamamen çıkarılsa da çoğu zaman PK tekrarlayabilmektedir.

Bölgesel ilerlemiş PK'da, kanser bölgesel olarak ilerlemiş, tümör etrafındaki kan damarları ve dokulara yayılmıştır. Ancak pankreas dışı organlarda hastalık yoktur. Bunlar rezeksiyon açısından cerrahi müdahaleye genellikle uygun değildir. Bu hastalara daha çok gerek safra yollarındaki gerekse de duodenumdaki obstrüksiyona

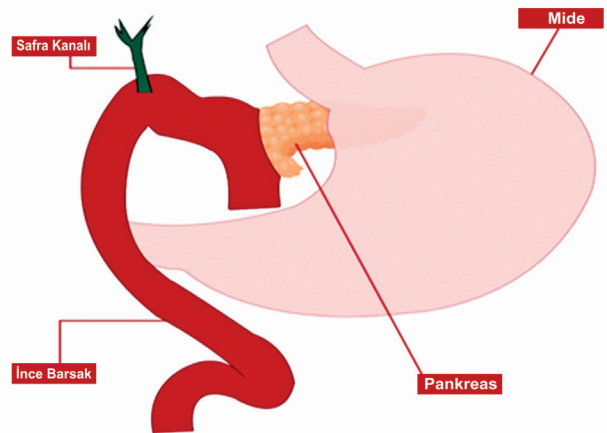
yönelik endoskopik veya cerrahi olarak tıkanıklığı giderici palyatif girişimler uygulanır.

Metastatik PK'da uzak organlara yayılım mevcuttur. Genellikle karın içine, karaciğere, akciğere, kemiklere ve beyne metastaz görülür. Bu durumda kemoterapi, radyoterapi ve palyatif tedaviler uygulanır.

Nüks PK, ameliyat/tedavi sonrası aynı bölge veya yakınında PK'nın tekrarlamasıdır. Eğer kanser uzakta bir bölgede nüks ederse bu öncelikle karaciğerde ortaya çıkar. Adenokanser tekrarladığında, metastatik kanser gibi değerlendirilir.

9.1.Cerrahi Tedavi

PK'da öncelikli tedavi yöntemi, cerrahi olarak tümörün çıkarılmasıdır. Ameliyat sonrası dönemde kemoterapi ve radyoterapi neredeyse hastaların tümünde ihtiyaç haline gelmektedir. Tümörün cerrahi olarak çıkarılmasının mümkün olmadığı lokal ileri evrede kemo-radyoterapi ile kitle boyutlarında küçülme sağlanarak cerrahi şansı elde edilebilir. Eğer vaka operabl ise Pankreatikoduodenektomi (Whipple ameliyatı) uygulanır. Whipple ameliyatında; pankreasın başı ile birlikte, safra kesesi, ana safra kanalının bir kısmı, duodenum, midenin bir kısmı ve komşu lenf bezleri blok halinde çıkarılır. Rezeksiyon sonrası bu organların birbiriyle anastomozları yeniden doğru bir şekilde sağlanır (**Şekil 2**). Bu operasyonun tanımı sonrası ilk yıllarda mortalite oranı %20 civarında iken büyük serili çalışmalarda %5 in altında rapor edilmiştir (3,6). Eğer tümör pankreasın gövde ve kuyruk kısmında ise rezeksiyon yöntemleri uygulanır. Ayrıca bazı hepatopankreatikobiliyer cerrahi konusunda deneyimli merkezlerde PK'nın cerrahi tedavisi laparoskopik yöntemle de yapılabilmektedir (19).



Şekil 2. Whipple ameliyatının (Pylor koruyucu Whipple) şematik görünümü

9.2.Radyasyon Tedavisi

Radyoterapi, özellikle tümörün yerleşimi ve büyüklüğü cerrahiye zorlaştırıyor ise ya da cerrahi uygulanamayan durumlarda tek başına veya kemoterapi ile kombine uygulanır. Bazı durumlarda ameliyat sonrası nüksleri engellemek amacı ile de radyoterapi verilebilmektedir.

Genellikle kemoterapi ile radyasyon tedavisi daha etkili olacağı için aynı anda uygulanmaktadır (3).

9.3.Kemoterapi

Hastalığın uzak organlara metastaz gösterdiği durumlarda uygulanan temel tedavi yöntemi kemoterapidir. Kemoterapi cerrahi öncesinde tümörü küçültmek için veya cerrahinin yerine primer tedavi olarak radyoterapi ile birlikte kullanılabilir. Yaygın ileri evre hastalıkta cerrahinin ve radyoterapinin yeri yoktur. Bu grup hastalara kemoterapi uygulanarak hastaların hayat kaliteleri belirgin derecede iyileştirme sağlanabilir (3).**Hedefe yönelik tedavi ve İmmünoterapi** de tedavide kullanılmaktadır.

9.4. Palyatif Tedavi

PK'lı hastaların büyük bir kısmı semptomların hafifletilmesi ve yaşam kalitesinin artırılması için palyatif girişimlere ihtiyaç duyar. Bu hastalarda biliyer obstrüksiyon karşılaşılan ciddi durumların en yaygın olanıdır. Tümör rezeksiyon şansı olmayan hastalarda biliyer drenajı sağlamak için endoskopik ya da perkütan yöntemler kullanılır. Cerrahi işlem sırasında tümörün unrezektabl olduğu tespit edilirse cerrahi biliyer By-Pass işlemi yapılabilir.

Mide çıkım obstrüksiyonu bulunan hastalarda, kısa yaşam beklentisi varsa, endoskopik yerleştirilen enteral stent tercih edilmelidir. Bu durumda bulunan ve daha uzun yaşam beklentisi olan hastalar için de gastrojejunostominin daha etkili olduğu düşünülmektedir.

Kanserle ilişkili ağrı gelişen hastalarda ağrı yönetiminin temel dayanağı analjezik uygulamaktır. Bununla birlikte analjeziklerin yetersiz kaldığı ya da istenmeyen yan etkilerin görüldüğü hastalarda EUS ya da diğer görüntüleme yöntemleri eşliğinde çöliak pleksus nörolizisinin önemli derecede ağrıyı azalttığı bilinmektedir. Analjeziklere dirençli lokal sırt ağrısı bulunan hastalarda palyatif radyasyon da kullanılabilir (1-3).

Malnutrisyon bu tür hastalarda oldukça yaygındır. Bu yüzden nutrisyon desteği yapılmalı ve oral pankreatik enzimler hem unrezektabl ve hem de rezeksiyon yapılan hastalara verilmelidir. Ayrıca bu hastalara insülin tedavisi açısından dikkat etmek gerekir.

Ek olarak venöz tromboembolizm riski PK'lı hastalarda oldukça artmıştır. Düşük moleküler ağırlıklı heparin uygulaması tercih edilmelidir (3,18).

10.SONUÇ

PK, gelişmiş ülkelerde yaşam tarzına bağlı faktörlere bağlı olarak daha çok görülmektedir. Değiştirilebilir risk faktörleri için gerekli önlemler alınmalı, riskli grupta yer alan kişilere tarama çalışmaları yapılmalıdır. Erken tanı ve tedavi için gerekli hassasiyet gösterilmelidir. PK'da cerrahi tedavi küratif tedavinin temel dayanağı olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte diğer tedavi seçenekleri de gerekli durumlarda uygun kombinasyon şeklinde kullanılmalıdır.

Finansal Kaynak: Bu makale ile ilgili herhangi bir finansal kaynaktan yararlanılmamıştır.

Çıkar Çatışması: Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

- 1.)Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, et al. Recent progress in pancreatic cancer. CA Cancer J Clin. 2013; 63:318-48.
- 2.)Modi B, Shires GT. Pancreatic cancer, cystic pancreatic neoplasms, and other nonendocrine pancreatic tumor. In: Feldman M, Friedman L, Brandt L; eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 11th ed. Chapter 60, Philadelphia: Elsevier; 2020. p.947-965.
- 3.)McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, et al. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. World Journal Of Gastroenterology 2018; 24: 4846-61.
- 4.)Daniel D. Von Hoff. Pancreatic Cancer: Harrison's Principles of Internal Medicine 20th ed. Chapter 79, Mc Graw Hill Education: 2018; 591-596.
- 5.)Fernandez-del Castillo C. Clinical manifestations, diagnosis and staging of exocrine pancreatic cancer. In: Tanabe K, Howell D. eds. Up to Date, Feb. 2020, Erişim Tarihi Ağustos 2020.
- 6.)Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. World J Gastroenterol. 2016; 22:9694-705
- 7.)International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Global Cancer Observatory 2018.
- 8.)T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018: 43.
- 9.)Göral V. Pankreas kanseri: patogenezi ve tanı. Güncel Gastroenteroloji Dergisi 2014; 18/4.
- 10.)Longnecker D. Pathology of exocrine pancreas. In: Golberg RM eds. Up to Date, Oct 22, 2019. Erişim Tarihi: Ağustos 2020.
- 11.)Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterology. 2006; 20: 197-209.
- 12.)Çetin ř, Dede İ. Prognostic factors in pancreatic cancer. Med J SDU. 2019; 26:30-4.
- 13.)şahin M, Cindoruk M. Endosonografi yapılan pankreatik kitle lezyonlarının cerrahi ve ince iğne aspirasyon biyopsi verilerinin patolojik sonuçlar ile analizi: 6 yıllık deneyim. Pamukkale Tıp Dergisi. 2019;12:1-6.
- 14.)Tandoğan G. Lokal ileri rezeke edilemeyen pankreas kanserinde kemoterapi ve kemoradyoterapi tedavilerinin etkinliklerinin karşılaştırılması. Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları ABD. Tıpta Uzmanlık Tezi, Bursa, Türkiye, 2012.
- 15.)Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, et al. Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: A large single-center experience. Gastrointest Endosc. 1999; 50:786-91.
- 16.)Du T, Bill KA, Ford J, et al. The diagnosis and staging of pancreatic cancer: A comparison of endoscopic ultrasound and Computed Tomography with pancreas protocol. Am J Surg. 2018; 215; 472-5.
- 17.)Yarandı S, Runge T, Wang L et al. Increased incidence of benign pancreatic pathology following pancreaticoduodenectomy for presumed malignancy over 10 years despite use of endoscopic ultrasound. Diagnostic and Therapeutic Endoscopy Volume. 2014; 1-6.
- 18.)Bose D, Katz MHG, Fleming JB. Pancreatic Adenocarcinoma. In: Feig BW, Ching CD eds. The MD Anderson Surgical Oncology Handbook. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2012.p.472-87.
- 19.)Roosij T, Klompmaker S, Hilal MA et al. Laparoscopic pancreatic surgery for benign and malignant disease. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.2016;13; 227-238