

Bölüm 2

PANKREAS HASTALIKLARINDA GÜNCEL GELİŞMELER

Ersan EROĞLU¹

GİRİŞ

Yıllarca süren çabalara ve araştırmalara rağmen pankreas hastalıklarının tanısı ve yönetimi, bu organa erişilmesinin güçlüğü nedeniyle klinik uygulamada bir zorluk oluşturmaya devam etmektedir. Pankreası değerlendirmek amacıyla kullanılan çeşitli yöntemler mevcut olmakla birlikte bugüne kadar yalnızca az sayıdaki yöntemle herhangi bir pankreas hastalığının varlığı doğrulanmakta ya da tedavinin başarısı izlenebilmektedir.

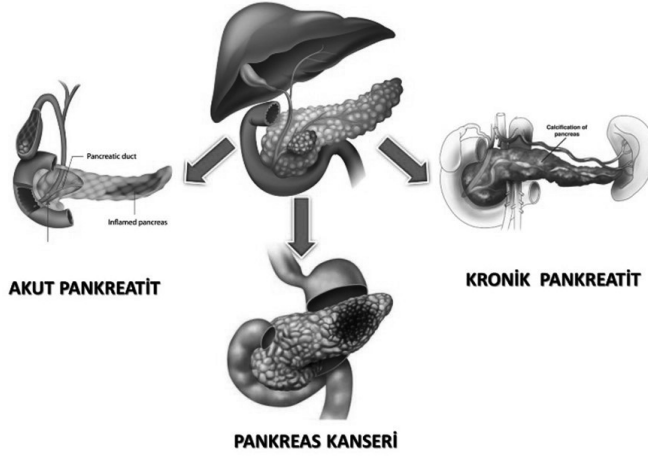
Pankreas kanseri hızlı ilerlemesi ve erken metastaz nedeniyle ölümcül bir hastalık olmaya devam etmekte olup, yaşam beklentisi 6 aydan azdır ve 5 yıllık sağkalım oranı yalnızca %5 civarındadır. Pankreatit, pankreasın inflamatuvar bir hastalığıdır. Başlıca morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerin varlığına dayalı olan tanısının konulması güçtür, çünkü henüz standart tanısal kriterler veya bu patolojinin tanısını koyduracak bir yöntem belirlenmemiştir. Son olarak ekzokrin pankreas yetmezliği, pankreatik parenkimin yok olmasından yıkımından kaynaklanır ve bu da sindirim enzimlerinin minimum üretim seviyelerini korumayı imkansız hale getirir.

Erken tanı bu hastaların klinik sonuçlarını iyileştirmenin en iyi yolu olduğundan, pankreas hastalıklarının erken evrelerinin saptanmasında kullanılabilecek yeni tanısal yöntemlerin ve etkili tedavilerin geliştirilmesi, bu hastaların sonuçlarının iyileştirilmesi açısından büyük öneme sahiptir. Dünya çapında pankreas hastalıklarının tanı ve tedavisine yönelik klinik çalışmalar çeşitli fazlarda devam etmektedir. Bu bölümde, en yaygın pankreas hastalıklarındaki yeni gelişmeler güncel literatür ile ele alınmaktadır.

¹ Op. Dr., Bahçelievler Memorial Hastanesi mdersaneroglu@gmail.com

PANKREAS HASTALIKLARI

Pankreas, bazı ciddi hastalıkların ortaya çıkabileceği hayati öneme sahip bir organdır. Pankreas üzerinde yapılan operasyonlar genellikle en zor cerrahi türü olarak düşünülmektedir, çünkü pankreas erişim güçtür ve bu organ safra kanalı ile safra kesesi gibi pekçok vital yapılarla yakın ilişki içindedir. Ayrıca pankreas, bağırsaklara kan taşıyan süperior mezenterik artere ve bağırsaklardan kan taşıyan süperior mezenterik vene yakın bir konumdadır. Pankreasın konumu nedeniyle görüş alanında olmaması ve modern tekniklerle bile zor görüntülenmesinden dolayı pankreas hastalıkları sıklıkla geç ortaya çıkar. En yaygın olarak görülen pankreas hastalıkları akut pankreatit, kronik pankreatit ve pankreas kanseridir (Şekil 1).



Şekil 1. Pankreasın en yaygın hastalıkları

AKUT PANKREATİTİN (AP) TANI VE TEDAVİSİNDE GÜNCEL GELİŞMELER

Akut pankreatit (AP), önceden tahmin edilemeyen, değişken bir seyir gösteren bir hastalıktır. Son yıllarda klinik yönetimdeki çeşitli gelişmelerle genel mortalitede kayda değer bir iyileşme yaşanmıştır. Bununla birlikte ağır AP'de mortalite oranı halen %30 civarında olup, önemli bir klinik ve ekonomik yük olmaya devam etmektedir (1). Yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde potansiyel tedavilerin hem zamanlaması hem de hedefleri ile ilgili olarak yeni bir bakış açısı kaçınılmazdır. AP'nin en yaygın iki etiyolojisi alkol ve safra kesesi taşlarıdır

(2). AP'nin risk faktörleri ise yaş, komorbiditelere, vücut kitle indeksinde artış ve önceden mevcut diabetes mellitusu içermektedir. Önemli klinik umutların elde edildiği çok miktarda uluslararası araştırmaya rağmen, lisans almış bir ilaç tedavisi henüz mevcut değildir (3). AP'ye yol açan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte son yıllarda pankreatik asiner hasarın mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasında büyük gelişmeler kaydedilmiştir. Bu mekanizmalar pankreatik asiner hücre kalsiyum aşırı yükü, mitokondriyal disfonksiyon, prematüre dijestif enzim aktivasyonu ve vaküolizasyon olarak belirlenmiş olup, tümü de AP patojenezinde kritik öneme sahiptir (4).

AP TANISINDA GÜNCEL GELİŞMELER

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada biliyer AP insidansı %22, alkolik AP insidansı ise %29 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada hipertrigliseride bağlı AP insidansı ise %9 olarak saptanmıştır (5). Nawaz ve ark., ağır AP (persistan organ yetmezliği gelişmesi) riskinin, AP'nin altında yatan nedenden bağımsız olarak trigliserid düzeyi ile doğru orantılı olduğunu bildirmiştir (6).

AP tanısı revize edilen Atlanta sınıflandırmasına dayanmaktadır (7). Hastada ilk tedavi sonrası iyileşme görülmeyen durumlarda kesitsel görüntüleme için önerilen zaman, 48-72 saat sonrasıdır. AP tanısında manyetik rezonans kolanjiyopankreatografinin (MRCP) CT'ye göre avantajı, 3 mm kadar küçük koledokolitiazis ile birlikte pankreatik kanal bozukluklarının saptanabilmesidir. Endoskopik ultrason (EUS) ve endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografiye (ERCP) ilişkin olarak 545 hastayı içeren sistematik bir derlemede EUS'de başarısızlık oranlarının daha düşük olduğu, komplikasyon gelişmediği ve EUS kullanımının olguların %71.2'sinde ERCP'yi önlediği bildirilmiştir (8).

RİSK SINIFLANDIRMA

AP'de risk sınıflandırmasının amacı, persistan organ yetmezliği, pankreatik nekroz ve mortalite dahil olmak üzere major komplikasyon gelişme riskinin bulunduğu hastaların belirlenmesidir. Yeni kılavuzlarda bir veya birden fazla öngörücü araç kullanılarak AP'nin şiddetinin ön görülmesinin önemini doğrulamıştır. 2018 yılında yapılan bir teknik incelemede bu yaklaşıma karşı çıkılmamış, ancak hastalık şiddeti öngörme araçlarının kullanılmasının klinik sonuçları etkileyip etkilemediğine ilişkin yayınlanmış bir gözlemsel çalışma veya randomize kontrollü çalışma mevcut olmadığı vurgulanmıştır (9). Hastalık şiddetinin ön görülmesi amacıyla yapay sinir ağları ve metabonomik teknoloji kullanılarak daha ayrıntılı

ve otomatik makine öğrenimi algoritmaları geliştirilmiş olmakla birlikte, bu algoritmaların klinik uygulamalara katılımı henüz zorlayıcı bir konudur.

AP TEDAVİSİNDE GÜNCEL GELİŞMELER

Amerikan Gastroenteroloji Birliği (American Gastroenterological Association – AGA) tarafından 2018 yılında yapılan teknik değerlendirmede AP'de klinik önemin temel sonuçlarının tanımları vurgulanmıştır. Bu tanımlar ölüm, persistan tek organ yetmezliği ve persistan çoklu organ yetmezliğini kapsamıştır (9). 2018 AGA teknik incelemesinde yer alan önerilere dayalı olarak AP tedavisindeki gelişmeler aşağıda sıralanmaktadır.

İntravenöz sıvı uygulaması: İlk 12-24 saatte AP tedavisinin temelidir. AGA kılavuzu, laktatlı Ringer (LR) ya da serum fizyolojik aleyhinde veya lehinde bir öneride bulunmamakla birlikte hidroksetil nişasta sıvılarının kullanılmasını önermemektedir. Yeni çalışmalarda ilk 12-24 saatte hedefe yönelik tedavinin serum BUN ve hematokrit düzeylerinin düşürülmesini içerebileceği vurgulanmıştır (10).

Antibiyotikler: Yeni kılavuzlar, nekrotizan AP ve ağır AP'de profilaktik antibiyotiklerin kullanılmasını önermemektedir (11). Toplam 701 hastayı içeren 10 randomize kontrollü çalışmanın yer aldığı bir analizde profilaktik antibiyotikler enfekte pankreatik veya peri-pankreatik nekrozu, persistan tek organ yetmezliğini ve mortaliteyi azaltmamıştır (9).

Probiyotikler: Ağır AP'de probiyotiklerin kullanılması önerilmemektedir. Besselink ve ark. tarafından yapılan en büyük çift kör randomize çalışmada probiyotik profilaksisi enfeksiyöz komplikasyon riskini azaltmamış ve bağırsak iskemisinin insidansını artırmıştır (12).

Akut biliyer pankreatitte ERCP'nin zamanlaması: 2018 AGA klinik kılavuzları ve teknik incelemesine göre akut biliyer pankreatit için acil ERCP rutin olarak uygulanmamalıdır (11). Konservatif yönetime kıyasla ERCP'nin temel sonuçlar (mortalite, organ yetmezliği, enfekte nekrotizan pankreatit) anlamlı bir etkisi bulunmadığı bildirilmiştir (13). Buna karşılık acil ERCP'nin, hastanede kalış süresini konservatif yönetime kıyasla anlamlı olarak kısalttığı bildirilmiştir. Sonuç olarak ERCP zamanlamasının tanıdan 24-48 saat sonra olması gerektiği vurgulanmıştır (9).

Kolesistektomi: Bulgular, hafif safra kesesi AP'si için aynı başvuruda kolesistektomiyi desteklemektedir. Gecikmiş kolesistektomiye kıyasla aynı başvuruda kolesistektominin safra kesesi ilişkili komplikasyonları ve rekürent pankreatit nedeniyle yeniden başvuruları azalttığı bildirilmiştir

(14). Buna karşılık orta-ağır AP bulunan hastalarda kolesistektominin 6 hafta geciktirilmesinin enfekte koleksiyonlar dahil morbiditeyi ve mortaliteyi azalttığı saptanmıştır (9). Cerrahi için uygun olmayan hastalarda biliyer sfinkterotomi ile ERCP uygulanmasının rekürent biliyer pankreatiti azalttığı, ancak diğer biliyer komplikasyonları etkilemediği bildirilmiştir (15).

RAPID-I: GELECEKTE HASSAS İLAÇ UYGULAMASI İÇİN BİR OLGU ÇALIŞMASI

AP'de insan genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik stratejilere odaklanan çoklu omik platform stratejilerinin bulguları beklenmektedir. RAPID-I (Randomised treatment of Acute Pancreatitis with Infliximab) çift kör, plasebo kontrollü çok merkezli çalışması AP'de anti-TNF- α terapisi için transkriptomik biyobelirteçlerin saptanmasını ve mekanistik değerlendirmeyi kapsamaktadır. Tanısı yeni konulan her şiddetten AP ve 24 saatten az bir süre önce başlayan ağrı ile başvuran yetişkinler, 5 mg/kg veya 10 mg/kg infliximab infüzyonu veya saline randomize edilmiştir. Birincil sonuç ölçütü kümülatif CRP iken, ikincil sonuçlar ise ağrı, beslenme eksikliği, organ yetmezliği değerlendirmesi skorları, CT'de pankreatik hasar, komplikasyonlar, hastanede yatış süresi ve hasta tarafından bildirilen sonuçları (EQ-5D-5L anketi) içermektedir. RAPID-I çalışması, kişiselleştirilmiş ilaç yaklaşımlarını hedefleyecek olan gelecek çalışmalar için bir model olarak tasarlanmıştır (16).

KRONİK PANKREATİTİN (CP) TANI VE TEDAVİSİNDE GÜNCEL GELİŞMELER

Kronik pankreatit (CP), pankreas parankiminin ilerleyici inflamatuvar yıkımı ve sonunda endokrin ve ekzokrin pankreas bezinin geri dönüşümsüz ve kalıcı işlev bozukluğuna yol açan fibröz doku ile yer değiştirmesi olarak tanımlanmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir meta-analize göre CP'nin rekürens olasılığı %22 olup, bir AP atağından sonra CP'ye ilerleme olasılığı da %10 kadardır (17). Hastalığın altta yatan fibrotik yapısını tersine çeviren onaylanmış bir tedavi bulunmadığından, öncelikle altta yatan nedenler (örn. alkol, hipertrigliseridemi) tedavi edilir. Ne yazık ki erken evreli CP tanısı için kullanılan modalitelerin duralılığı düşük olup, yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir (18).

CP TANISINDA GÜNCEL GELİŞMELER

Fekal elastaz düzeyi: İndirekt pankreas fonksiyon testi, klinik pratikte pankreatik hastalığın taranmasında kullanılmaktadır. Bu amaçla en yaygın olarak kullanılan

test fekal elastaz testidir. Ancak endoskopik direkt pankreatik fonksiyon testine kıyasla duyarlılık ve özgüllüğü sınırlıdır (19). Pek çok çalışmada kullanılan cut-off değeri < 200 µg/g feçes şeklindedir. Bu değerin < 100 µg/g feçes ile özgüllük artarken, duyarlılık ise azalmaktadır.

Serum amilaz ve lipaz düzeyleri: Yeni yapılan iki çalışmaya göre ileri kronik kalsifik pankreatit veya non-kalsifik kronik pankreatit bulunan hastalarda serum amilaz ve lipaz düzeyleri anlamlı olarak daha düşüktür. Bu çalışmalara göre bu düzeyler normal aralığın altında olduğunda CP tanısının özgüllüğü %100'dür (20, 21).

Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi (MRCP): MRCP, özellikle CP'de pankreatik parenkim, pankreatik duktal değişiklikler ve çevre dokuların değerlendirilmesinde yararlıdır. Özellikle sekretimn kontrastlı MRCP pankreatik kanalın daha iyi bir şekilde görüntülenmesini sağlamak ve ekzokrin pankreatik fonksiyonun kalitatif olarak ölçümüne olanak sağlamaktadır (22). Yeni çalışmalarda sekretin kontrastlı MRCP'de iki veya daha fazla anormalliğin ağır fibrozun değerlendirilmesinde %88'lik duyarlılık ve %78'lik özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (23).

EUS ve EUS elastografisi: EUS, CP tanısı için en yüksek duyarlılığa sahip endoskopik testtir. EUS ile taşlar, striktürler ve pankreatik malignite gibi hastalığın ilerlemesine eşlik eden komplikasyonlar saptanabilmektedir. Bununla birlikte EUS'nin tek başına değil, klinik prezentasyon, laboratuvar analizi ve kesitsel görüntüleme ile birlikte kullanılması önerilmektedir (24). Doku sertliklerinin ölçülmesine dayalı olan EUS elastografisi ile EUS'nin sınırlılıkları aşılabilmektedir. Gelecekte EUS elastografisinin CP'nin tanısındaki rolünün artması beklenmektedir.

CP TEDAVİSİNDE GÜNCEL GELİŞMELER

Pankreatik ekzokrin yetmezliğin tedavisi: Pankreatik ekzokrin yetmezliği ve malnutrisyon, CP ilerledikçe yakından izlenmelidir. Pankreatik ekzokrin yetmezlik klinik olarak steatore, kilo kaybı, malnutrisyon, metabolik kemik hastalığı, vitamin ve mineral eksiklikleri olarak görünmektedir. Pankreatik ekzokrin yetmezliğin tedavisinde enzim replasman terapisinin yağ ve protein sindirimi, semptomlar, yaşam kalitesi ve nutrisyonel durum açısından etkili olduğu gösterilmiştir (25).

Biliyer striktürün endoskopik tedavisi: CP bulunan hastalarda biliyer striktürün konvansiyonel tedavisi çok sayıda plastik stentin yerleştirilmesini

içerirken, yeni uygulanmaya başlanan FC-SEMS yerleştirilmesinin oldukça yüksek rezolüsyon oranları göstermesi bu tedavinin kabul edilebilir alternatif bir seçenek olabileceğini göstermektedir (26).

Cerrahi tedavi ve otolog adacık hücre transplantasyonu: Son zamanlarda yapılan çalışmalarda cerrahi ile tedavi edilen obstrüktif CP hastalarında endoskopik tedaviye kıyasla daha fazla ağrı kontrolü sağladığı bildirilmiştir (27). Yapılacak cerrahi, hastanın duktal anatomisine göre uyarlanacak şekilde planlanmalıdır. Bu amaçla uygulanan temel cerrahi seçenekleri drenaj bazlı cerrahi (pankreatojejunostomi), rezeksiyon bazlı (pankreatikoduodenektomi, sol taraflı pankreatik rezeksiyon, adacık hücre transplantasyonlu veya transplantasyonsuz total pankreatektomi) ya da bu iki yaklaşımın kombinasyonunu (Beger ve Frey prosedürleri) içerir (20).

PANKREATİK DUKTAL ADENOKARSİNOM (PDAC) TEDAVİSİNDE EN SON GELİŞMELER

Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin (CDC) en son verilerine göre pankreatik duktal adenokarsinom (PDAC), ABD'de kanser ölümlerinin dördüncü önde gelen nedeni olup (28), 2030 yılında kanser ölümlerinin ikinci önde gelen nedeni olması beklenmektedir (29). Hastalığın geç ortaya çıkmasına ve erken alarm semptomların bulunmamasına ek olarak, pankreas kanserli hastaların büyük bir çoğunluğu tanı konulduğunda ya lokal olarak ilerlemiş ya da metastatik hastalık ile başvurur (30). Yeni nesil gen dizileme avantajı ile PDAC patofizyolojisi artık daha iyi anlaşılır bir hale gelmiş olup, daha fazla kişiselleştirilmiş tedavi planlarının formüle edilmesi açısından mevcut klinik ve anatomik evrelemeye ek olarak patolojik sınıflandırmanın ilave edilmesi giderek artan bir gereksinim olmuştur (31). Özellikle gastrointestinal maligniteler bağlamında erken tarama teknikleri ve kanser tedavilerinde son 10 yılda yaşanan çarpıcı gelişmelere rağmen, bu gelişmeler pankreatik kanserin insidans ve mortalite oranlarındaki artışı karşılamamıştır. Bu nedenle PDAC'nin sonuçlarını ve sağkalımı iyileştirmek amacıyla yeni stratejilerin ve terapötik ajanların bulunması acilen gerekmektedir.

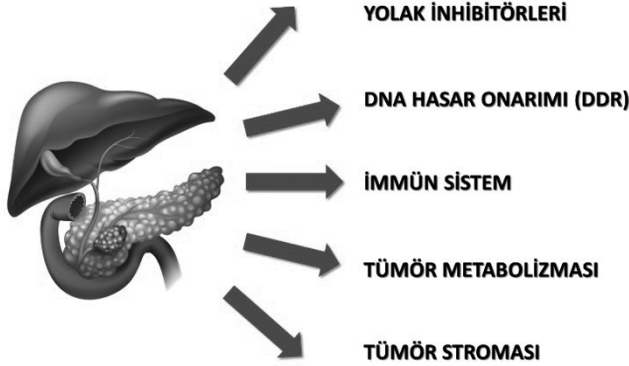
PDAC'NİN TEDAVİSİ

PDAC için mevcut tek küratif tedavi şekli cerrahi eksizyondur (32), ancak tanı zamanında hastaların yalnızca %10-20 kadarı rezeksiyon için elverişli olarak saptanmaktadır. Hastaların %50'den fazlası ilk başvurduklarında metastatik hastalık mevcuttur. Bugüne kadar PDCA hastalarına yönelik tedavi yaklaşımları

hastalığın klinik ve anatomik evresine bağlı olmuştur (33). Bu konuda hali hazırda devam etmekte olan çalışmaların büyük bir kısmı PDAC hastaları için bireyselleştirilmiş, uyarlanmış tedavi planlarının saptanması amacıyla PDAC'in moleküler patolojisine odaklanmıştır (34). PDAC'nin ilk tetkik sürecinin hedefi, tanının doğrulanması ve metastatik hastalık varlığının araştırılmasını içermektedir (35). Görüntüleme teknikleri kullanılarak non-metastatik PDAC, çevre arteriyel ve venöz yapılarla yakındaki organ ve lenf nodlarının tutulum durumuna göre rezeke edilebilir, sınırda rezeke edilebilir ve lokal ileri evre olarak sınıflandırılır. 2017 yılında yayınlanan Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network) kılavuzuna göre cerrahi rezeksiyon için belirli kriterler uygulanmalı ve olabildiğince fazla hastanın tedavi şemsiyesi altına alınması hedeflenmelidir (36).

YENİ GELİŞTİRİLEN TEDAVİLER

PDAC moleküler patolojisinin daha iyi bir şekilde anlaşılması, araştırmacıları daha fazla yeni tedavi seçeneği üzerinde çalışmaya teşvik etmiştir (37). Bu yeni stratejilerin çoğu henüz araştırma aşamasında olup, bazıları ise olumsuz sonuçlar nedeniyle terk edilmiştir. PDAC'nin tedavisi için yeni geliştirilen yöntemler Şekil 2'de görülmektedir.



Şekil 2. PDAC tedavisinde yeni yöntemler

Yolak İnhibitörleri: KRAS (Kirsten-Ras proteini) PDAC'de en yaygın somatik mutasyon olup, hastaların %90'dan fazlasında bulunmaktadır (38). Onkojenik bir gen olan KRAS, yalnızca ademomanın başlangıcı için değil, aynı zamanda tümörün diğer sinyal yolları aracılığıyla büyümesi için de kritiktir. Mutasyona uğramış KRAS yolağını hedefleyen ilaçların değerlendirildiği çalışmalar umut

vericidir. ARS-1620, bir antitümör ajan olarak güvenli bir profil ile birlikte pozitif sonuçlar gösteren yeni bir KRAS inhibitörüdür. AMG-510 da KRAS'ı hedef alan ve klinik çalışmalarda araştırılmış olan diğer bir yeni tedavi şeklidir.

Bir diğer strateji, KRAS'ı hedefleyen spesifik siRNA'ların geliştirilmesi olmuştur. Bu yeni tedavi, tek başına Faz I çalışma, GnP ile kombine olarak ise Faz II çalışma aşamasındadır (39). Larotrectinib ve entrectinib, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından, Nörotrofik Tirozin Kinaz barındıran solid tümörler için onaylanmıştır (40).

DNA Hasar Onarımı (DDR) Yolağının Hedeflenmesi: DDR genlerindeki mutasyonlar, PDAC hastalarının %24 kadarında görülmektedir. DDR gennindeki mutasyonlarla ilişkili PDAC'ın, diğer sitotoksik kemoterapilerle kombine olarak platin bazlı tedaviye yanıt verme olasılığı daha fazladır (41). Bu tedavinin, özellikle ileri evrelerdeki hastalarda medyan sağ kalımı iyileştirdiği kanıtlanmıştır (22 ay vs 9 ay) (42). Ayrıca bir PARP inhibitörü olan olaparib, metastatik PDAC için FDA tarafından onaylanmıştır.

İmmün Sistemin Hedeflenmesi: İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin (ICI) PDAC gibi immünojenitesi düşük tümörlerdeki mekanizmasını iyileştirilmesine yönelik yeni tedaviler, bunların diğer immünmodülatör ajanlarla kombine edilmesini içermektedir. PDAC için yeni geliştirilen tedavi stratejilerinden biri de aşılardır. İleri PDAC için tedavi ajanı olarak GVAX ve CRS-207 olmak üzere iki aşı geliştirilmiştir (43). Bu aşılardan biri kullanılarak kemoterapi ile birlikte ICI'nın etkisinin artırılması amacıyla çalışmalar Faz II aşamasında devam etmektedir.

Tümör Metabolizmasının Hedeflenmesi: Tümör hücrelerinin sağ kalım ve büyüme için gerekli enerjisi elde etmelerinin önlenmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir. Sitotoksik ilaçlarla kombine olarak tümör hücrelerinin mekanizmasında bulunan hız sınırlayıcı enzimlerin hedeflenmesinin etkin bir strateji olduğu klinik öncesi çalışmalarda saptanmıştır. Enerji üretimini önleyen antimitokondrial bir ajan olarak devimistatin, mFOLFIRINOX ile kombine olarak PDAC'de %61'lik bir yanıt oranına sahip olduğu saptanmıştır (44).

Tümör Stromasının Hedeflenmesi: PDAC stroması benzersiz olup, tümörün büyümesini desteklemek ve böylelikle uzak metastazı teşvik ederek ilaç direncini artırmakla önemli bir rol oynamaktadır. Çalışmalar, sitotoksik ilaçlarla kombinasyon halinde belirli PDAC stromal bileşenlerinin hedef alınmasının, daha iyi sonuçlar verebileceğini göstermiştir. Bu bileşenler hyalüronik asit ve fibroblastı içermektedir. PEGPH20 ve vismodegib bu amaçla klinik çalışmalarda denenmiş, ancak etkili sonuçlar elde edilememiştir (45).

SONUÇ

Pankreas hastalıklarında tanı ve tedaviye yönelik yeni strateji ve yaklaşımlarla ilgili çalışmalar dünya genelinde devam etmektedir. Bununla birlikte bu organın hem girişimsel hem de görüntüleme amacıyla erişilmesindeki zorluklar nedeniyle henüz pankreas hastalıklarının erkenden saptanması ve ilerlemesinin önlenmesine yönelik tam olarak tatmin edici gelişmeler mevcut değildir. Pankreas hastalıklarının tanısı bir kez konulduğunda ilk yaklaşım hastanın yaşam tarzı değişikliklerinin (sigara ve alkolü bırakma) aktif bir şekilde desteklenmesi önemlidir. Hastalık ilerledikçe ağrı kontrolü, ilaç bağımlılığı ve ekzokrin yetmezliği önlemek amacıyla dikkatli bir şekilde yönetilmelidir. Sonuçların maksimum bir şekilde iyileştirilmesi açısından pankreas hastalarının yaşamları boyunca çok disiplinli bir yaklaşım ile desteklenmeleri gerekmektedir. Bununla birlikte hali hazırda çeşitli fazlarda devam eden klinik çalışmaların olumlu ilk sonuçları, pankreas hastalıklarının yönetiminde yeni gelişmeler açısından umut vericidir.

KAYNAKÇA

1. Shore ER, Awais M, Kershaw NM et al. Small molecule inhibitors of cyclophilin D to protect mitochondrial function as a potential treatment for acute pancreatitis. *J. Med. Chem.* 2016; 59: 2596–611.
2. Zhu Y, Pan X, Zeng H, et al. A study on the etiology, severity, and mortality of 3260 patients with acute pancreatitis according to the revised atlanta classification in Jiangxi, China over an 8-year period. *Pancreas* 2017;46:504–9.
3. Moggia E, Koti R, Belgaumkar AP, et al. Pharmacological interventions for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD011384.
4. Huang W, Cane MC, Mukherjee R, et al. Caffeine protects against experimental acute pancreatitis by inhibition of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-mediated Ca²⁺ release. *Gut* 2017;66(2):301–13.
5. Carr RA, Rejowski BJ, Cote GA, et al.: Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A more virulent etiology? *Pancreatology.* 2016; 16(4): 469–76.
6. Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, et al.: Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110(10): 1497–503.
7. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al.: Classification of acute pancreatitis-- 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013; 62(1): 102–11.
8. De Lisi S, Leandro G, Buscarini E: Endoscopic ultrasonography versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute biliary pancreatitis: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 23(5): 367–74.
9. Vege SS, DiMagno MJ, Forsmark CE, et al.: Initial Medical Treatment of Acute Pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute Technical Review. *Gastroenterology.* 2018; 154(4): 1103–39.
10. Buxbaum JL, Quezada M, Da B, et al.: Early Aggressive Hydration Hastens Clinical Improvement in Mild Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112(5): 797–803.

Güncel Genel Cerrahi Çalışmaları IV

11. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, et al.: American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018; 154(4): 1096–101.
12. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al.: Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet*. 2008; 371(9613): 651–9.
13. Tse F, Yuan Y: Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; (5): CD009779.
14. da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, et al.: Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 386(10000): 1261–8.
15. Mandalia A, Wamsteker EJ, DiMagno MJ. Recent advances in understanding and managing acute pancreatitis. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-959. Published 2018 Jun 28.
16. Woodcock J, LaVange LM. Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or both. *N Engl J Med* 2017; 377(1):62–70.
17. Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, Windsor JA, Forsmark CE, Petrov MS. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;149:1490-1500.
18. Forsmark CE. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2013;144:1282-1291.
19. Abu-El-Hajja M, Conwell DL. Pancreatic Insufficiency: What Is the Gold Standard? *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2018;28:521-528.
20. Kwon CI, Kim HJ, Korc P, et al. Can we detect chronic pancreatitis with low serum pancreatic enzyme levels? *Pancreas* 2016;45:1184-1188.
21. Oh HC, Kwon CI, El Hajj II, et al. Low serum pancreatic amylase and lipase values are simple and useful predictors to diagnose chronic pancreatitis. *Gut Liver* 2017;11:878-883.
22. Mensel B, Messner P, Mayerle J, et al. Secretin-stimulated MRCP in volunteers: assessment of safety, duct visualization, and pancreatic exocrine function. *AJR Am J Roentgenol* 2014;202:102-108.
23. Tirkes T, Fogel EL, Sherman S, et al. Detection of exocrine dysfunction by MRI in patients with early chronic pancreatitis. *Abdom Radiol (NY)* 2017;42:544-551.
24. Anaizi A, Hart PA, Conwell DL. Diagnosing chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2017;62:1713-1720.
25. Lohr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J* 2017;5:153- 199.
26. Cote GA, Slivka A, Tarnasky P, et al. Effect of covered metallic stents compared with plastic stents on benign biliary stricture resolution: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:1250-1257.
27. Ahmed Ali U, Pahlplatz JM, Nealon WH, van Goor H, Gooszen HG, Boermeester MA. Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD007884.
28. CDC (2021). *Update on Cancer Deaths 2021*. (20/11/2021 tarihinde <https://www.cdc.gov/cancer/dcp/research/update-on-cancer-deaths/index.htm> adresinden ulaşılmıştır).
29. Cancer Research (2021). *Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030*. (22/11/2021 tarihinde <https://cancerres.aacrjournals.org/content/74/11/2913> adresinden ulaşılmıştır).
30. Walter, F.M.; Mills, K.; Mendonça, S.C.; Abel, G.A.; Basu, B.; Carroll, N.; Ballard, S.; Lancaster, J.; Hamilton, W.; Rubin, G.P.; et al. Symptoms and patient factors associated with diagnostic intervals for pancreatic cancer (SYMPTOM pancreatic study): A prospective cohort study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2016, 1, 298–306.

Güncel Genel Cerrahi Çalışmaları IV

31. Mostafa, M.E.; Erbarut-Seven, I.; Pehlivanoglu, B.; Adsay, V. Pathologic classification of “pancreatic cancers”: Current concepts and challenges. *Chin. Clin. Oncol.* 2017, 6, 59.
32. Masiak-Segit, W.; Rawicz-Pruszyński, K.; Skórzewska, M.; Polkowski, W.P. Surgical treatment of pancreatic cancer. *Pol. J. Surg.* 2018, 90, 45–53.
33. Soloff, E.V.; Zaheer, A.; Meier, J.; Zins, M.; Tamm, E.P. Staging of pancreatic cancer: Resectable, borderline resectable, and unresectable disease. *Abdom. Radiol.* 2017, 43, 301–313.
34. Giri, B.; Sethi, V.; Dudeja, V.; Banerjee, S.; Livingstone, A.; Saluja, A. Genetics of pancreatic cyst-cancer progression. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2017, 33, 404–410.
35. Winter, J.M.; Brody, J.R.; Abrams, R.A.; Lewis, N.L.; Yeo, C.J. Chapter 49: Cancer of the Pancreas. In *DeVita, Hellman, and Rosenberg’s Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 10th ed.; DeVita, V.T., Lawrence, T.S., Rosenberg, S.A., Eds.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2015.
36. NCCN (2021). National Comprehensive Cancer Network. (22/11/2021 tarihinde <https://www.nccn.org/about/news/ebulletin/ebulletindetail.aspx?ebulletinid=96> adresinden ulaşılmıştır).
37. Kleeff, J.; Korc, M.; Apte, M.; La Vecchia, C.; Johnson, C.D.; Biankin, A.V.; Neale, R.E.; Tempero, M.; Tuveson, D.A.; Hruban, R.H.; et al. Pancreatic cancer. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2016, 2, 16022.
38. Kent, O.A. Increased mutant KRAS gene dosage drives pancreatic cancer progression: Evidence for wild-type KRAS as a tumor suppressor? *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2018, 7, 403–405.
39. Kamerkar, S.; LeBleu, V.S.; Sugimoto, H.; Yang, S.; Ruivo, C.F.; Melo, S.A.; Lee, J.J.; Kalluri, R. Exosomes facilitate therapeutic targeting of oncogenic KRAS in pancreatic cancer. *Nat. Cell Biol.* 2017, 546, 498–503.
40. Drilon, A.; Laetsch, T.W.; Kummar, S.; Dubois, S.G.; Lassen, U.N.; Demetri, G.D.; Nathenson, M.; Doebele, R.C.; Farago, A.F.; Pappo, A.S.; et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N. Engl. J. Med.* 2018, 378, 731–739.
41. Pokataev, I.; Fedyanin, M.; Polyanskaya, E.; Popova, A.; Agafonova, J.; Menshikova, S.; Tryakin, A.; Romyantsev, A.; Tjulandin, S. Efficacy of platinum-based chemotherapy and prognosis of patients with pancreatic cancer with homologous recombination deficiency: Comparative analysis of published clinical studies. *ESMO Open* 2020, 5, e000578.
42. Golan, T.D.; Kanji, Z.S.; Epelbaum, R.; Devaud, N.; Dagan, E.; Holter, S.; Aderka, D.; Paluchshimon, S.; Kaufman, B.A.; Gershonibaruch, R.; et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br. J. Cancer* 2014, 111, 1132–1138.
43. Christenson, E.S.; Jaffee, E.; Azad, N.S. Current and emerging therapies for patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: A bright future. *Lancet Oncol.* 2020, 21, e135–e145.
44. Alistar, A.; Morris, B.B.; Desnoyer, R.; Klepin, H.D.; Hosseinzadeh, K.; Clark, C.; Cameron, A.; Leyendecker, J.; D’Agostino, R.; Topaloglu, U.; et al. Safety and tolerability of the first-in-class agent CPI-613 in combination with modified FOLFIRINOX in patients with metastatic pancreatic cancer: A single-centre, open-label, dose-escalation, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2017, 18, 770–778.
45. Rhim, A.D.; Oberstein, P.E.; Thomas, D.H.; Mirek, E.T.; Palermo, C.E.; Sastra, S.A.; Dekleva, E.N.; Saunders, T.; Becerra, C.P.; Tattersall, I.W.; et al. Stromal Elements Act to Restrain, Rather Than Support, Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Cell* 2014, 25, 735–747.