



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARASTIRMA MERKEZİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

PANKREAS DUKTAL ADENOKARSİNOMLARINDA
TÜMÖR TOMURCUKLANMASININ HİSTOPATOLOJİK VE
KLİNİK PARAMETRELERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Özge KOCAMAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
şİşLİ HAMİDİYE ETFAL SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİğİ

PANKREAS DUKTAL ADENOKARSİNOMLARINDA
TÜMÖR TOMURCUKLANMASININ HİSTOPATOLOJİK VE
KLİNİK PARAMETRELERLE KARşILAşTIRILMASI

Dr. Özge KOCAMAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. M. Banu YILMAZ ÖZGÜVEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, yanında çalışmaktan gurur duyduğum Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Eğitim ve İdari sorumlusu Sayın Prof. Dr. Fevziye Kabukcuoğlu'na,

Bilgi ve deneyimleriyle tezime katkı sağlayan, çalışmaktan büyük keyif aldığım, uzmanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. M. Banu Yılmaz Özgüven'e

Yaptığımız işin sorumluluğunu ve önemini anlamama yardımcı olan, ihtisas sürem boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Sayın Doç. Dr. Deniz Tunçel, Uzm. Dr. A.Ayşim Özağar, Uzm. Dr. Ramazan Uçak, Uzm. Dr. Özlem Ton Eryılmaz, Uzm. Dr. Canan Tanık, Uzm. Dr. K.Gülçin Eken, Uzm. Dr. Seyhan Hasçiçek Özak koyunlu, Uzm. Dr. Nedim Polat, Doç. Dr. Özben Yalçın, Uzm. Dr. Şermin Tülay Başak'a

Herzaman yanımda olan hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen, bir arada olduğumuz için çok şanslı ve mutlu hissettiğim, çok sevdiğim asistan dostlarım Dr. Selin Gökçenoğlu ve Dr. Nur Doğruyol'a, asistanlığımın son döneminde yollarımız ayrılrsa bile her zaman desteklerini hissettiğim değerli dostlarım Dr.Tuba Oğuzsoy, Dr. Ahu Gülçin Sarı ve Dr. A. İrem Kılıç, Dr. Elif Devecioğlu'na, birlikte uyum içinde çalıştığım asistan arkadaşlarım Dr. F. Mert Doğukan, Dr.Rabia Doğukan, Dr. Süleyman Özdemir ve Dr. Merve Altuntaş'a

Bugünlere gelmemi sağlayan, sevgilerini daima hissettiğim ve her konuda bana destek olan sevgili annem Parlak Çetintaş, ablam Yeşim Çetintaş ve ağabeyim Hakan Deniz Çetintaş, ve uzun süre önce aramızdan ayrılan ama her zaman kızı olmaktan gurur duyduğum rahmetli babam Refik Çetintaş'a

Asistanlığım boyunca bana hep destek olan, bu süreçte tüm zorluklara dayanabilecek gücü bana veren, yaşamıma çok büyük değer katan sevgili eşim Dr.Hamza Kocaman'a sevgili kızlarım Zeynep ve Elif Kocaman'a

Sonsuz Teşekkürler

Dr. Özge Kocaman

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Pankreas Hakkında Genel Bilgiler	3
2.1.1. Anatomi.....	3
2.1.2. Embriyoloji ve Histoloji.....	4
2.2. Pankreas Duktal Adenokarsinomu Hakkında Genel Bilgiler	9
2.2.1. Genel ve Klinik Özellikler	9
2.2.2. Lokalizasyon ve Makroskopik Özellikler	12
2.2.3. Mikroskopik Özellikler	12
2.2.4. Pankreas Duktal Adenokarsinom Varyantları.....	16
2.2.5. Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Özellikler	18
2.2.6. Moleküler Özellikleri	18
2.2.7. Yayılım ve Metastaz	19
2.2.8. Prognoz	19
2.2.9. TNM Klasifikasyonu ve Evrelemesi.....	19
2.2.10. Derecelendirilmesi	21
2.3. Tümör Tomurcuklanması	21
2.3.1. Tümör Tomurcuklanması Tanım ve Önemi.....	21

2.3.2. Tumor Tomurcuklanması, Pankreas Duktal Adenokarsinomu ve Değerlendirme Yöntemleri	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Olgu Seçimi	24
3.2. Histopatolojik ve Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi	24
3.3. Tumor Tomurcuklanmasının Değerlendirilmesi	24
3.4. İstatiksel Analiz	25
4. BULGULAR.....	26
4.1. Klinik ve Histopatolojik Bulgular	26
4.2. Klinikopatolojik Bulgular ve Sağkalım İlişkisi.....	40
4.3. Tumor Tomurcuklanmasının Klinikopatolojik Bulgularla İlişkisi.....	43
4.4. Tumor Tomurcuklanması ve Sağkalım İlişkisi	47
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇLAR.....	60
7. KAYNAKLAR.....	62
8. EKLER	71
Tez Konusu Onay Formu	71
Etik Kurul Kararı.....	74
9. ÖZGEÇMİŞ	78

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: PDAK ‘larda klinik TNM evrelemesi.....	21
Tablo 2: PDAK’da tümör derecelendirilmesi	21
Tablo 3: Farklı mercek çaplarına uygun tümör tomurcuk sayısını ayarlamak ve standartlaştırmak için dönüşüm tablosu	25
Tablo 4: Vakaların yaş, tümör boyutu ve ortalama takip sürelerinin incelenmesi....	26
Tablo 5: Vakaların tümör alt tipleri ve tümör yerleşim yerlerinin incelenmesi.....	27
Tablo 6: Tümör dışı alanların incelenmesi.....	33
Tablo 7: Klinikopatolojik bulgular ve sağkalım ilişkisinin incelenmesi.....	41
Tablo 8: pT evresi ile sağkalım verilerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 9: pN evresi ile sağkalım verilerinin karşılaştırılması	42
Tablo 10: Tümör tomurcuklanma grupları ile vaka yaşlarının karşılaştırılması.....	43
Tablo 11: Tümör tomurcuklanma grupları ile vakaların cinsiyetleri arasındaki ilişkinin incelenmesi	44
Tablo 12: Tümör tomurcuklanma grupları ve pT ve pN değerleri ilişkisi	44
Tablo 13: Tümör tomurcuklanma grupları ve tümör boyutu (cm) ilişkisi	45
Tablo 14: Metastatik lenf nodu sayısı, reaktif lenf nodu sayısı ve TT gruplarının karşılaştırılması	45
Tablo 15: Tümör tomurcuklanma grupları ile tümör alt tipi ve yerleşim yerlerinin karşılaştırılması	46
Tablo 16: Tümör tomurcuklanma gruplarının prognostik faktörlerle ilişkisi	47
Tablo 17: Tümör tomurcuklanma grupları ile vakaların son durumları arasındaki ilişkinin incelenmesi	48
Tablo 18: Gruplar açısından hastalıksız sağkalım süresi	49
Tablo 19: Gruplar açısından toplam sağkalım süresi	50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Pankreas anatomik komşulukları.....	4
Şekil 2: Pankreas embriyolojisi	5
Şekil 3: Pankreas histolojisi.....	6
Şekil 4: Pankreatik duktal sistem.....	7
Şekil 5: Pankreasın tübüloasiner yapısı	8
Şekil 6: Pankreas Langerhans adacığı	9
Şekil 7: Pankreas kanser gelişimi ve ROS birikim modeli.....	10
Şekil 8: Pankreatik kanserdeki yolakların işlev bozukluğu ile ilgili çoklu mekanizmaları özetleyen şematik model	11
Şekil 9: Pankreas duktal adenokarsinom	13
Şekil 10: Perinöral invazyon.....	14
Şekil 11: Pankreas duktal adenokarsinom morfolojik paternlere örnekler.....	15
Şekil 12: Tümör tomurcuklanması örnekleri	23
Şekil 13: Pankreas duktal adenokarsinomlarının cinsiyetlere göre dağılımı.....	26
Şekil 14: PDAK alt tip örnekleri	28
Şekil 15: Histolojik grade dağılımlarının incelenmesi	29
Şekil 16: PDAK diferansiasyon örnekleri	30
Şekil 17: Lokal invazyon dağılımlarının incelenmesi	31
Şekil 18: Lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon bulgularının görülme durumlarının incelenmesi.....	31
Şekil 19: PDAK'daki prognostik faktörlere örnekler	32
Şekil 20: Cerrahi sınır durumunun değerlendirilmesi	33
Şekil 21: Tümör dışı alanlarda görülen lezyon örnekleri	34
Şekil 22: Ameliyat şekillerinin incelenmesi	35
Şekil 23: TT derecelerinin incelenmesi	36
Şekil 24: PDAK'da TT 1 grubu örneği.....	36
Şekil 25: PDAK'da TT 2 grubu örneği.....	37
Şekil 26: PDAK'da TT 2 grubu örneği.....	37
Şekil 27: PDAK'da TT 3 grubu örneği.....	38
Şekil 28: PDAK'da TT 3 grubu örneği.....	38

Şekil 29: Vakaların hastalıksız sağkalım (ay) süresi	39
Şekil 30: Vakaların toplam sağkalım (ay) süresi	40
Şekil 31: Genel sağkalım, pN ilişkisi	43
Şekil 32: Hastaların hastalıksız sağkalım (ay) süresi ve TT arasındaki ilişki	48
Şekil 33: Hastaların toplam sağkalım (ay) süresi ve TT arasındaki ilişki	49



KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA	: Cancer Antigen
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
CS	: Cerrahi Sınır
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EMA	: Epithelial Membrane Antigen
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi
H&E	: Hematoksilen-Eozin
IHK	: İmmünohistokimya
IIAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsi
IPMN	: Intraductal Papillary Mucinous Neoplasia
ITBCC	: Uluslararası Tümör Tomurcuklanması Konsensus Konferansı
ITPN	: Intraductal Tubulopapillary Neoplasm
MUC	: Müsin
NOS	: No Other Specified
PanIN	: Pankreatik İntraepitelyal Neoplazi
PDAK	: Pankreatik Duktal Adenokarsinom
PNI	: Perinöral İnvazyon
SOD	: Süperoksit Dismutaz

TT : Tümör Tomurcuklanması

WHO : World Health Organization



ÖZET

AMAÇ: Pankreas duktal adenokarsinom (PDAK) insidansı tüm dünyada artış göstermektedir. Yapılan çalışmalarda bireysel tedavi yaklaşımını yönlendirmek için kullanabilecek güçlü, bağımsız ve tekrar edilebilir prognostik faktörlerin önemi vurgulanmıştır. Çalışmamızda pankreas duktal adenokarsinomlarında prognoz, tümör alt tipi, histolojik grade, lokal invazyon, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı varlığı, TNM evresi gibi belirteçler ile tümör tomurcuklanması arasında korelasyon varlığını araştırmak amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD: Bu çalışmada 2008 – 2018 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Patoloji Anabilim Dalına ulaşan 162 adet Whipple operasyonu ve distal pankreatektomi materyallerinden pankreas duktal adenokarsinom tanısı almış 62 adet olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Vakaların klinikopatolojik özellikleri incelendikten sonra tüm tümör lamaları Nikon Eclipse Ni-U ışık mikroskobu ile tümör tomurcuklanması ve diğer histopatolojik parametreler açısından değerlendirilmiştir. Bu histopatolojik parametreler tümör yerleşim yeri, tümör alt tipi, histolojik grade, lokal invazyon, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı varlığı, TNM evresidir.

BULGULAR: Vakaların % 59,7'si erkek, % 40,3'ü kadın olup yaş ortalaması 64,4'tü. % 17,7'si distal pankreas, % 53,3 pankreas başı, % 29'u pankreas korpus yerleşimli idi. Tümör evresi açısından %14,5'i T1, % 38,7'si T3 ve çoğunluğu (% 46,7) T2 olarak bulundu. Lenfatik ve vasküler invazyon görülme oranları sırasıyla; % 66,1 ve % 77,4 idi. Perinöral invazyon % 90,3 gibi büyük bir oranda görüldü. 62 hastanın 32'sinde TT: 3, 25'inde TT: 2, 5'inde ise TT: 1 tümör tomurcuklanması mevcuttu. Tomurcuk olmayan tümör görülmedi. Hastaların metastatik lenf nodu sayıları incelendiğinde TT: 1 grubunda yer alanların oranı, TT: 2 ve TT: 3 grubunda yer alanların oranlarından daha düşük olduğu gözlemlendi. Hastalıksız sağkalım süresi 14,2 ay, genel sağkalım süresi 24,7 ay olarak bulundu. TT: 1 grubunda yer alan hastaların hastalıksız sağkalım sürelerinin, TT: 2 ve TT: 3 grubunda yer alanların hastalıksız sağkalım sürelerine göre daha yüksek olduğu belirlendi.

SONUÇ: Çalışmamız PDAK’da tümör tomurcuklanma derecesi arttıkça hastalıksız ve genel sağkalım sürelerinde kısalma olduğunu göstermektedir. Ek geniş kapsamlı çalışmalar ile yüksek tümör tomurcuklanmasının negatif prognostik belirteç olduğunun kanıtlanması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Tümör tomurcuklanması, pankreas, duktal adenokarsinom.



ABSTRACT

AIM: The incidence of pancreatic ductal adenocarcinoma is increasing worldwide. Studies have emphasized the importance of strong, independent and reproducible prognostic factors that can be used to guide the individual treatment approach. In this study, we aimed to investigate the correlation between tumor budding and prognosis, tumor subtype, histologic grade, local invasion, lymphovascular invasion, presence of perineural invasion, lymph node metastasis and TNM stage in pancreatic ductal adenocarcinomas.

MATERIALS AND METHODS: Between 2008 and 2018, there were 162 Whipple operations and distal pancreatectomy materials were examined in the Pathology Department of Health Sciences University Şişli Hamidiye Etfal Education and Research Center. In this study, 62 cases with pancreatic ductal adenocarcinoma were included in the study. After examining the clinicopathological features of the cases, all tumor slides were evaluated for tumor budding and other histopathological parameters with Nikon Eclipse Ni-U light microscope. These histopathological parameters are tumor location, tumor subtype, histologic grade, local invasion, lymphovascular invasion, perineural invasion, presence of lymph node metastasis and TNM stage.

RESULTS: 59.7% of the cases were male, 40.3% were female and the mean age was 64.4. Distal pancreas was found in 17.7%, pancreas head in 53.3% and corpus in 29% of the pancreas. In terms of tumor stage, 14.5% were T1, 38.7% were T3 and the majority (46.7%) were T2. The rates of lymphatic and vascular invasion were as follows; 66.1% and 77.4%. The rate of perineural invasion was 90.3%. Of 62 patients, 32 had TT: 3, 25 had TT: 2, and 5 had TT: 1 tumor budding. No tumor without budding was observed. When the number of metastatic lymph nodes were examined, it was observed that the ratio of those in TT: 1 group was lower than those in TT: 2 and TT: 3 groups. Disease-free survival was 14.2 months and overall survival was 24.7 months. The disease-free survival time of the patients in the TT: 1 group was higher than that of the patients in the TT: 2 and TT: 3 groups.

CONCLUSION: Our study shows that disease-free and overall survival decreases with increasing tumor budding grade in Pancreatic ductal adenocarcinoma. Additional comprehensive studies need to prove that high tumor budding is a negative prognostic marker.

Key words: Tumor budding, pancreas, ductal adenocarcinoma.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pankreas kanseri(PDAK), dünyada her yıl 300.000'den fazla ölümden sorumludur ve kanser ölümlerinin önde gelen yedinci nedenidir. Pankreas kanserleri arasında en sık görülen tümör tipi, pankreas duktal yapılarından kaynaklanan glandüler diferansiyasyona sahip ve infiltrasyon gösteren bir neoplazm olan pankreas duktal adenokarsinomudur (1). Pankreas duktal adenokarsinomu tüm pankreas malignitelerinin yaklaşık % 85 ini oluşturmaktadır. Genellikle hızla büyür ve pankreas dışına yayıldıktan sonra fark edilir. Tanı konulduğunda sadece ¼ ü rezekeblidir (2).

Tümör evresi başta olmak üzere tümör boyutu, kan damarı veya lenfatik damar invazyonu, lenf nodu metastazı varlığı gibi klasik histomorfolojik özellikler temel prognostik belirleyicileri oluşturur ve patoloji raporlarında her zaman yer alır.

Pankreas duktal adenokarsinomu ölümcül doğası, PDAK hücrelerinin lenfatik sisteme ve uzak organlara hızla yayılma eğilimine bağlanmıştır. Bununla birlikte, tamamen rezeke olan hastalar bile, lenf nodu metastazı olmasa da, sonunda PDAK sebebiyle ölmektedir. Bu bağlamda, PDAK yönetiminin yetersiz kaldığı ve adjuvan tedavinin sınırlı ilerleme sağladığı yadsınamaz bir gerçektir. Daha başarılı ve bireyselleştirilmiş terapi için; hasta düzenlemesi ve rehberlik sağlayacak ek güvenilir prognostik belirteçlerin belirlenmesi zorunludur (3).

Tümör tomurcuklanması, bazı karsinom tiplerinin invaziv tarafında bulunan izole edilmiş tümör hücreleri veya küçük hücre kümelerinden (< 5 hücre) oluşan bir infiltratif çoğalma şeklidir. Kolorektal adenokarsinom, özofageal skuamöz hücreli karsinom, ampuller adenokarsinom, gastrik adenokarsinom ve en son eklenen pankreas adenokarsinomu dahil olmak üzere, birkaç gastrointestinal sistem kaynaklı adenokarsinomda gözlenir. Tüm bu malignitelerde, tümör tomurcuklanmasının bağımsız bir olumsuz prognostik faktör olduğu ve lenf nodu metastazları, lenfatik invazyon, vasküler invazyon, perinöral invazyon, lokal nüks, uzak metastazlar ve kısa dönem toplam ve hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (4).

Pankreas duktal adenokarsinomunun kötü prognozu ve kolayca uygulanabilen bir biyobelirtece olan gereksinim göz önüne alındığında, çalışmamız PDAK' da tümör tomurcuklanmasının prognostik önemini, diğer histolojik özellikler ile ilişkisini ve prognostik histolojik bir bulgu olarak tekrarlanabilirliğini değerlendirmeyi amaçlamıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas Hakkında Genel Bilgiler

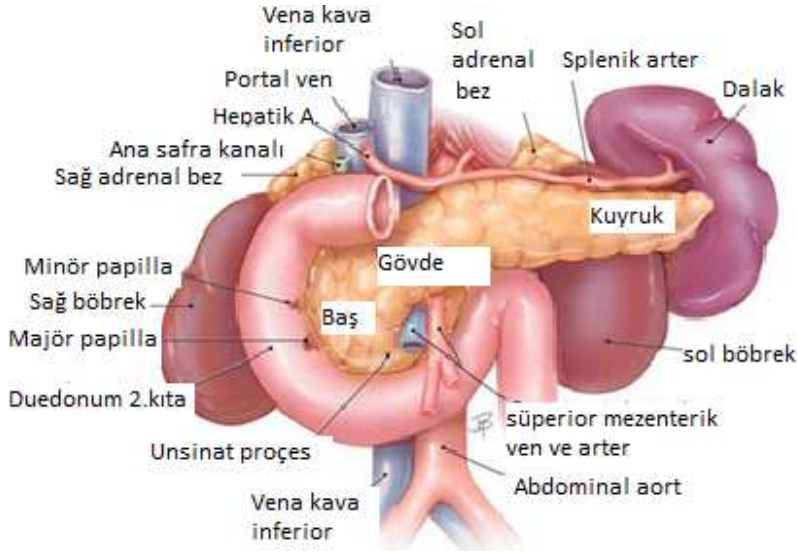
2.1.1. Anatomi

Sarı pembe renge sahip pankreas, 18-20 cm uzunluğunda ve yaklaşık 100 g ağırlığında bir yardımcı sindirim bezidir. Baş, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere dört bölümden oluşur.

Karın boşluğunun arka duvarında yerleşik olan pankreas, birinci ve ikinci lomber vertebraların (L1-L2) hizasında retroperitoneal yerleşime sahiptir. Baş bölümü duodenumun içbükey kısmında yer almakta olup, boynu, gövdesi ve kuyruğu dalağa doğru yatay şekilde uzanır (5).

Normal erişkin pankreası ikili bir kompozisyona sahiptir. Ekzokrin komponent boyutları giderek genişleyen ve birleşerek ana pankreatik duktusu (Wirsung) ve aksesuar pankreatik duktusu (Santorini) meydana getiren duktuslara açılan asinusların oluşturduğu lobüler ünitelerden yapılmıştır.

Wirsung duktusu genelde ortak safra duktusu (koledok) ile birleşerek Papilla vateri' de sonlanır. Santorini duktusu ayrı bir minör duodenal papilla ile sonlanır (2) (Şekil 1, Şekil 4).



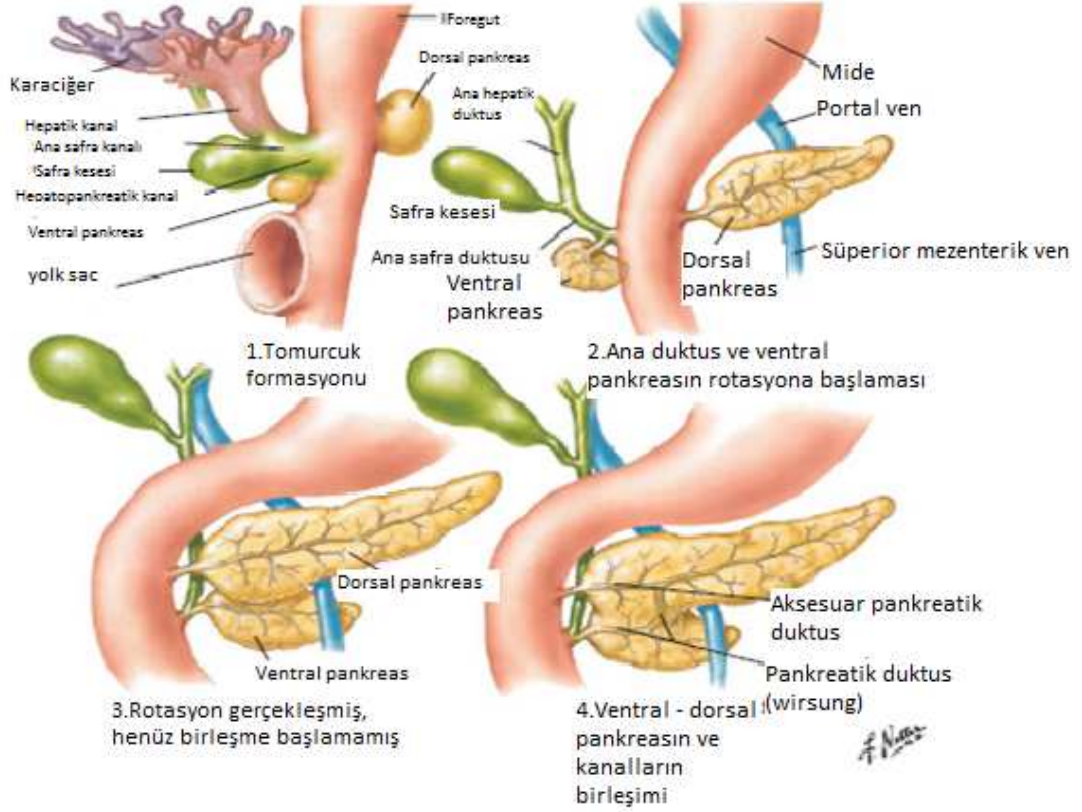
Şekil 1: Pankreas anatomik komşulukları (6)

-Bockman D.E. 'Anatomy of the Pancreas' dan.

2.1.2. Embriyoloji ve Histoloji

Pankreas altı haftalık embriyoda ön bağırsaktan köken alan endodermal iki divertikülden (ventral ve dorsal pankreas tomurcuklarından) gelişir. Dorsal tomurcuk, iki divertikülden daha büyük olanıdır. Ventral tomurcuk, karaciğer divertikülünün safra kesesi kısmına yakındır. Tomurcuklar, bağırsak tüpünün kendi etrafında dönmesiyle birlikte birbirlerine daha yakın bir konuma gelir ve kaynaşır. Her iki tomurcuğun içinde de kanal gelişir ve bu kanallar bağlantı yapar. Kaynaşan tomurcukların gövde ve kuyruk kısımlarındaki salgılar, daha sonra pankreasın ana kanallarından Wirsung kanalına dönüşecek olan ventral tomurcuk kanalı tarafından boşaltılır.

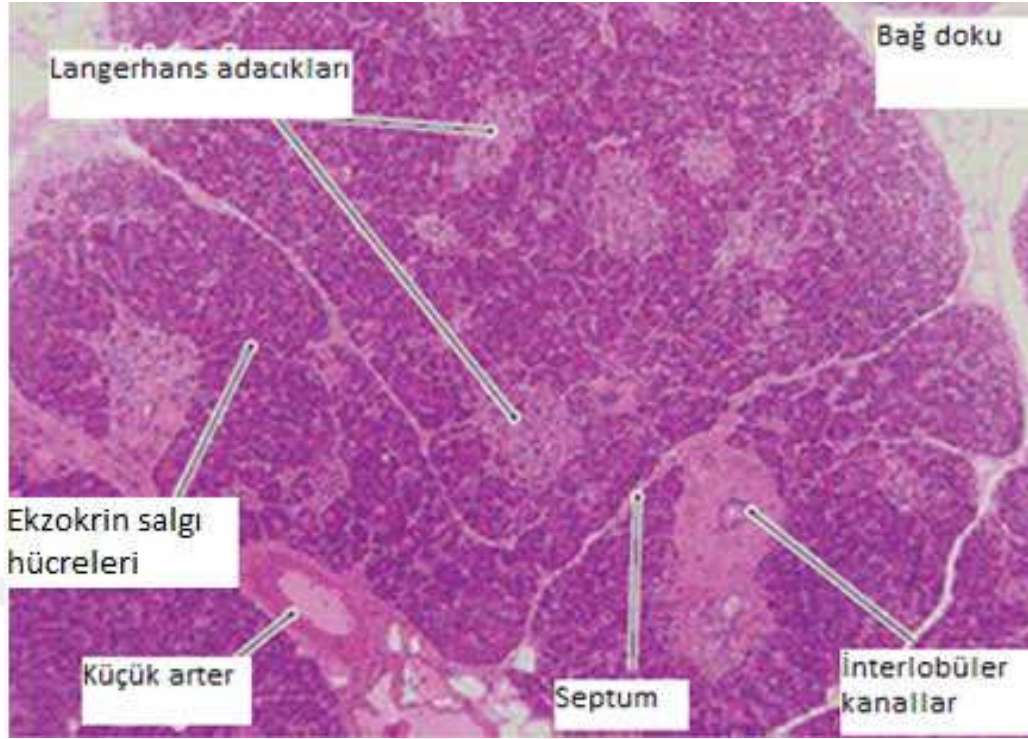
Dorsal pankreas kanalı ise gelişim süreci içinde yardımcı Santorini kanalına dönüşür. Pankreas bu aşamada endodermden köken alan epitelle döşeli tübüllerin kanal sistemini içerir. Bu tübüllerin kör uçları başlangıçta solid olup, daha sonra içlerinde oluşan boşluk sonucunda salgı asinüsüne dönüşürler. Proksimaldeki tübül sahaları ise, asinüs salgılarını duodenum duvarındaki kanal ağızlarına taşıyan boşaltıcı kanal sistemi haline gelir. Bazı hücreler, kanal sisteminin belli kısımları boyunca bağlantılarını kaybeder ve bezin içinde dağılmış şekilde bulunan belirli endokrin hücre kümelerinden meydana gelen Langerhans adacıklarına dönüşürler. Pankreasın kapsülü ve stroması ise, etraftaki mezenkimden gelişir (5) (Şekil 2).



Şekil 2: Pankreas embriyolojisi (5)

- William K. Ovale, Patrick C. Nahirney, 'Netter's Essential Histology'den.

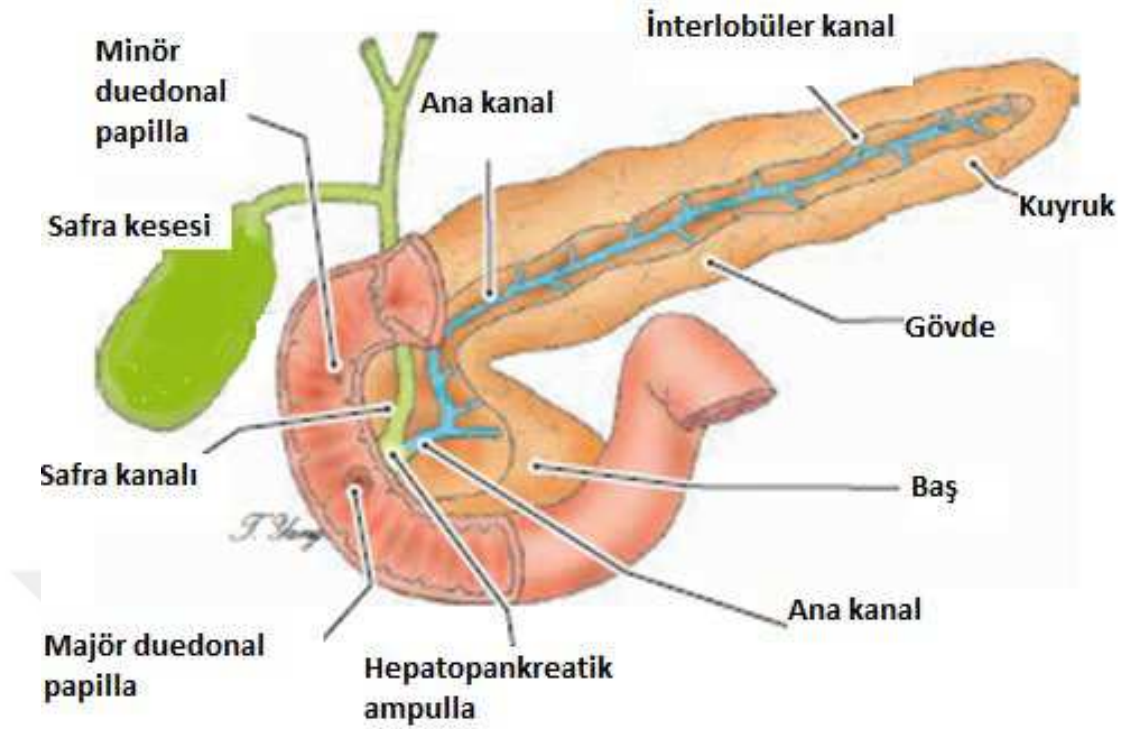
Pankreasın hem ekzokrin hem de endokrin kısımları vardır. Ekzokrin kısım, ağırlıkça organın % 99'luk kısmını teşkil eder ve salgısal bez asinüslerinden ve bunlarla bağlantılı kanallardan meydana gelir(Şekil 3). Asiner hücreler hergün yaklaşık olarak 1,5 l civarında pankreas sıvısı üretir. Bu sıvı, kanallar üzerinden duodenuma ulaşan sindirim enzimlerini içerir.



Şekil 3: Pankreas histolojisi (7)

- Dongmei Cui, Duane E Haines, 'Atlas of Histology with Functional and Clinical Correlations'dan.

Kanal sisteminin ilk kısmı, her bir asinüsün merkezine doğru uzanan küçük ve soluk sentroasiner hücreleri içerir. Bu kanallar tek tabakalı kübik epitelle döşeli intralobüler çizgili kanallara açılır. Çizgili kanallar, lobüllerin dışında yer alan daha geniş çaplı ve kübik- alçak prizmatik epitelle döşeli interlobüler kanallara açılır. İnterlobüler kanallar yaygın şekilde dallanıp genişler ve iki ana boşaltım kanalına açılır. Geniş ana pankreas kanalı, kuyruktan başa kadar bütün bezi enlemesine geçer. Bu kanal, genellikle safra kanalıyla birlikte duodenuma açılır(Şekil 4). Daha küçük olan yardımcı pankreas kanalı, pankreas başından dallar alır, ana kanalla bağlantılıdır ve onun 2 cm kadar üzerinden açılır.

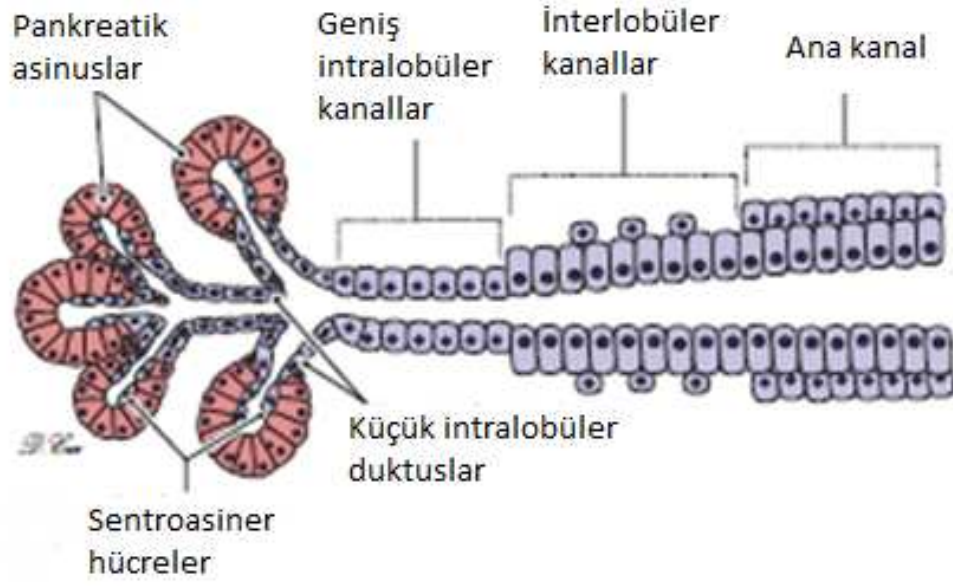


Şekil 4: Pankreatik duktal sistem (7)

- Dongmei Cui, Duane E Haines, 'Atlas of Histology with Functional and Clinical Correlations'dan.

Ekzokrin pankreas bir tübüloasiner bez bileşenidir. Oval şekle sahip her bir asinüs, merkezi bir lümenin etrafında dizili olan ve şekilleri kübikten piramidale kadar değişebilen tek sıralı epitelden meydana gelir. Buradaki epitel hücrelerinin her birinde, yoğun sitoplazma bazofilisinin gözlendiği bazal bölgede yerleşik, tek, yuvarlak çekirdek vardır (Şekil 5).

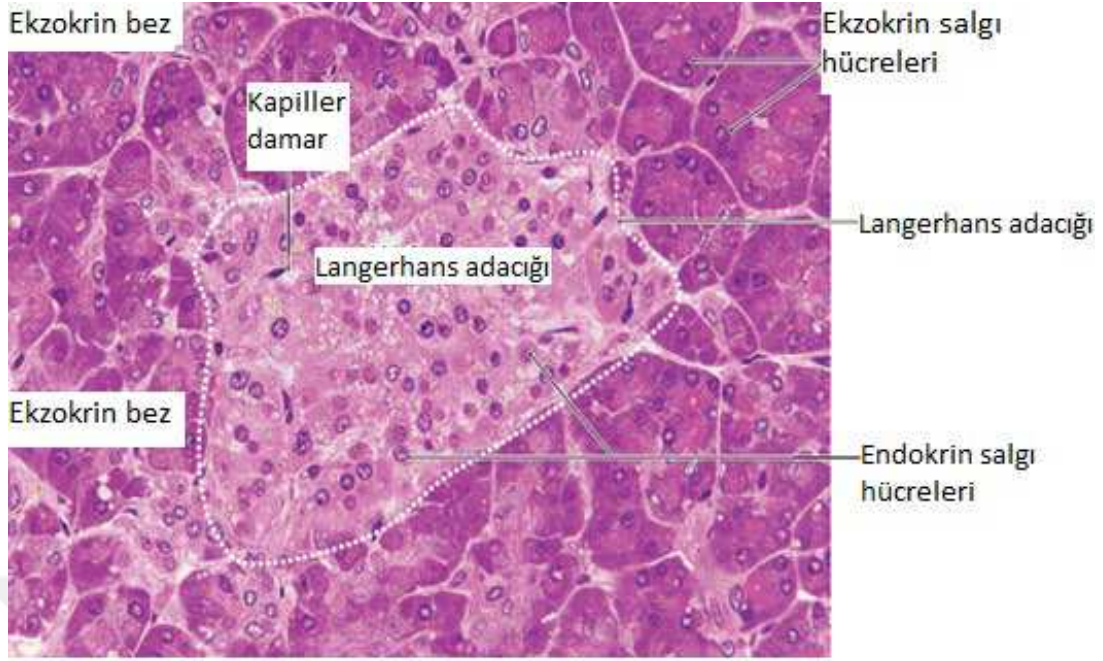
Hücrelerin apikal kısımları, eozinle veya diğer asidik boyalarla koyu şekilde boyanan belirgin zimojen salgı granülleriyle doludur. Asiner hücreler tripsin, kimotripsin, amilaz, lipaz ve karboksipeptidaz gibi bir dizi sindirim enzimini veya bunların öncülünü üretir ve salgılar.



Şekil 5: Pankreasın tübüloasiner yapısı (7)

- Dongmei Cui, Duane E Haines, 'Atlas of Histology with Functional and Clinical Correlations'dan.

Erken embriyonik gelişimde, endoderm kaynaklı kanalların uç kısımlarından çıkan hücre grupları daha sonra bu bölgeden bağlantılarını keserler. Bu hücreler bir arada yuvarlağa yakın bir şekil alarak pankreas adacığı adı verilen pankreasın endokrin bölümünü oluştururlar. Bu adacıklar pankreasın her tarafına dağılmasına rağmen pankreasın kuyruk kısmında daha fazla oranda bulunmaktadır. Langerhans adacığı, damar açısından son derece zengindir ve ekzokrin pankreastan tam olmayan ve ince retiküler bağ dokusu tarafından ayrılmıştır.



Şekil 6: Pankreas langerhans adacığı (7)

- Dongmei Cui, Duane E Haines, 'Atlas of Histology with Functional and Clinical Correlations'dan.

2.2. Pankreas Duktal Adenokarsinomu Hakkında Genel Bilgiler

2.2.1. Genel ve klinik özellikler

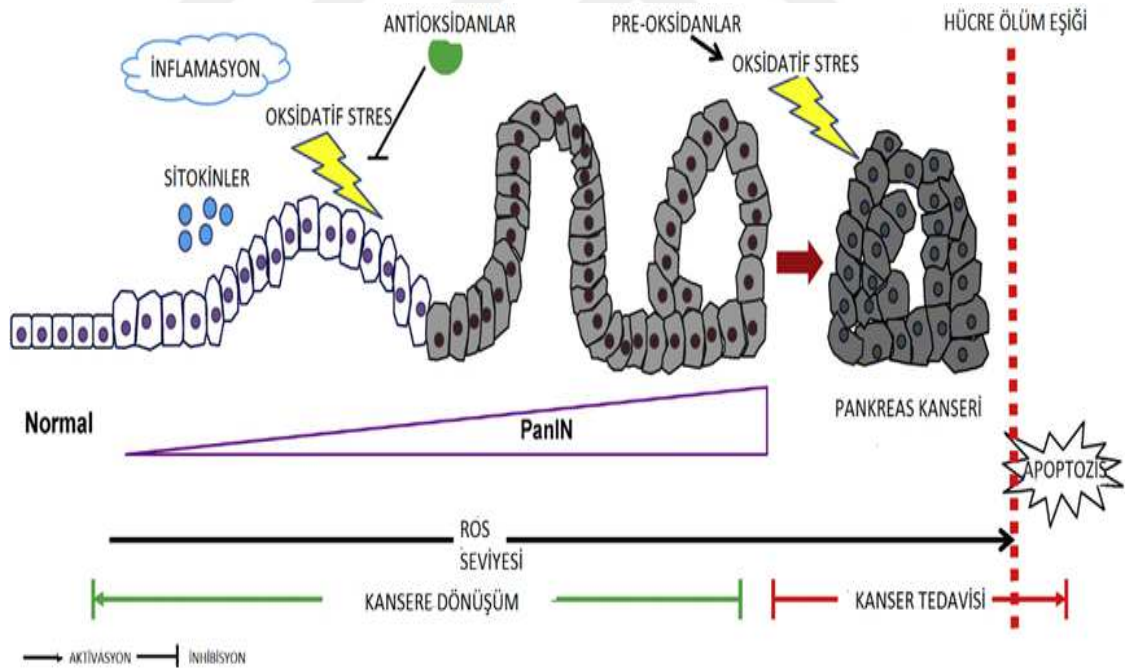
Pankreasın en sık görülen solid neoplazmı PDAK' dır. Gelişmiş ülkelerde popülasyonda 1-12 /100.000 arasında insidans gösterir. ABD' de ölüme sebep olan kanserler arasında 4. sıradadır. Pankreas kanser ilişkili ölüm oranları bu şekilde ilerlerse birkaç yılda meme kanserinden olan ölümlerden fazla olacağı ön görülmektedir (8). Hastalar genellikle 60-80 yaş arasındadır, erkekler kadınlardan biraz daha sık etkilenir (8) (erkek kadın oranı 1.1 /1' dir).

Göçmen popülasyonları üzerinde yapılan çalışmalar, çevresel ve diyet faktörlerinin etiyolojide önemli bir rol oynadığını göstermektedir (9). PDAK, yüksek yağ alımı ve şişmanlık, düşük fiziksel aktivite ve alkol tüketimi gibi beslenme ve diyet faktörleriyle ilişkilidir. Bununla birlikte, PDAK için en iyi bilinen risk faktörü, tütün kullanımıdır (1). Daha yüksek bir PDAK riski ile ilişkili diğer önemli koşullar, yaklaşık iki kat riski olan diabetes mellitus ve kronik pankreatit öyküsüdür (1,10).

Pankreas duktal adenokarsinom patogenezinde oksidatif stres kaynaklı DNA hasarı, onkogenler ve tümör baskılayıcı genler; DNA parçalanması, membran

parçalanması yanı sıra protein yanlış katlanmasına sebep olarak karsinogenezi teşvik edebilir. Pankreatik intraepitelyal neoplaziler (PanIN) gibi neoplastik lezyonlar, normal pankreatik epitel hücrelerinden gelişebilir, daha sonra bir dizi preinvaziv aşamalar sonucunda invaziv ve metastaz yapan pankreatik adenokarsinom görülebilir (11) (Şekil 7). PanIN'ler küçük çaplı pankreas duktuslarından gelişen, genellikle pankreas baş kısmında yerleşim gösteren invaziv olmayan neoplazilerdir. Eskiden 3 aşamalı olarak derecelendirilirdi, WHO 2019'a göre düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak 2 aşamalı değerlendirilir (12).

Ekzojen veya endojen olarak üretilen ROS birikimi oksidatif strese yol açar. Glutasyon ve tioredoksin sistemlerini içeren doğal antioksidan sistemlerin yanı sıra katalaz ve SOD enzimleri ROS üretimini zayıflatır. Kanser hücrelerinde kronik oksidatif stres, redoks duyarlı transkripsiyon faktörlerini (NF-KB, STAT3, P53, HIF-1a, Nrf2) ve bunların sinyal yollarını aktive eder. Aşırı oksidatif stres, hücre ölümüne veya hücre adaptif direncine neden olur (11) (Şekil 8).



Şekil 7: Pankreas kanser gelişimi ve ROS birikim modeli (11)

- Kodydkova J, Vavrova L, 'Antioxidant status and oxidative stress markers in pancreatic cancer and chronic pancreatitis'den.

Pankreasın radyolojik incelemesi için, en iyi görüntüleme yöntemlerinden biri bilgisayarlı tomografi (BT)'dir. PDAK'ın vakaların % 92'si hipodens kitle olarak görülür (15). BT dışında PDAK tespit etmek için, nükleer manyetik rezonans, çölyak anjiyografi, sonografi, ERCP, duodonal aspirasyon ve serum testleri kullanılabilir (16,17).

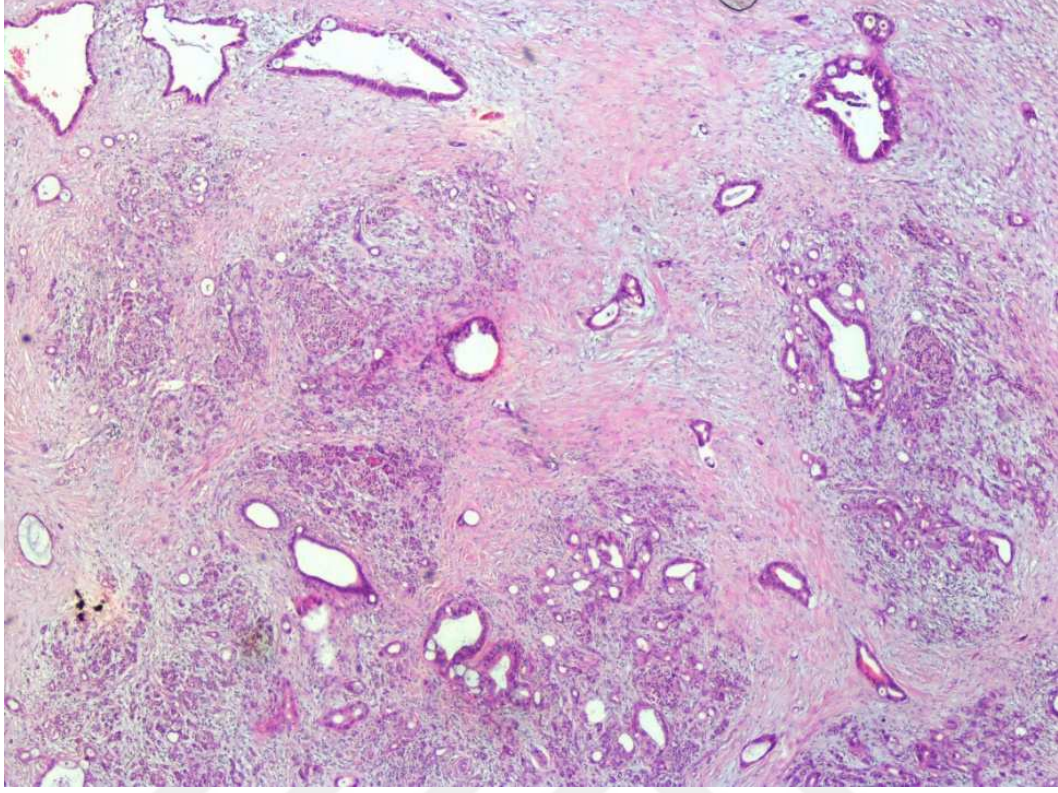
2.2.2. Lokalizasyon ve makroskopik özellikler

PDAK'ların çoğu pankreas baş kısmında, geri kalanı gövde ve kuyrukta yerleşir. Mulifokal tümörler olguların % 20'sinde bulunur (2).

Makroskopik incelemede genellikle kötü sınırlı, skiröz, soluk sert kitle şeklinde görülür. Genellikle İntraduktal neoplazilerden gelişenlerde tüm gland tutulmuş olarak görülür. Ortalama 2,5-3,5 cm boyuttadır. Kesit yüzü sarı-beyaz renklidir. Kanama ve nekroz nadirdir, mikrokistler görülebilir (8).

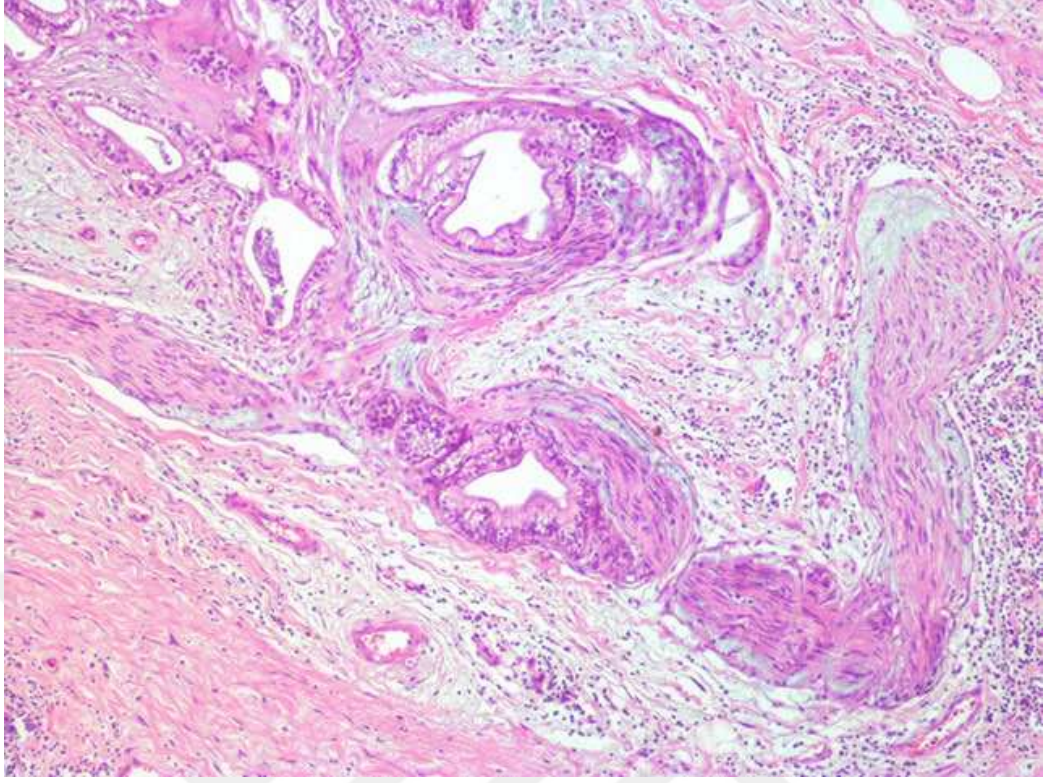
2.2.3. Mikroskopik özellikler

PDAK'ların çoğu, pankreas parankimini infiltre eden iyi / orta derecede farklılaşmış glandüler ve tübüler yapılardan oluşur. Gelişigüzel bir büyüme paterni vardır ve desmoplastik stromal reaksiyon görülür (18) (Şekil 9). Çekirdekler, normal duktal hücrelerinkinden büyüktür ve çekirdek/sitoplazma oranı artmıştır. Pleomorfizm, nükleol belirginliği ve seyrek mitotik figürler bulunur. Hücrelerde polarite kaybı vardır. Genellikle serbest müsin eşliğinde tamamlanmamış duktus yapıları (abortif gland oluşumu) PDAK için karakteristiktir (8).



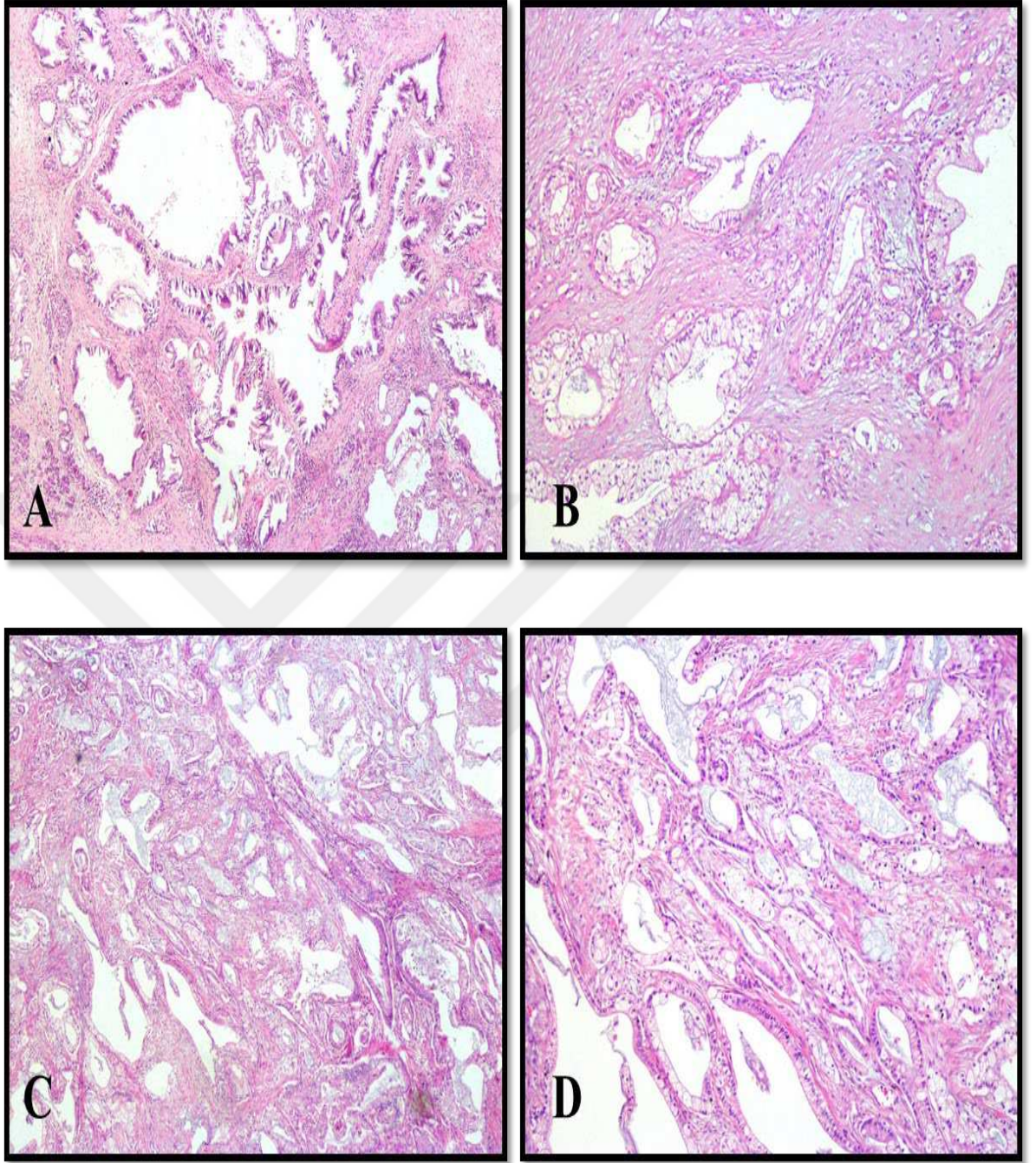
Şekil 9: Pankreas Duktal Adenokarsinom, x40

Bu tümörler, alcian mavisi ve periyodik asit-schiff ile boyanan sialo tipi ve sülfatlanmış asit müsinleri üretmektedir. Perinöral invazyon, özellikle küçük biyopsilerde iyi differansiye adenokarsinom tanısı koyabilmek için oldukça yardımcı bir bulgudur (Şekil 10). Vasküler invazyon, lenfatik invazyon ve lenf nodu metastazı çok yaygın özelliklerdir.



Şekil 10: Perinöral invazyon, pankreas duktal adenokarsinomlarının klasik bir mikroskopik özelliğidir. X100

Neoplastik epitelin, damar endotelinin yerini tamamen almasıyla kendine has bir intravasküler invazyon durumu görülür. Muskuler damarlara yakın komşuluktaki atipik glandüler yapılar tanıda yardımcıdır (18). Köpüksü ‘foamy gland’, büyük duktus, berrak hücreli ve kistik papiller patern gibi morfolojik paternleri bulunmaktadır (12).



Şekil 11: Pankreas Duktal Adenokarsinom Morfolojik Paternlere örnekler

A. Büyük duktus paterni, H&E, x40. B. Foamy gland paterni, H&E, x100. C. Foamy gland paterni, H&E, x40. D. Foamy gland paterni, H&E, x100

2.2.4. PDAK Varyantları

Kolloid karsinom, zayıf koheziv (taşlı yüzük hücreli) karsinom, medüller karsinom NOS, adenoskuamöz karsinom, hepatoid karsinom, İndiferansiye karsinom- NOS, osteoklast benzeri dev hücreli İndiferansiye karsinom' dur.

2.2.4.1. Kolloid Karsinom

Tümörün en az % 80' nini oluşturan hücre dışı müsin gölcükleri içinde yüzen neoplastik duktal epitel hücre adaları ile karakterize bir tümördür. Müsin alanlarının çevresinde yığınlar oluşturan küboidal- kolumnar neoplastik hücreler izlenmektedir. Taşlı yüzük görünümünde de izlenebilen neoplastik hücrelerde intestinal differansiasyon mevcuttur ve İHK'sal olarak CDX2 ve MUC2 ile güçlü pozitiflik saptanmaktadır. Klasik PDAK'larda bu İHK'sal belirteçlerin negatif olması beklenmektedir. Mikroskopik olarak İİAB'de müsinöz materyal görülür. Bazı preperatlar asellüler olabilir. Çoğu IPMN zemininde ortaya çıkar. Klasik duktal adenokarsinomdan daha iyi prognozludur; 5 yıllık sağkalım % 55'in üzerindedir.

2.2.4.2. Zayıf Koheziv (Taşlı Yüzük Hücreli) Karsinom

PDAK' nun kohezyon kaybı gösteren ve hücre içi müsin içeren nadir görülen bir varyantıdır. Değişen miktarda hücre dışı müsin de görülebilir. Tanı öncesinde klinik ve İHK'sal olarak meme ve midenin taşlı yüzük hücreli karsinomlarının metastaz olasılığı dışlanmalıdır. Prognozu oldukça kötüdür.

2.2.4.3. Medüller Karsinom

Pankreasın, çevredeki düzenli yapıda parankim ile arasında itici bir sınır içeren, sinsityal büyüme paterninin hakim olduğu, sınırlı glandüler yapı içeren, kötü diferansiye malign epitelyal tümörüdür. Tümör çevresinde belirgin lenfositik infiltrasyon izlenmektedir. Hastaların klasik duktal adenokarsinoma sahip hastalardan daha genç yaşlarda oldukları görülür. Medüller karsinomlar sporadik olarak veya Lynch sendromlu hastalarda ortaya çıkabilir. Çoğu medüller karsinomda K-ras mutasyonu izlenmez. Kötü diferansiasyon göstermesine rağmen, klasik PDAK' na göre daha iyi prognozludur.

2.2.4.4. Adenoskuamöz Karsinom

Pankreasın belirgin duktal ve skuamöz diferansiyasyona sahip alanlar içeren malign epitelyal tümörüdür (11). Yaşlı erkeklerde kadınlardan biraz daha fazla görülür. Pankreas gövde ve kuyruk kısmı biraz daha fazla tutulur (8). Adenoskuamöz karsinom diyebilmek için skuamöz komponentin, tümörün en az %30'unda olması gereklidir. CA 19-9, CEA, p63 immünreaktivitesi vakaların birçoğunda tanımlanmıştır. Vakaların büyük bir çoğunluğunda SMAD4 protein ekspresyon kaybı ve K-ras onkogen mutasyonları vardır. PDAK' dan daha agresif seyirlidir. Uygun cerrahi tedaviye rağmen birkaç ay içinde ölüm görülür (11). İİAB'de belirgin nekrotik zemin mevcuttur. Granüler amorf debrisler içinde yoğun mavi globüller, köşeli sınırlı skuamöz hücre hayaletleri ve skuam yapıları bulunur. Pür skuamöz karsinom pankreasta oldukça nadirdir ve görüldüğünde öncelikle başka organlardan metastaz olasılığı dışlanmalıdır (8).

2.2.4.5. Hepatoid Karsinom

Pankreasın oldukça nadir görülen malign epitelyal tümörüdür. Tümörün % 50' sinden fazlası belirgin hepatosellüler diferansiasyona sahip hücrelerden oluşur. Geniş eozinofilik sitoplazmaya sahip poligonal hücrelerde alfa-feto protein ekspresyonu izlenir. Hücrelerdeki hepatosellüler diferansiasyonun en iyi göstergesi, Hepatosit spesifik antijenin varlığının gösterilmesidir. Ayrıca kanaliküler paternde izlenen CD10 ve poliklonal CEA'nın varlığı da destekleyici bir bulgudur. Pankreas hepatosellüler karsinom tanısı konulmadan önce primeri karaciğer olan hepatosellüler karsinom metastazı olasılığı dışlanmalıdır.

2.2.4.6. İndiferansiye Karsinom

İndiferansiye karsinom, tipik olarak glandüler diferansiasyon içermeyen, tabaka benzeri gelişim paterni gösteren malign epitelyal neoplazidir. İğsi hücreli karsinom, anaplastik dev hücreli karsinom ve karsinosarkom gibi çeşitli histolojik varyantları vardır. Erkeklerde kadınlardan daha fazla gözlenir. Zayıf koheziv, sellüler ve stromanın oldukça az olduğu tümörlerdir. Nükleer pleomorfizm, mitoz, perinöral, vasküler ve lenfatik invazyon kolaylıkla tespit edilebilir. Bazıları EMA ve vimentin belirteçlerinin her ikisini de eksprese eder. Bazılarında E-cadherin protein

ekspresyon kaybı gösterilmiştir. Prognoz çok kötüdür. Ortalama sağkalım 5 aydır (14).

2.2.4.7. Osteoklast Benzeri Dev Hücreli İndiferansiye Karsinom

Histopatolojik olarak arada osteoklast benzeri dev hücrelerin görüldüğü, iğsi şekilli pleomorfik hücrelerden oluşan bir tümördür. Ortalama görülme yaşı 62' dir. Sıklıkla iyi sınırlı nodül oluşturur. Kanama, nekroz, kistik dejenerasyon sıklıkla görülür. Yoğun hipersellüler bir stroma ve tek hücre infiltrasyonu şeklinde iğsi görünümlü malign hücreler ve değişen sayıda osteoklast benzeri dev hücrelerle karakterizedir. Karaciğer, akciğer metastazı sıklıkla görülür. Kemik ve kırık gibi heterelog elemanlar görülebilir. Olguların %75 inde sitokeratin immünreaktivitesi saptanmıştır. Yüksek Ki-67 proliferasyon indexi, p53 pozitifliği bulunur. Klinik olarak oldukça agresif bir tümördür (12).

2.2.5. Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Özellikler

Bazı belirteçlerin kullanımına rağmen PDAC'yı diğer ekstrapankreatik müsin üreten adenokarsinomlardan (örn., Safra kanalı karsinomları) ayırmak için kullanılabilecek kesin bir immünohistokimyasal panel yoktur. CK 7, CK 8, CK 18, ve CK 19 her zaman pozitifdir. Bunlar dışında CEA, CA 19-9, CA 125, DUPAN-2, EMA (MUC1) ve MUC5AC genellikle pozitifdir.

Duktal adenokarsinomda Vimentin ve Nöroendokrin markerlar (sinaptofizin, kromogranin A) genelde negatiftir.

Pankreas duktal adenokarsinomlarının % 55-75'inde, SMAD4 proteini ve p16 kaybı mevcuttur ve % 75 – 80 oranında p53 proteinin aberan (aşırı ekspresyon veya tam ekspresyon yokluğu) ekspresyonu görülür (15). PDAK için yakın zamanda keşfedilen diğer belirteçler, claudin 4, claudin 18 ve S100P' dir (1).

2.2.6. Moleküler Özellikleri

PDAK' daki tipik moleküler (somatik) değişiklikler, aynı zamanda, 4 ana gende bu tür tümörlerin tanısını desteklemek için önemlidir: *KRAS*, *CDKN2A* (P16), *TP53* ve *SMAD4*. En yaygın gen değişikliği % 90' nın üzerinde, *Kras* içinde kodon 12, 13 ve 61' de meydana gelen mutasyonlardır.

Bu 4 genin yanı sıra, *ARID1A* gibi çeşitli genler pankreas kanserinde nispeten düşük frekanslarda mutasyona uğrar, ancak prognostik bir rol oynayabilir (1).

2.2.7. Yayılım ve Metastaz

PDAK peripankreatik dokulara yaygın invazyon yapabilir. Pankreas başında bulunanlar; duodonumu ve ortak safra duktusunu invaze edebilir. Ayrıca organın çevresindeki multipl lenf nodlarına da metastaz yapabilir.

En sık uzak organ metastaz yerleri karaciğer, periton, akciğer, adrenal, kemik, uzak lenf nodu grupları, deri ve santral sinir sistemidir. Bazen uzak bir nodal metastaz pankreatik karsinomun ilk belirtisi olabilir (19).

2.2.8. Prognoz

Duktal adenokarsinom çoğu hastada agresif seyreder. Ortalama beklenen yaşam süresi 3-5 ay kadardır, bu süre cerrahi sonrası 10-20 ay kadar olmaktadır. Sadece % 10-20 kadar hasta tanı anında cerrahi yaklaşım için uygundur. 5 yıllık sağkalım oranı, yaklaşık olarak % 5'tir.

Prognozda en önemli belirleyici faktör, tam rezeksiyon yapılabilmesidir. Cerrahi rezeksiyondan 2 yıl sonra % 70-90 hastada rekkürrens görülür (15). İleri PDAK'lar için kemoterapötik seçenekler hala sınırlıdır; Gempitabin, uzun yıllardır standart kemo-terapötik ilaç olmuştur (1).

Evre en önemli prognostik faktördür. En son evreleme sistemine yansıdığı gibi, tümör boyutu pankreasın dışına yayılımdan daha önemlidir. Tümör derecesi, mitotik indeks, büyük damar invazyonu diğer prognostik belirleyicilerdir (12).

2.2.9. TNM Klasifikasyonu ve Evrelemesi

Pankreas ekzokrin tümörleri, tümör boyutu, lenf nodu durumu ve metastaz varlığına göre Amerikan Kanser Ortak Komitesi (American Joint Committee on Cancer, AJCC) tarafından sınıflandırılır. 2017 yılına ait 8. Basım AJCC sınıflaması aşağıda gösterilmektedir (20).

T-Primer tümör:

pTX : Primer tümör değerlendirilemedi

pT0 : Primer tümör bulgusu yok

pTis : Karsinoma in situ (panIN-3, yüksek dereceli displazi içeren İPMN, yüksek dereceli displazi içeren İTPN, yüksek dereceli displazi içeren Müsinöz kistik neoplazi dahil)

pT1 : En büyük boyutu 2 cm ve daha küçük tümör

pT1a : En büyük boyutu 5 mm ve daha küçük tümör

pT1b : En büyük boyutu 10 mm den küçük fakat 5 mm den büyük tümör

pT1c : En büyük boyutu 20 mm den küçük fakat 10 mm den büyük tümör

pT2 : En büyük boyutu 4 cm ve daha küçük fakat 2 cm den büyük tümör

pT3 : En büyük boyutu 4 cm den büyük tümör

pT4 : Çölyak aks, süperior mezenterik arter ve/veya ortak hepatik arteri invaze eden tümör

N-Bölgesel lenf nodları :

pNx : Bölgesel lenf nodu metastazı değerlendirilemedi

pN0 : Bölgesel lenf nodu metastazı yok

pN1 : 1-3 adet bölgesel lenf nodu metastazı var

pN2 : 4 ve daha fazla sayıda bölgesel lenf nodu metastazı var

M-Uzak metastaz:

pM1 : Uzak metastaz var

Tablo 1: PDAK 'larda klinik TNM evrelemesi (12)

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

2.2.10. Derecelendirilmesi

Duktal adenokarsinom derecelendirilmesi DSÖ'nün belirlemiş olduğu glandüler diferansiasyon, müsin üretimi, mitoz sayısı ve nükleer özelliklerden oluşan 4 kriter göz önüne alınarak yapılmaktadır. Tümör derecelendirilmesi Tablo 2'de gösterilmiştir (12).

Tablo 2: PDAK'da tümör derecelendirilmesi (19)

Tümör derecesi	Glandüler diferansiasyon	Müsin üretimi	Mitoz sayısı (10BBA'da)	Nükleer özellikler
Derece I	İyi diferansiye	Yaygın	≤ 5	Hafif pleomorfizm
Derece II	Orta diferansiye	Değişken	6-10	Orta derecede pleomorfizm
Derece III	Kötü diferansiye	Az	>10	Belirgin

2.3. Tümör Tomurcuklanması

2.3.1. Tümör Tomurcuklanması Tanım ve Önemi

TT bazı karsinom tiplerinin invaziv kenarında bulunan izole edilmiş tümör hücreleri veya küçük hücre kümelerinden (5'den az hücre) oluşan infiltratif bir çoğalma şeklidir (3,4,21). İlk olarak 1950' lerde Imai tarafından invaziv karsinom alanında filizlenme olarak tanımlanmıştır (22).

TT tümörün diffüz gelişim paternini yansıtmaktadır. Tümör tomurcukları non-prolifere, non- apoptotik; migratuvar ve invazyon kapasitesi yüksek agresif tümör komponentini oluşturmaktadır (3,4,19).

Tomurcuklanan hücrelerin bazı malign kök hücrelerin özelliklerine sahip olduğu kabul edilmiştir. Böylece, histomorfolojik ve immünofenotipik özelliklerinin dinamik ve geri dönüşümlü olduğunu düşündürür. Dahası, tümör tomurcuklanmasının, tümörün invaziv kenarında yer alan ve kısmen epitelyal-mezenkimal bir geçişi yansıtan epitelyal ve stromal hücreler arasındaki etkileşimin bir sonucu olduğu ileri sürülmüştür (3,23,24).

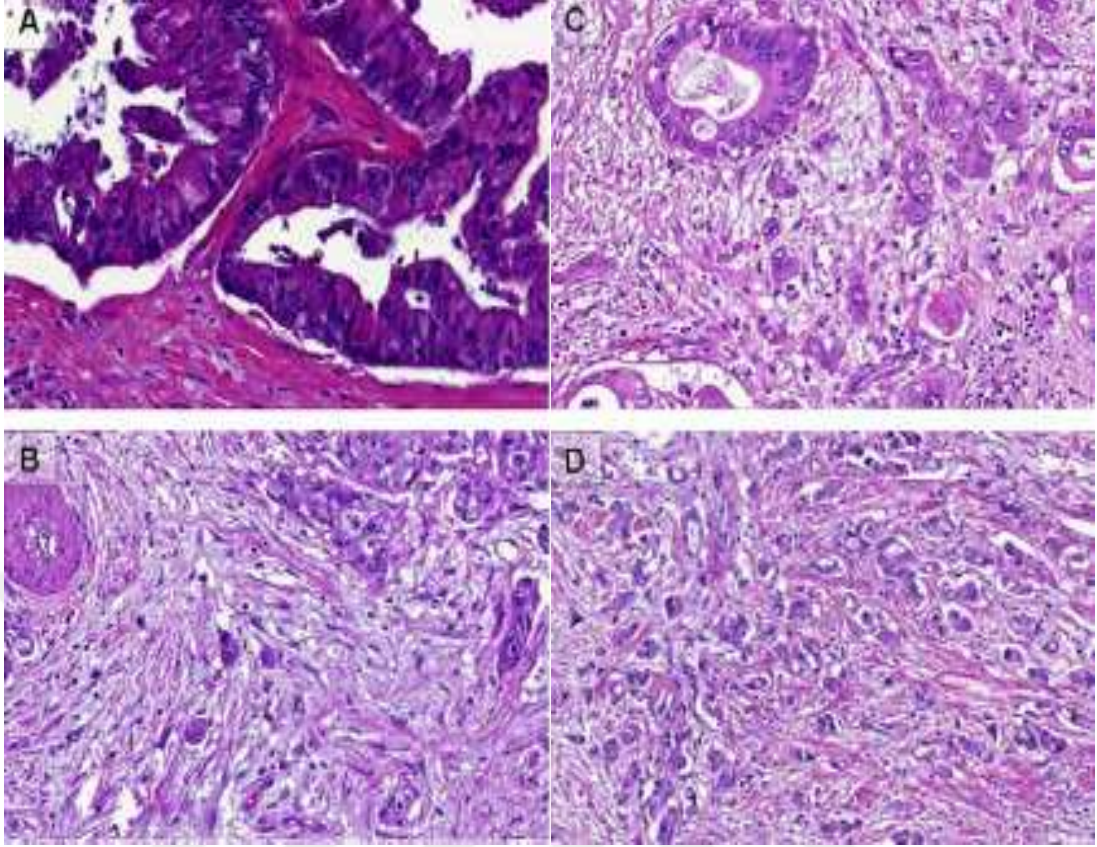
Son 20 yılda kolorektal adenokarsinom için zayıf bir prognostik faktör olarak tanımlanmıştır, ancak rutin patoloji raporuna dahil edilmesi zaman almıştır. Bununla birlikte, TT kolorektal karsinoma özgü değildir. Kolorektal adenokarsinom dışında özefageal skuamöz hücreli karsinom, ampüller adenokarsinom, gastrik adenokarsinom ve en son belirlenen pankreas adenokarsinomu dahil olmak üzere, birkaç gastrointestinal sistem kaynaklı karsinomda gözlenir (4,21).

Tüm bu malignitelerde, TT' nin bağımsız bir olumsuz prognostik faktör olduğu ve lenf nodu metastazları, vasküler invazyon, lenfatik invazyon, perinöral invazyon, lokal nüks, uzak metastazlar ve kısa dönem toplam ve hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (4,24).

2.3.2. TT, PDAK ve değerlendirme yöntemleri

Tümör tomurcuklanması son yıllarda PDAK'da muhtemel güvenilir prognoz belirteci olarak önerilen morfolojik bir özelliktir (25). Son çalışmalar, artan tümör tomurcuğu sayısının hastanın sağkalımı üzerinde önemli bir etkisi olduğunu ve TT'sının PDAK'da bağımsız bir prognostik faktör olduğunu doğrulamaktadır (26).

2016 yılında, İsviçre, Bern'de kolorektal kanserle ilgili düzenlenen Uluslararası Tümör Tomurcuklanması Konsensus Konferansı (ITBCC), TT 'sının değerlendirilmesinin patoloji raporlarında uygun yerini bulması hedefiyle kolay uygulanabilir bir yöntem olarak H&E boyalı camlarda 20 'lik büyütmede en yüksek tümör tomurcuklanması olan odağın değerlendirilmesini önermektedir.



Şekil 12: Tümör Tomurcuklanması Örnekleri, H&E, x200

A. Tümör tomurcuklanması yok, TT 0 B. düşük tümör tomurcuklanması, TT1 C. Orta derecede tümör tomurcuklanması, TT 2 D. Yüksek tümör tomurcuklanması, TT 3

- Karamitopoulou E, Wartenberg M 'Tumour budding in pancreatic cancer revisited: validation of the ITBCC scoring system' den

2016 ITBCC' ye göre en yoğun tomurcuklanma alanı 20 'lık büyütmede (bir "primer odak", 0.950 mm²), intra veya peritümöral lokalizasyona bakılmaksızın TT 0: 0 tomurcuk; TT 1: 1-4 tomurcuk; TT 2: 5-9 tomurcuk; ve TT 3: ≥ 10 tomurcuk olarak 4 kategoriye ayrılır (25) (Şekil 12).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda Haziran 2008 ile Haziran 2018 tarihleri arasında Whipple operasyonu ve distal pankreatektomi materyallerine ait patoloji raporları hastanemiz Panates Bilgi Sisteminde tarandı.

Mevcut 162 adet Whipple operasyonu ve distal pankreatektomi materyali arasından 100 adet vaka nöroendokrin tümör, solid pseudopapiller tümör, pankreatit, periampüller ve duodenum yerleşimli adenokarsinom tanılarıyla çalışma dışı bırakıldı.

Hastanemizde kullanılan Panates Bilgi Sisteminden çalışmaya dahil edilen duktal adenokarsinom vakalarının operasyon şekli, yaş, cinsiyet, tümör yerleşim yeri ve sağkalım bilgileri elde edildi.

3.2. Histopatolojik ve Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Arşivden hematoxilen & eozin lamalarına ve bloklarına ulaşılabilen 62 vaka; klinik bilgileri ve patoloji raporları eşliğinde ışık mikroskopunda yeniden değerlendirildi. Klinikopatolojik bilgiler cinsiyet, yaş, tümör çapı, histolojik alt tip, tümör lokasyonu, pTNM evresi, vasküler tutulum ve lenfatik tutulum, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süresi olarak kaydedildi. Nikon Eclipse Ni-U ışık mikroskopu ile histomorfolojik özellikleri incelendi.

Evrelendirme 8. AJCC baskısı kullanılarak gerçekleştirildi. Tümör boyutu için, mikroskopik doğrulama sonrası makroskopik olarak bildirilen maksimum tümör çapı, tümörleri 8. AJCC baskısına göre doğru T-kategorisine yerleştirmek için kullanıldı.

3.3. Tümör Tomurcuklanmasının Değerlendirilmesi

Tümör tomurcuklanması, ITBCC'ye göre tek tek duran tümör hücreleri veya dört hücreye kadar olan tümör hücre kümeleri olarak tanımlandı. Tüm H&E ile boyalı PDAK doku kesitleri kullanıldı. Tümör içindeki (intratümöral veya invaziv

sınırdaki) topografik alandan bağımsız olarak en yoğun TT alanı (primer odak) seçildi. Bu alandaki tümör tomurcukları 20'lik büyütmede (saha alanı 0.950 mm²) sayıldı. Normalizasyon faktör 1.210 sayısına göre düzenlendi (Tablo 3) (76).

Tablo 3: Farklı mercek çaplarına uygun tümör tomurcuk sayısını ayarlamak ve standartlaştırmak için dönüşüm tablosu

20'LİK OBJEKTİF		
MERCEK ÇAPI (mm)	ÖRNEK ALANI (mm ²)	NORMALİZASYON FAKTÖRÜ
18	0.636	0.810
19	0.709	0.903
20	0.785	1.000
21	0.866	1.103
22	0.950	1.210
23	1.039	1.323
24	1.131	1.440
25	1.227	1.563
26	1.327	1.690

Tümör tomurcuklarının yoğunluğu dört gruba ayrıldı:

Tomurcuklanma yok (TT 0): 0 tomurcuk; düşük tomurcuklanma (TT 1): 1-4 tomurcuk; orta derece TT (TT 2): 5-9 tomurcuk; ve yüksek TT (TT 3): ≥ 10 tomurcuk.

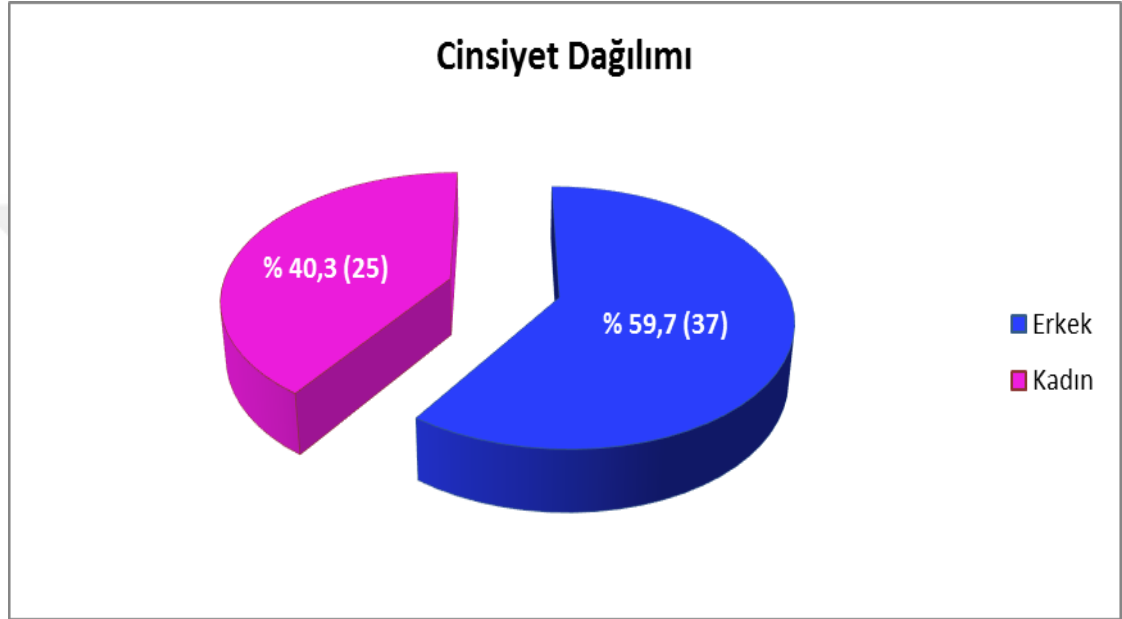
3.4. İstatiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama, sapma ve minimum -maksimum olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson's Chi-square testi kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edilerek ikiden fazla değişkenlerde ANOVA analizi uygulandı. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier analizi ve Log Rank testleri kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Klinik ve histopatolojik bulgular

Çalışmamıza pankreas duktal adenokarsinom tanısı alan toplam 62 vaka dahil edildi. Vakalardan % 59,7 (37)'sinin erkek, % 40,3 (25)'ünün ise kadın olduğu saptandı(Şekil 13).



Şekil 13: Pankreas duktal adenokarsinomlarının cinsiyetlere göre dağılımı

Tablo 4: Vakaların yaş, tümör boyutu ve ortalama takip sürelerinin incelenmesi

	Ort±ss	Min-Maks
Yaş	64,48±9,16	45-89
Tümör boyutu (cm)	3,93±20	0,6-13,0
Ortalama takip süresi	19,84±8,31	3-47

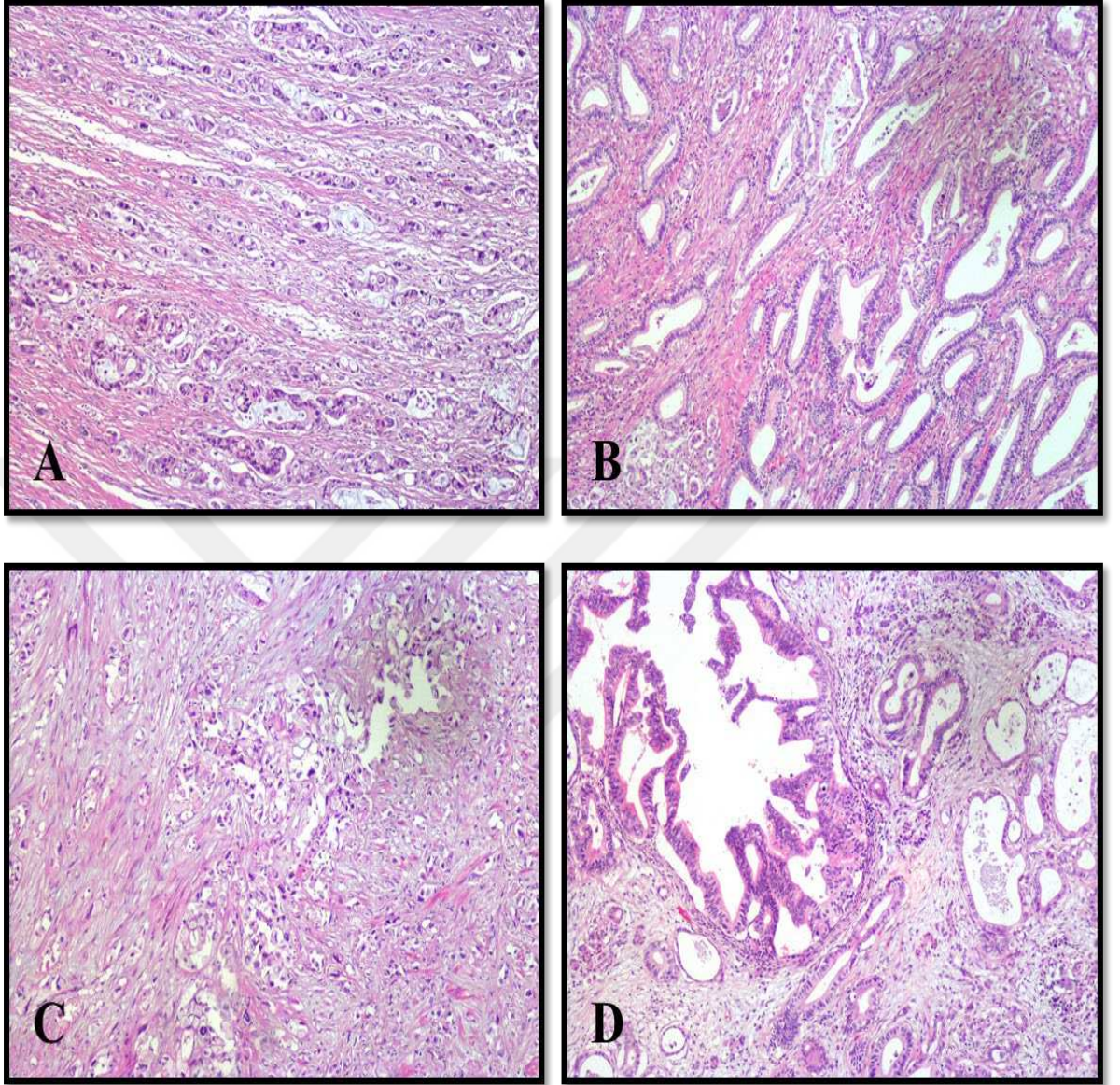
Vakaların yaş ortalamaları 64,48 yıl olup, yaş aralıkları en düşük 48, en yüksek 89 yaşında olduğu gözlemlendi. Tümör boyutu 0,6-13 cm arasında değişmekte olup, ortalama boyut 3,93 cm şeklinde idi. Vakaların ortalama takip süreleri 3 ay ila 47 ay arasında değişiklik göstermekte olup, vakalar 19,84 aydır takip edildiği tespit edildi (Tablo 4).

Tablo 5: Vakaların tümör alt tipleri ve tümör yerleşim yerlerinin incelenmesi

		Frekans (n)	Yüzde (%)
TM alt tipi	İntestinal	13	21,0
	Mikst tip	26	41,9
	Pankreatobilier tip	21	33,9
	Taşlı yüzük hücreli	1	1,6
	Pankreatobilier tip ve Taşlı yüzük hücreli	1	1,6
TM yerleşim yeri	Distal pankreas	11	17,7
	Pankreas başı	33	53,3
	Pankreas korpus	18	29,0

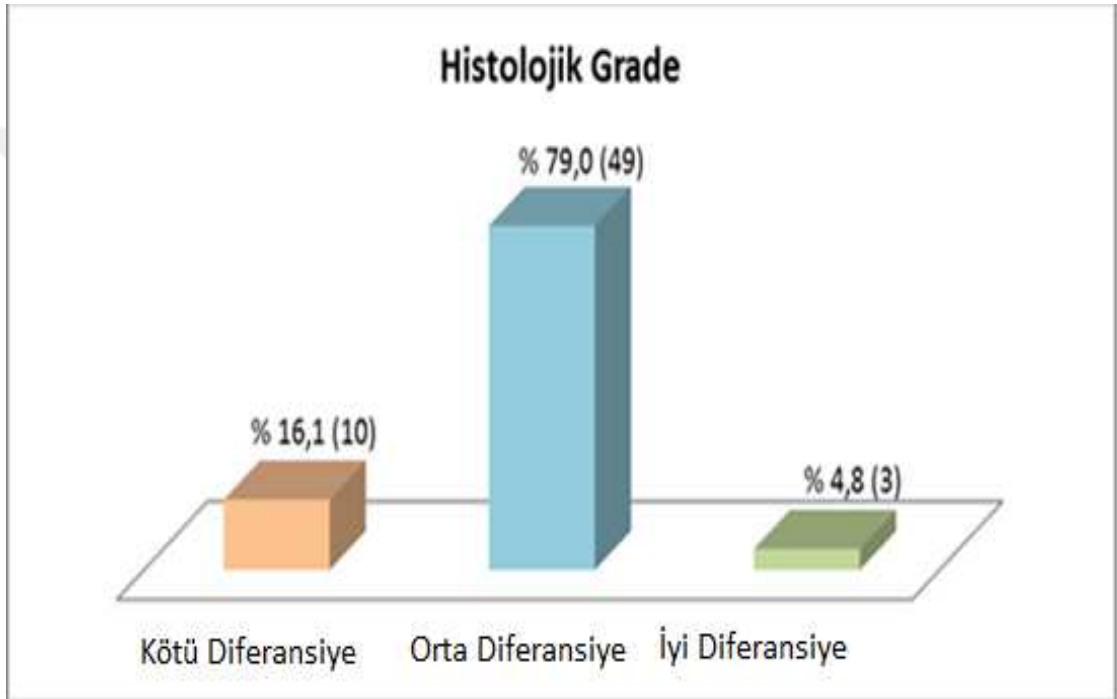
Vakalardan % 21,0 (13)'inde intestinal, % 41,9 (26)'unda mikst tip, % 33,9 (21)'unda pankreatobilier tip varlığı saptandı. Bir vakada pankreatobilier tip ile taşlı yüzük hücreli tip birlikte gözlenirken (% 1,6), bir vaka sadece taşlı yüzük hücreli tip (% 1,6) idi (Şekil 14).

Şekil 14: PDAK Alt tip örnekleri, H&E, x100

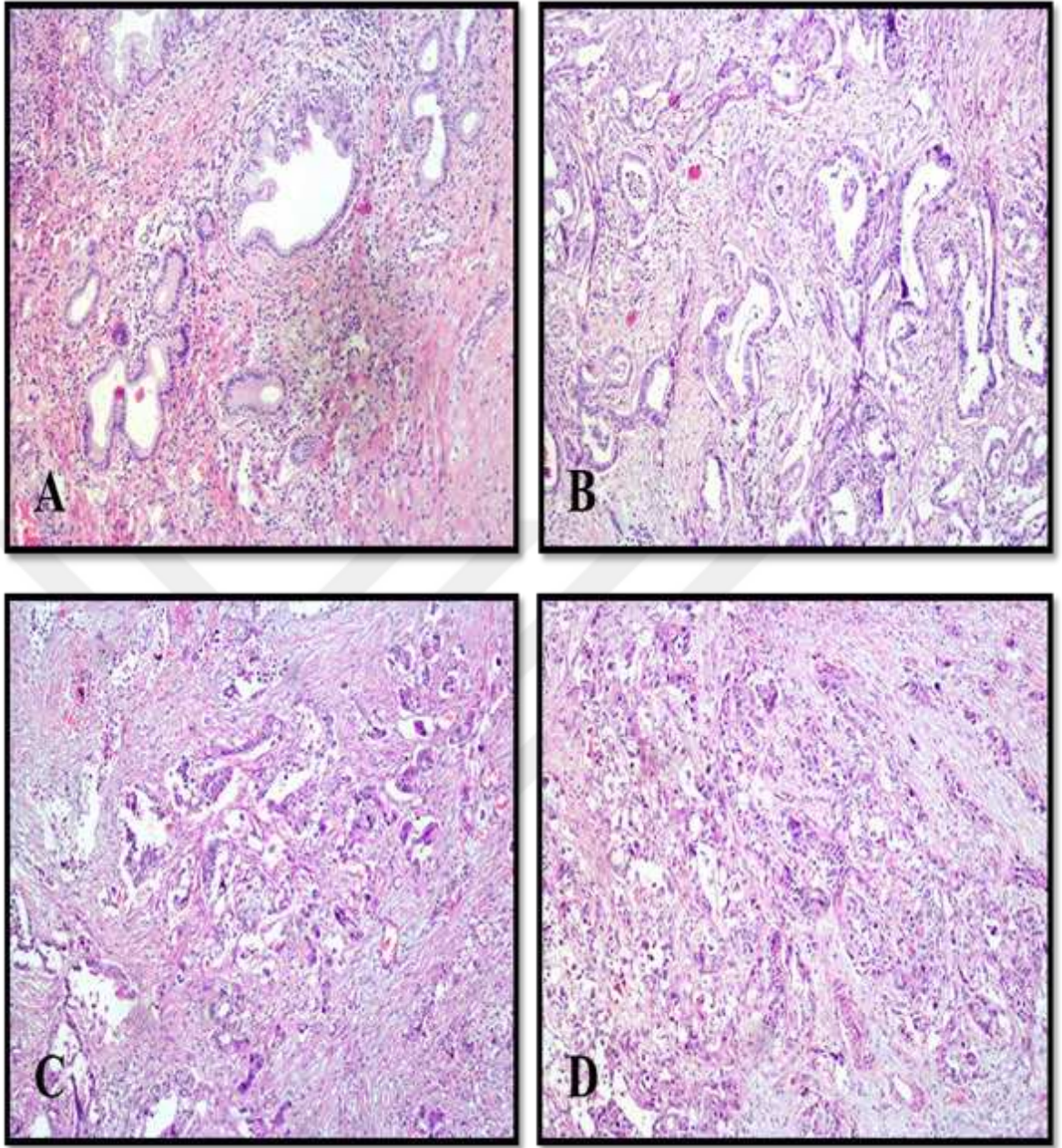


A. Pankreatobilier tip B. İntestinal tip C. Taşlı yüzük hücreli tip D. Mikst tip

Tümör yerleşimi açısından tümör, vakaların % 17,7 (11)'sinde distal pankreas, % 53,3 (33)'ünde pankreas başı, % 29,0 (18)'unda ise pankreas korpus yerleşimli idi (Tablo 5). Histopatolojik incelemede 62 vakanın % 79,0 (49)'u orta differansiye, % 16,1 (10)'i kötü diferansiye, % 4,8 (3)'ü ise iyi diferansiye olarak değerlendirildi (Şekil 15, Şekil 16).



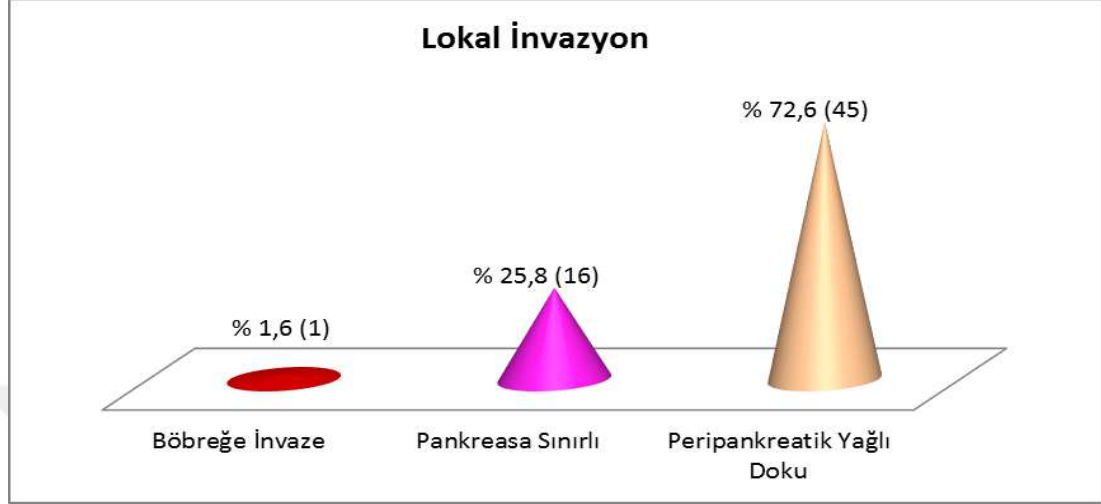
Şekil 15: Histolojik grade dağılımlarının incelenmesi



Şekil 16: PDAK diferansiasyon örnekleri, H&E, x100

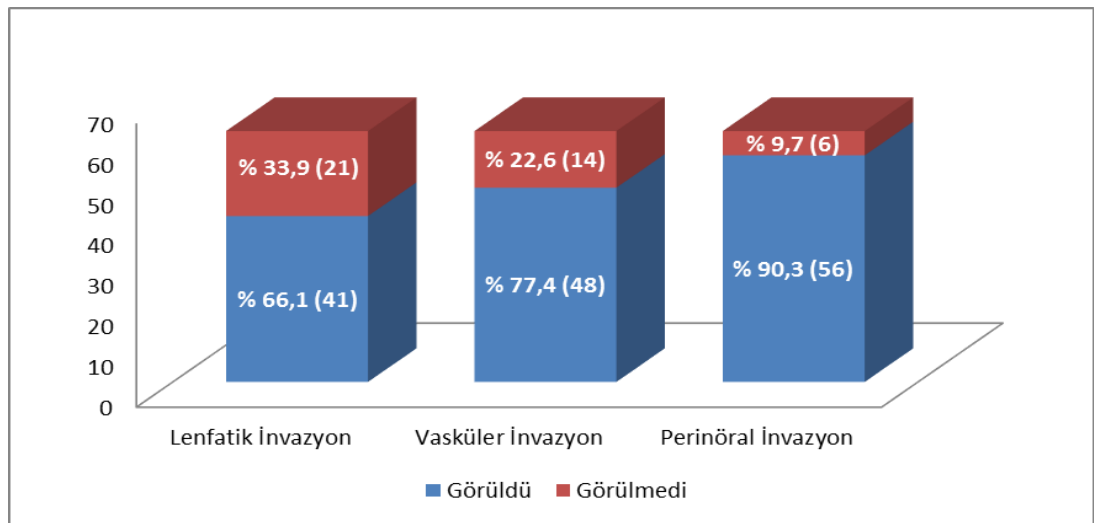
A. İyi diferansiye PDAK, B. Orta diferansiye PDAK, C ve D. Kötü diferansiye PDAK

Tümörün, vakaların % 72,6 (45)'sında peripankreatik doku invazyonu, % 1,6 (1)'sında böbrek invazyonu yaptığı görülürken, % 25,8 (16)'ında ise pankreasa sınırlı olduğu tespit edildi (Şekil 17).

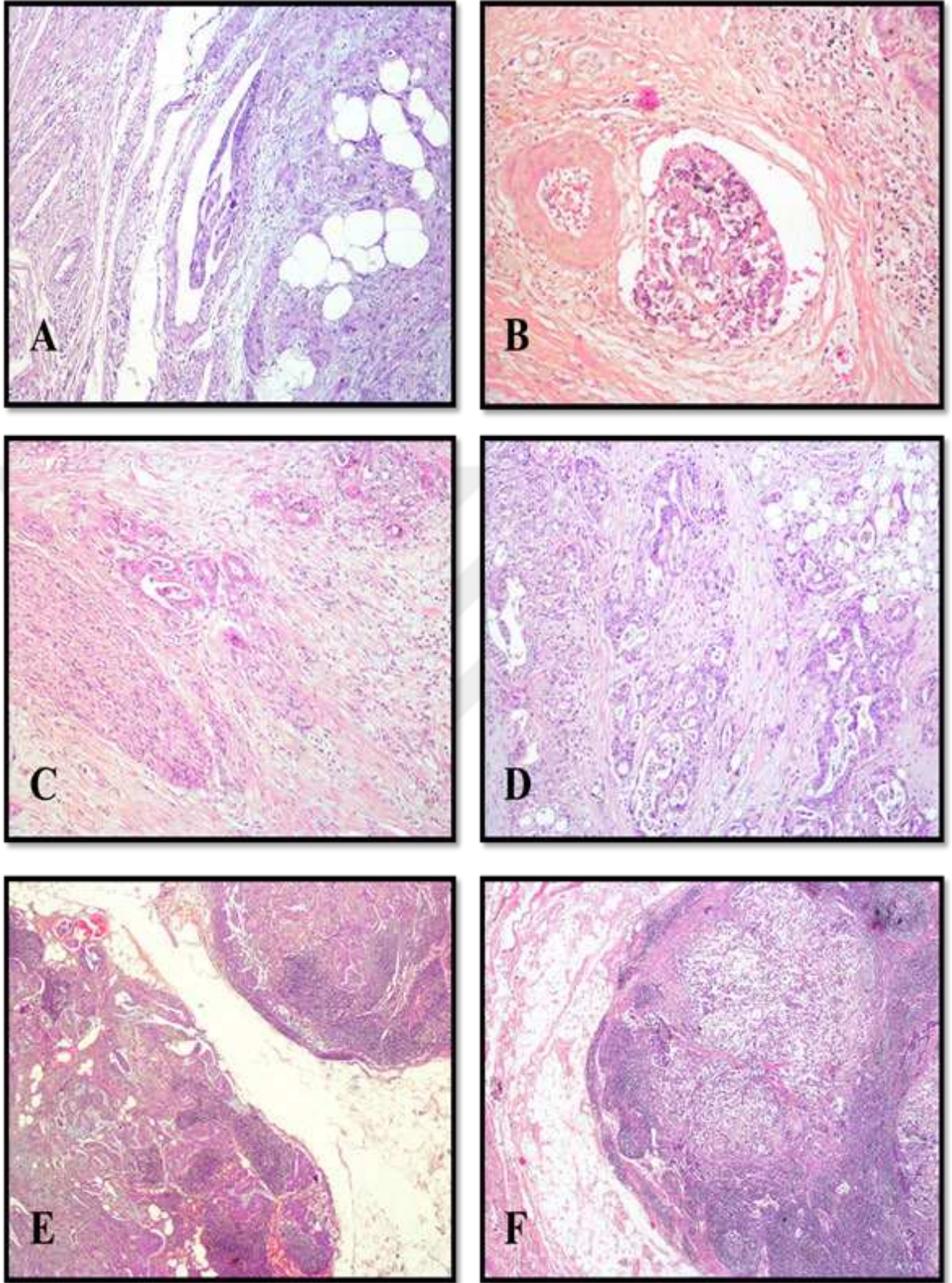


Şekil 17: Lokal invazyon dağılımlarının incelenmesi

Vakaların lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon bulgularının görülme oranları sırasıyla; % 66,1 (41), % 77,4 (48), % 90,3 (56) olarak bulundu (Şekil 18, Şekil 19). Vakalarda gözlenen metastatik lenf nodu sayısı 1 ila 11 arasında değişiklik gösterirken, ortalama metastatik lenf nodu sayısı 3,5 olarak bulundu. Reaktif lenf nodu sayısı ise 1 ila 40 arasında değişiklik olduğu gözlenirken, ortalama reaktif lenf nodu sayısı 14,1 olduğu tespit edildi (Şekil 19).

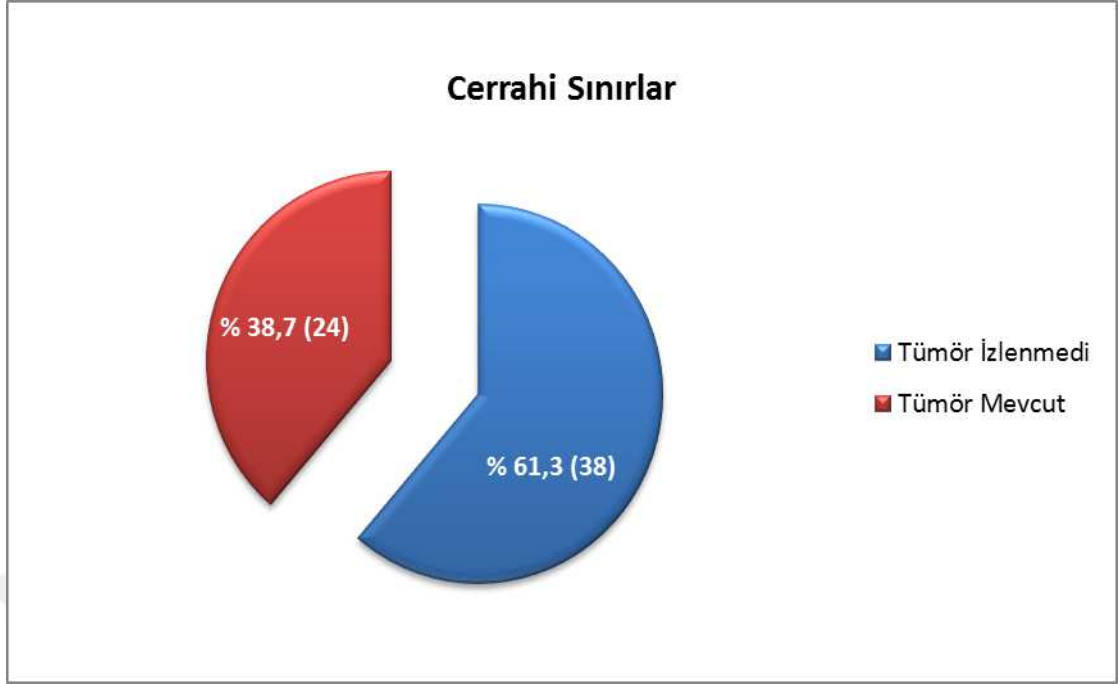


Şekil 18: Lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon bulgularının görülme durumlarının incelenmesi



Şekil 19: PDAK'daki Prognostik Faktörlere Örnekler

A. Lenfatik invazyon, H&E, x100, B. Vasküler invazyon, H&E, x200, C. Perinöral invazyon, H&E, x 100, D. Perinöral invazyon, H&E, x 100, E. Lenf nodu metastazı, H&E, x40, F. Lenf nodu metastazı, H&E, x100

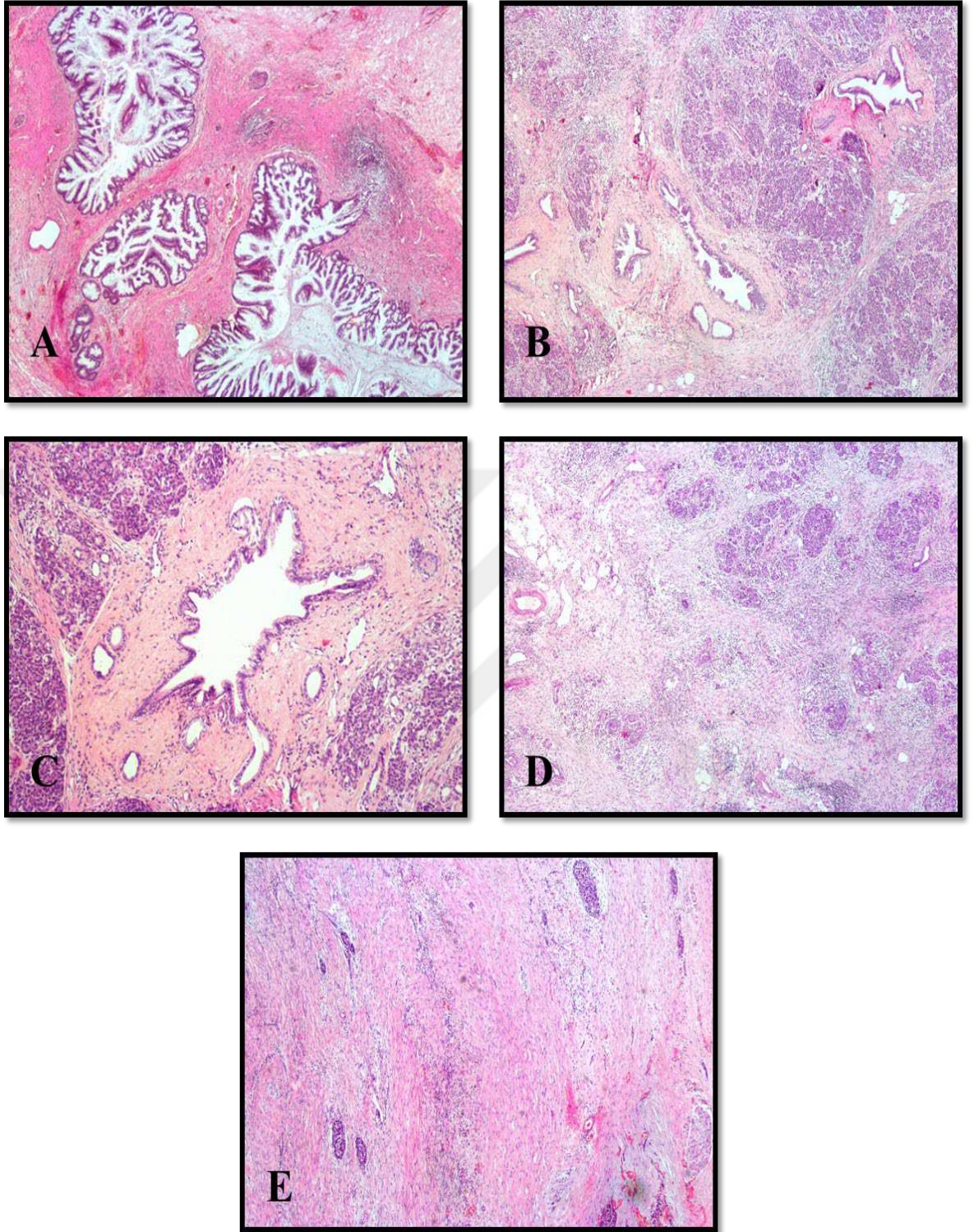


Şekil 20: Cerrahi sınır durumunun değerlendirilmesi

Vakaların % 61,3 (38)'ünde cerrahi sınırda tümör izlenmezken, % 38,7 (24)'sinde tümör görüldü (Şekil 20). Vakaların % 77,5 (48)'ünde kronik pankreatit, % 40,3 (25)'ünde fibrozis, % 27,4 (17)'ünde İPMN, % 12,9 (8)'unda yüksek dereceli PanIN bulgularına rastlanırken, % 17,7 (11)'sinde herhangi bir özelliğin izlenmediği belirlendi (Tablo 6) (Şekil 21).

Tablo 6: Tümör dışı alanların incelenmesi

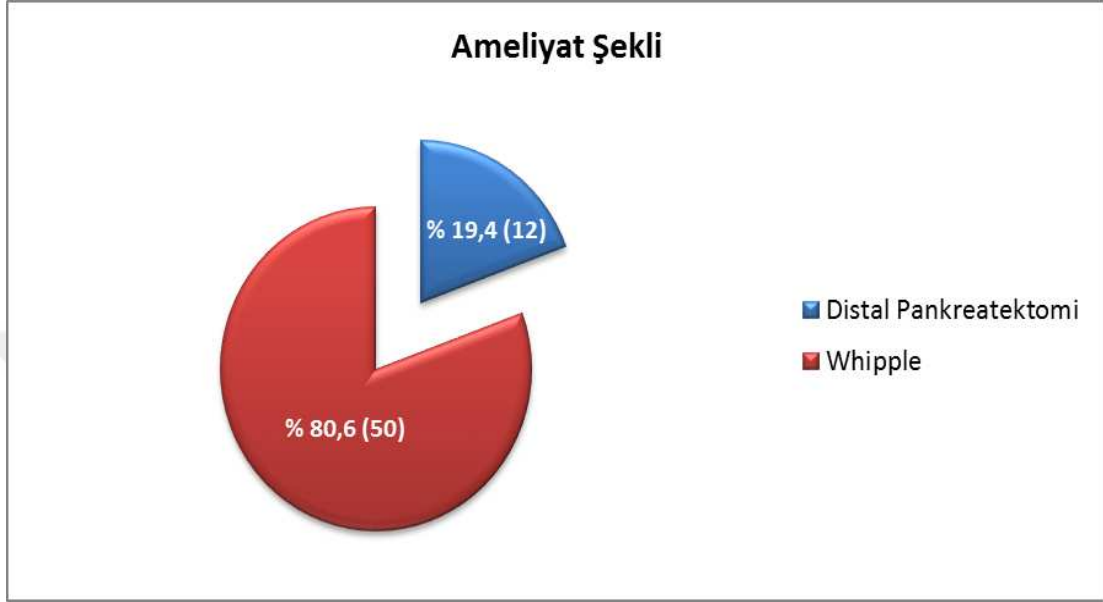
Tümör dışı alanlar	Frekans (n)	Yüzde (%)
Fibrozis	25	40,3
İPMN	17	27,4
Kronik pankreatit	48	77,5
Yüksek dereceli PanIN	8	12,9
Özellik izlenmedi	11	17,7



Şekil 21: Tümör dışı alanlarda görülen lezyon örnekleri

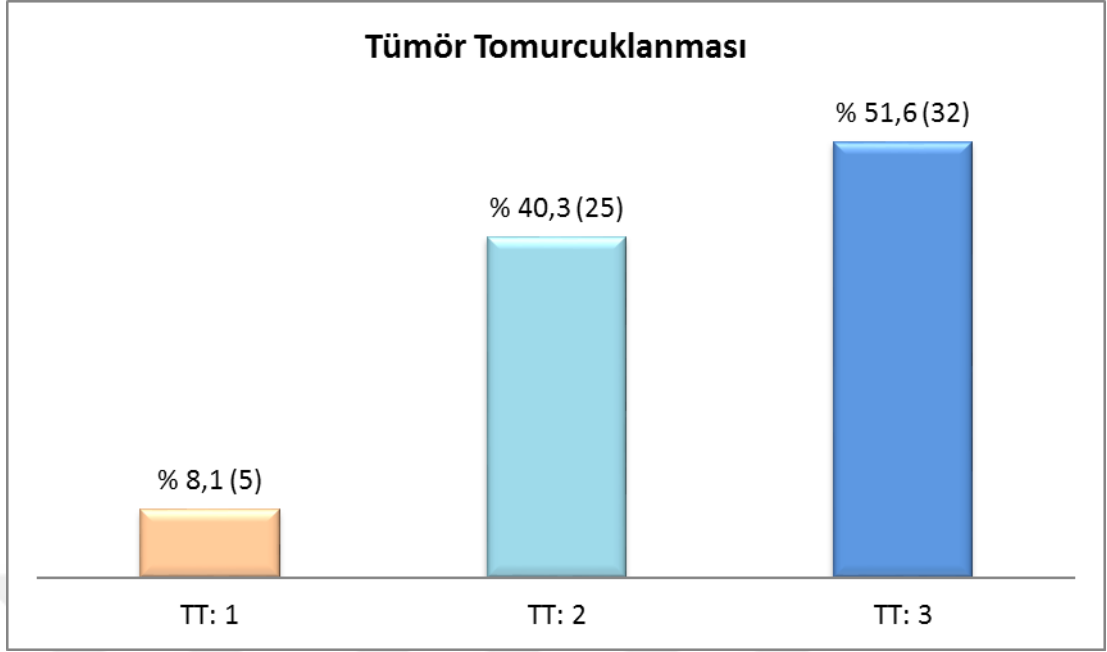
A. İntraduktal papiller müsinöz neoplazi (İPMN), H&E, x100. B. Yüksek dereceli pankreatik intraepitelyal neoplazi(panIN), H&E, x40. C. Yüksek dereceli pankreatik intraepitelyal neoplazi(panIN), H&E, x100. D. Kronik pankreatit, H&E, x40. E. Kronik pankreatit, H&E, x100

Çalışmada yer alan vakaların % 59,7 (37)'sinde nekroz tespit edilirken, % 40,3 (25)'ünde nekroz gözlenmedi. Vakaların % 80,6 (50) gibi büyük bir çoğunluğuna Whipple uygulanırken, % 19,4 (12)'üne distal pankreatektomi ameliyatı yapıldığı tespit edildi (Şekil 22).

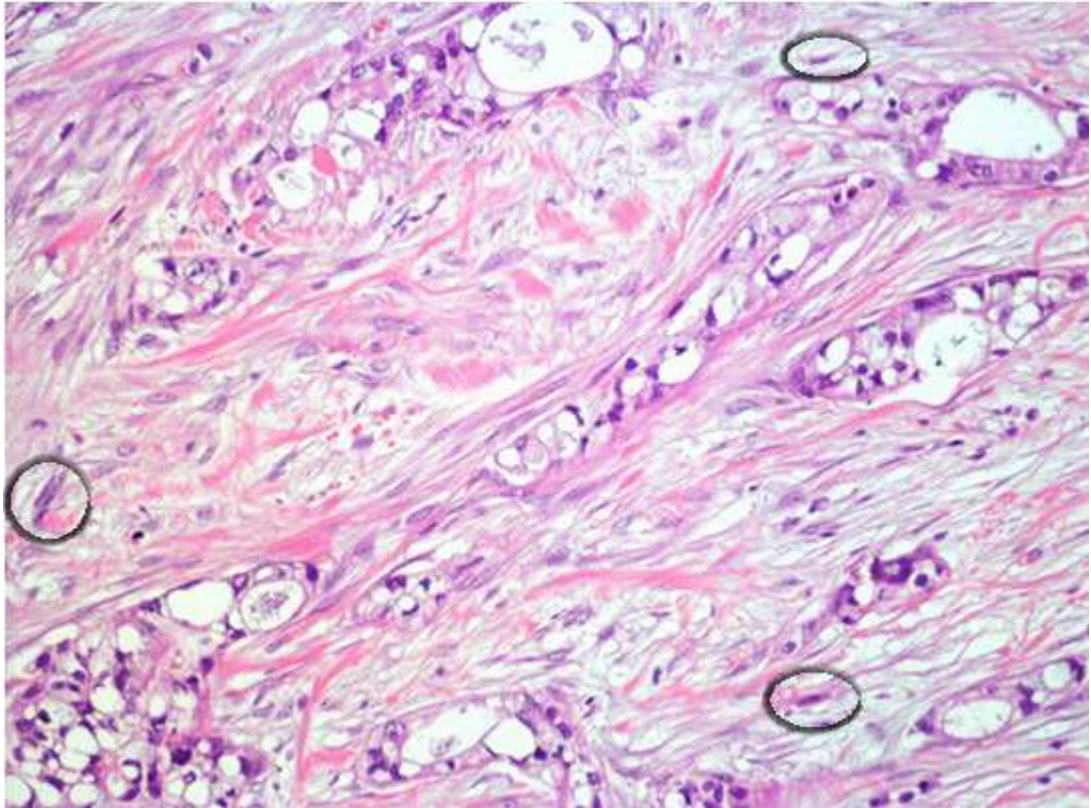


Şekil 22: Ameliyat şekillerinin incelenmesi

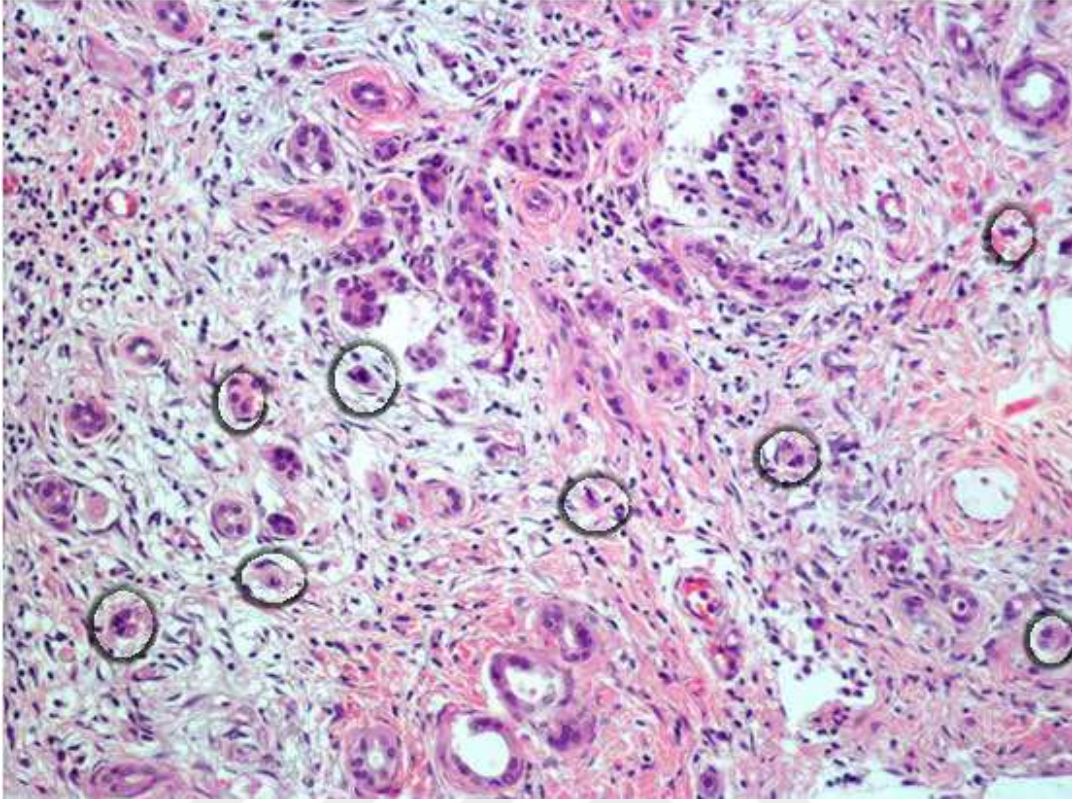
62 hastanın % 51,6 (32)'sında TT: 3, % 40,3 (25) TT: 2, % 8,1 (5)'inde ise TT: 1 tümör tomurcuklanmasının mevcut olduğu belirlendi (Şekil 23, Şekil 24, Şekil 25, Şekil 26, Şekil 27, Şekil 28).



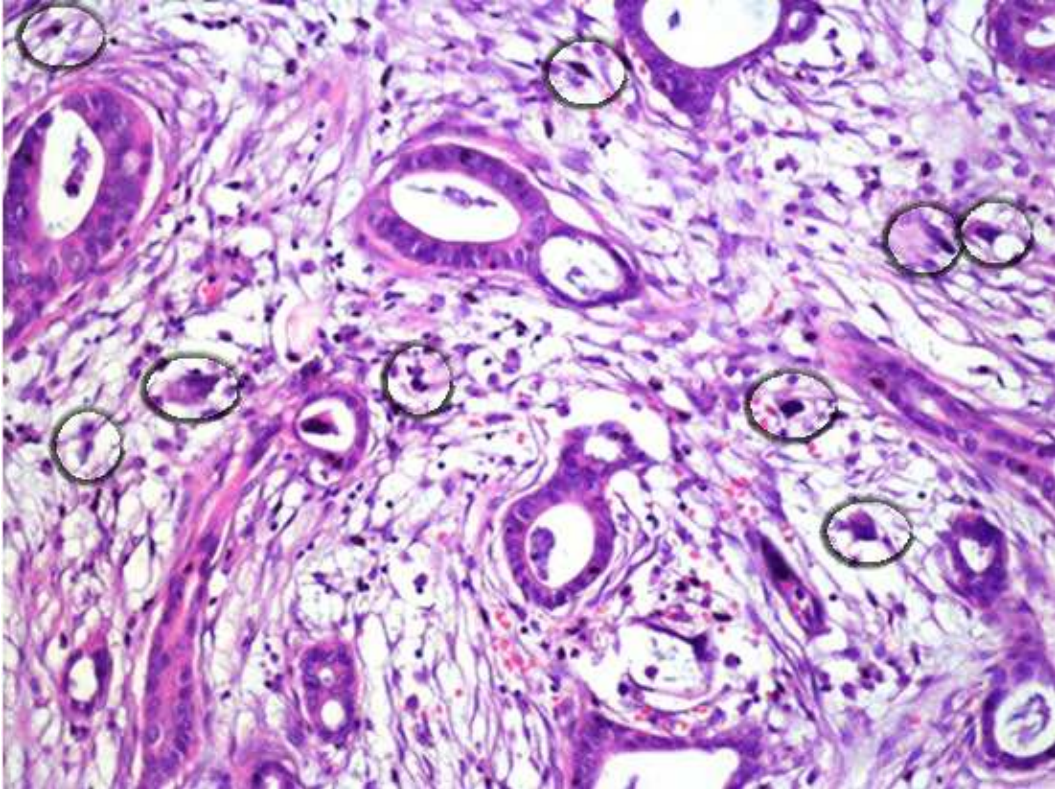
Şekil 23: TT derecelerinin incelenmesi



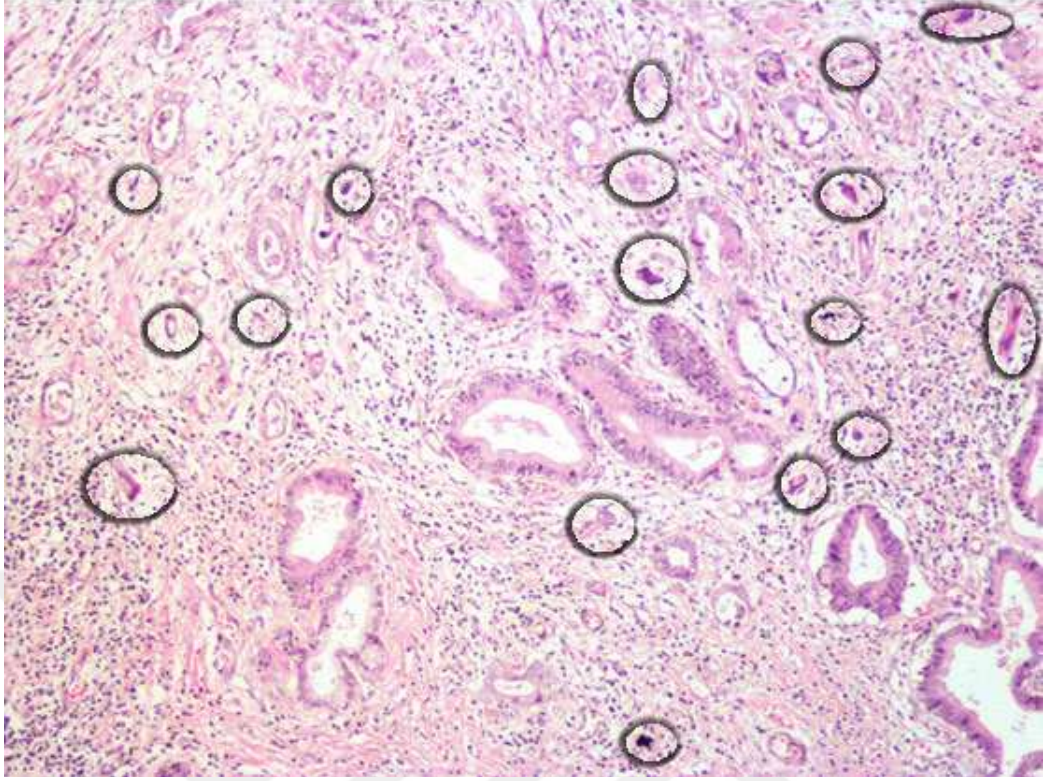
Şekil 24: PDAK'da TT 1, H&E, x200



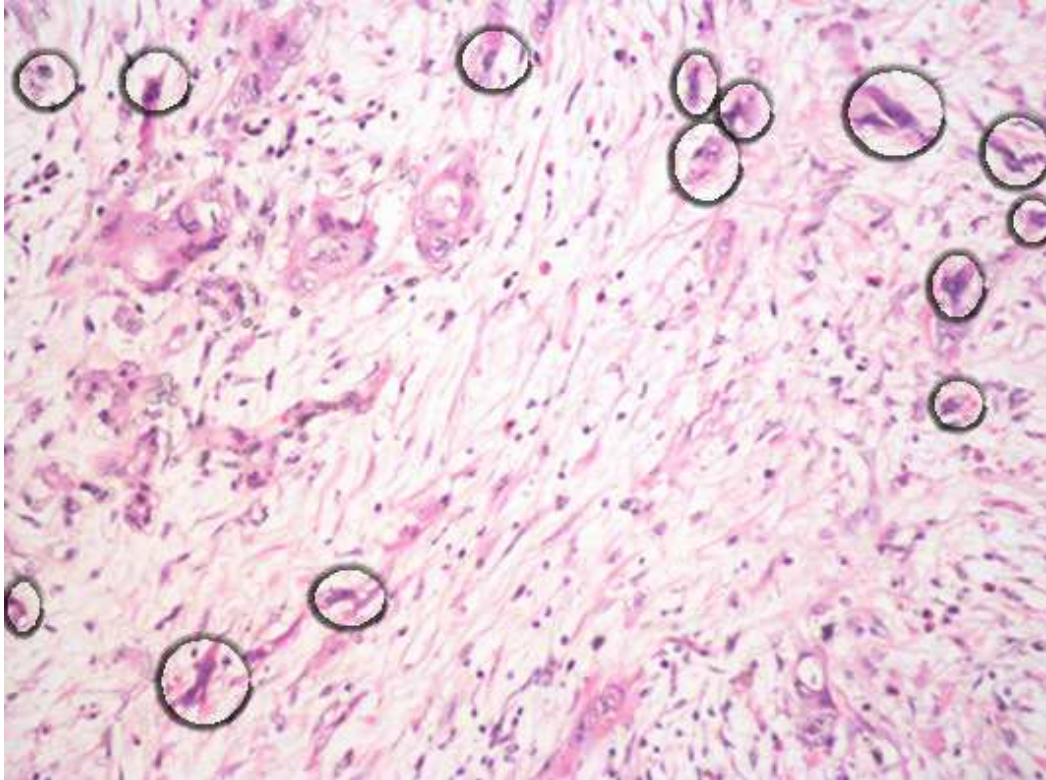
Şekil 25: PDAK'da TT 2, H&E, x200



Şekil 26: PDAK'da TT 2, H&E, x200

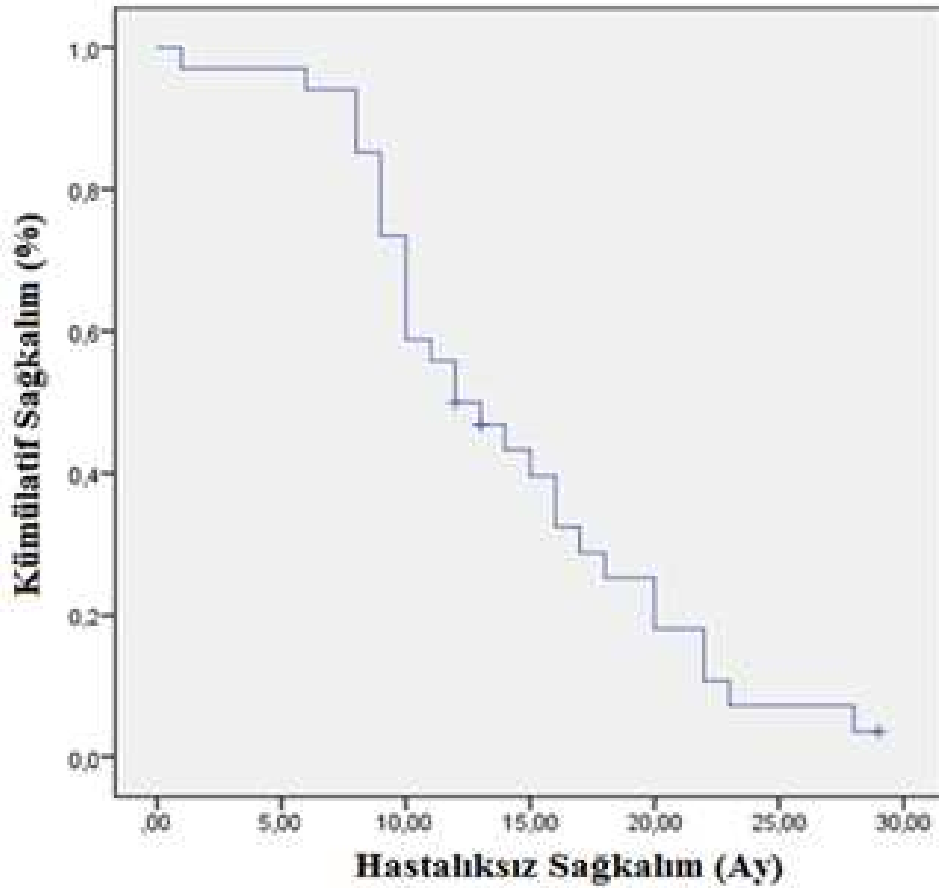


Şekil 27: PDAK'da TT 3, H&E, x200.

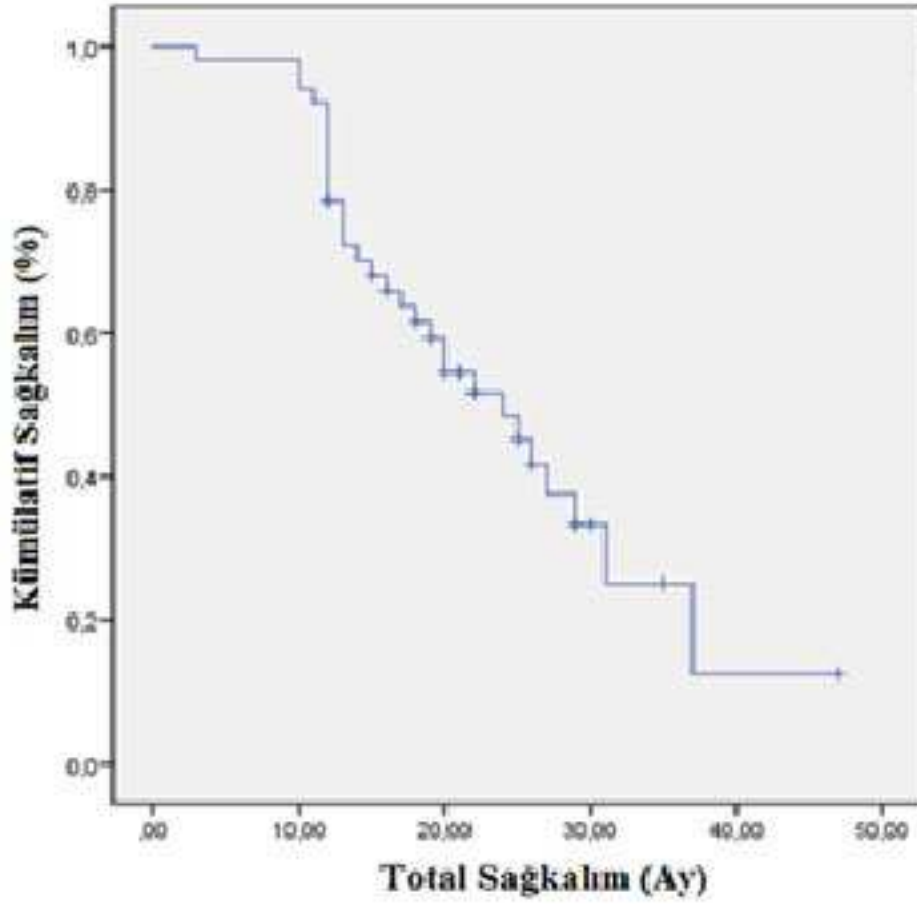


Şekil 28: PDAK'da TT 3, H&E, x200

Çalışmada yer alan 62 vakanın % 48,4 (30)'ünün ex olduğu, % 33,9 (21)'unun sağ olduğu gözlenirken, % 17,7 (11)'sinin ameliyat bilgilerine ulaşılamadı. Çalışmada yer alan 62 vakanın hastalıksız sağkalım (ay) süreleri incelendiğinde; vakaların 17 (% 27,4)'sinde nüks olmadığı, 11 (% 17,7)'inin ise bulgularına ulaşılamadı. Bu bağlamda 34 vaka ile yapılan incelemede; hastalıksız sağkalım süresi 14,2 ay olarak bulundu (Şekil 29). 62 vakanın toplam sağkalım (ay) süreleri incelendiğinde; 11 (% 17,7)'inin ise verilerine ulaşılamadı. Sonuçta 51 vaka ile yapılan incelemede; toplam sağkalım süresi 24,7 ay olarak bulundu (Şekil 30).



Şekil 29: Vakaların hastalıksız sağkalım (ay) süresi



Şekil 30: Vakaların toplam sağkalım (ay) süresi

4.2. Klinikopatolojik bulgular ve sağkalım ilişkisi

Vakaların cinsiyet, tümör alt tipi, tümör yerleşim yeri, histolojik grade, lokal invazyon, lenfatik invazyon, vasküler invazyon, perinöral invazyon, cerrahi sınırlar, nekroz, tümör tomurcuklanması ve ameliyat şekli bulgularıyla sağkalım ilişkisi arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar olmadığı tespit edildi ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7: Klinikopatolojik bulgular ve sağkalım ilişkisinin incelenmesi

		n	Ortanca Sağkalım (ay)	p*
Cinsiyet	Erkek	28	19,50	0,910
	Kadın	23	19,00	
Tümör alt tipi	İntestinal	12	21,50	0,593
	Mikst tip	19	15,00	
	Pankreatobilier tip	18	19,50	
	Taşlı yüzük hücreli	1	21,00	
	Pankreatobilier tip ve Taşlı yüzük hücreli	1	12,00	
Tm yerleşim yeri	Distal pankreas	9	18,00	0,701
	Pankreas başı	27	19,00	
	Pankreas korpus	15	21,00	
Histolojik grade	Az diferansiye	8	15,50	0,969
	İyi diferansiye	3	22,00	
	Orta diferansiye	40	19,50	
Lokal invazyon	Böbreğe invazyon	1	16,00	0,159
	Pankreasa sınırlı	14	23,50	
	Peripankreatik yağlı doku	36	18,00	
Lenfatik invazyon	Görüldü	34	18,50	0,364
	Görülmedi	17	20,00	
Vasküler invazyon	Görülmedi	12	19,00	0,309
	Mevcut	39	19,00	
Perinöral invazyon	Görülmedi	5	16,00	0,902
	Mevcut	46	19,50	
Cerrahi sınırlar	Tümör izlenmedi	31	19,00	0,543
	Tümör mevcut	20	19,00	
Nekroz	Görüldü	27	16,00	0,428
	Görülmedi	24	20,50	
Ameliyat şekli	Distal pankreatektomi	11	18,00	0,435
	Whipple	40	19,50	

T3 evresinde yer alan vakaların hastalıksız sağkalım sürelerinin, T1 ve T2 evresinde yer alan vakaların sürelerine göre daha kısa olduğu gözlemlendi. Buna karşın aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 8).

T2 evresinde olan vakaların, T3 evresinde olan vakaların genel sağkalım sürelerinden daha yüksek olduğu, ancak aralarındaki farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

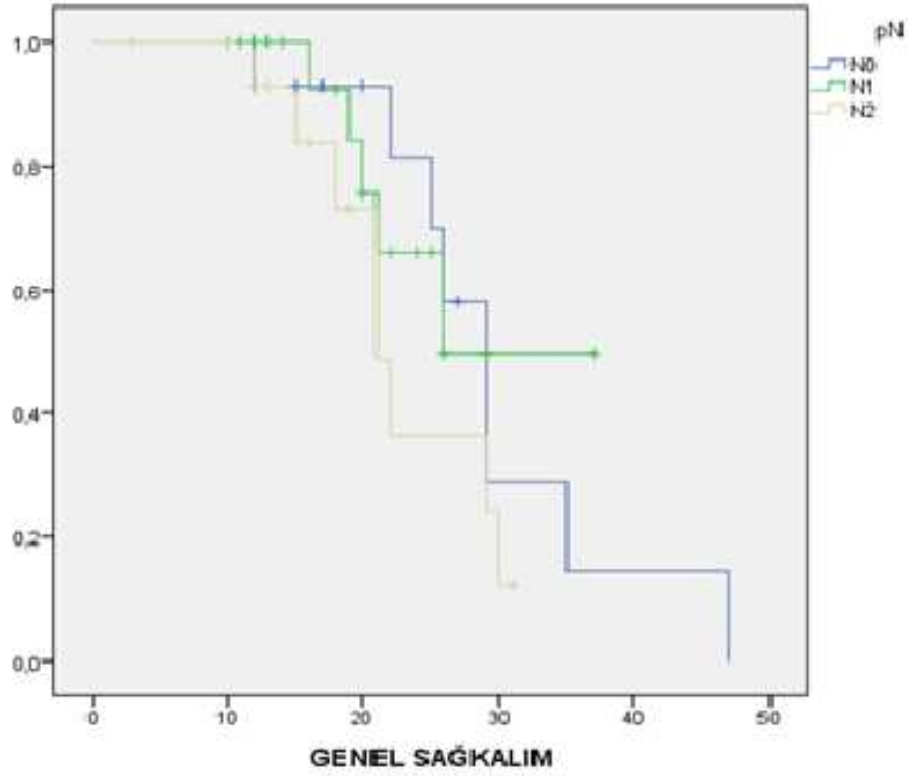
Tablo 8: pT evresi ile sağkalım verilerinin karşılaştırılması

	T1	T2	T3	P
	Ort±ss (Min-Maks)	Ort±ss (Min-Maks)	Ort±ss (Min-Maks)	
Hastalıksız sağkalım	14,71±8,07 (6-29)	14,31±5,79 (8-23)	12,43±5,86 (1-28)	0,655
Genel sağkalım	18,63±7,44 (10-29)	21,36±9,21 (10-47)	18,71±7,72 (3-37)	0,533

Çalışmada yer alan 62 vakanın toplam sağkalım (ay) süreleri ile pN evreleri incelendiğinde; 11 (% 17,7)'inin bulgularına ulaşamadı. 51 vaka ile yapılan incelemede; pN2 grubunda yer alanların toplam sağkalım sürelerinin, pN0 ve pN1 grubunda yer alanların hastaların toplam sağkalım sürelerine göre daha düşük olduğu gözlemlendi, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olmadığı tespit edildi (Tablo 9) (Şekil 31).

Tablo 9: pN evresi ile sağkalım verilerinin karşılaştırılması

pN	Ortalama (Ort+ss (Min-Maks))	Medyan (Ort+ss (Min-Maks))	p*
pN0	29,64±3,25 (23,27-36,01)	29,0±1,72 (25,62-32,38)	0,324
pN1	29,12±2,63 (23,96-34,27)	26,0±0,0 (26-26)	
pN2	22,89±1,91 (19,15-26,64)	21,0±1,83 (17,41-24,58)	



Şekil 31: Genel sağkalım, pN ilişkisi

4.3. Tümör tomurcuklanmasının klinikopatolojik bulgularla ilişkisi

Çalışmada yer alan vakaların yaşları 45 ila 89 yaş aralığında olup, genel yaş ortalamaları 64,48 yıldır. Vakaların yaşları küçüldükçe tümör tomurcuklanma gruplarında artış olduğu belirlendi. Buna karşın tümör tomurcuklanma grupları ile vakaların yaş düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10: Tümör tomurcuklanma grupları ile vaka yaşlarının karşılaştırılması

	TT: 1 (n: 5)	TT: 2 (n: 25)	TT: 3 (n: 32)	Toplam (n: 62)	p*
	Ort±ss (min-maks)	Ort±ss (min-maks)	Ort±ss (min-maks)	Ort±ss (min-maks)	
Yaş	66,0±6,04 (60-73)	64,92±6,58 (55-79)	63,91±11,22 (45-89)	64,48±9,16 (45-89)	0,856

* $p<0,05$

Tümör tomurcuklanma grupları cinsiyet açısından incelendiğinde; erkek vakaların oranının, kadın vakaların oranına göre yüksek olduğu gözlemlendi. Elde edilen bu dağılım TT: 3 grubu içinde paralellik gösterdiği belirlenirken, TT: 1 ve TT: 2 gruplarındaki dağılımda erkek, kadın oranının birbirilerine yakın olduğu saptandı. Buna karşın elde edilen farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11: Tümör tomurcuklanma grupları ile vakaların cinsiyetleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

		TT: 1 (n: 5)	TT: 2 (n: 25)	TT: 3 (n: 32)	Toplam (n: 62)	p*
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Cinsiyet	Erkek	3 (60,0)	13 (52,0)	21 (65,6)	37 (59,7)	0,582
	Kadın	2 (40,0)	12 (48,0)	11 (34,4)	25 (40,3)	

* $p<0,05$

Tablo 12: Tümör tomurcuklanma grupları ve pT ve pN değerleri ilişkisi

pT	TT: 1 (n: 5)	TT: 2 (n: 25)	TT: 3 (n: 32)	Toplam (n: 62)	p*
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
T1	0 (0,0)	6 (24,0)	3 (9,4)	9 (14,5)	0,055
T2	5 (100,0)	8 (32,0)	16 (50,0)	29 (46,8)	
T3	0 (0,0)	11 (44,0)	13 (40,6)	24 (38,7)	
pN	TT: 1 (n: 5)	TT: 2 (n: 25)	TT: 3 (n: 32)	Toplam (n: 62)	p*
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
N0	1 (20,0)	8 (33,3)	8 (25,0)	17 (27,4)	0,772
N1	3 (60,0)	9 (37,5)	11 (34,4)	23 (37,1)	
N2	1 (20,0)	7 (29,2)	13 (40,6)	22 (35,5)	

Tümör tomurcuklanma grupları ile hastaların pT ve pN evreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar olmadığı tespit edildi ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 13: Tümör tomurcuklanma grupları ve tümör boyutu (cm) ilişkisi

	TT: 1 (n: 5)	TT: 2 (n: 25)	TT: 3 (n: 32)	Toplam (n: 62)	p*
	Ort±ss (min-maks)	Ort±ss (min-maks)	Ort±ss (min-maks)	Ort±ss (min-maks)	
Tümör boyutu (cm)	2,50±0,35 (2-3)	3,96±2,26 (0,6-11)	4,13±2,28 (1,5-13)	3,93±2,20 (0,6-13)	0,308

* $p<0,05$

Tümör boyutu (cm) açısından TT: 1 grubunda yer alan vakaların oranları, TT: 2 ve TT: 3 gruplarında yer alan vakaların oranlarından daha düşük olduğu gözlemlendi. Buna karşın elde edilen farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,308$) (Tablo 13).

Tablo 14: Metastatik lenf nodu sayısı, reaktif lenf nodu sayısı ve TT gruplarının karşılaştırılması

	TT: 1 (n: 5)	TT: 2 (n: 25)	TT: 3 (n: 32)	Toplam (n: 62)	p*
	Ort±ss (min-maks)	Ort±ss (min-maks)	Ort±ss (min-maks)	Ort±ss (min-maks)	
Metastatik lenf nodu sayısı	2,25±2,5 (1-6)	3,93±3,27 (1-11)	3,58±2,26 (1-8)	3,59±2,67 (1-11)	0,539
Reaktif lenf nodu sayısı	14,4±8,38 (4-24)	15,12±9,74 (2-40)	13,38±6,15 (1-36)	14,16±7,85 (1-40)	0,723

* $p<0,05$

Vakaların metastatik lenf nodu sayıları incelendiğinde TT: 1 grubunda yer alanların oranı, TT: 2 ve TT: 3 grubunda yer alanların oranlarından daha düşük olduğu gözlemlendi. Buna karşın aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,539$). Reaktif lenf nodu sayısı incelendiğinde TT: 3 grubunda yer alan vakaların oranı, TT: 1 ve TT: 2 grubunda yer alan vakaların oranlarından daha düşük

olduğu belirlendi. Ancak aralarındaki bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,723$) (Tablo 14).

Tablo 15: Tümör tomurcuklanma grupları ile tümör alt tipi ve yerleşim yerlerinin karşılaştırılması

		TT: 1 (n: 5)	TT: 2 (n: 25)	TT: 3 (n: 32)	Toplam (n: 62)	p*
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
TM alt tipi	İntestinal	3 (60,0)	5 (20,0)	5 (15,6)	13 (21,0)	0,015*
	Mikst tip	0 (0,0)	11 (44,0)	15 (46,9)	26 (41,9)	
	Pankreatobilier tip	1 (20,0)	9 (36,0)	11 (34,4)	21 (33,9)	
	Taşlı yüzük hücreli	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)	1 (1,6)	
	Pankreatobilier tip+Taşlı yüzük hücreli	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)	
TM yerleşim yeri	Distal pankreas	1 (20,0)	6 (24,0)	4 (12,5)	11 (17,7)	0,177
	Pankreas başı	4 (80,0)	9 (36,0)	20 (62,5)	33 (53,2)	
	Pankreas korpus	0 (0,0)	10 (40,0)	8 (25,0)	18 (29,0)	

* $p<0,05$

Tümör tomurcuklanmasının tümör alt tiplerine göre dağılımı incelendiğinde; tümör tomurcuklanması grupları arasında tümör alt tipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,015$). Tümör yerleşim yeri ile tümör tomurcuklanması grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar bulunmadı($p=0,177$). Histolojik grade, lokal invazyon, lenfatik invazyon, vasküler invazyon, perinöral invazyon, cerrahi sınırlar, nekroz ve ameliyat şekli ile tümör tomurcuklanma grupları arasındaki ilişki Tablo 16’de özetlendi.

Tablo 16: Tümör tomurcuklanma gruplarının prognostik faktörlerle ilişkisi

		TT: 1 (n: 5)	TT: 2 (n: 25)	TT: 3 (n: 32)	Toplam (n: 62)	p*
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Histolojik grade	Kötü diferansiye	1 (20,0)	1 (4,0)	8 (25,0)	10 (16,1)	0,064
	Orta derece	1 (20,0)	2 (8,0)	0 (0,0)	3 (4,8)	
	İyi diferansiye	3 (60,0)	22 (88,0)	24 (75,0)	49 (79,0)	
Lokal invazyon	Böbreğe invaze	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)	1 (1,6)	0,720
	Pankreasa sınırlı	2 (40,0)	5 (20,0)	9 (28,1)	16 (25,8)	
	Peripankreatik doku	3 (60,0)	20 (80,0)	22 (68,8)	45 (72,6)	
Lenfatik invazyon	Görüldü	2 (40,0)	14 (56,0)	25 (78,1)	41 (66,1)	0,094
	Görülmedi	3 (60,0)	11 (44,0)	7 (21,9)	21 (33,9)	
Vasküler invazyon	Görüldü	4 (80,0)	19 (76,0)	25 (78,1)	48 (77,4)	0,972
	Görülmedi	1 (20,0)	6 (24,0)	7 (21,9)	14 (22,6)	
Perinöral invazyon	Görüldü	5 (100,0)	22 (88,0)	29 (90,6)	56 (90,3)	0,707
	Görülmedi	0 (0,0)	3 (12,0)	3 (9,4)	6 (9,7)	
Cerrahi sınırlar	Tümör izlenmedi	4 (80,0)	17 (68,0)	17 (53,1)	38 (61,3)	0,348
	Tümör mevcut	1 (20,0)	8 (32,0)	15 (46,9)	24 (38,7)	
Nekroz	Görüldü	1 (20,0)	16 (64,0)	20 (62,5)	37 (59,7)	0,168
	Görülmedi	4 (80,0)	9 (36,0)	12 (37,5)	25 (40,3)	
Ameliyat şekli	Distal pankreatektomi	1 (20,0)	6 (24,0)	5 (15,6)	12 (19,4)	0,729
	Whipple	4 (80,0)	19 (76,0)	27 (84,4)	50 (80,6)	

* p<0,05

Tümör tomurcuklanma grupları ile histolojik grade (p=0,064), lokal invazyon (p=0,720), lenfatik invazyon (p=0,094), vasküler invazyon (p=0,972), perinöral invazyon (p=0,707), cerrahi sınırlar (p=0,348), nekroz (p=0,168) ve ameliyat şekli (p=0,729) arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar olmadığı gözlemlendi (p>0,05).

4.4. Tümör tomurcuklanması ve sağkalım ilişkisi

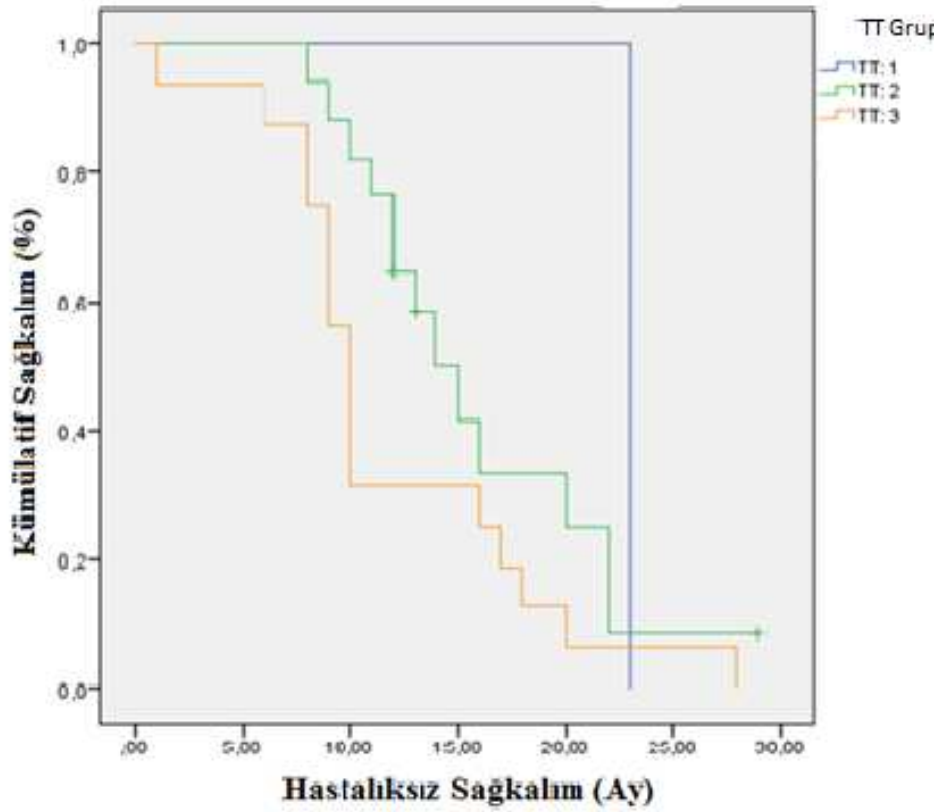
Vakaların son durumları incelendiğinde çalışmada yer alan 62 vakanın 11'ine ulaşılamadığı gözlemlendi. Bu bağlamda 52 vaka ile yapılan incelemede; toplam ölüm oranı % 58,8 (30) olarak bulundu. Gruplar açısından ölüm oranı en fazla sırasıyla; %

64,0 (16) TT: 3, % 59,1 (13) TT: 2, % 25,0 (1) ile TT: 1 şeklinde idi. Gruplar arasında gözlenen farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (0,338) (Tablo 17).

Tablo 17: Tümör tomurcuklanma grupları ile vakaların son durumları arasındaki ilişkinin incelenmesi

Son durum	TT: 1 (n: 4)	TT: 2 (n: 22)	TT: 3 (n: 25)	Toplam (n: 51)	p*
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Ex	1 (25,0)	13 (59,1)	16 (64,0)	30 (58,8)	0,338
Sağ	3 (75,0)	9 (40,9)	9 (36,0)	21 (41,2)	

* p<0,05



Şekil 32: Hastaların hastaliksız sağkalım (ay) süresi ve TT arasındaki ilişki

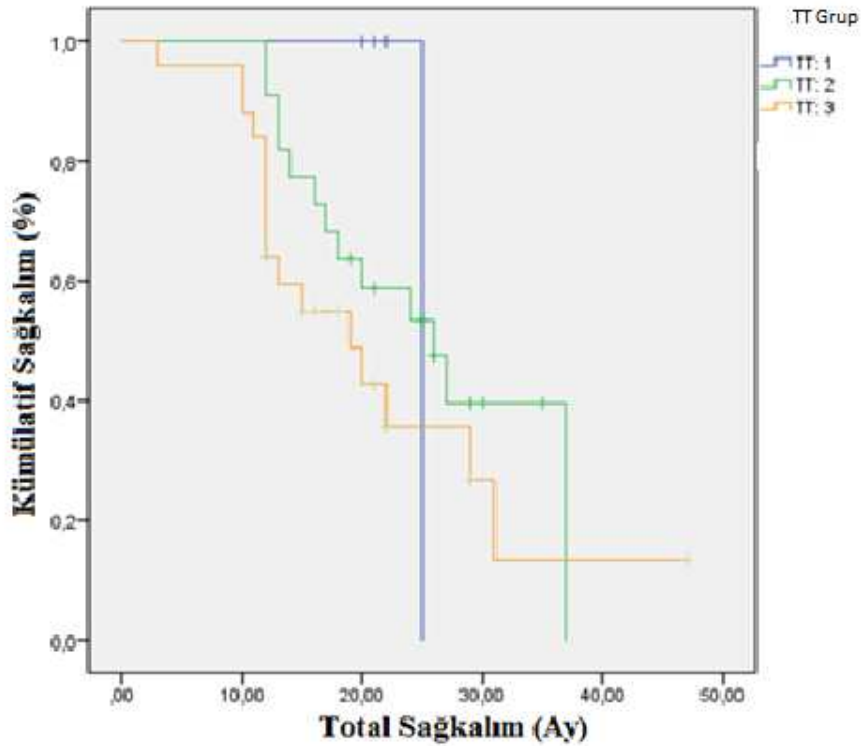
Çalışmada yer alan 62 hastanın hastaliksız sağkalım (ay) süreleri ile tümör tomurcuklanma grupları incelendiğinde; hastaların 17 (% 27,4)'sinde nüks olmadığı

görüldü, 11 (% 17,7)'inin ise bulgularına ulaşılamadı. Bu sonuçlar ile 34 hasta ile yapılan incelemede; TT: 1 grubunda yer alan hastaların hastalıksız sağkalım sürelerinin, TT: 2 ve TT: 3 grubunda yer alanların hastalıksız sağkalım sürelerine göre daha yüksek olduğu gözlemlendi, buna karşın aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı (Şekil 32) (Tablo 18).

Tablo 18: Gruplar açısından hastalıksız sağkalım süresi

		Ortalama (Ort+ss (Min-Maks))	Medyan (Ort+ss (Min- Maks))	p*
Tümör grup	TT: 1	23,0±0 (23-23)	23,0±0,0 (23-23)	0,126
	TT: 2	15,96±1,54 (12,94-18,99)	14,0±1,55 (10,95-17,04)	
	TT: 3	11,81±1,61 (8,64-14,98)	10,0±0,46 (9,09-10,90)	

* p<0,05



Şekil 33: Hastaların toplam sağkalım (ay) süresi ve TT arasındaki ilişki

Çalışmada yer alan 62 hastanın toplam sağkalım (ay) süreleri ile tümör tomurcuklanma grupları incelendiğinde; 11 (% 17,7) hastaların bulgularına ulaşamadı. Bu bağlamda 51 hasta ile yapılan incelemede; TT: 3 grubunda yer alan hastaların toplam sağkalım sürelerinin, TT: 2 ve TT: 3 grubunda yer alanların hastaların toplam sağkalım sürelerine göre daha düşük olduğu gözlemlendi, buna karşın aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olmadığı tespit edildi (Şekil 33) (Tablo 19).

Tablo 19: Gruplar açısından toplam sağkalım süresi

		Ortalama (Ort+ss (Min-Maks))	Medyan (Ort+ss (Min- Maks))	p*
Tümör grup	TT: 1	25,0±0,0 (25-25)	25,0±0,0 (25-25)	0,222
	TT: 2	25,80±2,31 (21,27-30,33)	26,0±4,07 (18,01-33,98)	
	TT: 3	21,95±3,01 (16,04-27,87)	19,0±4,47 (10,22-27,77)	

* p<0,05

5. TARTIŞMA

Pankreas duktal adenokarsinomu pankreatoduodenektomi serilerinde en sık görülen malignitedir. Radikal cerrahi rezeksiyona rağmen kötü prognoz gösterir ve nüks sık izlenir. Kötü prognozun en önemli nedeni tümörün erken lokal invazyon ve metastaz yapmasıdır. Dünyada kanser ölümlerinin en sık 7. nedenidir (27,28).

PDAK Amerikan Kanser Derneği'ne göre ABD'deki tüm yeni kanser vakalarının % 2,7'sini ve dünya çapında kanser ölümlerinin yaklaşık % 4'ünü oluşturmaktadır. Artan yeni PDAK vakaları ve diğer öldürücü kanserlerin (akciğer, kolorektal, meme ve prostat gibi) erken teşhis ve gelişmiş onkolojik tedaviler ile ölüm oranlarının düşürülmesiyle 2030 yılına kadar kanser ölümünün önde gelen ikinci nedeni olması öngörülmektedir (29).

PDAK çoğunlukla ileri yaş hastalığıdır çoğu hasta 60- 80 yaş arasındadır, 40 yaş öncesi görülmesi nadirdir (30). Cinsiyetlere göre dağılımına bakıldığında erkeklerde biraz daha fazla görülür (31,32). Jeffrey D. Epstein ve arkadaşlarının yaptığı 2640 PDAK vakasına sahip geniş seride ortalama yaş 67.1, erkek oranı % 51.9 kadın oranı % 48.1 bulunmuştur (33). Hiromichi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise vakaların % 65'i erkek % 35'i kadındır ve ortalama yaş 66.1'dir (34). Ferrone ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da ortalama yaş 65, kadın oranı % 49, erkek oranı % 51 'dir (35). Bizim çalışmamızda ise ortalama yaş 64.4, vakaların % 59.7' si erkek, % 40.3' ü kadındır. Vakalarımızın ortalama yaş ve cinsiyet dağılımı literatür çalışmalarıyla benzerlik göstermektedir.

Çoğu PDAK (yaklaşık % 60 ila 70'i) pankreasın baş kısmında yerleşim gösterir, % 20 - 25'i pankreasın gövde ve kuyruk kısmında bulunur (36). Bizim çalışmamızda da vakaların % 53.3'ü pankreas başı, % 29'u pankreas korpusu, % 17,7'si distal pankreas yerleşimli olduğu görülmüştür. Bu oranlarla uyumlu olarak vakalarımızın % 80.6 gibi büyük bir çoğunluna whipple prosedürü uygulanırken, % 19.4 oranda hastaya DP uygulandığı tespit edildi. PDAK da klinik belirti ve bulgular tümörün yerleşim yeri ile ilişkilidir (36). Pankreas başı yerleşimliler safra kanalı veya pankreas kanalını invaze eder, sarılık görülebilir. Gövde ve kuyruktakiler pankreas kanalını tıkar, duktus dilatasyonu, retansiyon kistleri gibi sekonder

değişikliklere yol açar, bu anatomik lokalizasyondaki karsinomlar daha ileri evrede saptanır (12,37). Çalışmamızda cinsiyet ve tümör yerleşim yerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Vakalarımızın büyük bir kısmında (% 72.6) peripankreatik yağlı doku invazyonu tespit edildi. AJCC 2010'a göre pT3 evresi için tümörün pankreas dışına yayılımı önemli idi. Literatürde 223 vaka ile yapılan geniş seride peripankreatik yağ doku invazyonu ile sağkalımın ilişkisiz olduğu rapor edilmiştir (38). PDAK T evrelemesi yeni AJCC (AJCC 2017)'ye göre yapılmaktadır. T evrelemesinde tümör boyutu oldukça önemlidir. Buna göre değerlendirmede pT1: En büyük boyutu 2 cm ve daha küçük tümör, pT2: En büyük boyutu 4 cm ve daha küçük fakat 2 cm den büyük tümör, pT3: En büyük boyutu 4 cm den büyük tümör, pT4: Çölyak aks, süperior mezenterik arter ve/veya ortak hepatik arteri invaze eden tümör olarak evrelendirilmektedir (20). Rezeke edilen çoğu tümör 2-4 cm (ort. 3.5 cm) boyutundadır (12). Bizim çalışmamızda ortalama tümör boyutu 3.93 cm bulunmuştur. Petrova ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada T1/T2 vakaların oranı % 87 iken, T3/T4 vakaların oranı % 32 olarak tespit edilmiştir.

Yun B. ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada T3/T4 vakaların oranı % 66.67 iken T1 ve T2 vakaların oranı daha düşük bulunmuştur (39). Bununla birlikte aynı çalışmada T3 vakaların genel sağkalım sürelerinin istatistiksel olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Almeida ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada genel sağkalım, pT evresinin artmasıyla azalmıştır (40). Çalışmamızda vakaların %14.5'i T1, % 38.7'si T3 ve çoğunluğu (% 46.7) T2 olarak bulunmuştur. T4 vakasının olmaması, bu vakaların inoperabl olması ve çoğunun rezeksiyona gitmemesi olabilir. T3 evresinde yer alan vakaların hastalıksız sağkalım sürelerinin, T1 ve T2 evresinde yer alan hastaların sağkalım sürelerine göre daha kısa olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, istatistiksel olarak anlamlı olmasa ($p>0,05$) bile vaka sayısı artırılırsa anlamlı hale gelebileceğinin bir göstergesi olabilir.

Çoğu PDAK orta derecede differansiasyon gösterir (12). Çalışmamızda vakaların büyük çoğunluğu (% 79) orta derece differansiyedir. Histolojik özellikler evre kadar güçlü bir prognostik parametre değildir. Tümör derecesi, mitoz ve atipi postoperatif yaşam süresi ile koreledir (12). Perinöral invazyon PDAK'da yaygındır

(%80-100) ve ayrıca meme, prostat ve rektal kanserlerde de bulunur. Birçok çalışmada, perinöral invazyonun hastalarda karın ağrısının ana nedeni olduğu ve aynı zamanda pankreas kanserinin lokal nüksünün önemli nedenlerinden biri olduğu ileri sürülmüştür (41,42). Almeida ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada perinöral invazyon prognozda etkisiz bulunmuştur (40). Demir I. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise PNİ lokal nüksü artırdığı görülmüştür(43). Bizim çalışmamızda perinöral invazyon % 90.3 oranında tespit edilmiş olup, sağkalım verileriyle istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı izlenmiştir($p>0,05$).

Literatürdeki birçok çalışmada duktal adenokarsinom vakalarında lenfatik invazyonun lenf nodu metastazı ile birlikte bulunduğu ve vasküler invazyon olan hastalardaki hastalığın da lokal kalmadığı, metastaz ile diğer organlara yayıldığı bildirilmiştir. Tüm bu sebeplerden dolayı lenfatik ve vasküler invazyon daha kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (40,44,45). Çalışmamızda lenfatik invazyon görülme oranı % 66.1 ve vasküler invazyon görülme oranı % 77.4'dür. Bu çalışmada hem vasküler hem de lenfatik invazyon ile sağkalım verileri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir($p>0,05$).

Hank T. ve arkadaşlarının PDAK'da cerrahi sınır durumunun prognoza etkisini araştırmak için; 2006-2014 yılları arasında 455 PDAK vakasını incelemiştir (46,47). Çalışmada R1 değeri, boyalı yüzde ve boyalı yüze 1 mm mesafede tümör bulunması olarak tanımlanmıştır. Buna göre cerrahi sınır durumu bağımsız bir prognostik faktör olarak tanımlanmıştır. Zang BS ve arkadaşlarının yaptığı 3 merkezli 986 hastadan elde edilen verilerin olduğu geniş seride frozen sırasında pozitif cerrahi sınır olarak rapor edilen vakalar arasından en blok genişletme yapılan ve yapılmayan hasta grubu karşılaştırıldığında komplet rezeke edilebilen vakaların daha iyi prognozlu olduğu bildirilmiştir (48). Bu çalışmalardan farklı olarak PDAK 'da CS durumunun sağkalımı önemli ölçüde etkilemediğini vurgulayan çalışmalar bulunmaktadır (49,50). Bizim çalışmamızda boyalı yüzde tümör bulunması pozitif kabul edilmiştir. Vakaların %63.3'de CS'da tümör izlenmiş, %38.7'sinde CS'da tümör görülmemiştir. CS'lerin durumu sağkalım verileriyle karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamızda vakaların % 40,3'ünde fibrozis, % 12,9 'unda yüksek dereceli PanIN, bulgularına rastlanırken, % 17,7'sinde herhangi bir özelliğin izlenmemiştir. %71 gibi yüksek bir oranda kronik pankreatit PDAK ile birlikte görüldü. Literatürde kronik pankreatit PDAK için bir risk faktörü olarak düşünülmüş ve geniş çapta araştırmalar yapılmıştır (10,51–54). 10 çalışmanın detaylı analizinde ise pankreatitin % 1.34 oranında PDAK gelişimine neden olduğunu bildirilmiştir (51). Lowenfels AB. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1552 kronik pankreatit vakası 2 yıl boyunca takip edilmiş olup, normal popülasyona göre 14.4 kat daha fazla PDAK artmış risk izlenmiştir (48).

IPMN'lerde noninvaziv ve invaziv PDAK insidansı, uluslararası konsensüs kılavuzlarında (Sendai ve Fukuoka) belgelenmiştir (55). Buna göre Ana duktus tipi IPMN sıklıkla karsinom ile ilişkilidir (%36-%100'dür). Yamaguchi K. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada IPMN ile birlikte bulunan ve IPMN'den gelişen PDAK'lar diğer PDAK'lara göre daha küçük, daha az invaziv ve daha erken evre tümörler olarak tespit edilmiştir (56). Literatürdeki bir diğer çalışmada da ana duktus tipi IPMN ile birlikte PDAK görülme insidansı, % 9'dur (57). Çalışmamızda PDAK vakalarının % 27,4 (18)'ünde IPMN tespit edildi. Kronik pankreatit veya IPMN eşlik eden vakalar ve diğerleri arasında sağkalım verileri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

PDAK'da lenf nodu tutulumu güçlü bir prognostik parametredir (58,59). TNM klasifikasyonunda N evresi lenf nodu metastazı varlığı/yokluğu ve metastatik lenf nodu sayısına göre yapılmaktadır. N0 : Bölgesel lenf nodu metastazı yok, N1 : 1-3 adet bölgesel lenf nodu metastazı var, N2 : 4 ve daha fazla sayıda bölgesel lenf nodu metastazı var ; olarak değerlendirilmektedir (19). Metastatik lenf nodu vakalarında beş yıllık sağkalım oranı % 40'tan % 10'un altına düşmektedir (58). Bunun yanı sıra lenf nodu metastazı primer tümör 2 cm'den küçük olsa bile rezeke edilen duktal adenokarsinomların % 70'inden fazlasında görülür (39).

Literatürde lenf nodu tutulumunun sağkalım üzerine etkisi ile ilgili çeşitli raporlar bulunmaktadır (60–64). Buc E. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, adjuvan kemoterapiden fayda görmesi muhtemel hastaları daha doğru bir şekilde seçmek için, metastatik lenf nodu sayısının belirlenmesinin faydalı olabileceği

göstermiştir (58). Literatürdeki çeşitli çalışmalarda 11-16 adet lenf nodu sayısının lenf nodu durumunu değerlendirmede yeterli sayı olduğu bildirilmiştir (65,66). Çalışmamızda yapılan analizde lenf nodu sayımız ortalama 16.1 olup literatürdeki yeterlilik sayıları ile uyumludur. Metastatik lenf nodu sayımız ortalama 3,59 ve reaktif lenf nodu sayımız ortalama 14,16'dır. Yapılan incelemede N2 grubunda yer alan hastaların toplam sağkalım sürelerinin, N0 ve N1 grubunda yer alanların hastaların toplam sağkalım sürelerine göre daha düşük olduğu gözlemlendi, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olmadığı tespit edildi. Bu durum literatürle uyumlu olmamakla birlikte N2 grubunda yer alan hastaların toplam sağkalım sürelerinin diğer gruptakilere oranla daha düşük olması vaka takip sayısındaki yetersizliğin bir göstergesi olabilir.

TT kanserlerin invaziv kenarında tek hücre veya en fazla 4 hücreden oluşan küçük grup halinde görülen agresif tümör komponentidir ve ilk olarak kolorektal karsinomlarda tanımlanmıştır. Literatürde TT, kolorektal adenokarsinom ilişkisini ayrıntılı olarak araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır (67–71). Andreas H. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TT'nin kolorektal kanserde bağımsız negatif prognostik faktör olduğu, yüksek TNM evresi, yüksek tümör derecesi, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı ve uzak metastazlarla ilişkili olduğu raporlanmıştır. Aynı çalışmada malign kolorektal poliplerin tedavisinde cerrahi rezeksiyon ihtiyacını belirlemek için TT'nin kullanılabileceği ve yüksek dereceli TT olan evre II kolorektal adenokarsinom hastalarının adjuvan tedavi için uygun olabileceği bildirilmiştir (72). TT, Kolorektal adenokarsinom dışında özofageal skuamöz hücreli karsinom, ampüller adenokarsinom, gastrik adenokarsinom ve pankreas adenokarsinom dahil olmak üzere birkaç gastrointestinal karsinomda daha gözlenir. Tüm bu malignitelerde TT'nin bağımsız negatif bir prognostik faktör olduğu, lenf nodu metastazı, LVİ, PNİ, lokal nüks, uzak metastaz, hastalıklı ve genel sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (3,4,69,70,73–75)

TT'nin değerlendirilmesinde tomurcuklanmanın en yüksek olduğu alanın seçilmesi önerilmektedir. Farklı yazarlar tarafından birçok farklı puanlama sistemi önerilmiştir (68). Literatürdeki bazı çalışmalarda TT düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak kategorize edilmiştir. 10 HPF'de(0,49 mm²) 10 ve üstü sayıda

tomurcuk yüksek dereceli TT, 10'un altındaki değerler için düşük dereceli TT tanımlanmıştır (3,4,27). Karamitopoulou E. ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada PDAK'da tümör tomurcuklanmasını ITBCC skorumaya sistemine göre yeniden değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada ITBCC'ye göre değerlendirme yapmanın basit, ucuz ve tekrarlanabilir bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada TT intratümöral ve peritümöral alanda değerlendirilmesinde farkın her zaman net olmaması ve aralarındaki sınırın belirsiz olması gerçeğinden yola çıkılarak TT topografik alandan bağımsız(intratümöral/peritümöral) olarak ve en yoğun TT alanı primer odak seçilerek yapılmıştır (26). Kolorektal kanserler üzerine yapılan önceki çalışmalarda intratümöral ve peritümöral tomurcuklanmanın birbirleriyle yüksek ilişkili olduğu ve prognoz üzerine de aynı etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (67).

Çalışmamızda TT değerlendirmesi ITBCC'ye göre yapılmıştır. Buna göre tümör tomurcukları 20'lik büyütmeye (saha alanı 0.785mm²) sayılmıştır. Tümör tomurcuklarının yoğunluğu dört gruba ayrılmıştır: Tomurcuklanma yok (TT 0): 0 tomurcuk; düşük tomurcuklanma (TT 1): 1-4 tomurcuk; orta derece TT (TT 2): 5-9 tomurcuk; ve yüksek TT (TT 3): ≥ 10 tomurcuk olarak değerlendirilmiştir (76). Tümör tomurcukları sayılırken PDAK invaziv alanının belirgin olmaması ve intratümöral tomurcuk varlığı gibi sebeplerle TT topografik alandan bağımsız olarak değerlendirildi. Literatürdeki birçok çalışmada TT tümörün tamamı değerlendirilerek yapılmıştır (3,4,25,27,77).

Çalışmamızda tümör tomurcuklanması odaksal değil, bunun yerine tüm kesitlerde olmasa da çoğu kesitte diffüz bir dağılım şeklinde tespit edilmiştir. ITBCC'ye göre yapılan değerlendirmede vakalarımızda %8.1 oranında TT 1, % 40.3 oranında TT 2 ve % 51.6 oranında TT 3 bulunmuştur. Çalışmamızdaki TT oranları literatürdeki diğer birçok çalışmayla benzer olduğu görülmüştür (3,4,77). O'Connor K. ve ark. yaptığı çalışmada TT vakaların % 88'inde (168/192) mevcut bulunmuş, % 12'sinde görülmemiştir(TT 0) (4). Petrova ve ark. çalışmasında ise % 84.9'unda TT görülürken, % 15.1'inde saptanmamıştır (77). Literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak Chouat E. ve ark yaptığı çalışmada vakaların %100'ünde TT saptanmıştır (78). Çalışmamızda da çoğu literatür verilerinden farklı olarak tomurcuklanmanın olmadığı tümör (TT 0) görülmemiştir. Literatürde TT oranı,

cinsiyet ve yaş açısından karşılaştırma verisi bulunamamıştır. Çalışmamızda ise TT 3 grubu içinde erkek hastaların oranı kadın hastaların oranına göre hafif yüksek bulunmuştur. Buna karşın elde edilen farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. TT 1 ve TT 2 grubunda ise kadın erkek oranı birbirine eşitti. Hastalar 45 ile 89 yaş aralığında olup, yaş azaldıkça TT gruplarında artış olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Özellikle intratümöral TT değerlendirilirken TT ve kötü differansiye tümör (tümör derecesi) ayrımı yapılmalıdır. TT tek tek dağılan hücreler veya dört hücreye kadar olan hücre kümelerinin varlığı olarak tanımlanır. Kötü differansiye tümör ise müsin üretiminin ve artmış mitoz sayısının dikkati çektiği pleomorfik hücrelerden oluşan düzensiz şekilli glandlar olarak görülür. Literatürdeki bazı çalışmalarda TT varlığı daha yüksek tümör derecesi, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyonla ilişkili bulunmuştur (4). Karamitopoulou E. ve ark yaptığı çalışmada yüksek dereceli TT'nin artmış lenfatik invazyon ile ilişkili olduğu ($p=0.019$) dikkati çekmiş olup, vasküler invazyonla istatistiksel farklılık olmadığı görülmüştür (3). Petrova E. ve arkadaşlarının çalışmasında da yüksek TT'nin tümör derecesi, lenfovasküler invazyon ile ilişki olduğu ama perinöral invazyon ile ilişkisi bulunmadığı vurgulanmıştır (77). Çalışmamızda ise TT ile histolojik grade, lenfatik invazyon ve perinöral invazyon açısından anlamlı farklılık olmadığı dikkati çekmiştir ($p>0.05$).

PDAK tüm kanserlerin en ölümcüllerinden biridir. Genel ortalama sağkalım 3-5 ay, ameliyat sonrası ort. sağkalım 10-20 ay kadardır. Prognozun en önemli belirleyicisi TNM evresidir. Buna göre PDAK'da tümör boyutu, lenf nodu metastazı varlığı oldukça önemlidir (18). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde, ameliyat sonrası ortalama sağkalım süresi 24.7 ay, hastalıksız sağkalım ise 14.2 ay kadardı. Karamitoloulou E. ve ark. 117 PDAK vakası ile yaptıkları çalışmada ameliyat sonrası ort. sağkalım 12.6 ay, hastalıksız sağkalım 5.9 ay bulunmuş olup, düşük dereceli tomurcuklanma % 29.7, yüksek dereceli tomurcuklanma % 70.3 olarak tespit edilmiştir. 94 vakada (% 81.7) lenf nodu metastazı görülmüştür. Yüksek dereceli TT varlığı daha ileri pT ile ilişkili ($p = 0.0463$) bulunmuş olup, pN ile ilişki görülmemiştir. Aynı çalışmada yüksek dereceli tomurcuklanmanın varlığı, vakaların genel yaşam süresi ($p<0.0001$) ve ortalama yaşam süresi ($p=0.0005$) üzerine olumsuz

etkiye sahip olarak raporlanmıştır. 12 aylık takipte düşük TT derecesine sahip vakaların % 86.3 gibi büyük bir kısmı hayatta kalırken, yüksek TT derecesinde bu oran %28'e düşmektedir. 2 yıllık takipte ise düşük TT'ye sahip vakaların % 27'si hayatta kalırken yüksek TT'li tüm vakalar kaybedilmiştir(4).

O'Connor K. ve ark. yaptığı bir çalışmada ise vakaların %12'sinde düşük TT, % 71'inde yüksek TT mevcuttu. TT, pT ($p = 0.26$) ve pN ($p=0.07$) ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak TT yaş, tümör boyutu, CS durumu, LVİ, PNI ve tümör derecesinden bağımsız olarak sağkalım verileri ile ($p=0.0393$) ilişkili bulunmuştur. Çalışmada ayrıca H&E ve sitokeratin boyalı preparatlar arasında tomurcuk tespiti arasındaki fark karşılaştırılmış, sitokeratinin, tomurcuk sayısı tespitini kolaylaştırmış olmasına rağmen gözlemciler arası uyum olduğu belirlenmiştir. Tüm bu sebeplerden dolayı H&E ile kolay, uygulanabilir ve ucuz bir şekilde tomurcuk tayini yapılabileceği ve sitokeratinin ise şüpheli vakalarda tomurcuk tanımlaması için kullanılabileceği önerilmiştir(3).

Kohler I. ve ark yaptığı çalışmada ameliyat sonrası ort. sağkalım literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak ort. 30 ay gibi daha uzun bir süre tespit edilmiştir. % 70 vakada yüksek dereceli TT görülmüş olup, yüksek dereceli tomurcuklanmanın varlığının, yüksek pT ve pN evresi, LVİ ile ilişkili olduğu ancak ortalama sağkalım ile anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Sağkalım ile ilgili bu verilerin vaka sayısındaki yetersizlikten kaynaklanmış olabileceği bildirilmiştir (27). Çalışmamızda TT, pT ($p = 0,055$) ve pN ($p=0,772$) ile ilişkili bulunmamıştır. TT, sağkalım süresi oranlarına bakıldığında yüksek dereceli tomurcuklanma %64.0 ile en fazla ex olma oranına sahipti. Fakat bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (0.338). TT ve hastalıksız sağkalım verileri incelendiğinde çalışmada yer alan 62 hastadan 17'sinde nüks olmadığı, 11'inin ise verilerine ulaşılamadığı tespit edildi. Verilerine ulaşılan 34 hasta ile yapılan değerlendirmede TT 1 grubunda olan hastaların hastalıksız sağkalım sürelerinin orta ve yüksek dereceli tomurcuklanma grubundakilere göre daha yüksek olduğu ancak aradaki bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı($p=0.126$). Genel sağkalım sürelerinde ise 11 hastanın verilerine ulaşılamadı, değerlendirme 51 hasta ile yapıldı. Bu değerlendirmede yüksek dereceli tomurcuklanma olan gruptaki hastaların sağkalım sürelerinin diğer 2 gruptakilere

oranla daha düşük olduğu tespit edildi. Buna karşın aralarında istatistiksel farklılık olmadığı görüldü($p=0.222$).

En ölümcül tümörlerden biri olan PDAK'da prognozu etkileyen parametrelerin saptanması; bireyselleştirilmiş tedavide ve kemoterapiden fayda görecek hastaların seçiminde oldukça yararlı olacaktır. TT'sının literatürde çeşitli çalışmalarda PDAK dahil bir çok tümörde sağkalım verileri ve perinöral ve lenfovasküler invazyon gibi önemli prognostik histopatolojik verilerle anlamlı ilişkisi bulunmuştur. Literatürdeki bu veriler ışığında TT AJCC sınıflamasında (AJCC 2017) kolon adenokarsinomu raporuna dahil edilmiştir. Çalışmamızda yüksek dereceli tomurcuklanmanın yaşam süresini kısalttığına dair veriler olmakla birlikte sonuçlar anlamlı bulunmamıştır. Vaka sayımızın az olması ve vakaların sağkalım verilerine yeterli oranda ulaşamamış olmamız çalışmamızın olumsuz özelliklerindendir. TT'sının PDAK'da raporlamaya dahil edilmesi için daha geniş serilere ve klinik basamaklarını da içine alan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda vakaların % 59,7'si erkek, % 40,3'ü ise kadın olarak saptandı.
2. Vakaların yaş ortalamaları 64,48 yıl olup, yaş aralıkları en düşük 48 yıl, en yüksek 89 yıldır.
3. Tümör boyutu 0,6-13 cm arasında değişmekte olup, ortalama boyut 3,93 cm şeklinde idi. Tümör boyutu TT: 1 grubundaki vakalarda TT: 2 ve TT: 3'deki vakaların tümör boyutlarına oranla daha küçük olduğu tespit edildi.
4. Vakaların % 21'inde intestinal tip, % 41,9'unda mikst tip, % 33,9'unda pankreatobiliyer tip, % 1,6'sında pankreatobiliyer tip ile taşlı yüzük hücreli birlikte gözlenirken, % 1,6'sında taşlı yüzük hücreli alt tip mevcuttu. Mikst alt tipte daha çok tomurcuklanma olduğu görüldü.
5. 62 hastanın % 51,6'sinde TT: 3, % 40,3'ünde TT: 2, % 8,1 'inde ise TT: 1 tümör tomurcuklanmasının mevcut olduğu belirlendi.
6. Düşük dereceli tomurcuklanma görülen vakalarda metastatik lenf nodu sayısı diğer gruplara göre daha düşük sayıda bulundu. pN2 grubunda yer alan hastaların toplam sağkalım sürelerinin, pN0 ve pN1 grubunda yer alanların hastaların toplam sağkalım sürelerine göre daha düşük olduğu gözlemlendi.
7. Tümör tomurcuklanma grupları ile hastaların pT ve pN evreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar olmadığı tespit edildi.
8. Vakaların histolojik grade, lokal invazyon, lenfatik invazyon, vasküler invazyon, perinöral invazyon, cerrahi sınırlar, nekroz ve ameliyat şekli ile tümör tomurcuklanma grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar olmadığı gözlemlendi.
9. Vakaların son durumları incelendiğinde çalışmada yer alan 62 vakanın 11'ine ulaşılamadığı gözlemlendi. Bu bağlamda 52 vaka ile yapılan incelemede; toplam 30 vakanın ex olduğu görüldü. Ortalama sağkalım süresinin 24.7 ay olduğu görüldü.

10. TT: 3 grubunda yer alan vakaların toplam sağkalım sürelerinin, TT: 2 ve TT: 3 grubunda yer alanların vakaların toplam sağkalım sürelerine göre daha düşük olduğu gözlemlendi.
11. Ek geniş kapsamlı çalışmalar ile yüksek tümör tomurcuklanmasının negatif prognostik belirteç olduğunun kanıtlanması gerekmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Luchini C, Capelli P, Scarpa A. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Its Variants. Vol. 9, Surgical Pathology Clinics. W.B. Saunders; 2016. p. 547–60.
2. Rosai J. Pancreas. In: Rosai J, ed. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Vol.1. 10th ed. China: Elsevier; 2011.
3. Karamitopoulou E, Zlobec I, Born D, Kondi-Pafiti A, Lykoudis P, Mellou A, et al. Tumour budding is a strong and independent prognostic factor in pancreatic cancer. *Eur J Cancer*. 2013 Mar;49(5):1032–9.
4. O'Connor K, Li-Chang HH, Kalloger SE, Peixoto RD, Webber DL, Owen DA, et al. Tumor budding is an independent adverse prognostic factor in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2015 Mar 30;39(4):472–8.
5. William K. Ovale, Patrick C. Nahirney, Netter's Essential Histology, Saunders, 2014.
6. Bockman D.E. Anatomy of the Pancreas. Chapter 1. In: The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease, Second Edition, edited by Go VLW, et al. Raven Press Ltd., New York, pp. 1-8, 1993.
7. Dongmei Cui, Daley W. Atlas of Histology with Functional and Clinical Correlations, Lippincott, 2011.
8. Mills Stacey E, Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, Çev: Prof. Dr. Gülen B. Doğusoy, O'Tıp Kitabevi ve Yayıncılık, İzmir 2016.
9. Anderson KE, Mack TM, Silverman DT. Cancer of the pancreas. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. Cancer epidemiology and prevention. Oxford (United Kingdom): Oxford University Press; 2006. 721–62.
10. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates LK, Perrault J, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1997 Mar 19 [cited 2020 Jan 5]; 89(6): 442–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9091646>

11. Lin Li, Po Sing Leung. Pancreatic Cancer, Pancreatitis, and Oxidative Stress. *Gastrointestinal Tissue*, 2017. pp.173-186.
12. Gill AJ, Klimstra DS, Lam AK, Washington MK ve ark. WHO Classification of Tumors of the Pancreas 5 ed.: WHO Press; 2017.
13. Shi C, Hruban RH, Klein AP. Familial pancreatic cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Mar;133(3):365–74.
14. Holly EA, Chaliha I, Bracci PM, Gautam M. Signs and symptoms of pancreatic cancer: a population-based case-control study in the San Francisco Bay area. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Jun;2(6):510–7.
15. D’Onofrio M, Capelli P, De Robertis R, et al. Ductal adenocarcinoma. In: D’Onofrio M, Capelli P, Pederzoli P, editors. *Imaging and pathology of pancreatic neoplasms: a pictorial atlas*. Springer; 2015.
16. Fitzgerald PJ, Fortner JG, Watson RC, Schwartz MK, Sherlock P, Benua RS, et al. The value of diagnostic aids in detecting pancreas cancer. *Cancer*. 1978 Mar;41(3):868–79.
17. Klimstra DS, Pitman MB, Hruban RH. An algorithmic approach to the diagnosis of pancreatic neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Mar;133(3):454–64.
18. Kosmahl M, Pauser U, Anlauf M, Kloppel G. Pancreatic ductal adenocarcinomas with cystic features: neither rare nor uniform. *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc*. 2005 Sep;18(9):1157–64.
19. Öztürk S. Pankreas duktal adenokarsinoma tanılı hastalarda tümör tomurcuklanması, epitelyal mezenkimal transizyon ve intratümöral nötrofil infiltrasyonu ile sağkalım ilişkisi. *Ankara Üniversitesi*; 2016.
20. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Springer International; 2017. 1032 p.
21. Berg KB, Schaeffer DF. Tumor budding as a standardized parameter in

- gastrointestinal carcinomas: more than just the colon. *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc.* 2018 Jun;31(6):862–72.
22. Imai, T. The growth of human carcinoma: A morphological analysis. *Fukuoka Igaku Zasshi* 1954, 45, 72–102.
 23. Brabletz T, Spaderna S, Kolb J, Hlubek F, Faller G, Bruns CJ, et al. Down-regulation of the homeodomain factor Cdx2 in colorectal cancer by collagen type I: an active role for the tumor environment in malignant tumor progression. *Cancer Res.* 2004 Oct;64(19):6973–7.
 24. Kalluri R. EMT: when epithelial cells decide to become mesenchymal-like cells. *J Clin Invest.* 2009 Jun;119(6):1417–9.
 25. Lawlor RT, Veronese N, Nottegar A, Malleo G, Smith L, Demurtas J, et al. Prognostic Role of High-Grade Tumor Budding in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis with a Focus on Epithelial to Mesenchymal Transition. *Cancers (Basel).* 2019 Jan;11(1).
 26. Karamitopoulou E, Wartenberg M, Zlobec I, Cibin S, Worni M, Gloor B, et al. Tumour budding in pancreatic cancer revisited: validation of the ITBCC scoring system. *Histopathology.* 2018 Jul;73(1):137–46.
 27. Kohler I, Bronsert P, Timme S, Werner M, Brabletz T, Hopt UT, et al. Detailed analysis of epithelial-mesenchymal transition and tumor budding identifies predictors of long-term survival in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Mar;30 Suppl 1:78–84.
 28. Pandol S, Edderkaoui M, Gukovsky I, Lugea A, Gukovskaya A. Desmoplasia of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Nov;7(11 Suppl):S44-7.
 29. Yeo TP. Demographics, epidemiology, and inheritance of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol.* 2015 Feb;42(1):8–18.
 30. Hruban RH, Fukushima N. Pancreatic adenocarcinoma: update on the surgical pathology of carcinomas of ductal origin and PanINs. *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc.* 2007 Feb;20 Suppl 1:S61-70.

31. Wartenberg M, Cibin S, Zlobec I, Vassella E, Eppenberger-Castori S, Terracciano L, et al. Integrated Genomic and Immunophenotypic Classification of Pancreatic Cancer Reveals Three Distinct Subtypes with Prognostic/Predictive Significance. *Clin Cancer Res.* 2018 Sep;24(18):4444–54.
32. Chatterjee D, Katz MH, Rashid A, Wang H, Iuga AC, Varadhachary GR, et al. Perineural and intraneural invasion in posttherapy pancreaticoduodenectomy specimens predicts poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2012 Mar;36(3):409–17.
33. Epstein JD, Kozak G, Fong ZV, He J, Javed AA, Joneja U, et al. Microscopic lymphovascular invasion is an independent predictor of survival in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2017 Nov;116(6):658–64.
34. Nakayama H, Ohuchida K, Yoshida M, Miyazaki T, Takesue S, Abe T, et al. Degree of desmoplasia in metastatic lymph node lesions is associated with lesion size and poor prognosis in pancreatic cancer patients. *Oncol Lett.* 2017 Sep;14(3):3141–7.
35. Ferrone CR, Pieretti-Vanmarcke R, Bloom JP, Zheng H, Szymonifka J, Wargo JA, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Long-term survival does not equal cure. *Surgery* [Internet]. 2012;152(3, Supplement):S43–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039606012002280>
36. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2014 Sep;371(11):1039–49.
37. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an update. *Dig Dis.* 2010;28(4–5):645–56.
38. Saka B, Balci S, Basturk O, Bagci P, Postlewait LM, Maithel S, et al. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma is Spread to the Peripancreatic Soft Tissue in the Majority of Resected Cases, Rendering the AJCC T-Stage Protocol (7th Edition) Inapplicable and Insignificant: A Size-Based Staging System (pT1: ≤ 2 , pT2: >2 – ≤ 4 , pT3: >4). *Ann Surg Oncol.* 2016 Jun;23(6):2010–8.

39. Bian Y, Guo S, Jiang H, Gao S, Shao C, Cao K, et al. Relationship Between Radiomics and Risk of Lymph Node Metastasis in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas*. 2019 Oct;48(9):1195–203.
40. Almeida RVS de, Pacheco AMJ, Silva RA, Moricz A de, Campos T de. Angiolymphatic invasion as a prognostic fator in resected N0 pancreatic adenocarcinoma. *Arq Bras Cir Dig*. 2017;30(1):42–6.
41. Bapat AA, Hostetter G, Von Hoff DD, Han H. Perineural invasion and associated pain in pancreatic cancer. *Nat Rev Cancer*. 2011 Sep;11(10):695–707.
42. Liu B, Lu K-Y. Neural invasion in pancreatic carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2002 Aug;1(3):469–76.
43. Demir IE, Ceyhan GO, Liebl F, D’Haese JG, Maak M, Friess H. Neural invasion in pancreatic cancer: the past, present and future. *Cancers (Basel)*. 2010 Jul;2(3):1513–27.
44. Addeo P, Velten M, Averous G, Faitot F, Nguimpi-Tambou M, Nappo G, et al. Prognostic value of venous invasion in resected T3 pancreatic adenocarcinoma: Depth of invasion matters. *Surgery*. 2017 Aug;162(2):264–74.
45. Dasari BVM, Roberts KJ, Hodson J, Stevens L, Smith AM, Hubscher SG, et al. A model to predict survival following pancreaticoduodenectomy for malignancy based on tumour site, stage and lymph node ratio. *HPB (Oxford)*. 2016 Apr;18(4):332–8.
46. Hank T, Hinz U, Tarantino I, Kaiser J, Niesen W, Bergmann F, et al. Validation of at least 1 mm as cut-off for resection margins for pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. *Br J Surg*. 2018 Aug;105(9):1171–81.
47. Strobel O, Hank T, Hinz U, Bergmann F, Schneider L, Springfield C, et al. Pancreatic Cancer Surgery: The New R-status Counts. *Ann Surg*. 2017 Mar;265(3):565–73.
48. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Lankisch PG. Chronic pancreatitis and other risk factors for pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999

Sep;28(3):673–85, x.

49. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H, et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jun;15(6):1651–60.
50. Menon K V, Gomez D, Smith AM, Anthoney A, Verbeke CS. Impact of margin status on survival following pancreatoduodenectomy for cancer: the Leeds Pathology Protocol (LEEPP). *HPB (Oxford)*. 2009 Feb;11(1):18–24.
51. Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, Bracci PM, Li D, Risch HA, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). 2012 Nov;23(11):2964–70.
52. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med*. 1993 May;328(20):1433–7.
53. Talamini G, Falconi M, Bassi C, Sartori N, Salvia R, Caldiron E, et al. Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1999 May;94(5):1253–60.
54. Lohr M, Kloppel G, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Luttges J. Frequency of K-ras mutations in pancreatic intraductal neoplasias associated with pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Neoplasia*. 2005 Jan;7(1):17–23.
55. Tanaka M. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas as the Main Focus for Early Detection of Pancreatic Adenocarcinoma. *Pancreas*. 2018;47(5):544–50.
56. Yamaguchi K, Kanemitsu S, Hatori T, Maguchi H, Shimizu Y, Tada M, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with IPMN. *Pancreas*. 2011 May;40(4):571–80.
57. Ingkakul T, Sadakari Y, Ienaga J, Satoh N, Takahata S, Tanaka M. Predictors of the presence of concomitant invasive ductal carcinoma in intraductal

- papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Ann Surg.* 2010 Jan;251(1):70–5.
58. Buc E, Couvelard A, Kwiatkowski F, Dokmak S, Ruszniewski P, Hammel P, et al. Adenocarcinoma of the pancreas: Does prognosis depend on mode of lymph node invasion? *Eur J Surg Oncol.* 2014 Nov;40(11):1578–85.
 59. Malleo G, Maggino L, Ferrone CR, Marchegiani G, Mino-Kenudson M, Capelli P, et al. Number of Examined Lymph Nodes and Nodal Status Assessment in Distal Pancreatectomy for Body/Tail Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2019 Dec;270(6):1138–46.
 60. Mirkin KA, Hollenbeak CS, Wong J. Greater lymph node retrieval and lymph node ratio impacts survival in resected pancreatic cancer. *J Surg Res.* 2017 Dec;220:12–24.
 61. Huebner M, Kendrick M, Reid-Lombardo KM, Que F, Therneau T, Qin R, et al. Number of lymph nodes evaluated: prognostic value in pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2012 May;16(5):920–6.
 62. Schwarz RE, Smith DD. Extent of lymph node retrieval and pancreatic cancer survival: information from a large US population database. *Ann Surg Oncol.* 2006 Sep;13(9):1189–200.
 63. Elshaer M, Gravante G, Kosmin M, Riaz A, Al-Bahrani A. A systematic review of the prognostic value of lymph node ratio, number of positive nodes and total nodes examined in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017 Feb;99(2):101–6.
 64. Ramacciato G, Nigri G, Petrucciani N, Pinna AD, Ravaioli M, Jovine E, et al. Prognostic role of nodal ratio, LODDS, pN in patients with pancreatic cancer with venous involvement. *BMC Surg.* 2017 Nov;17(1):109.
 65. Valsangkar NP, Bush DM, Michaelson JS, Ferrone CR, Wargo JA, Lillemoe KD, et al. N0/N1, PNL, or LNR? The effect of lymph node number on accurate survival prediction in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2013 Feb;17(2):257–66.

66. Hellan M, Sun C-L, Artinyan A, Mojica-Manosa P, Bhatia S, Ellenhorn JDI, et al. The impact of lymph node number on survival in patients with lymph node-negative pancreatic cancer. *Pancreas*. 2008 Jul;37(1):19–24.
67. Lugli A, Vlaisnjic T, Giger O, Karamitopoulou E, Patsouris ES, Peros G, et al. Intratumoral budding as a potential parameter of tumor progression in mismatch repair-proficient and mismatch repair-deficient colorectal cancer patients. *Hum Pathol*. 2011 Dec;42(12):1833–40.
68. Karamitopoulou E, Zlobec I, Kolzer V, Kondi-Pafiti A, Patsouris ES, Gennatas K, et al. Proposal for a 10-high-power-fields scoring method for the assessment of tumor budding in colorectal cancer. *Mod Pathol*. 2013 Feb;26(2):295–301.
69. Kanazawa H, Mitomi H, Nishiyama Y, Kishimoto I, Fukui N, Nakamura T, et al. Tumour budding at invasive margins and outcome in colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2008 Jan;10(1):41–7.
70. Koelzer VH, Zlobec I, Lugli A. Tumor budding in colorectal cancer--ready for diagnostic practice? *Hum Pathol*. 2016 Jan;47(1):4–19.
71. Cappellesso R, Luchini C, Veronese N, Lo Mele M, Rosa-Rizzotto E, Guido E, et al. Tumor budding as a risk factor for nodal metastasis in pT1 colorectal cancers: a meta-analysis. *Hum Pathol*. 2017 Jul;65:62–70.
72. Marx AH, Mickler C, Sauter G, Simon R, Terracciano LM, Izbicki JR, et al. High-grade intratumoral tumor budding is a predictor for lymphovascular invasion and adverse outcome in stage II colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2019 Dec;
73. Mitrovic B, Schaeffer DF, Riddell RH, Kirsch R. Tumor budding in colorectal carcinoma: time to take notice. *Mod Pathol*. 2012 Oct;25(10):1315–25.
74. Ohike N, Coban I, Kim GE, Basturk O, Tajiri T, Krasinskas A, et al. Tumor budding as a strong prognostic indicator in invasive ampullary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2010 Oct;34(10):1417–24.
75. Boxberg M, Kuhn P-H, Reiser M, Erb A, Steiger K, Pickhard A, et al. Tumor Budding and Cell Nest Size Are Highly Prognostic in Laryngeal and

Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma: Further Evidence for a Unified Histopathologic Grading System for Squamous Cell Carcinomas of the Upper Aerodigestive Tract. *Am J Surg Pathol*. 2019 Mar;43(3):303–13.

76. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol*. 2017 Sep;30(9):1299–311.
77. Petrova E, Zielinski V, Bolm L, Schreiber C, Knief J, Thorns C, et al. Tumor budding as a prognostic factor in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Virchows Arch*. 2019 Nov; 30.
78. Chouat E, Zehani A, Chelly I, Njima M, Maghrebi H, Bani MA, et al. Tumor budding is a prognostic factor linked to epithelial mesenchymal transition in pancreatic ductal adenocarcinoma. Study report and literature review. *Pancreatology*. 2018 Jan;18(1):79–84.

8. EKLER

TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Özge KOCAMAN
Uzmanlık Dalı:	Tıbbi Patoloji
Eğitim Kurumu:	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	03.03.2015
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	20.03.2020 (Ücretsiz izin nedeniyle ihtisas eğitimim uzamıştır.)
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Prof.Dr.Fevziye KABUKCUOĞLU
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Doc.Dr.Müveddet Banu Yılmaz ÖZGÜVEN

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title) Pankreas duktal adenokarsinomlarında tümör tomurcuklanmasının histopatolojik ve klinik parametrelerle karşılaştırılması
1-Araştırma Sorusu (Research problem) Pankreas duktal adenokarsinomlarında tümör tomurcuklanmasının prognostik önemi var mıdır?
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale) Pankreatik duktal adenokarsinomu kötü klinik gidiş gösteren, invazyon ve metastaz kapasitesi yüksek bir tümördür. Çeşitli literatürlerde pankreas duktal adenokarsinomunda tümör tomurcuklanmasının bağımsız ve kuvvetli bir prognostik faktör olduğu desteklenmekle birlikte çalışma sayılarının henüz yeterli olmadığı vurgulanmıştır.Bu nedenle tümör tomurcuklanmasının pankreatik duktal adenokarsinomunun prognostik açıdan önemli bir belirteci olabileceğini düşünmekteyiz.

3-Araştırma amacı (Objectives) Pankreas duktal adenokarsinomlarında prognoz ve tümör alt tipi, histolojik grade, lokal invazyon, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı varlığı , TNM evresi gibi belirteçler ile tümör tomurcuklanması arasında korelasyon varlığını araştırmak.
4-Hipotez (Hypothesis) Pankreas duktal adenokarsinomlarında tümör tomurcuklanması ile histolojik grade, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon lenf nodu metastazı varlığı ve yaşam süresi arasında korelasyon bulunmaktadır. Bu nedenle prognozun belirlenmesinde kullanılabilir.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design) Tanımlayıcı , retrospektif, tek merkezli bir çalışma
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Patoloji Anabilim Dalında yapılan tek merkezli bir çalışma
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population) Haziran 2008– haziran 2018 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Patoloji Anabilim Dalına ulaşan 162 adet whipple operasyonu ve distal pankreatektomi materyallerinden pankreas duktal adenokarsinom tanısı almış 62 adet olgu araştırmaya dahil edilmiştir. Nöroendokrin tümör , solid pseudopapiller tümör, ,pankreatit tanısı alan olgular,periampüller bölge ve duodenum yerleşimli tümörler hariç tutulmuştur.
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome) Tümör tomurcuklanması, yaş, cinsiyet, tümör yerleşim yeri, tümör çapı, tümör alt tipi, histolojik grade, lokal invazyon, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı varlığı , TNM evresi ve genel sağkalım verileri.

9- Araştırma Süreçleri (Study procedures) Haziran 2008 – haziran 2018 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Patoloji Anabilim Dalında incelenmiş whipple operasyonu ve distal pankreatektomi materyallerine ait patoloji raporları hastanemiz panates sisteminde taranarak belirlenecektir. Mevcut olgular arasından pankreas duktal adenokarsinom tanısı almış olgular tespit edilecektir. Olgulara ait tüm tümör lamaları ışık mikroskopu ile tümör tomurcuklanması ve diğer histopatolojik parametreler (tümör yerleşim yeri, tümör çapı, tümör alt tipi, histolojik grade, lokal invazyon, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı varlığı , TNM evresi) açısından değerlendirilecektir. Tümör tomurcuklanması ITBCC (The International Tumour Budding Consensus Conference) kriterlerine göre yapılacaktır. Buna göre tomurcuklanma 4 kategoriye ayrılır. TT0: tomurcuk yok ; TT1: 1-4 tomurcuk; TT2: 5-9 tomurcuk; ve TT3: 10 tomurcuk ‘tur. Ayrıca hastanemiz arşivinden çalışmaya dahil edilen hastaların klinik bilgilerine takip dosyalarına ulaşarak prognoz bilgileri (sağkalım süreleri, toplam takip süreleri) toplanılacaktır.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power) Haziran 2008 – haziran 2018 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Patoloji Anabilim Dalında pankreas duktal adenokarsinom tanısı almış 64 adet olgu çalışmaya dahil edilmiştir.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods) T-test, Ki-Kare, Mann Whitney U test
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations) Araştırma Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygundur ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyecektir.
13- Anahtar kelimeler (Key words) Tümör tomurcuklanması, pankreas , duktal adenokarsinom (Tumor budding , pancreas, ductal adenocarcinoma)

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi



Sayı : 48670771-514.10
Konu : Etik Kurul

Sayın Doç.Dr.MÜVEDDET BANU YILMAZ ÖZGÜVEN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim araştırma Hastanesi
Tıbbi Patoloji Kliniği

Kliniğinizde yürütmeyi planladığınız 'Pankreas Duktal Adenokarsinomlarında Tümör Tomurcuklanmasının Histopatolojik ve Klinik Parametrelerle Karşılaştırılması' isimli çalışmanız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 19/11/2019 tarihli toplantısında incelenmiş olup, alınan 1482 sayılı karara göre etik açıdan uygun bulunmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır.
Ali Çağrı TEKİN
Doç.Doktor

Ek: Karar evrakı (3 sayfa)

Okmeydanı EAH

Telefon: 0212 221 77 77 Faks No:

e-Posta: meryemcansu.olt@saglik.gov.tr İnternet Adresi:

www.okmeydanieah.saglik.gov.tr

Evrakın elektronik imzalı suretine <http://e-belge.saglik.gov.tr> adresinden 590173d2-131a-41b8-babd-284764811021 kodu ile erişebilirsiniz.

Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Bilgi için: Meryem Cansu OLT

Hemşire

Telefon No: (0 212) 221 77 77

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pankreas Duktal Adenokarsinomlarında Tümör Tomurcuklanmasının Histopatolojik ve Klinik Parametrelerle Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	1482
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç.Dr.Ali Çağrı TEKİN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç.Dr.Ali Çağrı TEKİN	ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Nermin GÜREL	FARMAKOLOJİ	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Emine TÜRKKAN	ÇOCUK HEMATOLOJİ	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Müge ÖNER TAMAM	DEONTOLOG	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm.Dr. Burak ERDEN	GÖZ HASTALIKLARI	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm.Dr. Onur OKUR	ANESTEZİ VE REANIMASYON	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Berrin HÜNER	FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON	S.B.Ü.OKMEYDANI E. A.H	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm.Dr.Yasemin GÖKDEN	İÇ HASTALIKLARI	S.B.Ü.OKMEYDANI E. A.H	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av. Feride ŞAHİN	AVUKAT	S.B.Ü.OKMEYDANI E. A.H	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Bilgivar KAYA	İÇ HASTALIKLARI	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H (EMEKLİ)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Cem ASLAN	HALK SAĞLIĞI UZMANI	ÇATALCA İLÇE SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Mehmet Ali ARICI	BİYOMEDİKAL MÜHENDİSİ	İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dursun ÜNAL	SİVİL VATANDAŞ		E ☐	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Doç.Dr. Ali Çağrı TEKİN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının ver almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Pankreas Duktal Adenokarsinomlarında Tümör Tomurcuklanmasının Histopatolojik ve Klinik Parametrelerle Karşılaştırılması		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		1482		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	11.11.2019	01	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	11.11.2019	01	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	11.11.2019	01	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒ 11.11.2019		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	ILAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:1482	Tarih:19.11.2019		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Etik Kurul Başkanı
Doç.Dr.Ali **Cağrı** TEKİN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pankreas Duktal Adenokarsinomlarında Tümör Tomurcuklanmasının Histopatolojik ve Klinik Parametrelerle Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	1482

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Dartılaceze Cad. No:25 Şişli/İSTANBUL
	TELEFON	0(212)314 55 88
	FAKS	
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr. Müveddet Banu YILMAZ ÖZGÜVEN		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Patoloji Kliniği		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
		İlaç dışı klinik araştırma	☒ Retrospektif, Tanımlayıcı	
		Diğer ise belirtiniz		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐
				ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanı
Doç.Dr. Ali Caner TEKİN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

9. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Özge KOCAMAN

Doğum yeri ve tarihi :

Uyruğu : T.C

Medeni durumu : Evli

İletişim adresi :

Telefon :

Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi

2015-.... Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji Asistanlığı (Ücretsiz izin nedeniyle ihtisas eğitimim uzamıştır)

2012-2016 Bahçelievler Toplum Sağlığı Merkezi

2011-2012 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji Asistanlığı

2009-2010 Güngören Gençosman Sağlık Ocağı

2003-2009 Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

1998-2002 Pertevniyal Anadolu Lisesi

1995-1998 Orgeneral Eşref Bitlis İlköğretim Okulu

1990-1995 Gençosman İlköğretim Okulu

III- Ünvanları

2009 Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Lisans

IV- Mesleki Deneyimi

2009-2010 İstanbul Güngören Gençosman Sağlık Ocağı Doktor

2011-2012 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal SUAM Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Asistan Dr.

2012-2015 İstanbul Bahçelievler Toplum Sağlığı Merkezi Doktor

2016-2019 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal SUAM Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Asistan Dr.

V- Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

18-19 Şubat 2017 6. Patoloji Kış Okulu, Ankara

18-19 Mart 2017 6. Patoloji Kış Okulu, Ankara

25 Şubat 2017 Jinekoloji-dışı Sitopatoloji kursu, İstanbul

14 Mayıs 2017 Karaciğer Patolojisi Kursu, İstanbul

17-18 Şubat 2018 7. Patoloji Kış Okulu, Ankara

07-08 Nisan 2018 Patolojide Tuzaklar Kursu, İstanbul

14-15 Nisan 2018 7. Patoloji Kış Okulu, Ankara

12-13 Mayıs 2018 Tiroid Hastalıkları Sito-Histopatolojisi Çalıştayı, Edirne

27-30 Ekim 2018 28.Ulusal Patoloji Kongresi, Ankara

06-07 Ekim 2018 Mikozis Fungoides ve Ayırıcı Tanı Kursu, İstanbul

09 Mart 2019 Yapılandırılmış Üropatoloji Eğitim Kursu: Böbrek Tümörleri, Adana

30 Mart 2019 Patolojide Tuzaklar Kursu, İstanbul

20-21 Nisan 2019 Meme Patolojisinde Ustalaşma Kursu, İstanbul

22 Haziran 2019 Akciğer Patolojisi Kursu, İstanbul

23-26 Ekim 2019 29. Ulusal Patoloji Kongresi, Trabzon

26 Ekim 2019 29. Ulusal Patoloji Kongresi , Dermatopatoloji Kursu, Trabzon

16-17 Kasım 2019 Olgular Eşliğinde Akciğer Kanseri Kursu, İstanbul