

**T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

Prof. Dr. Mine Hekimgil

**PANKREAS DUKTAL ADENOKARSİNOMLARINDA  
APOPTOZ İNHİBİTÖR PROTEİNLERİN EKSPRESYONU VE  
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Deniz Nart**

Dr. Asuman ARGON

**İZMİR 2011**

## ÖNSÖZ

*Patoloji uzmanlık eğitimi benim için beklenmedik bir anda karşıma çıkan, inişli çıkışlı, kolay olmayan bir süreçti. Akademik ve mesleki kazanımlarımın yanı sıra pek çok insani deneyimler de edindiğim bu sürecin sonuna yaklaşırken, EÜTF Patoloji Anabilim Dalı'nda eğitim almış olmanın gururunu taşımaktayım.*

*Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini asistanlarıyla cömertçe paylaşan, çalışma ortamında en iyiyi yakalamak için titizce çalışan, zarafeti ile bize örnek olan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Mine Hekimgil ve aynı görevi bir önceki dönemde sürdüren Prof. Dr. Gülşen Kandiloğlu başta olmak üzere tüm hocalarıma;*

*Patoloji eğitimine başladığım ilk günden itibaren, umutsuzluğa düştüğüm her an yanımda bulduğum, destekleyici tavrı ile bana güç veren, patolojiye ve hayata dair sonsuz tecrübelerini paylaşmaktan çekinmeyen, öğrencisi olmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam emekli Prof. Dr. Müge Tunçyürek'e;*

*Uzmanlık eğitimim sırasında bana pek çok deneyim kazandıran, akademik çalışmaların her aşamasında, yapıcı tavrı ile bana destek olan, tez çalışması sırasındaki tüm engelleri benim için göğüsleyen ve aşağıya çeken, güler yüzü, sıcaklığı ve profesyonel çalışma tarzıyla hep yanımda olan değerli tez hocam Doç. Dr. Deniz Nart'a;*

*Tez çalışmamda manevi desteğinin yanı sıra maddi yardımı da esirgemeyen İç Hastalıkları AD. Gastroenteroloji Bilim Dalı'nın değerli üyesi, hocam Prof. Dr. Ömer Özütemiz'e;*

*Tezimin istatistiksel analizlerini yapan Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'nın değerli üyesi hocam Doç. Dr. Timur Köse'ye ve hem eğitimim sırasında hem de tez çalışmamda destek olan asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma;*

*Süleyman Tosun başta olmak üzere tüm laboratuvar çalışanlarına, sekreterlerimize, arşiv çalışanlarına ve personelimize,*

*Dört yıl boyunca zamanlarından çaldığım aileme, ayrıca sonsuz destekçim, gerçek arkadaşım, sevgili eşim Dr. A. Murat Argon ve yaşama amacım olan biricik oğlum S. Efe Argon'a yanımda oldukları için çok teşekkür ederim.*

**Dr. Asuman Argon**

# İÇİNDEKİLER

<b>KISALTMALAR</b> .....	I
<b>TABLO DİZİNİ</b> .....	II
<b>RESİM DİZİNİ</b> .....	III
<b>ŞEKİL DİZİNİ</b> .....	IV
<b>I. GİRİŞ</b> .....	1
<b>II. GENEL BİLGİLER</b>	
a. Embriyoloji .....	3
b. Anatomi.....	4
c. Histoloji.....	6
d. Pankreas Hastalıkları ve Tümör Sınıflaması.....	8
e. Epidemiyoloji- Etiyoloji.....	10
f. Karsinogenez .....	12
g. Ailesel Pankreas Kanseri.....	19
h. Klinik .....	22
i. Tanı .....	23
j. Patolojik Değerlendirme.....	24
k. İmmunhistokimya.....	25
l. Pankreas Duktal Adenokarsinomunun Varyantları.....	26
m. Evreleme.....	28
n. Cerrahi Yöntem ve Materyale Yaklaşım.....	29
o. Pankreas Kanseri Apoptotik Yollar.....	31
p. Pankreas Kanseri Apoptoz İnhibitör Proteinlerin Rolü.....	34
q. Survivin ve Livin .....	36
<b>III. GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	40
<b>IV. BULGULAR</b> .....	44
<b>V. TARTIŞMA</b> .....	70
<b>VI. SONUÇLAR</b> .....	81
<b>VII. ÖZET</b> .....	87
<b>VIII. ABSTRACT</b> .....	89
<b>IX. KAYNAKLAR</b> .....	91

## KISALTMALAR

**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri

**BIR:** Bakuloviral IAP Tekrar (Baculoviral IAP repeat)

**CDK:** Siklin Bağımlı Kinaz

**CBKNI:** Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitör

**CK:** Sitokeratin

**EGF:** Epidermal Büyüme Faktörü

**EGFR:** Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

**FAMMMS:** Ailesel Atipik Multipl Mol Melanom Sendromu

**FAPC:** Ailesel Polipozis Koli Sendromu

**FGF:** Fibroblast Büyüme Faktörü

**FGFR:** Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü

**H&E:** Hematoksilen Eozin Boyası

**HNPCC:** İnsan Nonpolipozis Kolorektal Kanser Sendromu

**IAPs:** Apoptoz İnhibitör Proteinler

**IGF:** İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

**İHK:** İmmunhistokimya

**LOH:** Heterozigozite Kaybı

**MTAP:** Metiltioadenozin Fosfat

**MUC:** Müsin Çekirdek Protein

**PanIN:** Pankreatik İntraepitelyal Neoplazi

**PDA:** Pankreas Duktal Adenokarsinomu

**PDF:** Platelet Derived Factor

**Rb:** Retinoblastom Geni

**RING:** C-terminalde Parmaksı Polipeptid Kıvrım (Really Interesting New Gene (RING) Finger Domain at the C-terminus)

**TGF-  $\beta$ :** Transforme Büyüme Faktör-  $\beta$

**TNF:** Tümör Nekroz Faktör

**VEGF:** Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

**VEGFR:** Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü

## **TABLO DİZİNİ**

**Tablo 1:** Ailesel sendromların pankreas karsinomları ile ilişkisi

**Tablo 2:** Pankreatik intraepitelyal neoplazi (PanIN) sınıflaması

**Tablo-3:** Pankreas Duktal Adenokarsinom riskinde artışa neden olan ailesel sendromların özellikleri

**Tablo 4:** WHO 2010 Pankreas duktal adenokarsinomu derecelendirme sistemi

**Tablo 5:** WHO 2010 yılı pankreas ekzokrin tümörleri evrelemesi

**Tablo 6:** Apoptoz İnhibitör Proteinlerin kullanımda olan isimleri, ilk tanımlayan yazar ve tanımlanma tarihi ile ekspresyonunun izlendiği dokular

**Tablo 7:** Olguların aylara göre sağkalım oranları

**Tablo 8:** Klinik, histolojik ve immunhistokimyasal verilere göre olgu sayısı

**Tablo 9:** Cinsiyetlerin aylara göre sağkalım oranları

**Tablo 10:** Çap-sağkalım ilişkisi

**Tablo 11:** Cerrahi sınır durumu ile sağkalım ilişkisi

**Tablo 12:** Bölgesel lenf nodülü metastazı sağkalım ilişkisi

**Tablo 13:** Histolojik parametrelerin sağkalım ile ilişkisi

**Tablo 14:** İmmunhistokimyasal parametrelerin sağkalım ile ilişkisi

**Tablo 15:** Survivin ve Livin'in klinik ve patolojik parametrelerle ilişkisi

# RESİM DİZİNİ

- Resim 1:** Erişkin insan pankreas asiner hücreleri
- Resim 2:** Pankreatik intraepitelyal neoplazilerin morfolojik görünümü
- Resim 3:** Pankreas tümörlerine ait cerrahi materyallerin makroskopik görünümü
- Resim 4:** Meme karsinomunda Survivin pozitifliği
- Resim 5:** Lenf nodülünde malign melanom metastazında Livin pozitifliği
- Resim 6A-B:** İmmunhistokimyasal olarak negatif boyanmalar
- Resim 7A-B:** İmmunhistokimyasal olarak yaygınlığı %50'den az boyanmalar
- Resim 8A-B:** İmmunhistokimyasal olarak yaygınlığı %50'den fazla boyanmalar
- Resim 9:** Tümör lokalizasyonları
- Resim 10:** Tümör diferansiyasyonu
- Resim 11:** Tümör çevresi lenfovasküler invazyon
- Resim 12:** Tümör çevresi perinöral invazyon
- Resim 13:** Tümör çevresi çevre yumuşak doku yayılımı
- Resim 14:** Tümörde duodenum invazyonu
- Resim 15:** Cerrahi sınırdaki tümör varlığı
- Resim 16:** Bölgesel lenf nodüllerinde metastaz
- Resim 17:** Çevre pankreasta kronik pankreatit bulguları
- Resim 18 A- B- C:** Çevre pankreasta Pankreatik intraepitelyal neoplazi bulguları
- Resim 19 A-B:** Çevre pankreasta Survivin pozitifliği
- Resim 20 A-B:** İmmunhistokimyasal olarak Survivin boyanması
- Resim 21:** Pankreatik intraepitelyal neoplazilerde Survivin pozitifliği
- Resim 22 A- B:** İmmunhistokimyasal olarak Survivin boyanma yaygınlığı
- Resim 23:** İmmunhistokimyasal olarak Livin boyanması
- Resim 24 A- B:** İmmunhistokimyasal olarak Livin boyanma yaygınlığı

# I. GİRİŞ

Pankreas duktal adenokarsinomu; pankreasın tüm tümörlerinin yaklaşık %85-90'ını oluşturur ve malign epitelyal tümörler arasında birinci sıklıktadır. Olağan duktus epiteline benzer fenotipik özellikler gösteren hücrelerden oluşmaktadır (1). İnsidansı gelişmiş ülkelerde 100 000 de 1 ile 15 arasında değişmektedir. ABD'de, 2010 yılında, eklenen yaklaşık 43 140 yeni olgu ile insidansı yıllar içinde artan tümörler arasındaki yerini korumuştur. Ayrıca, yine ABD'de, 2010 yılında, pankreas adenokarsinomu nedeniyle, yaklaşık 36 800 olgunun ölümü ile birlikte, her iki cinste, en yüksek ölüm oranına sahip tümörler arasında dördüncü sırada yer almıştır (2,3). Hastaların kür için en iyi tedavi seçeneği cerrahi rezeksiyondur. Ancak cerrahiye rağmen 5 yıllık sağkalım çoğu kez % 5' in altındadır (4). Tümörün histolojik tipi, diferansiyasyonu, lokal yayılımı, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı, bölgesel lenf nodülü metastazının varlığı, cerrahi sınırdaki tümör izlenmesi, prognoza etkili faktörler olarak bildirilmektedir (5,6). Tümörün kemoterapi, radyoterapi ve immunoterapi gibi tedavilere yanıtının sınırlı olması, kötü prognozun diğer bir nedeni olarak sayılmaktadır. Kanserlerin pek çoğunda olduğu gibi, pankreas adenokarsinomunda da, hücre siklusunda bozukluk, büyüme sinyallerinde kendine yeterlilik, büyümeyi baskılayan sinyallere karşı duyarsızlık, apoptozdan kaçış, doku invazyonu, metastaz ve yeni damar oluşumu, patogenez ve progresyonda etkili faktörler olarak kabul edilmektedir (7,8,9) .

Apoptoz, 'Hücre intiharı' olarak da isimlendirilen, hasarlanmaya karşı programlanmış hücre ölüm mekanizmasıdır. Günümüzde, mitokondri ilişkili apoptoz (İntrensek) ve hücre yüzeyindeki ölüm reseptörleri ile ilişkili apoptoz (Ekstrensek) olarak iki temel yolak tanımlanmaktadır. Her iki yolakta yer alan kaspaz proteaz ailesi, anahtar proteinler olarak kabul edilmektedir (10,11). Apoptoz mekanizması içinde, hem kaspaz protein ailesine, hem de diğer proapoptotik proteinlere karşı, antagonist etki ile inhibisyon yapan proteinler, hücre içi apoptoz inhibitör proteinler (IAPs) olarak isimlendirilmektedir. IAPs, virüslerden memelilere kadar, geniş bir aralıktaki canlılarda, varlığı tanımlanan bir protein ailesidir. İlk kez bakulovirüslerde bulunan, 70 aminoasit içeren ve bakuloviral IAP tekrar (BIR) olarak isimlendirilen, en az bir zincirin varlığı, IAP ailesi üyelerinin ortak özelliğidir. Bu ailenin bazı üyeleri, C- terminalde çinko bağlayan parmaklara sahip bir zincir (RI

bulundurmaktadırlar (12). BIR zincirinin, apoptoz inhibisyonunda rol oynadığı bilinmektedir (13). İnsanlarda günümüze kadar sekiz IAP ailesi üyesi tanımlanmıştır: **NIAP, cIAP1, cIAP2, XIAP, IAP benzeri protein 2, Apollon, Livin/ML-IAP ve Survivin** (14).

Survivin, IAP ailesinin diğer üyelerine benzer şekilde BIR dizisi içerirken, RING zinciri içermemektedir. Birçok fetal dokuda eksprese edilmekle birlikte, normal erişkin dokuda ekspresyonu izlenmemektedir (15). Pankreas kanserleri, over kanserleri, meme kanserleri, papiller ürotelyal kanserler, testiküler germ hücreli tümörler, kolorektal kanserler gibi pek çok tümör dokusunda ekspresyonu bildirilmektedir. Ayrıca pankreas kanserlerinde ekspresyonunun, kötü prognoz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (13,16,17,18,19,20).

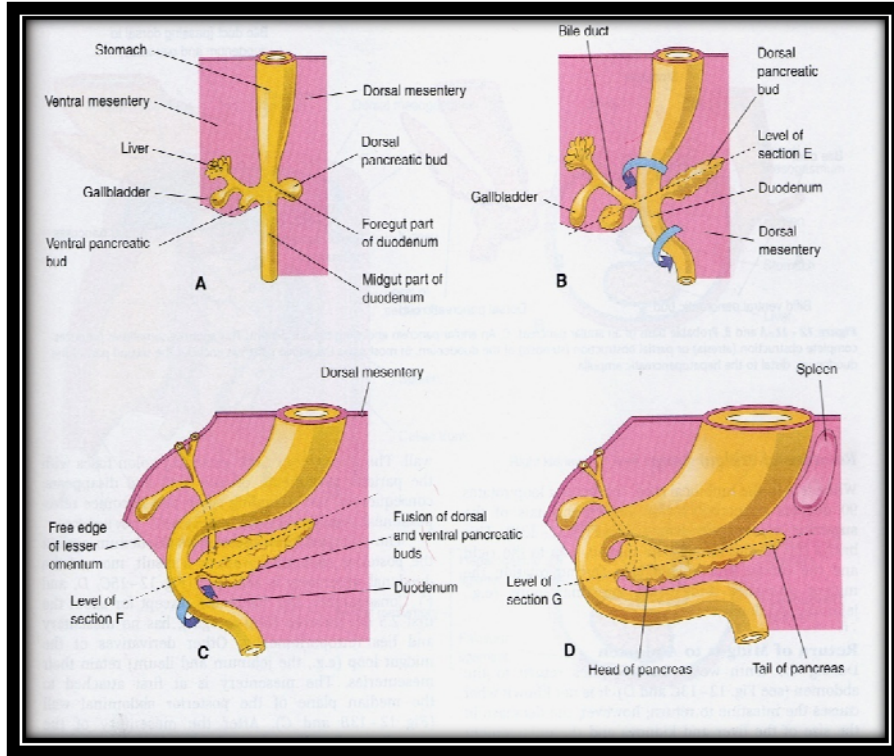
Livin, IAPs'in son tanımlanan üyelerinden biridir. Proapoptotik ve antiapoptotik etkilere sahip iki farklı subtipi tanımlanmıştır (21). Değişik yazarlara göre, Livin'in yüksek ekspresyonu, osteosarkomda ve nöroblastomda kısa sağkalım, mesane kanserlerinde erken nüks, kolorektal kanserlerde erken nüks ve metastaz ile ilişkilendirilirken, hepatosellüler karsinom, nazofarinks karsinomu, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu gibi tümörlerde prognoz ile ilişkisi bulunamamıştır (16,22,23,24,25,26,27). Pankreas adenokarsinomlarında, Livin ekspresyonu ile ilişkili moleküler düzeyde yapılmış çalışmalar bulunmasına rağmen, İHK'sal olarak Livin ekspresyonunun patolojik ve klinik verilerle ilişkisini araştıran, geniş serilerde yapılmış çalışma bulunmamaktadır(13).

Bu çalışmada, 2000-2008 yılları arasında, pankreas kitlesi nedeniyle opere olan ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Patoloji Anabilim dalında pankreas adenokarsinomu tanısı alan 117 olgu, yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, çapı, diferansiyasyonu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, duodenum invazyonu, çevre yumuşak doku yayılımı, kronik pankreatit varlığı, pankreatik intraepitelyal neoplazi varlığı ve derecesi, cerrahi sınır pozitifliği, bölgesel lenf nodülü metastazı gibi klinik ve histolojik parametreler açısından değerlendirilmekte, ayrıca İHK'sal olarak Survivin ve Livin ekspresyonu birlikte bu parametrelerin prognoza etkisi araştırılmaktadır.

## II. GENEL BİLGİLER

### EMBRYOLOJİ

Pankreas, dördüncü embriyonik haftada, duodenum endodermal epitelinden kaynaklanan, dorsal ve ventral çıkıntı olarak adlandırılan, iki farklı çıkıntıdan oluşmaktadır. İlk gelişim gösteren dorsal çıkıntıdır ve hepatic divertikülün kranialinde yer almaktadır. Hızlı gelişerek duodenum dorsal mezenterine doğru büyür. Ventral çıkıntı, sağ ve sol olmak üzere iki farklı tomurcuk halinde oluşur ve hepatic divertikülün kaudalinde yer almaktadır. Daha küçük olan sol tomurcuk regrese olurken, sağ tomurcuk saat yönünde 90 derece rotasyon göstererek, mesoduodenum içinde, dorsal çıkıntının posteroinferioruna yerleşir. Yedinci embriyonik haftada, dorsal ve ventral çıkıntılar füzyon göstermektedirler. Ventral çıkıntı, pankreas başının kaudal kısmını ve unsinat proçesi oluşturmaktadır. Dorsal ve ventral çıkıntıları drene eden duktuslar birleşerek Wirsung kanalını oluştururlar ve Wirsung kanalı major papilaya açılmaktadır. Pankreas korusunu ve kuyruğunu drene eden dorsal duktus, regrese olmazsa, Santorini kanalını oluşturup minor papilaya açılmaktadır (28) (Şekil 1).



Şekil 1: Pankreasın embriyolojik gelişiminin şematik çizimi

## **ANATOMİ** (29,30,31)

Pankreas uzun eksenini boyunca, anterior pararenal alanda, transvers oryantasyonda, duodenumdan dalağa dek uzanmaktadır. Ortalama 15-20 cm uzunluğunda, 3 cm genişliğinde, 1-1.5 cm kalınlığındadır. Ağırlığı ise 75 ile 100 gr arasında değişmektedir. Ön üst tarafında, mide duodenum ve dalak; ön alt komşuluğunda ise duodenum, jejunum, transvers kolon ve dalak bulunmaktadır. Baş kısmının önünde, kısa bir mezokolon olup, kısmen direkt olarak kolon ile temasını sağlamaktadır. Pankreas posteriorunda, sağ renal damarlar, vena cava, portal ven, diafragma, aort, çölyak pleksus, torasik duktus, süperior mezenterik damarlar, sol renal damarlar ve sol böbrek bulunmaktadır. Pankreas anatomik olarak baş, unsinat proçes, boyun, gövde ve kuyruk olarak 5 bölüme ayrılmaktadır (Şekil 2).

**Baş:** Duodenum kavsi içinde, ikinci lomber vertebranın hemen sağında yer almaktadır. Koledok kanalının son kısmı, genellikle pankreas başının içinde seyretmektedir. Pankreas başının arkasında, distal koledok, sağ böbreğin damarları, vena kava inferior yer almaktadır. Yukarıda portal venden, aşağıda mezenterik vene uzanan hayali bir plan, pankreas baş kısmını boyun kısmından ayırmaktadır.

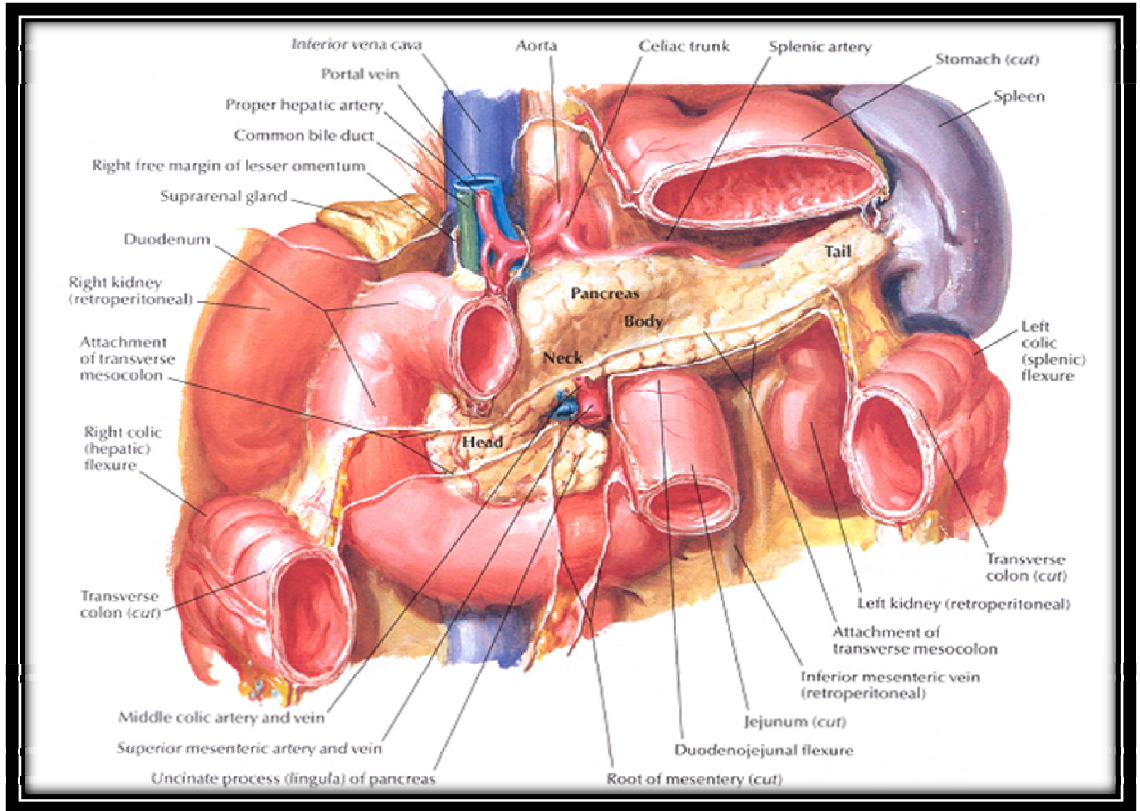
**Unsinat Proçes:** Portal ven ve süperior mezenterik damarların arkasında, aort ve inferior vena kavanın önünde yer almaktadır. Sagittal kesitte, unsinat proçes, superior mezenterik arter ile aort arasında, sol renal venin üzerinde, duodenumun 3. ve 4. parçasının altındadır. Unsinat proçes her insanda olmayabilir veya süperior mezenterik damarları tamamen çevreleyebilmektedir.

**Boyun:** Ortalama 2cm genişlikte, pankreasın kısmen daralmış bir bölümü olup, üstte pilor ve duodenum birinci kısmı, altta vena porta, süperior mezenterik ven ve splenik ven arasında yerleşmektedir.

**Gövde:** Pankreasın gövdesi, süperior mezenterik damarların solunda yer almaktadır ve duodenumun 4. kıtası, Treitz ligamanı, bazı jejunal anslar, transvers kolonun sol tarafı ile komşudur. Gövdenin üst kenarı, sağda çölyak aks ve hepatik arter, solda splenik damarlarla komşudur. Gövdenin ön yüzü, omental bursanın arka duvarının pankreas ve mide yüzeyini ayıran çift peritoneal tabakası ile örtülüdür. Bu tabakanın

aynı zamanda transvers mezokolon ile de komşuluğu vardır ve iki tabakaya ayrılmaktadır; bir yaprağı ön yüzü, diğeri inferior yüzü kaplar. Arka yüzeyi aort, süperior mezenterik arter çıkışı, diafragmanın sol kısmı, sol adrenal, perirenal fasya, sol böbrek damarları, sol böbrek ve splenik ven ile komşudur.

**Kuyruk:** Splenorenal ligamanın içinde yer almaktadır. Dalak hilusuna kadar uzanmaktadır ve kısmen mobildir.



**Şekil 2:** Pankreasın anatomik komşulukları

## HİSTOLOJİ- FİZYOLOJİ (32,33)

Pankreas, sindirim enzimleri ve hormonlar üreten bir iç (endokrin) ve dış (ekzokrin) salgı organıdır. Enzimler, asinuslar halinde düzenlenmiş, ekzokrin kısmın hücreleri tarafından salınmakta ve depolanmaktadır. Endokrin salgılar ise, Langerhans adacıkları olarak bilinen endokrin dokuyu oluşturan hücre grupları tarafından sentezlenmektedir.

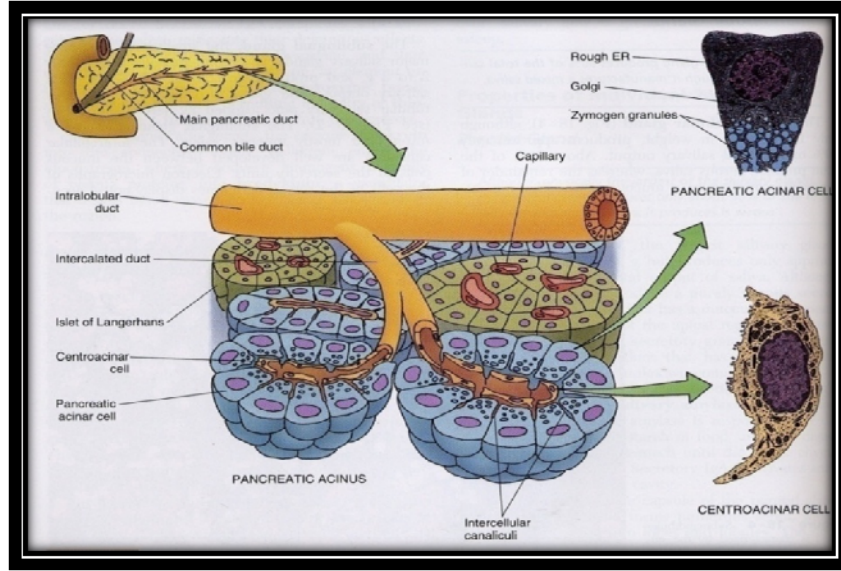
Dıştan gevşek ve ince bir kapsül ile sarılı olan pankreasın ekzokrin ünitesi, kompleks asiner bir bezdir ve yapısı parotis bezine benzer. Duktus interkalarisin başlangıç parçası, asinusların lümeni içine penetrasyon göstermektedir. Bu intraasiner kısmı oluşturan hücelere 'sentroasiner hücreler' denilmektedir. Sadece pankreas asinuslarında bulunan bu hücrelerin nükleusları, açık bir sitoplazma ile çevrilidir. Duktus interkalarisler, prizmatik epitelle örtülü daha geniş lobüller arası kanallara açılmaktadır.

Ekzokrin pankreatik asinus, bir lümeni saran seröz hücrelerden oluşmaktadır. Bu hücreler oldukça kutuplaşmıştır, nükleusları yuvarlaktır ve tipik olarak, protein salgılayan hücrelerdir (Şekil 3). Bazallerinde endoplazmik retikulum yoğun olduğu için bazofilik, apikalde granüller yoğun olduğu için eozinofilik boyanma izlenmektedir (Resim 1). Hücrelerin apikalinde, komşu hücrelerin membranları arasında, zonula okludens, zonula adherens ve desmozom tipi bağlantı kompleksleri bulunmaktadır.

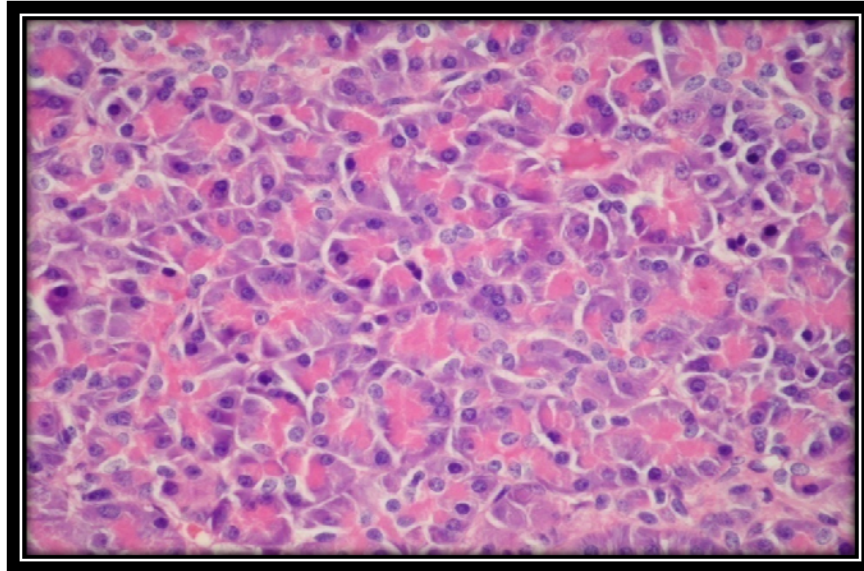
Wirsung kanalı ve Santorini kanalı, yüksek prizmatik veya yalancı çok katlı epitelle döşelidir. Arada Goblet hücreleri ve enteroendokrin hücreler de izlenebilmektedir.

İnsan ekzokrin pankreası, su ve iyonlara ek olarak, sindirim enzimleri ve proenzimler salgılar. Bunlar, tripsinojen, kimotripsinojen, karboksipeptidaz, deoksiribonükleaz, ribonükleaz, triaçilgliserol lipaz, fosfolipaz A2, elaztaz ve amilaz'dır. Salgı, başta sentroasiner hücreler ve küçük interkalar kanalları oluşturan hücreler tarafından üretilmektedir. Asinuslarda az miktarda, proteinden zengin sıvı üretilirken, interkalar kanal hücrelerinde, sodyum ve bikarbonattan zengin, daha fazla miktarda sıvı salgılanmaktadır. Pankreas salgısı, duodenum mukozasındaki enteroendokrin

hücreler tarafında üretilen, sekretin ve kolesistokinin hormonları tarafından kontrol edilmektedir. Hormonal etkinin yanı sıra, pankreasın otonomik innervasyonu da salgılamada önem taşımaktadır. Sempatik sinir lifleri, pankreasın kan akımını regüle ederken, parasempatik lifler de sentroasiner hücrelerin ve asinusların aktivitesini stimüle etmektedirler.



Şekil 3: Pankreatik asinusun şematizasyonu



Resim 1: Erişkin insan pankreas asiner hücreleri, H&E, X40

## **PANKREAS HASTALIKLARI**

Pankreas hastalıkları dört temel grupta incelenebilir:

1. Konjenital anomaliler
2. Pankreatitler
3. Neoplastik olmayan kistler
4. Tümörler

Bu çalışma, pankreas adenokarsinom vakalarını kapsadığı için, yalnızca tümörler başlığı hakkında genel bilgi verilecektir.

## **PANKREAS TÜMÖRLERİ SINIFLAMASI**

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2010 yılı ekzokrin pankreas tümörleri sınıflamasına göre (34)

### **Epitelyal tümörler**

#### **Benign**

Seröz kistadenom

Asiner kistadenom

#### **Premalign lezyonlar**

Pankreatik intraepitelyal neoplazi-3 (PanIN3)

Hafif veya orta derecede displazi içeren intraduktal papiller müsinöz tümör

Şiddetli derecede displazi içeren intraduktal papiller müsinöz tümör

İntraduktal tübülopapiller tümör

Hafif veya orta derecede displazi içeren müsinöz kistik tümör

Şiddetli derecede displazi içeren müsinöz kistik tümör

#### **Malign**

Duktal adenokarsinom

Adenoskuamöz karsinom

Kolloid karsinom

Hepatoid karsinom

Medüller karsinom

Taşlı yüzük hücreli karsinom

Andiferansiye (anaplastik) karsinom

Osteoklast benzeri dev hücreli andiferansiye karsinom

Asiner hücreli karsinom

Asiner hücreli kistadenokarsinom

İnvaziv karsinom ile ilişkili intraduktal papiller müsinöz tümör

Mikst asiner-duktal karsinom

Mikst asiner-nöroendokrin karsinom

Mikst duktal-nöroendokrin karsinom

İnvaziv karsinom ile ilişkili müsinöz kistik tümör

Pankreatoblastom

Seröz kistadenokarsinom

Solid psödopapiller tümör

Nöroendokrin tümörler

**Matür teratom**

**Mezenkimal tümörler**

**Lenfomalar**

**Sekonder tümörler**

# PANKREAS DUKTAL ADENOKARSİNOMLARI

## EPİDEMİYOLOJİ

PDA' ları, tüm pankreas tümörlerinin, yaklaşık %85-90'ını oluşturmaktadır (1). ABD'de, 1975-2007 yılları arasında, yaşa uyarlanmış yıllık insidansı; erkeklerde 100. 000 de 13.49 iken, kadınlarda 100 000 de 10.13 olarak bildirilmektedir (35). Yine aynı ülkede, 2010 yılında yaklaşık 43 140 yeni vaka eklenmiş olup, kadınlarda, insidansı yıllar içinde artan tümörler arasındadır. Kadınlarda ve erkeklerde kanser sıklık sıralamasında onuncu, kanserden ölüm sıklığı sıralamasında dördüncü sırada yer almaktadır. Tüm kanserler içinde yaklaşık %3 oranında görüldüğü bildirilmektedir ve Türkiye'de de benzer istatistiksel sonuçlar bulunmaktadır (2,36). Erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazla görülmektedir ve yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır (37). En fazla görüldüğü yaş aralığı 60-80 olarak bildirilmektedir (38).

## ETİYOLOJİ

PDA'nun başlıca risk faktörleri arasında; sigara, Tip 2 diabetes mellitus, fazla yağ içeren beslenme, kronik pankreatit, primer sklerozan kolanjit, herediter pankreatit, ailesel pankreas kanseri varlığı sayılabilir (38,39).

En önemli çevresel risk faktörü olan sigara, pankreas kanseri riskini 1.5- 5.5 kat arttırmaktadır (40). Diğer risk faktörleri, vücut kitle indeksinde artış, hayvansal yağların fazla tüketilmesi, petrol ürünleri ve kağıt hamuruna uzun süre maruz kalınmasıdır (41,42,43). Epidemiyolojik çalışmalarda, en çok saptanan risk faktörü yaş ve sigara içiciliğidir (40,44). Meyve, sebze, vitamin C ve fibrilden zengin diyetin pankreas kanserinden koruyucu rolü olduğunu bildiren yazarlar bulunmaktadır (45). İsveçli erkek sigara içicilerinde yapılan bir kohort çalışmasında pankreas kanseri, diyet folat alımı ve serum folat seviyesi arasında anlamlı ters ilişki saptanmıştır (46). Ancak Oaks ve arkadaşlarının çalışmasında, kadınlarda saptanan yüksek folat seviyesi ile pankreas kanseri arasındaki ters ilişki, erkeklerde geçerli bulunmamıştır (47). Ayrıca Vitamin D etkisinin pankreas karsinogenezisine etkisi net anlaşılamamış olsada, yüksek vitamin D ve analoglarının seviyelerinin antikarsinogenik etkilerinin

olduğu düşünölmektedir (48). Ancak çevresel risk faktörleri içerisinde, pankreas kanseri ile ilişkisi net anlaşılan, yalnızca sigaradır(49,50).

Pankreas kanserli hastaların yaklaşık %10'unda birinci ya da ikinci derece akrabalarının en az birinde kalıtsal hastalık mevcuttur. Bilinen kalıtsal sendromlar arasında, herediter pankreatit, herediter meme-over kanser sendromları (HBOCS), ailesel çoklu mol melanoma sendromu (FAMMM), p16 germ mutasyonu, herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromu (HNPCS) ve Peutz-Jeghers sendromu (PJS) sayılmaktadır (51,52,53). Bu hastalıkların gen mutasyonları, kromozom lokalizasyonları ve pankreas kanserinde beklenen artış oranları tablo 1'de gösterilmektedir (32).

HASTALIKLAR	GEN (KROMOZOM YERİ)	PDA RİSKİNDE ARTIŞ
HNPCS	hMSH2(2p22)	?
	hMLH1(3p21)	?
HBOCS	BRCA2( 13q12-q13)	X4-10
FAMMM	P16(9p21)	X20- 35
Herediter pankreatit	PRSS1(7q35)	X50- 80
PJS	STK11/LKB1(19q13)	X130

**Tablo-1:** Ailesel sendromların pankreas karsinomları ile ilişkisi

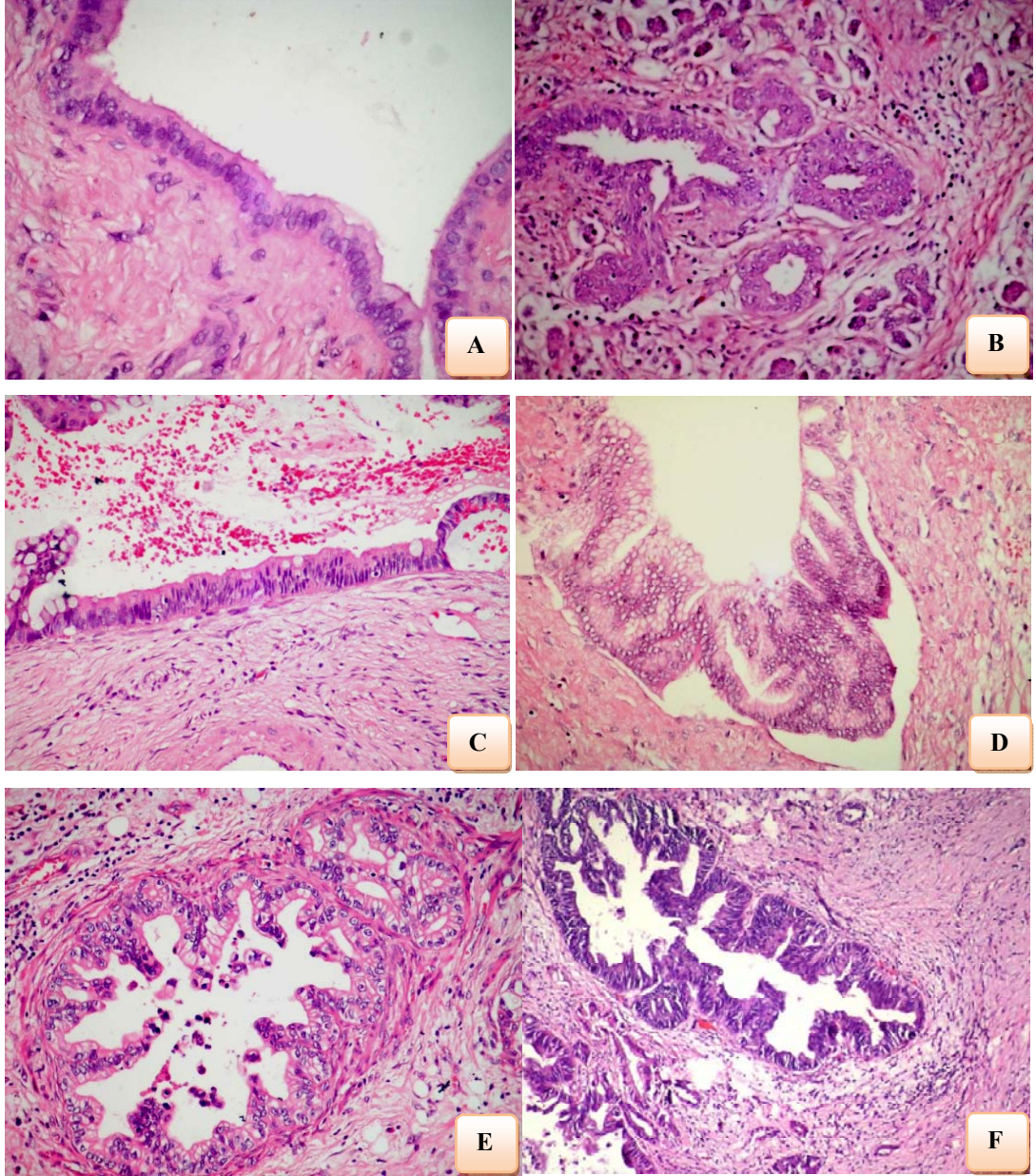
## KARSİNOGENEZ

Sporadik pankreas kanserlerinin etiyojisi net anlaşılamamıştır. Ancak genetik mutasyonlar, epigenetik değişimler ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimlerin, karsinogenezde etkili olduğunu gösteren yayınlar, gün geçtikçe artmaktadır. PDA'nun hücre kökeni halen tartışmalıdır. Morfolojik olarak, pankreas duktal hücrelerine benzerliği nedeniyle, hücre orijini olarak, çoğunlukla duktal hücreler düşünülmektedir (1). Ancak asiner hücrelerdeki duktal metaplazilerden yada kök hücre benzeri hücrelerden kanser gelişebileceğini bildiren yayınlar da bulunmaktadır (7,54). Pankreatik intraepitelyal neoplaziler (PanIN), duktal kökenin kanıtı olarak sunulmaktadır. PanIN'ler dışında intraduktal papiller müsinöz neoplaziler ve müsinöz kistik neoplaziler de prekanseröz lezyonlar olarak değerlendirilmektedir (55).

Çalışmalarda PDA'larının atipik duktal lezyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiş ve morfolojilerine göre üç şekilde sınıflandırılmıştır (Tablo-2) (56,57).

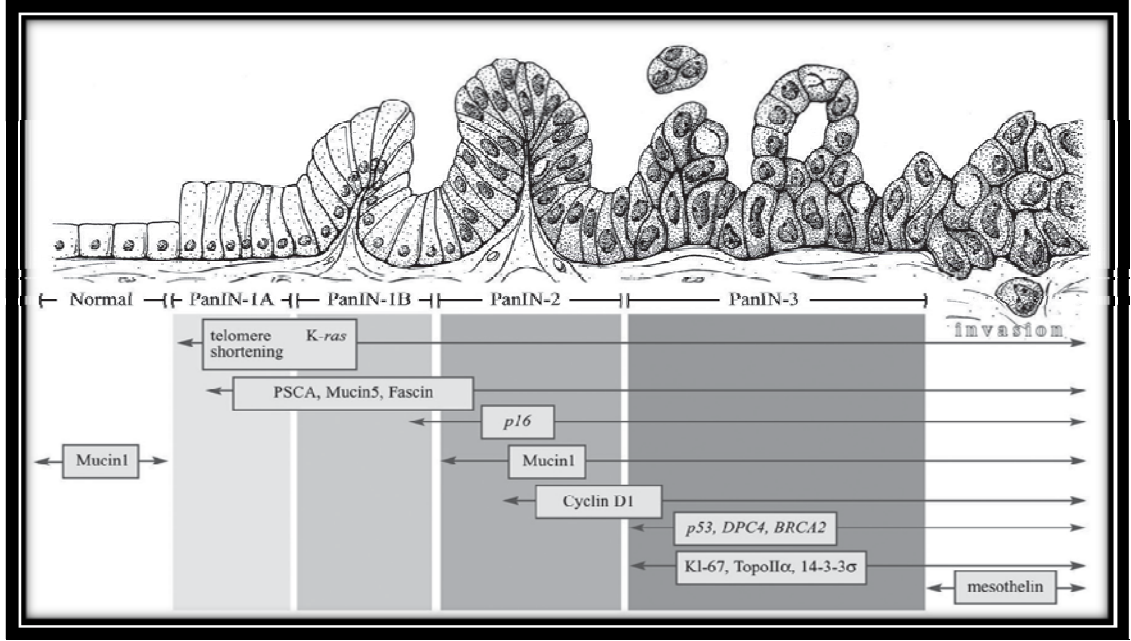
<b>Normal</b>	Atipi içermeyen, amfofilik sitoplazmalı, alçak kolumnar- küboidal epitel (Resim 2-A)
<b>Skvamöz metaplazi</b>	Atipisiz, matür skuamöz yada yalancı çok katlı transizyonel epitel (Resim 2-B)
<b>PanIN-IA</b>	Belirgin supranükleer müsin içeren, küçük oval-yuvarlak nükleusu bazalde yerleşmiş, tek sıralı uzun küboidal epitel (Resim 2-C)
<b>PanIN-IB</b>	PanIN 1A' daki epitelin papiller, mikropapiller yada yalancı çok katlı görünümde olması (Resim 2-D)
<b>PanIN-II</b>	Nükleer polarite kaybı, kalabalıklaşma, yalancı çok katlı görünüm, iri nükleus ve hiperkromazinin izlendiği çoğunlukla papiller nadiren düz olabilen lezyonlar. Mitoz nadir, lüminal nekroz içeren gerçek kribriform lezyonlar ve belirgin sitolojik atipi izlenmez (Resim 2-E)
<b>PanIN-III</b>	Genellikle papiller yada mikropapiller tipte, lüminde nekroz ve epitel hücre adalarının izlendiği kribriform yapılar. Polarite kaybı, distrofik goblet hücreleri, atipik olabilen mitozlar, nükleer düzensizlik ve makronükleoller (Resim 2-F)

**Tablo 2:** Pankreatik intraepitelyal neoplazi sınıflaması



**Resim 2:** PanIN' lerin morfolojik görünümü, H&E,A: X40,B-E: X20,F:X10

Gastrointestinal sistemin bazı tümörlerinde tanımlanan, adenom-karsinom sekansına benzer durum, pankreasta, PanIN- adenokarsinom progresyonu için de sunulmaktadır (58). Erken dönem epitel değişikliklerinden, adenokarsinoma ilerleyen bu süreçte, sık izlenen genetik değişiklikler Şekil 4'de gösterilmiştir (59).



**Şekil 4:** Pankreas karsinogenezinde izlenen morfolojik ve genetik değişiklikler

Hücrelerde kontrolsüz büyüme ile sonuçlanan genetik değişikliklerin ilerleyici birikimi sonucu kanserler gelişmektedir (60). Moleküler değişiklikler, genomik (DNA), transkriptomik (RNA) ve proteinomik (post-translasyonel protein ekspresyonu) seviyelerde meydana gelebilmektedir. Karsinogenezin erken basamaklarında meydana gelen moleküler değişiklikler başlatıcı, geç evrede meydana gelenler ise ilerletici rol oynamaktadırlar. Kanser ilişkili genleri, fonksiyonlarına göre, üç grupta toplamak mümkündür (61):

- 1- Onkogenler,
- 2- Tümör süpresör genler,
- 3- Genom koruyucu genler

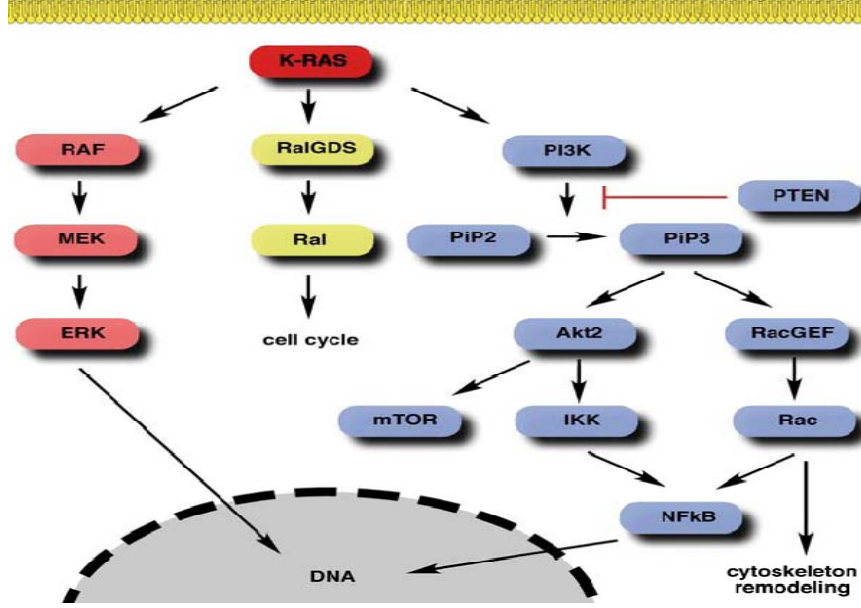
### **Telomerazlar**

Genomik düzeyde meydana gelen değişiklikler, kromozomları yada kanser ilişkili genleri direkt etkileyebilmektedir (58). PDA'larında, karsinogenezin erken basamaklarında, başlatıcı nedenlerden birincisi olarak telomeraz kısalması düşünülmektedir (62). **Telomerazlar**, kromozomların sonunda yer alan, hücre bölünmesi sırasında DNA'da füzyonu engelleyen, tekrarlı kısa DNA dizileri olarak tanımlanmaktadır. Çok kısa olmaları durumunda, mitozun anafaz evresinde, kromozomal köprüleşmeler oluşturup, genetik hasar ile sonuçlanan erken kromozomal yeniden düzenlenmelere neden olmaktadır (60). Tüm PanIN

lezyonlarının %95'inden fazlasında telomeraz kısalması bulunduğu bildirilmekte ve PDA'a ilerlemede, onkogen ve tümör supresör genlerde kaybın, en önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedirler (63). Kromozomal materyalin kaybı nedeniyle oluşan genomik kararsızlıkta, heterozigozite kaybı (LOH) meydana gelmektedir. Kromozom 9p ve 17p de LOH, PDA'larında ve PanIN-3 lezyonlarda yüksek sıklıkta izlenmektedir. 9p kaybı, PanIN progresyonunun erken bulgusu olarak kabul edilmektedir (64).

## **Onkogenler**

Onkogenler aktive olduklarında hücrel büyümede etkili genlerdir. PDA'larında saptanan en önemli onkogen, **K-ras**'dır. K-ras, 12. kromozomda yer alan, hücrenin proliferasyonunda, diferansiyasyonunda ve yaşamında gerekli, çeşitli fonksiyonları düzenleyen, GTPazlar'ın RAS süperailisinin bir üyesi olarak tanımlanmaktadır. Bir meta-analiz çalışmasına göre, K-ras mutasyonu, PanIN-1A olgularının üçte birinde, PanIN-1B olgularının %40'ında, PanIN-2 ve PanIN-3 olgularının %90'nından fazlasında, PDA olgularının %100'ünde saptanmaktadır (65). Bulgular, pankreas karsinogenezinde, K-ras mutasyonunun merkezi rol oynadığını göstermektedir (66). K-ras mutasyonu, kodon 12 deki, glisin ve aspartatta meydana gelmektedir. Kodon 12, molekülün katalizör alanında yada yakınında yer almaktadır. Mutasyon, GTPaz hidroliz oranında azalmaya yol açmaktadır (67). İntrensek GTPaz aktivitesindeki bozulma, sürekli aktif olan bir protein ortaya çıkmasına neden olmaktadır. K-ras, PDA tümörögenезisinde etkili üç temel yolda yer alır: RAF/ERK yolağı, fosfoinozid 3-kinaz (PI3K) yolağı, RalGDS yolağı (Şekil 5) (55).



**Şekil 5:** K-ras sinyal yolağı. RAF yolağı (kırmızı), RalGDS yolağı (sarı), PI3K yolağı (mavi)

RAF'lar, RAS tarafından aktiflenen, serin/ treonin kinaz ailesidir. RAF aktivasyonu, hücre siklusunda ilerleme ve hücre bölünmesi ile sonuçlanan döngüde, mitojen aktif protein kinaz ERK aktivasyonunu sağlayan, bir seri fosforilasyona yol açmaktadır (68). PDA'larında, RAF mutasyonuna göre, K-ras mutasyonu daha sık görülmektedir. Ancak medüller tip PDA'nda K-ras mutasyonu izlenmezken, RAF mutasyonu siktir (69).

PI3K yolağı, bazı efektörleri baskılama yoluyla, çok sayıda hücrel olayları düzenleyen, K-ras tarafından aktive edilmektedir. PDA'larında sıklığı fazla olmamasına rağmen, son yıllarda PI3K yolağını inhibe eden PTEN'in, baskılandığının gösterilmesi nedeniyle önem kazanmıştır (70).

K-ras, RalGDS yolağı ile Ral aktivasyonu yapmaktadır. Ral aktivasyonu nedeniyle K-ras'daki azalmanın, PDA'nun gelişiminde yer aldığı bildirilmektedir (71).

### **Tümör süpresör genler**

Tümör süpresör genler, inaktive olduklarında tümör gelişimine katkıda bulunan resesif genlerdir. Fonksiyon kaybı için her iki kopyasında da mutasyon olmalıdır. Sporadik kanserlerde, yaşam sırasında her iki kopyada da mutasyon oluşmaktadır.

Oysa kanserin genetik formlarında, bir mutant kopya genetik olarak vardır ve ikinci kopyadaki somatik mutasyon kanser ile sonuçlanmaktadır. PDA gelişimine katkıda bulunan, en sık inaktive olan tümör supresör genler: **p16/ CDKN2A/ INK4A, p53** ve **SMAD 4/ DPC4**'dür (62).

**p16/CDKN2A/INK4A** geni, 9 kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. p16 proteini, Siklin bağımlı kinaz inhibitör ailesinde yer almaktadır. CDK'lar tarafından Rb-1'in fosforilasyonunda ve hücre siklus düzenleyici Siklin-D ile Siklin D- CDK6 kompleksinde rol oynamaktadır (72). p16/ CDKN2A/ INK4A geninde kayıp, hücre siklusunda, G1/S geçişinde rol oynayan, Rb-1 fosforilasyonunda fonksiyon kaybına neden olmaktadır (73). P16 geninde inaktivasyon, PDA'ların %98 inde saptanmaktadır (74). Wilentz ve arkadaşlarının yaptıkları İHK'sal çalışmada; PanIN-1A'da %30, PanIN-1B'de %27, PanIN-2'de %55, PanIN-3'de %71 oranında, p16 kaybı saptanmıştır (75). FAMMMS'lu hastalarda p16/ CDKN2A geninde bir germline mutasyon olduğu ve pankreas kanseri için 22 kez artmış riske sahip oldukları bildirilmektedir (76). P16/ CDKN2A/ INK4A geninde homozigot delesyon, PDA'da %40 oranında görülebilmektedir ve %30 oranında komşu gen Metiltioadenozin fosfat (MTAP)'da etkilenmektedir. MATP geni, adenozin sentezinde rol oynar. L-alanozin gibi kemoterapötik ilaçlar, MATP fonksiyon kaybına spesifiktir ve MATP geninde kayıp olan kanserlerin tedavisinde kullanılmaktadır (77). Hem P16 hem de MTAP geninde kayıp PanIN olgularının %8'inde gösterilmiştir (78).

**p53**, 17. Kromozomun kısa kolunda yer alan ve insan kanserlerinde en sık mutasyona uğrayan gendir. PDA'ların %50-70'inde, p53 mutasyonu bildirilmektedir (61). p53, apoptoz ve hücre siklusunda bozukluk sırasında oluşan, sitotoksik strese karşı hücre yanıtında, merkezi rol oynamaktadır (79). Karsinogenez sırasında p53 fonksiyonunda kayıp, hücre büyümesinde uygunsuzluk, hücre sağkalım süresinde artış ve genetik kararsızlıkla sonuçlanmaktadır (80). p53 gen mutasyonunda oluşan protein, immunhistokimyasal olarak gösterilebilmektedir. p53'ün, PanIN-3 lezyonlarda İHK'sal olarak gösterilmesi, kaybın karsinogenezin geç basamaklarında meydana geldiğini göstermektedir (81). p53 ayrıca, p21'in üretimini arttırmaktadır. p21, hücre bölünmesini uyaran, Siklin D-CDKN2 kompleksinin negatif düzenleyicisidir ve hücreyi G1/S fazında durdurmaktadır. Eğer p53 mutasyona

uğrarsa, p21 üretimi de durmaktadır. PDA'da, p21 aktivitesinde kaybın, %30-60 oranında görüldüğü bildirilmektedir (82).

**SMAD 4/ DPC4**, kromozom 18'de bulunan bir tümör süpresör genidir. TGF- $\beta$  sinyal yolağındaki önemli düzenleyicilerden biridir. SMAD4'de kayıp, hücre içi sinyal yolağını etkileyerek, TGF- $\beta$  ve aktivin'in azalmasına yol açmaktadır. Sonuçta G1/S geçişinde uygunsuzluk ve apoptoz inhibisyonunda azalma yoluyla, hücrede büyümenin inhibisyonu gerçekleşmektedir (83). SMAD4/DPC4 geninde mutasyon, pankreas dışı kanserlerde ve pankreasın duktal dışı kanserlerinde nadir olmasına rağmen, PDA'larında %50 oranında görüldüğü bildirilmektedir (84). Maitra ve arkadaşlarının çalışmasında, İHK'sal olarak SMAD4 pozitifliği, PanIN-1 ve PanIN-2 lezyonlarının tamamında görülürken, PanIN-3 lezyonlarında %30 oranında saptanmıştır (59).

### **Genom koruyucu genler**

Genom koruyucu genler, DNA hasarının tanınmasında ve tamirinde rol oynamaktadırlar. Genom koruyucu genlerde mutasyon olduğunda, DNA hasarı etkili bir şekilde onarılamamakta ve DNA mutasyonları birikmektedir. Kanser ile ilişkili genlerdeki mutasyon, karsinogeneze katkıda bulunmaktadır (85). Pankreas kanserinde mutasyona uğrayan genom koruyucu genlere örnek olarak, DNA tamir genleri olan hMLH1 ve hMSH2 verilebilmektedir (86). Bu genlerde fonksiyon kaybı olduğunda, DNA değişiklikleri, 'mikrosatellit insitabilite'ye yol açmaktadır. Mikrosatellit insitabilitenin, HNPCC'nda kötü diferansiyasyon ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (87). PDA'larının yaklaşık %4'ünde mikrosatellit insitabilite bulunmaktadır ve bu tümörler " medüller tip" olarak isimlendirilen özel morfolojik görünüme sahiptirler (86).

### **Büyüme faktörleri**

Büyüme faktörleri, hücrenin proliferasyonu ve diferansiyasyonunu kontrol eden proteinlerdir. Büyüme faktörleri ve bunların reseptörlerinin, PDA'larda yüksek oranda eksprese edildiği bilinmektedir.

Epidermal büyüme faktörü reseptörünün yüksek ekspresyonunun, pankreas kanserlerinde ayrı bir yeri bulunmaktadır (79). EGF ailesinin dört reseptörü, hücre membranı boyunca yerleşmektedirler. Hücre dışında ligand bağlayan zincir, membran içinde hidrofobik bölge ve sitoplazmada tirozin kinaz zinciri reseptöründen oluşmaktadır (88). HER-1 ya da ErbB-1 olarak isimlendirilen gen, EGFR ailesinin en iyi bilinen üyesidir. Diğerleri HER-2/Neu(ErbB-2), HER-3 (ErbB-3) ve HER-4 (ErbB-4)'tür. Normal pankreas dokusunda HER-1 ve HER-2 bulunmazken, HER-3 ve HER-4 saptanmaktadır. PDA'larda, HER-3 ve HER-4'ün sitoplazmik ekspresyonunda kayıp sırasıyla %73 ve % 18 olarak bulunmuştur (89). HER-2'nin yüksek ekspresyonu, iyi diferansiye PDA ve erken evre prekürsör lezyonlarla ilişkilendirilmektedir ve prekürsör lezyonlardaki displazinin derecesi ile korelasyon göstermektedir (90,91). Stoecklein ve arkadaşlarının çalışmasında, PDA'larda HER-2 ekspresyon oranı % 24 olarak bildirilmektedir (92). Ayrıca PDA'larda Fibroblast büyüme faktörü, Fibroblast büyüme faktörü reseptörü, İnsülin büyüme faktörü-1, sinir büyüme faktörü ve Vasküler endotelial büyüme faktörü seviyelerinde artış olduğu rapor edilmektedir (93,94) .

### **Ailesel Pankreas Kanseri**

Pek çok olguda karsinogenez, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile multifaktöriyel olarak başlamaktadır. Bununla birlikte bazı olgularda, hastalık ailesel geçiş paterni göstermektedir.

Birinci derece yakın akrabasında pankreas kanseri bulunan olgularda, PDA relatif gelişme riski; birinci derece akrabaların birinde kanser varlığında 4.5 kat, ikisinde varsa 6.4 kat, üç ya da daha fazlasında varsa 32 kat artmaktadır (95).

Günümüzde, başta herediter pankreatit, herediter meme-over kanser sendromları (HBOCS), ailesel çoklu mol melanoma sendromu (FAMMM), herediter nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCS) ve Peutz-Jeghers sendromu (PJS) olmak üzere PDA riskinde artışa neden olduğu tanımlanan, pek çok hastalık bulunmaktadır. Bu hastalıkların, mutasyon içeren gen, relatif risk artışı, 70 yaşında PDA riski ve diğer organlarda beklenen kanserlerle ilişkisi Tablo 3' de gösterilmektedir (96).

	Gen	Relatif risk	70 yaşındaki risk	Diğer organ kanserleri
<b>Meme-over kanser sendromu</b>	BRCA2 (13q12-13) BRCA1 (17q21)	3.5-10 2.3	%5 %1	Meme, over, prostat Meme, over, prostat, periton, deri, akciğer
<b>HNPCCS/ Lynch sendromu II</b>	MSH2,MLH1, MSH6, PMS,PMS2 (2p22-p21, 3p21.3)	4.2	<%5	Kolorektal, endometrium, mide, over, üreter, renal, pelvis, biliyer trakt, beyin
<b>FAP</b>	APC (5q21-q22)	4.5	%2	Ampulla kanserleri
<b>Kistik Fibrozis</b>	CFTR (7q31.2)	5.3	<%5	Gastrointestinal kanserleri
<b>Hereditör pankreatit</b>	PRSS1 (7q35)	50-70	%40	Yok
<b>FAMMM</b>	CDKN2A/P16 (9p21)	34-39	%17	Malign melanom, meme
<b>Peutz-Jeghers sendromu</b>	LKB1/STK11 (19p)	132	%30-60	Gastroözofajial kanserler, ince barsak, kolorektal ve meme kanserleri

**Tablo 3:** PDA riskinde artışa neden olan ailesel sendromların özellikleri

Meme-over kanser sendromunda, hem erkekler hem de kadınlar için, PDA riskinde artış olduğu kabul edilmektedir. Bu sendromda mutasyonu izlenen BRCA2 geninin ürettiği proteinin, çift zincirli DNA'nın kırılmalarını tamir eden ve bazı Fanconi anemisi bazı gen ürünleri ile etkileşime giren bir protein olduğu bildirilmektedir. BRCA2 gen mutasyonu, PDA'lu hastalarda % 4-17 oranında görülmektedir (97).

FAMMM sendromu, çok sayıda melanositik nevüs, atipik nevüs ve hem PDA hem malign melanom riskinde artışın izlendiği, otozomal dominant bir hastalıktır. 75 yaşında PDA gelişme riski, yaklaşık %17 olarak bildirilmektedir (98).

Peutz-Jeghers sendromu; gastrointestinal sistemde hamartomatöz polip gelişimi, mukokütanöz pigmentasyon ve yaşam boyu hem gastrointestinal, hem gastrointestinal dışı organlarda artmış kanser riski içeren, otozomal dominant geçiş gösteren nadir bir hastalıktır ve PDA gelişme riski yaklaşık %36 olarak bildirilmektedir (99).

Hereditör pankreatit, erken yaşta pankreatit atakları ile karakterize hereditör bir hastalıktır. PRSS1 genindeki mutasyon, otozomal dominant form; SPINK1 geninde

mutasyon otozomal resesif form ile ilişkilidir. PDA riski 70 yaşında yaklaşık %40 olarak rapor edilmektedir (100).

HNPCCS, gastrointestinal, endometrium, pankreas başta olmak üzere pek çok organda artmış kanser riski bulunduran, yaklaşık 200 kişide 1 ortaya çıkan otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. DNA tamir genlerinde mutasyon olduğu bilinmektedir (101).

## **KLİNİK (1,32)**

Kabul edilen yaygın inanişaya göre PDA'lar, çevre organlara invazyon ve yayılım gösterene kadar sessiz kalmaktadır. Sarılık, ağrı, iştahsızlık ve kilo kaybının pankreas başı kanserinde en sık görülen semptomlar olduğu bilinmektedir. Pankreas başı yerleşimli tümörlerde, biliyer tıkanmaya bağlı bulgular görülebilmesine rağmen, sıklıkla bulgular ortaya çıktığında, olguların yalnızca %20'sinde tümör rezektore edilebilir evrede olmaktadır. Gövde ve kuyruk tümörlerinin safra yollarını tıkaması beklenen bir bulgu değildir. Bu nedenle bu hastalar, erken sarılık şikayeti ile gelmek yerine, daha çok karın veya sırt ağrısı ile başvururlar. Özellikle uncinat proçese lokalize olan, pankreas kanalına yakın tümörler, safra yolundan önce pankreatik kanalı tıkamakta ve sarılık oluşturmadan önce steatoreye neden olurlar. Ayrıca karın ağrısı, halsizlik, kusma, erken doyma, iştahsızlık veya kilo kaybı gibi temel semptomlar sarılıktan önce ortaya çıkabilmektedir. Obstrüktif kusma, çoğu olguda, tümörün pankreas başı yerleşimi ile ilişkili olmaktadır. Ağrı genelde ilk ortaya çıkan bulgu olsa da, ağrı ortaya çıktığında, çoğunlukla tümör, tam tedavi edilebilecek sınırların ötesine geçmiş bulunmaktadır. Pankreas başı kanseri hastalarının % 70' inde karın ağrısı görülür. Karın ağrısı, safra yolu tıkanmasına bağlı karaciğer dışı safra yolları ve safra kesesinin distansiyonu, pankreas kanalının tıkanmasına bağlı kanal genişlemesi veya pankreas kapsül gerilmesine bağlıdır. Ayrıca retroperitoneal veya perinöral invazyonun da sorumlu olduğu bildirilmektedir. Ağrı genellikle epigastriyumda hissedilmektedir (102). Pankreas gövde ve kuyruk adenokarsinomu olan hastaların, hemen hepsi karın veya sırt ağrısından yakınmaktadırlar ve bu ağrı sıklıkla pankreas başı tümörlerinde olan ağrıdan daha şiddetli olarak tanımlanmaktadır. Pankreas kanseri olan hastaların % 10 kadarında sarılık oluşmadan 6-12 ay kadar önce glukoz intoleransı gelişebilmektedir (103). Bu oran literatürde % 6-68 gibi değişik oranlarda bildirilmiştir. 'Trousseau bulgusu' olarak bilinen gezici tromboflebit olguların %10'unda görülebilmektedir. Sebebinin çoğunlukla, tümörden veya nekrotik ürünlerinden salınan, trombosit agrege edici faktör ve prokoagülan maddelerin varlığı olduğu düşünülmektedir. Semptomatik gidiş tipik olarak, ilerleyici ve kısadır.

## TANI

Uzun yıllardır, PDA'unun erken tanısının konulabilmesi için, pek çok biyokimyasal testler ve görüntüleme yöntemleri araştırılmakta ve kullanılmaktadır. Ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı tomografi (BT), Magnetik rezonans (MR), anjiyografi, Endoskopik retrograd kolanjiopankreatoduodonoskopi (ERCP), endoskopik USG, laparoskopi, laparoskopik USG, laparoskopik peritoneal sitoloji, ince iğne aspirasyon biopsisi (İİAB) ve tümör belirteçleri bunlardan bazılarıdır.

Pankreatik tümörden şüphe edilen tüm hastalarda, tercih edilen görüntüleme yöntemi, ince kesitli bilgisayarlı tomografidir. Tomografi damar tutulumu ve metastazlar hakkında bilgi verebilmektedir. Rezeksiyon değerlendirmesinin, yaklaşık %90 doğrulukla yapılabildiği bildirilmektedir (104). Endosonografik USG ve eşliğinde İİAB uygulaması seçilmiş olgularda yararlı olabilmektedir (105).

Tümör belirteçlerinin klinik rolü sınırlıdır. Bunlar karsinoembriyjenik antijen (CEA), karbonhidrat antijen (CA) 19-9, CA 125, CA 50, CA 242, CA 494, CAM 17.1, TAG 72, SPAN-1, DUPAN-2, ve Elastaz-1' dir. Bu belirleyicilerin hiçbiri pankreas kanser tanısı için yeterli doğruluğa ve güvenilirliğe sahip değildir. Bu belirleyiciler arasında CA 19-9, %80 duyarlılık ve %90 özgüllük ile, PDA için klinik kullanımda en önemli ve en yararlı tümör belirleyicisi durumundadır. Ancak unutulmamalıdır ki, Güney Kore'de, 70 940 asemptomatik olguda, Ca19-9 ile tarama yapılan bir çalışmada, yüksek serum seviyesi saptanan 1063 olgudan, yalnızca 4'ünde, histopatolojik olarak doğrulanan PDA saptanabilmiş ve bunların sadece ikisinin opere edilebilir evrede olduğu görülmüştür. Bu nedenlerle, tümör belirteçlerinin tanı koymak yerine, tümör takibinde kullanılmasının daha yararlı olacağı düşünülmektedir (106,107).

Kesin tanı için altın standart, histopatolojik inceleme olarak kabul edilmelidir.

## **PATOLOJİK DEĞERLENDİRME (1,34)**

Pankreas kanserlerinin çoğu duktal adenokarsinomdur. Makroskopik olarak çoğunlukla tek, sınırları net seçilemeyen, soluk, krem-sarı renkli, sert kitleler olarak izlenmektedirler. Kanama ve nekroz sık izlenmemektedir ancak özellikle büyük boyutlu tümörler mikrokistik alanlar bulundurabilir. Çoğunluğu pankreas başında yerleşim göstermektedir ve ortalama 2.5-3.5 cm boyutundadır. Gövde ve kuyruk yerleşimli tümörler daha büyük boyutlarda olabilmektedirler. Pankreas başı yerleşimli tümörlerde duodenum, ampulla vateri, koledok ve çevre yumuşak dokuya invazyon; gövde ve kuyruk yerleşimli tümörlerde ise dalak, sürrenal invazyonu makroskopik değerlendirmede genellikle fark edilebilmektedir. Tümörün ana pankreatik kanalda stenoza neden olduğu olgularda, çevre pankreas parankiminde; fibröz atrofi, duktuslarda dilatasyon, kist formasyonları izlenebilmektedir. Ayrıca makroskopik değerlendirmede bölgesel lenf nodüllerindeki metastazlar da seçilebilmektedir.

Mikroskopik değerlendirme sırasında, küçük büyütmelerde ilk fark edilen bulgu, glandların lobüler dizilimindeki bozulmadır. PDA, yoğun desmoplastik bir stroma içinde, atipik hücrelerin oluşturduğu, düzensiz, kompleks-tübüler glandüler yapılar ile karakterizedir. Hücreler çoğunlukla normal duktus epitel hücrelerine göre daha iri, düzensiz kenarlı nükleus ve belirgin nükleolus içerirler. Nükleus/ sitoplazma oranı artmıştır. Kolayca seçilebilen mitozlar ve stroma içinde tek tek dağılmış atipik hücreler izlenir. Neoplastik duktus lümenlerinde nekrotik debriler, tümör içinde ve çevresindeki lenfatiklerin, sinirlerin ve endokrin adacıkların invazyonu sık izlenen bulgulardandır. Perinöral invazyonlar, özellikle iyi diferansiye tümörlerde, glandın neoplastik olduğunun en iyi göstergesidir. Sitoplazmada, büyük damla olarak izlenen mukus tipiktir. Ancak bazen stroma içine yayılmış müsin gölcükleri de izlenebilmektedir.

PDA'ları, WHO 2010 yılı dereceleme sistemine göre üç gruba ayrılmıştır: iyi, orta ve az diferansiye. Dereceleme sisteminde kullanılan kriterler Tablo 4'de verilmiştir. Tümör içinde heterojenite var ise, var olan en yüksek derecenin değerlendirmeye alınması gerekmektedir.

Tümör derecesi	Glandüler diferansiyasyon	Müsin üretimi	Mitoz (10 BBA)	Nükleer görünüm
Derece I	İyi diferansiye glandlar	Yoğun	5	Hafif polimorfik
Derece II	Orta derece diferansiye duktuslar ve tübüler glandlar	Düzensiz	6-10	Orta derece polimorfik
Derece III	Az diferansiye glandlar, yoğun mukoepidermoid ve pleomorfik yapılar	Abortif	>10	Belirgin polimorfik ve artmış boyut

**Tablo 4:** WHO 2010 Pankreas duktal adenokarsinomu derecelendirme sistemi

### İMMUNHİSTOKİMYA (34)

PDA'nu reaktif pankreatik duktuslardan yada müsin üreten pankreas dışı adenokarsinomlardan kesin olarak ayıran immunhistokimyasal belirteç bulunmamaktadır. PDA; CK 7, 8, 18, 19 gibi normal duktal epitelde de izlenen sitokeratinleri eksprese etmektedir. Tümörlerin %50'sinden fazlasında CK4 ekspresyonu izlenmektedir. CK 20 ekspresyonu nadiren görülebilmese rağmen genelde CK7 ekspresyonuna göre daha azdır. Yukarıda sözedilen sitokeratinlerin immunhistokimyasal paterni pankreasın duktal dışı karsinomlarında izlenmemektedir. Müsin çekirdek proteinlerinden; MUC1, MUC3, MUC4 ve MUC5AC ekspresyonu PDA olgularının çoğunda izlenmekle birlikte MUC2 ekspresyonu görülmemektedir. Glikoprotein tümör antijenlerinden CEA, B72.3, CA125 ve CA19-9 ekspresyonu PDA'ların çoğunda izlense de, bu belirteçlerin kronik pankreatit olgularındaki bazı duktuslarda da pozitif olabileceği akılda tutulmalıdır. PDA'larında sıklıkla vimentin ile negatiftir. Ayrıca tripsin, kemotripsin ve lipaz gibi pankreatik ekzokrin enzimlerin ekspresyonu da izlenmez. Duktal karsinomların %55'inde SMAD4/DPC4 proteinin immunekspresyonunda kayıp bulunmaktadır. Çoğu vakada İHK'sal olarak p53 pozitifliği saptanmaktadır. PDA'larda ekspresyonu artan büyüme faktörleri ve adezyon molekülleri; EGF, EGFR, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , PDF-A ve PDF-B, VEGF, VEGFR, metallotionin ve CD44'dür. İHK'sal olarak membranöz pozitiflik veren E-kaderin'in, az diferansiye karsinomlarda negatifleştiği bilinmektedir.

## **PDA VARYAN TLARI**

### **ADENOSKUAMÖZ KARSİNOM**

Pankreasın belirgin duktal ve skuamöz diferansiyasyona sahip alanlar içeren malign epitelyal tümördür. Bu tanının verilebilmesi için skuamöz alanlar tümörün en az %30'unu oluşturmalıdır. Pankreasın ekzokrin malign tümörlerinin yalnızca %1-4'ünü oluşturur. Pür skuamöz karsinom pankreasta oldukça nadirdir ve görüldüğünde öncelikle başka organlardan metastaz olasılığı düşünülmelidir. Makroskopik olarak gri-beyaz infiltratif, sert kitle olarak izlenmektedir. Adenoskuamöz varyantların multifokal ve kistik olabileceği de akılda bulundurulmalıdır. Pür duktal adenokarsinomlar ile benzer İHK'sal panele sahip bu tümörlerin prognozunun pür adenokarsinomlardan daha kötü olduğu bildirilmektedir.

### **KOLLOİD KARSİNOM**

Tümörün en az %80'nini oluşturan hücre dışı mürin gölcükleri içinde yüzen neoplastik duktal epitelyum hücre adaları ile karakterize bir tümördür. Mürin alanlarının çevresinde yığımlar oluşturan küboidal- kolumnar neoplastik hücreler izlenmektedir. Bazen taşlı yüzük görünümünde de izlenebilen neoplastik hücrelerde intestinal diferansiyasyon mevcuttur ve İHK'sal olarak CDX2 ve MUC2 ile güçlü pozitiflik saptanmaktadır. Oysa klasik PDA'larında bu İHK'sal belirteçlerin negatif olması beklenmektedir. Kolloid karsinomda prognozun klasik PDA'na göre daha iyi olduğu bildirilmektedir.

### **HEPATOİD KARSİNOM**

Pankreasın oldukça nadir, belirgin hepatosellüler diferansiyasyona sahip hücreler barındıran malign epitelyal tümördür. Geniş eozinofilik sitoplazmaya sahip poligonal hücrelerde  $\alpha$ -feto protein ekspresyonu izlenir. Hücrelerdeki hepatosellüler diferansiyasyonun en iyi göstergesi, Hepatosit spesifik antijeninin varlığının gösterilmesidir. Ayrıca kanaliküler paternde izlenen CD10 ve CEA' nin varlığı da destekleyici bir bulgudur. Ektopik bir karaciğer dokusundan gelişen hepatosellüler karsinomlar bu grupta değerlendirilmemelidir. Karaciğerin hepatosellüler karsinomunun metastazı ayırıcı tanıda öncelikle düşünülmelidir ki; bu ihtimal, pankreasın primer hepatoid karsinom olasılığından daha yüksektir. Ayırıcı tanı için

klirik ve radyolojik bulgular eşliğinde karar vermek doğru bir yaklaşım olacaktır. PDA'larının hepatoid varyantına ait veriler oldukęa sınırlıdır.

### **MEDÜLLER KARSİNOM**

Pankreasın; çevre neoplastik olmayan parankim ile arasında itici bir sınır içeren, sinsityal büyüme paterninin hakim olduğu, sınırlı glandüler yapı içeren, kötü diferansiye malign epitelyal tümördür. Tümör içerisinde belirgin lenfositik infiltrasyon izlenmekte olup sıklıkla patogeneğinde DNA tamir genlerindeki mutasyon saptanmaktadır. Kötü diferansiyasyon göstermesine rağmen, klasik PDA'na göre daha iyi prognoz göstermektedir.

### **TAŞLI YÜZÜK HÜCRELİ KARSİNOM**

PDA'nun kohezyon kaybı gösteren ve hücre içi müsin içeren oldukęa nadir bir varyantıdır. Değişik derecede hücre dışı müsin izlenebilir. Tanı öncesinde klinik ve İHK'sal olarak meme ve midenin taşlı yüzük hücreli karsinomlarının metastaz olasılığı dışlanmalıdır. Prognozu oldukęa kötü seyretmektedir.

### **İNDİFERANSİYE (ANAPLASTİK) KARSİNOM**

Klasik PDA olgularına göre daha yaşlı insanlarda görülen, hücrelerin kesin bir diferansiyasyon göstermediği malign epitelyal tümördür. Üç histolojik varyantı tanımlanmıştır: Anaplastik dev hücreli karsinom, sarkomatoid karsinom ve karsinosarkom. Anaplastik dev hücreli karsinomda, eozinofilik sitoplazmalı bizar görünümlü dev hücreler ile pleomorfik mononükleer hücreler birlikte izlenmektedir. Sarkomatoid karsinomda hücrelerde iğsi komponent baskın iken; karsinosarkomda, belirgin adenokarsinom alanlarının yanı sıra yüksek dereceli iğsi hücrelerin izlendiği alanlar bulunmaktadır. Anaplastik karsinomda klasik PDA'nun aksine desmoplastik stroma bulunmaz. Hücrelerde pleomorfizm, mitoz kolayca izlenebilirken; perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon da oldukęa sık görülür. İHK'sal olarak çoğu olgu vimentin ve sitokeratin pozitifliği gösterirken E-kaderin negatif saptanır. Prognozun çok kötü olduğu ve ortalama yaşamın 5 ay olduğu bildirilmektedir.

## **OSTEOKLAST BENZERİ DEV HÜCRELER İÇEREN İNDİFERANSİYE KARSİNOM**

Yuvarlak-iğsi şekilli, ileri derecede pleomorfizm gösteren mononükleer hücreler ile büyük neoplastik olmayan dev hücrelerin karışımından oluşan nadir bir tümördür. Dev hücrelerin içinde 20'den fazla nükleus bulunabilir ve hemosiderin içerebilir. Kanama ve nekroz sıktır. İHK'sal olarak neoplastik mononükleer hücreler vimentin, sitokeratin ve p53 ile pozitiflik gösterirken; neoplastik olmayan dev hücrelerde CD68, Vimentin, LCA pozitifliği izlenir. Son yıllardaki çalışmalarda medyan sağkalım 12 ay olarak bildirilmektedir.

## **EVRELEME**

2010 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından bildirilen pankreasın ekzokrin tümörleri TNM sınıflaması aşağıda gösterilmektedir (34).

### **Tümör boyutu:**

TX: Primer tümör değerlendirilemeyen

T0: Primer tümör saptanamayan

Tis: Karsinoma insitu (PanIN-3 dahil)

T1:  $\leq 2$  cm pankreasa sınırlı tümör

T2:  $>2$  cm pankreasa sınırlı tümör

T3: Peripankreatik dokulara invaze tümör

T4: Çölyak aks veya süperior mezenteri artere invaze tümör

### **Bölgesel lenf nodları:**

NX: Bölgesel lenf nodu metastazı değerlendirilemeyen

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Bölgesel lenf nodu metastazı var

### **Uzak Metastaz:**

MX: Uzak metastaz varlığı değerlendirilemeyen

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

<b>Evre 0</b>	<b>Tis</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Evre IA</b>	T1	N0	M0
<b>Evre IB</b>	T2	N0	M0
<b>Evre IIA</b>	T3	N0	M0
<b>Evre IIB</b>	T1 T2 T3	N1	M0
<b>Evre III</b>	T4	Herhangi N	M0
<b>Evre IVB</b>	Herhangi T	Herhangi N	M1

**Tablo 5:**Dünya sağlık örgütü 2010 yılı pankreas ekzokrin tümörleri evreleme sistemi

## **CERRAHİ YÖNTEM VE MATERYALE YAKLAŞIM**

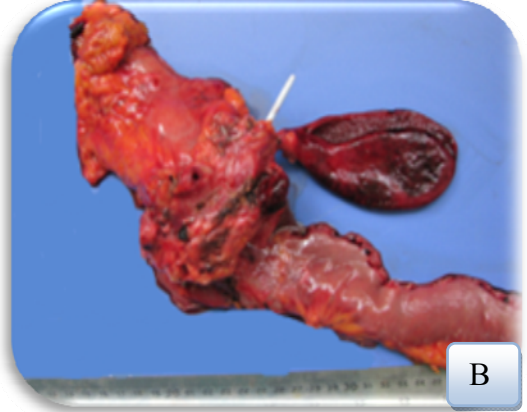
Standart pankreatikoduodenektomi (Whipple ameliyatı), pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi, genişletilmiş Whipple ameliyatı, total pankreatektomi, distal pankreatektomi ve splenektomi uygulanan cerrahi yöntemlerden bazılarıdır. Standart pankreatikoduodenektomi, periampuller bölge patolojileri için en sık yapılan ameliyattır. PDA olgularında uygulanan ameliyatlarda, cerrahi tekniğin ve ameliyat sonrası bakım koşullarının yıllar içinde gelişmesi nedeniyle, mortalite ve morbidite oranlarının yıllar içerisinde düştüğü bildirilmektedir (108).

Whipple ameliyat materyali, pankreas yanı sıra, genellikle distal mide, safra kesesi, duodenum, proksimal ince barsak ve omentum içermektedir (Resim 3A-B). Gövde ve kuyruk lokalizasyonlu tümörler nedeniyle yapılan ameliyatlarda materyal, distal pankreası, dalağı ve omentumu bulundurmaktadır (Resim 3C). Ekim 2009'da, AJCC/UICC tarafından yapılan protokole göre, ekzokrin pankreas kanserli hastaların materyallerinin değerlendirmesinde kullanılması önerilen kontrol listesinin başlıkları, aşağıda gösterilmektedir (6). Kontrol listesinde yer alan başlıkların, prognoz ile ilişkili olduğuna dair, çok sayıda makale bulunmaktadır (5,6,106,109).

## Pankreas ekzokrin karsinomlarında ameliyat materyaline yaklaşım

### (Kontrol Listesi)

- ❖ Materyalin içerdiği organlar
- ❖ Tümörün yerleşimi, boyutu
- ❖ Tümörün histolojik tipi, derecesi
- ❖ Tümör yayılımı
- ❖ Cerrahi sınırların durumu
- ❖ Lenfovasküler invazyon varlığı
- ❖ Perinöral invazyon varlığı
- ❖ Tümördışı pankreasın durumu
- ❖ Varsa operasyon öncesi tedavilere bağlı değişiklikler



**Resim 3:** Pankreas tümörlerine ait cerrahi materyallerin makroskobik görünümü (Whipple ameliyat materyali A: Önden görünüm, B: Arkadan görünüm, C: distal pancreatektomi ve splenektomi materyali)

## PANKREAS KANSERİNDE APOPTOTİK YOLAKLAR

Hücre yaşam döngüsünde bozulma, büyüme sinyallerinde kendine yeterlilik, apoptozdan kaçınma, doku invazyonu, metastaz ve yeni damar oluşumları hemen hemen tüm kanserlerin patogenezinde ve progresyonunda yer almaktadır (8). Programlı hücre ölümü olarak tanımlanan apoptoz, normal doku homeostazını sağlamada önemli rol oynamaktadır. Apoptoz, kaspaz adı verilen, bir grup sistein proteaz tarafından düzenlenmektedir. Kaspazlar, öncül formlarda sentezlenmekte, yarıklanma ile aktive edilmektedirler. Birbirini aktive eden kaspazlar, proteaz kaskatı oluşturarak, hücreyi apoptoza yönlendirmektedirler. Ayrıca yarıklanma sırasında oluşan çok sayıda nükleer lamin, DNaz inhibitörleri, yapısal proteinler gibi substratlar, apoptozun tipik morfolojik bulgularının ortaya çıkmasına yol açmaktadırlar (110). Kaspaz 2 ve 9'un aktivasyonu ile sonuçlanan, endoplazmik retikulum ile indüklenen apoptoz ve sitotoksik T hücreleri ve doğal öldürücü hücrelerin, Granzim B ile, kaspaz'3'ü direkt aktive ettiği minör yollar dışında; apoptozun başlangıcında, iki alternatif yolak bulunmaktadır(111). Yolların her ikisi de, kaspaz 3, kaspaz 6 ve kaspaz 7 aktivasyonu ile sonlanmaktadır (Şekil 6) (112).

*Birinci yolak*; intrinsek ya da mitokondrial yolak olarak isimlendirilmektedir ve mitokondri, apoptozun başlamasında anahtar rol oynamaktadır. Değişik apoptotik uyarıların, apoptozu tam olarak nasıl başlattığı net olarak bilinmemekle birlikte, Bcl-2 protein gen ailesinin, proapoptotik ve antiapoptotik üyelerinin arasındaki dengesizlik sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu dengesizlik, sonuçta mitokondri dış zarının bütünlüğünde bozulma ve Bcl-2 protein ailesinden, proapoptotik BAX ve/veya BAK aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır (113). Bu aktivasyon, mitokondri iç zarından sitokrom c, apoptozu uyaran faktör (AIF), apoptozda ikinci mitokondri derive aktivatör (Smac)/ DIABOLO (düşük PI ile apoptoz inhibitör protein bağlayıcı protein), Endonükleaz G ya da Omi/HtrA2 gibi apoptotik düzenleyicilerin salınımına neden olmaktadır. Sitozolda; sitokrom c, APAF-1, ATP ve başlatıcı pro kaspaz 9, Apoptozom multiprotein kompleksini (AMK) oluşturarak, başlatıcı kaspaz 9'u aktiflemektedirler. Bu sırada, apoptoz inhibitör protein olarak isimlendirilen,

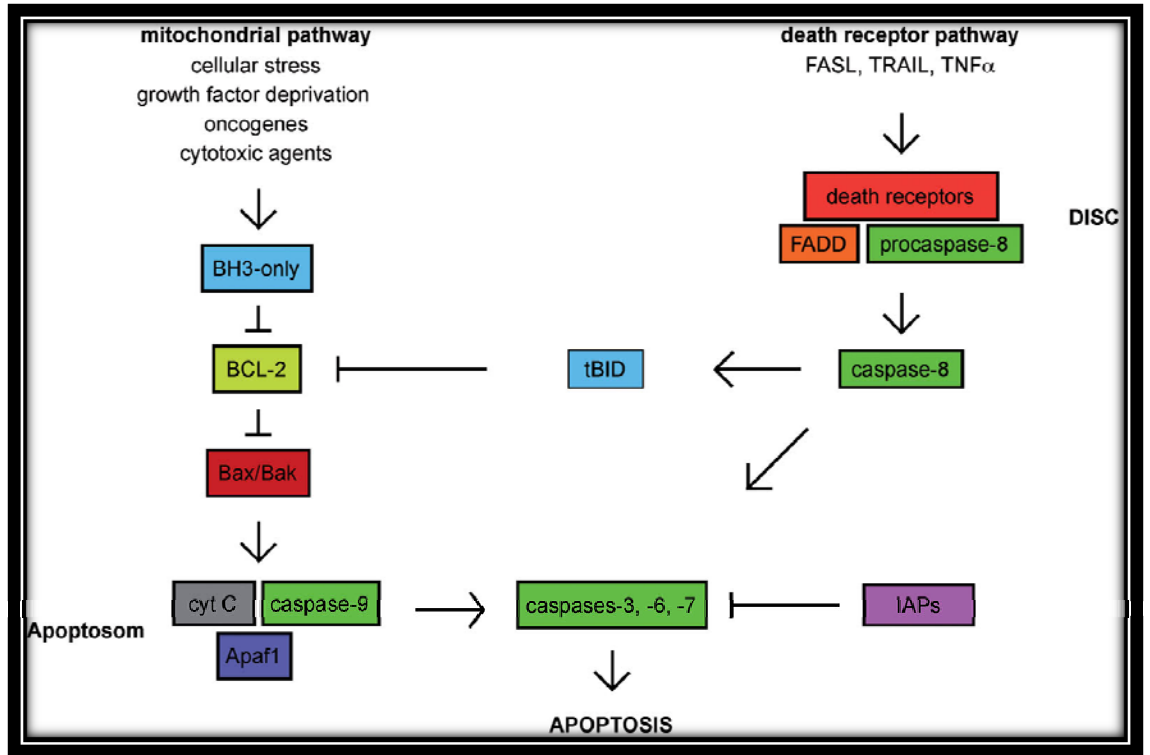
kaspazların potent endojen inhibitörleri, Smac/DIABOLO yada Omi/HtrA2 tarafından nötralize edilmektedir (112).

*İkinci yolak*, ekstresek yolak olarak isimlendirilir ve hücrenin yüzeyindeki değişik ölüm reseptörleri tarafından düzenlenmektedir (114). Hücre yüzeyindeki ölüm reseptörleri, tümör nekroz faktör (TNF) süperailisinin üyeleridir. TNF, FAS (APO-1, CD95), TRAIL(TNF ilişkili apoptoz indükleyen ligand) ailenin en iyi bilinen üyeleridir. Spesifik ligandlar (TNF- $\alpha$ , FAS-L ve TRAIL) tarafından aktive edilen reseptörler, FADD (FAS ilişkili ölüm zincir proteini), Kaspaz 8 ve Kaspaz 10 ile birlikte, ölümü uyaran sinyal kompleksini (DISC) oluşturmaktadırlar. DISC, Tip I hücrelerde direkt kaspaz 8'i aktive edebilmektedir. Ancak PDA hücreleri gibi, Tip II hücreler, apoptozu uyarmak için, mitokondride etki artırıcı sinyale ihtiyaç duymaktadırlar. Bu hücrelerde, Kaspaz 8, mitokondri membranında bulunan, proapoptotik 'BH3only-Bcl-2' ailesinin bir üyesi olan, BID'ı aktifleyerek, mitokondriden apoptozu uyaran faktörlerin salınımına neden olmaktadır (112). İlk kez Scaffidi ve arkadaşları tarafından tanımlanan, hücrelerin apoptoz sırasında kullandıkları iki CD95 (APO-1/Fas) sinyal yolağına göre gruplandırıldıkları, Tip I ve Tip II hücre kavramı; apoptozun karmaşıklığını göstermede ve intrinsek- ekstresek yolakların, kesişme noktasını açıklamak için iyi bir örnek oluşturmaktadır (115).

PDA'nun karsinogenez basamakları, PanIN lezyonlarının tanımlanmasından sonra daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Genetik ve somatik mutasyonların birikimi (K-ras onkogeninde ve CDKN2A, Tp53, SMAD4/DPC4 ile BRCA2 tümör supresör genlerinde mutasyon), PDA karsinogenezinin iyi anlaşılabilir basamakları olmasına rağmen; apoptozun, karsinogeneze katkısı açıkça tanımlanmamaktadır (116). PanIN-1 ve PanIN-2 lezyonlarda apoptotik hücrelerin görülmemesi, antiapoptotik mekanizmaların PDA karsinogenezinde erken basamaklarda devreye girdiğini düşündürmektedir. Apoptoz inhibitör ailesinden cIAP2 ve Survivin gibi proteinlerin, PanIN lezyonlarında değişik derecelerde saptanması da, bu hipotezin dayanak noktalarından biri olarak kabul edilmektedir (112,117).

PDA hücrelerinin yüzeyinde, FAS ilişkili fosfataz-1 (FAP-1)'in, yüksek düzeyde eksprese olduğu bilinmektedir. CD95 ile yer değiştiren FAP-1, kaspaz 8'in aktivasyonunu engellemektedir. Kaspaz 8 ile yapısal olarak çok benzeyen c-FLIPL,

PDA hücrelerinde, kaspaz 8 aktivasyonunu önleyerek apoptoz inhibisyonu yapan bir diğer proteindir. PDA hücrelerinde, Bcl-2 protein seviyesi, çoğunlukla normal olmasına rağmen, Bcl-2 ailesinin proapoptotik gruplarından, BAX benzeri grup (BAX, BAK, BOK) ile 'BH-3 only' altgrubu (BAD, BIK, BID, BIM, BMF, HRK, NOXA, PUMA) ve anti-apoptotik altgrubunda (BCL-2, BCL-XL, MCL-1, A1) ekspresyon kaybı izlenmektedir (112).



Şekil 6: Apoptoz yolları

## PANKREAS KANSERİNDE APOPTOZ İNHİBİTÖR PROTEİNLERİN ROLÜ

IAP'ler, virüslerden memelilere kadar, geniş bir aralıktaki canlılarda varlığı tanımlanan bir protein ailesidir. İlk kez bakulovirüslerde bulunan, 70 aminoasit içeren ve BIR olarak isimlendirilen en az bir zincirin varlığı, IAP ailesi üyelerinin ortak özelliğidir. Bu nedenle BIR içeren proteinler olarak da isimlendirilmektedirler (12). Hücrelerdeki yüksek ekspresyonlarının, apoptoz uyarılarına yanıtsızlık ve apoptozdan korunma ile ilişkili olduğu anlaşıldıktan sonra, 'apoptoz inhibitör proteinler' olarak anılmaktadırlar. Günümüzde tanımlanan sekiz üyesi mevcuttur: **NIAP, cIAP1, cIAP2, XIAP, IAP benzeri protein 2, Apollon, Livin/ML-IAP** ve **Survivin**(13,14). IAP'lerin kullanımda olan isimleri, ilk tanımlayan yazar ve tanımlanma tarihi ve ekspresyonunun izlendiği dokular Tablo-6'da gösterilmektedir.

Kısaltma isim	Açık isim	İlk tanımlayan ve tanımlandığı tarih	Eksprese edildiği doku
<b>XIAP/ILP-1/MIHA/BIRC4</b>	XIAP	Duckett ve ark 1996	Çoğu insan dokusu
<b>c-IAP1/hIAP1/MIHB/BIRC2</b>	Hüresel IAP 1	Rothe ve ark 1995	Çoğu insan dokusu, yetişkin timus, testis, over
<b>c-IAP2/hIAP2/MIHC/BIRC3</b>	Hüresel IAP 2	Rothe ve ark 1995	Çoğu insan dokusu, yetişkin dalak ve timus
<b>ILP2/BIRC8/TS- IAP</b>	IAP-like protein 2	Richter ve ark 2001 Lagace ve ark 2001	Testis
<b>ML-IAP/livin/KIAP/BIRC7</b>	Melanoma IAP	Vucic ve ark 2000	Fetal karaciğer, böbrek, yetişkin testis, timus
<b>NAIP/BIRC1 protein</b>	Nöral apoptoz inhibitörü	Roy ve ark 1995	Yetişkin karaciğer, plasenta, SSS
<b>Survivin/TIAP/BIRC5</b>	Survivin	Ambrosini ve ark 1997	Fetal karaciğer, akciğer, GIS, tümörler
<b>BRUCE/BIRC6 /Apollon</b>	BIR tekrar içeren ubiquitin	Hauser ve ark 1998	Golgi kompleksi ve veziküler konjugasyon enzim sistemi

**Tablo 6:** IAP'lerin kullanımda olan isimleri, ilk tanımlayan yazar ve tanımlanma tarihi ile ekspresyonunun izlendiği dokular

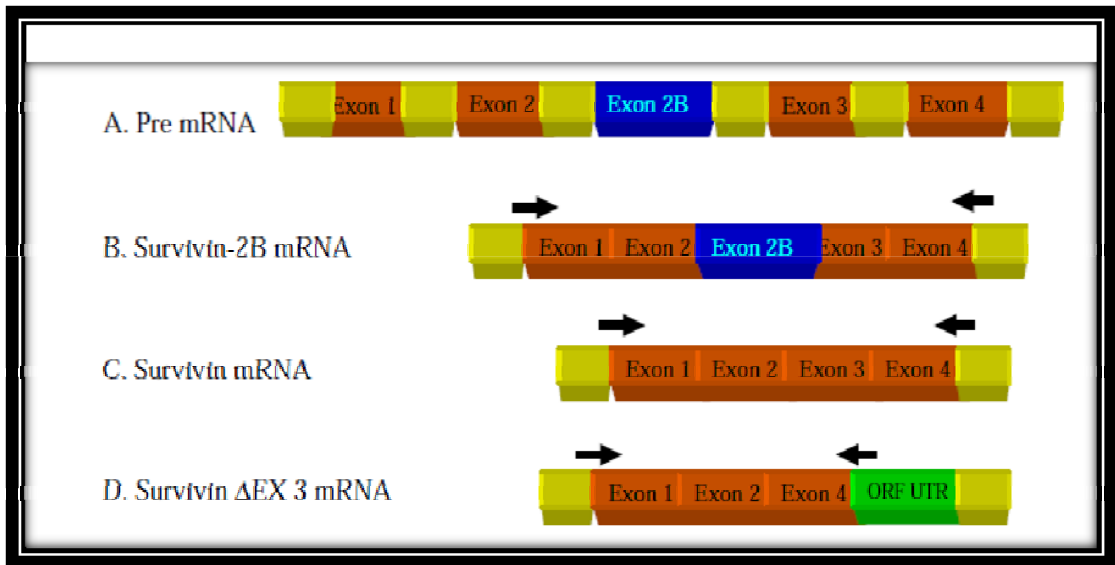
Endojen IAP'lerin, apoptoz regülasyonundaki rolleri açık değildir. Çoğunun, apoptotik proteazlara ve kaspazlara invitro bağlanabilirliğinin keşfedilmesi, antiapoptotik etkilerinin anlaşılmasında önemli bir basamak olarak kabul edilmektedir. BIRC4/XIAP'ın, Kaspaz 3, 7 ve 9'un katalitik aktivitesini inhibisyonu, en iyi bilinen antiapoptotik etkidir. Diğer IAP'ların özellikleri, halen hipotez niteliğindedir. Bununla birlikte, apoptoz inhibisyonu IAP'ların tek etki yolu değildir. Örneğin, BIRC5/ Survivin'in mitozun kontrolünde rol oynadığına dair kanıtlar bulunmaktadır (118). Deneysel çalışmalarda, IAP'lerin, hücrenin diferansiyasyonunda, motilitesinde ve doğal immun yanıtta da, önemli rol oynadığı bildirilmektedir (119,120,121). IAP'lerin, BIR zincirleri ile kaspazlara (özellikle kaspaz 3 ve 9) bağlanarak antiapoptotik etki gösterdiği düşünülmektedir (111)

PDA'da Survivin, Livin, XIAP ve c-IAP2'nin yüksek ekspresyonu değişik çalışmalarda gösterilmektedir (13,122,123). Lopes ve arkadaşlarının, IAP'lerin, PDA'daki fonksiyonlarını araştıran çalışmasında, c-IAP2 ve XIAP'nin antiapoptotik sinyallerde anahtar rol oynadığı belirtilmektedir. Ayrıca aynı çalışmada, c-IAP-2 ve XIAP'ın ekspresyonundaki düşüş, bazı kemoterapötik duyarlılığı ile ilişkili görülmektedir (13). Ölüm reseptör sinyallerine, sitotoksik tedavilere ve radyasyona duyarlı PDA hücrelerinde, düşük XIAP ekspresyonu bildirilmektedir (122). Ayrıca PDA hücrelerinde, c-IAP2 ve XIAP seviyesindeki düşüş açık değilken, düşük Survivin ekspresyonu, apoptozun indüklenmesi ile ilişkili bulunmaktadır (124).

## SURVİVİN VE LİVİN

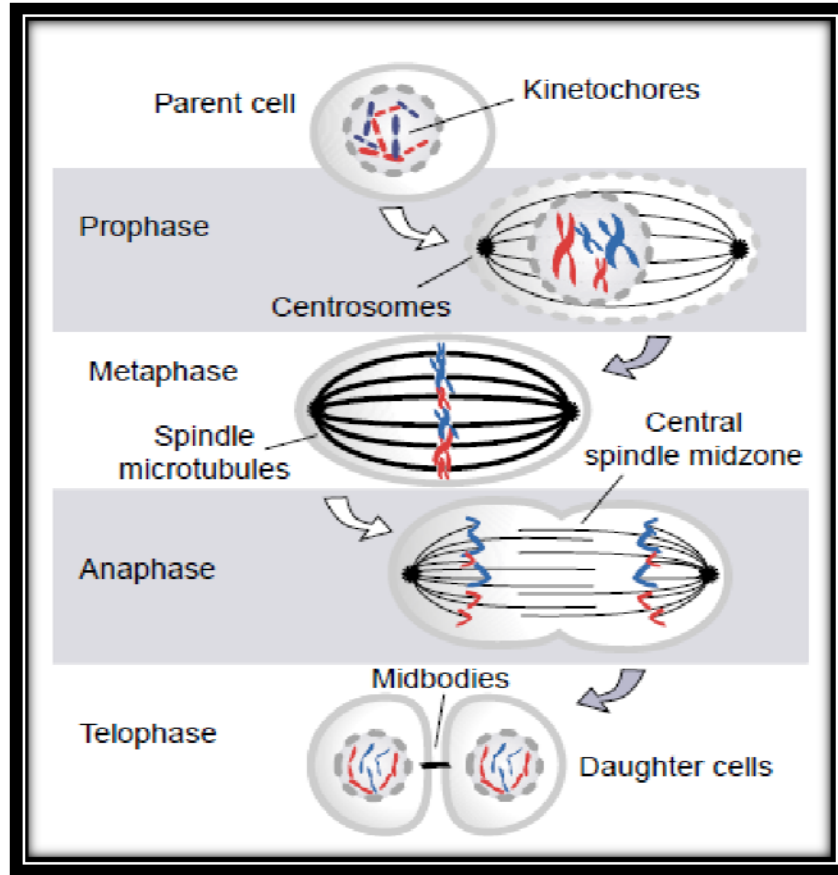
**Survivin**, 142 amino asid içeren, 16.5 kilodaltonluk, IAP aile üyelerinin en küçüğü olan intrasellüler bir proteindir. Tek bir BIR zinciri içermektedir ve karboksi terminalinde RING zinciri bulunmamaktadır. Embriyonik dokularda ve pek çok kanserde (kolon, akciğer, meme, beyin ve melanom gibi) eksprese olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, normal diferansiye hücrelerin çoğunda ekspresyonu bulunmamaktadır. Ancak hızlı bölünen bazı hücrelerde (serviks bazal hücreleri, CD34+ kemik iliği hücreleri, timositler gibi) zayıf ekspresyonu bildirilmektedir.

14.5 kb büyüklüğündeki geni, kromozom 17'nin telomerik bölgesinde yerleşmektedir. Dört ekson ve üç intron içermektedir. Çeşitli ek varyantları tanımlanmaktadır (Şekil 7) (125). Varyantlar arasında, değişik kanserlerde ve dokularda, proapoptotik uyarılara verdikleri yanıtlarla tespit edilen kompleks düzenleyici dengeler bulunmaktadır. Survivin-delta Ex3, karboksi terminalinde, nükleer lokalizasyonlu bir sinyal içermektedir ve hücre içi dağılımda, mitokondri ve nükleus lokalizasyonlu olarak izlenmektedir. Survivin ve Survivin-delta Ex3, anti apototik özellikler taşımasına rağmen, Survivin-2B'nin bu özelliğinin olmadığı, bu nedenle, antiapoptotik varyantların doğal antagonisti olarak kabul edilebileceği bildirilmektedir (125,126).



Şekil 7: Survivin varyantları

Endojen Survivin, hücre içinde yaklaşık %80 oranında sitoplazmada bulunmaktadır. Mitoz sırasında ise, mitotik aparatların değişik komponentlerinde lokalize olmaktadır. Bazı çalışmalarda, mitotik iplikçiklerde lokalize Survivin'in, kaspazlara bağlanarak, hücreyi apoptozdan koruduğu bildirilmektedir (127). Mitotik aparatlarda lokalize Survivin, G2/M fazında, G2 yada S fazlarına göre, 10 kat fazla salınmaktadır. Önce mitotik iplikçiklerin ve iplikçik kutuplarının mikrotübüllerine, sentrozom ve ortacisimciklere bağlı olduğu düşünülen Survivin'in, daha sonra anafazda merkezi iplikçiklerin ortasındaki mikrotübüllerde, metafaz kromozomlarının kinetokorlarında lokalize olduğu saptanmıştır (Şekil 8) (128). Bu lokalizasyonlar, kromozomal yolcu proteinlerin, tipik yerleşim yeri olarak bildirilmektedir (125,128).

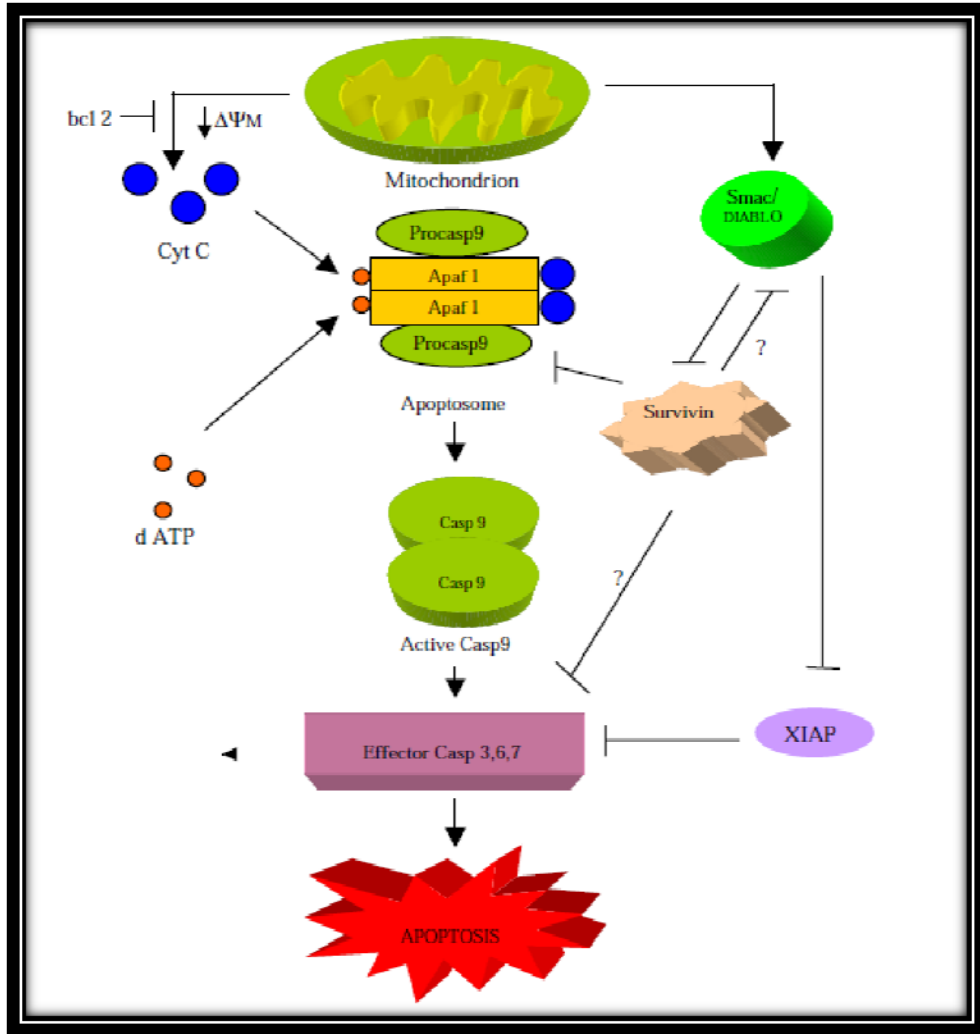


**Şekil 8:** Mitoz sırasında survivin lokalizasyonu

Kanserlerde, yüksek Survivin ekspresyonunun mekanizması tam anlaşılamamıştır. Ancak kanserlerdeki yaygın ve değişken ekspresyonunun izlenmesi, bu süreçte etkili pek çok yolak olduğunu düşündürmektedir. Normal overlerde, Survivin ekson 1,

metilasyon ile silinmiştir. Ancak, over kanserlerinde demetilasyon ile aktivasyonu gösterilmektedir. Nöroblastom, ve meme karsinomlarında, TGF- $\beta$  yolağı ve p38 ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca son yıllarda, mide, pankreas, prostat, akciğer ve epidermoid karsinomlarda, p53 birikimi ile Survivin ekspresyonu arasında korelasyon olduğu bildirilmektedir (124,125,129).

Survivin; apoptozun mitokondrial yolağında Smac/ DIABOLO, Kaspaz 9 ve Kaspaz 3, 6, 7 blokajı yapmaktadır (Şekil 9) (125).



Şekil 9: Survivin'in apoptozun mitokondri yolağındaki etkisi

Survivin'in, normal dokulara kıyasla, tümörlerde ekspresyon göstermesi, potansiyel kanser belirteci olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Survivin'in yüksek ekspresyonunun; meme kanserleri, over kanserleri, küçük hücreli dışı akciğer

kanserleri, papiller ürotelyal kanserler, renal pelvisin ürotelyal kanserleri, testis germ hücreli tümörleri, pankreas kanserleri, malign melanom(özellikle nükleer pozitiflik), tükrük bezi tümörleri, nazofarinks kanserleri, kronik lenfositik lösemi, glioblastom ve astrositom gibi malign hastalıklarda; kısa hastaliksız sağ kalım ve yaşam süresi yanı sıra kemoterapi-radyoterapi direnci ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (16-19,22,82,130,131,132,133,134).

**Livin**, IAP ailesinin son tanımlanan üyelerinden olup 39 kilodaltonluk, bir BIR ve bir RING zinciri içeren bir proteindir. Geni 4.6 kb büyüklüğünde olup 20. Kromozomun 13q bandında yer almaktadır. Altı intron ve yedi ekson içermektedir. Livin proteininin, histidin ve sisteinden zengin, dallı bir çekirdek yapısı olduğu ve bu yapının antiapoptotik etkiden sorumlu olduğu düşünülmektedir (135). Dört  $\alpha$ - heliks yapısı ve bir üç sarmallı paralel olmayan  $\beta$ -tabaka içeren globüler bir yapısı bulunmaktadır. Livin-BIR yapısı, diğer IAP aile üyeleri ile karşılaştırıldığında; %52.9 ile NAIP-BIR3, %51.5 ile cIAP2-BIR3, %50 ile XIAP-BIR3 ve %39.7 ile Survivin-BIR'a benzemektedir. Livin proteininin, iki izoformu tanımlanmaktadır: BIR ve RING zincirleri arasında 18 aminoasit içeren  $\alpha$ -izoformu ve içermeyen  $\beta$ -izoformu (21).  $\alpha$ -Livin ve  $\beta$ -Livin, çok benzeseler de, farklı hücre ve doku dağılımı göstermektedirler ve farklı antiapoptotik etkileri bulunmaktadır. Örneğin, yüksek  $\beta$ -livin seviyeleri, özellikle fetal dokularda ve yetişkin böbrekte gösterilmektedir. Oysa  $\alpha$ -livin yalnızca beyin, periferik kan lenfositleri ve iskelet kasında ölçülebilmektedir (135). Nachmias ve arkadaşlarının çalışması,  $\alpha$ -Livin'nin, doğal öldürücü hücrelerinin ölümünü arttırdığını, ancak  $\beta$ -Livin'in, apoptoz inhibisyonu yoluyla, ölüme karşı, orta derecede koruyucu olduğunu göstermektedir (136). Son yıllarda bu izoformlara karşı spesifik tedaviler, Livin mRNA'yı azaltmaya yönelik tedaviler, protein fonksiyonlarını bloke eden tedaviler ve Livin antikollarının immunoterapide kullanımını konusundaki makalelerin varlığı, kanser tedavisi için yeni umutlar olduğunu göstermektedir (137,138,139,140). Livin'in yüksek ekspresyonunun prognoz ile ilişkisini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Hepatosellüler karsinom, nazofarinks karsinomları, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu gibi tümörlerde sağkalım üzerine etkisi saptanmazken; osteosarkom, nöroblastom, özofagus karsinomları gibi tümörlerde diferansiyasyon azlığı ve kısa sağkalım ile ilişki olduğu, mesane karsinomlarında ise erken nüks ile ilişkisi bildirilmektedir (22-27,141).

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

2000- 2008 yılları arasında, ardışık 273 olgunun pankreasa ait doku materyali, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Patoloji Anabilim Dalında (AD) yeniden değerlendirilmiştir. PDA varyantları, kistik tümörler, pankreasın benign lezyonları tanımlarını alan ve pankreas dışından kaynaklanan hastalıkların izlendiği 127 olgu ile endoskopik ya da kalın iğne biyopsi ile tanı aldığı saptanan 20 olgu amaca uygun değerlendirmenin yapılamayacağı için çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca iki olgu parafin blokları arşivde bulunmadığı için çalışmadan dışlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 124 olgunun yedisinin (%5.64), operasyon sonrası ilk 1 aylık dönemde cerrahi komplikasyonlar nedeniyle kaybedildiği bilgisine ulaşılmıştır. Bu olgular da, sağkalım analizlerinde hatalı bilgi vereceği için çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmaya alınan 117 olgunun, yaş, cinsiyet bilgileri EÜTF arşiv sisteminden sağlanmış olup; sağkalım bilgileri, İzmir KIDEM (Kanser İzlem ve Denetim Merkezi)'den, Genel Cerrahi AD, İç Hastalıkları AD Gastroenteroloji bilimdalı ve Radyasyon Onkolojisi AD arşiv kayıtlarından elde edilmiştir. Arşiv kayıtlarında izlemi bulunmayan olgulara, hastane sisteminde kayıtlı olan telefon numaralarından ulaşılmış ve 2 yıllık izlem sonuçları değerlendirmeye alınmıştır.

Olgulara ait arşivde bulunan H&E boyalı preparatların tümü; tümörün histolojik tipi, lokalizasyonu, çapı, histolojik diferansiyasyonu, lenfovasküler invazyon,varlığı, perinöral invazyon varlığı, duodenum invazyonunun varlığı, çevre yumuşak doku yayılımı varlığı, eşlik eden kronik pankreatit ve PanIN varlığı, bölgesel lenf nodülü metastazının varlığı ve cerrahi sınırların durumu açısından yeniden değerlendirilmiştir. Lokalizasyon; baş, gövde ve kuyruk, tümör çapı;  $\leq 4$  cm ve  $>4$  cm, diferansiyasyon derecesi; iyi, orta ve az, PanIN derecesi; PanIN-I (PanIN-IA ve PanIN-IB olguları birlikte), PanIN-II ve PanIN-III, diğer parametreler; var ve yok olarak değerlendirilmiştir. Cerrahi sınırdaki makroskopik ve/veya mikroskopik tümör varlığı, pozitif kabul edilmiştir.

Tümörün özelliklerini en iyi yansıtan örneklerin rutin işlemlerden geçmiş bloklarından biri seçilerek, beş mikron kalınlıkta kesitler alınmış; IHK inceleme ile,

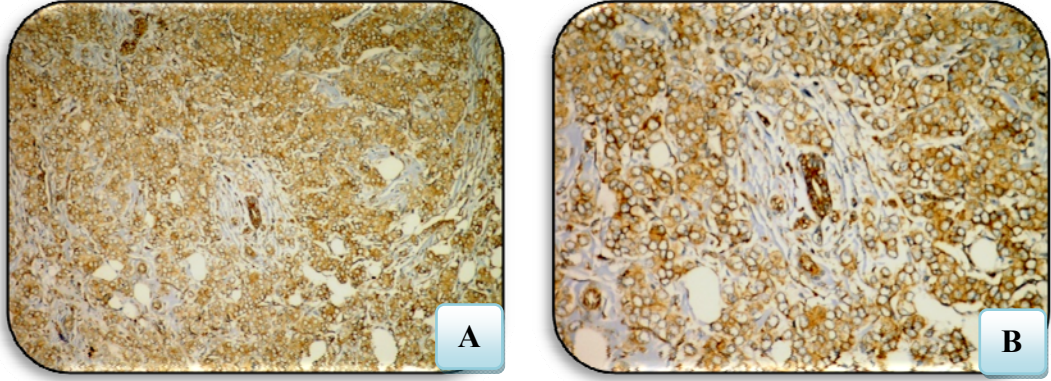
Survivin (Klon D-8, Santa Cruz Biotechnology, Inc, 1:50 dilüsyon, katalog numarası: sc- 17779) ve Livin (Klon T-21, Santa Cruz Biotechnology, 1:25 dilüsyon, katalog numarası: sc- 133741) primer antikörleri araştırılmıştır.

Survivin için, İHK boyama sistemi olarak biyotinsiz, HRP multimer bazlı, hidrojen peroksit substrat ve 3, 3' – diaminobenzidin tetrahidroklorit (DAB) kromojeni içeren (ultraView™ Universal DAB Detection Kit, Catalog number 760–500, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) tam otomatik immünohistokimya boyama cihazı (Ventana BenchMark XT, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) kullanılmıştır. Doku kesitleri elektrostatik yüklü lamlara (X-tra™, Surgipath Medical Industries, Richmond, Illinois, USA) alınıp, 60°C'da en az iki saat kurutulmuş olup, deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri de dahil olmak üzere tüm İHK boyama süreci BenchMark XT tam otomatik immünohistokimya boyama cihazında gerçekleştirilmiştir. Yalnızca primer antikör Survivin manuel olarak damlatılmış ve 37°C'de 32 dakika inkübe edilmiştir. Cihazda zıt boyaması hematoksilen ve mavileştirici solüsyon ile tamamlanan kesitlerin dehidratasyonu, ksilen ile şeffaflandırılması ve lamel kapatılması aşamaları elde yapılarak işlem sonlandırılmıştır.

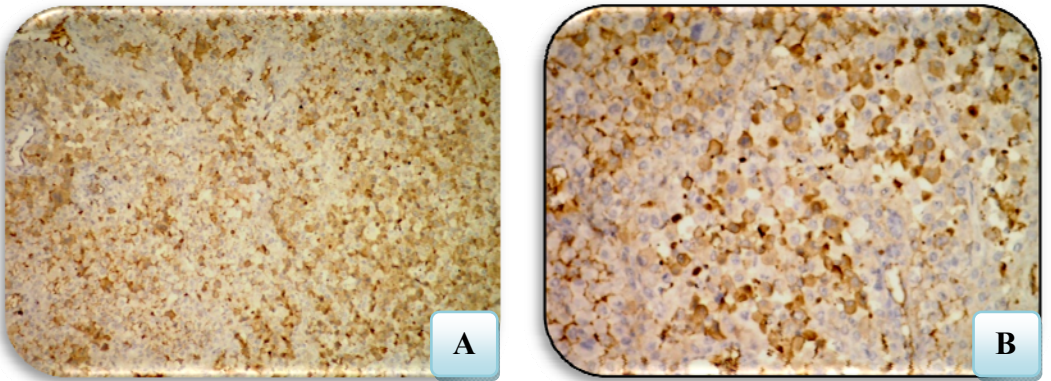
Livin için, İHK boyama işlemi elde yapılmıştır. 50 derecede en az 2 saat kurutulan kesitler, ksilol ve alkol havuzlarından geçirildikten sonra, distile suda iki kez 15 dk. yıkanmış, EDTA solüsyonunda, düdüklü tencerede 2.5 dk kaynatılmıştır. Soğuduktan sonra distile suda iki kez yıkanarak, %3'lük hidrojen peroksitte 15 dk. bekletilmiştir. Daha sonra çeşme suyu, distile su ve PBS solüsyonu ile ardışık ikişer kez, ikişer dakika yıkanan kesitler, 10 dakika blok solusyonunda ( Large Volume Ultra V Block, LEF TaA- 060-VB, LOT AVB 41001) tutulmuştur. Durulanmadan Livin antikoru damlatılarak 25°C'de, bir saat 40 dakika bekletilmiştir. Antikör bekletme süreci tamamlanan kesitler, üç kez PBS solüsyonu ile yıkandıktan sonra 20 dk. Value primer antibody Enhancer (Labvision corporation, REF TL-125-PBS, LOT PBS70828) ve üç kez PBS solüsyonunda yıkandıktan sonra, 30 dk. Value HRP Polymer (Labvision corporation, REF TL-125-PHS, LOT PHS70918) solüsyonunda bekletilmiştir. PBS ile üç kez yıkanan kesitler, DAB solusyonunda (Ultravision Plus Detection System, Large Volume, DAB plus substrate system (RTU)) 10 dk. bekletildikten sonra, PBS ve distile su ile ardışık yıkanmış ve zıt boyaması

hematoksilen ile tamamlanarak, ksilen ile şeffaflandırılması ve lamel kapatılması aşamaları yapılarak işlem sonlandırılmıştır.

Pozitif kontrol olarak, Survivin için meme karsinomu (Resim 4), Livin için malign melanomun lenf nodülü metastaz dokusu (Resim 5) seçilmiştir. Pozitif kontrol için seçilen ancak primer antikorun damlatılmadığı örnekler ise negatif kontrol olarak kabul edilmiştir.



**Resim 4:** Meme karsinomunda Survivin pozitifliği(A X10,B X20)

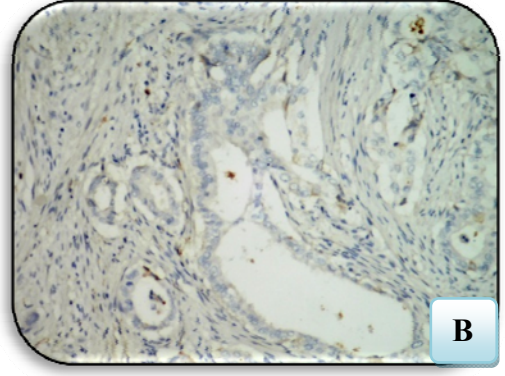
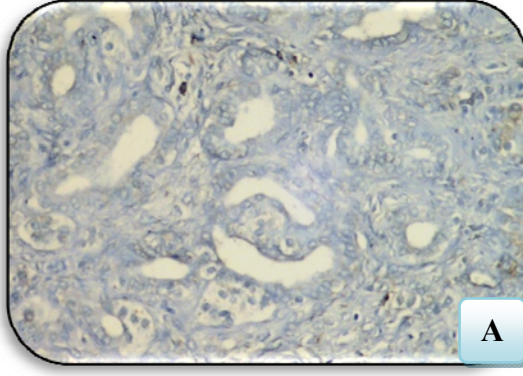


**Resim 5:** Lenf nodülündeki malign melanom metastazında Livin pozitifliği, (A X10, B X20)

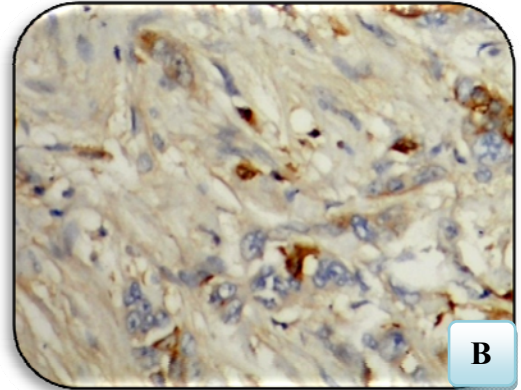
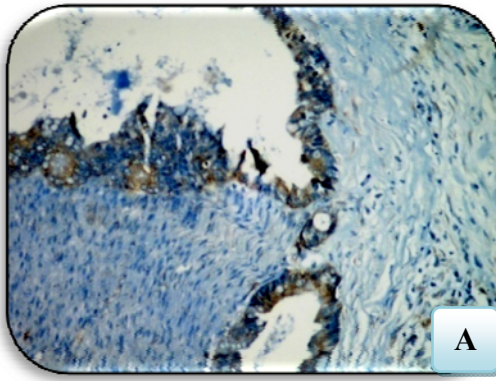
IHK incelemede, Survivin ve Livin için sitoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edilmiştir. Her tümörde en az 5 büyük büyütme alanı göz önünde bulundurulmuş; semikantitatif ve subjektif derecelendirme sistemi kullanılarak tümör hücrelerindeki boyanma ve boyanmanın yaygınlığı incelenmiştir.

Negatif: Boyanma yok veya tümörün %5'den daha az ( Resim6 A-B)

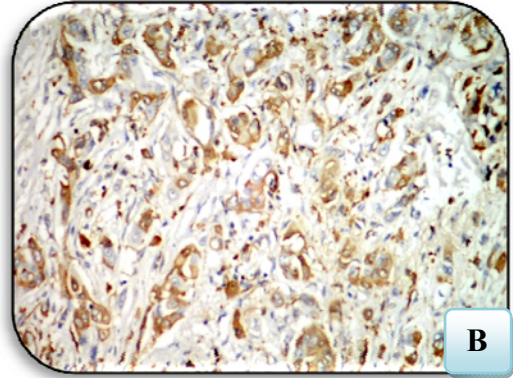
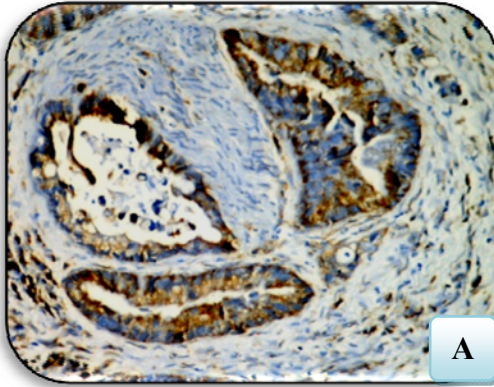
1. grup: Boyanmanın yaygınlığı %5 ile % 50 arası (Resim 7 A-B )
2. grup: Boyanmanın yaygınlığı %51- 100 arası (Resim 8 A-B)



**Resim 6A:** Survivin ile negatif boyanma (X20) **6B:** Livin ile negatif boyanma (X10)



**Resim 7A:** 1. grup Survivin pozitifliği (X20) **7B:** 1. grup Livin pozitifliği (X40)



**Resim 8A:** 2. grup Survivin pozitifliği (X20) **8B:** 2. grup Livin pozitifliği (X10)

İstatistiksel analiz yöntemleri PC ortamında çalışan Microsoft Office World Excel programına kodlanan veriler ile yapılmıştır. Çalışmada “Kaplan-Meier” sağkalım analizi, “Forward Stepwise”, “Pearson Ki-Kare” testleri ve “Mann-Whitney Test” çapraz karşılaştırma ve multivaryasyon analizleri uygulanmıştır. Tüm analizler için,  $p \leq 0,05$  olan değerler anlamlı kabul edilmiştir.

## IV. BULGULAR

Çalışmaya alınan 117 olgu, yaş, cinsiyet, tümör çapı, lokalizasyon bilgileri yanısıra histopatolojik ve immunohistokimyasal özellikleri açısından yeniden incelenmiştir. Ayrıca saptanan bulguların sağkalım ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Olgularda en az 1 ay, en fazla 89 aylık izlem sonuçlarına ulaşılmıştır. Klinik, histolojik ve immunohistokimyasal parametrelerin olgu sayısına göre dağılımı tablo 8' de verilmiştir.

- ✓ Çalışmaya alınan olguların 75 (% 64.1)'i erkek, 42 (% 35.9)'si kadın olup, ortalama yaş  $61.08 \pm 10.52$ , median yaş:63.00 (Min:38, max:84) olarak saptanmıştır. Olguların yaş dağılımı incelendiğinde, 76 (% 64.9)'sının, 51-70 yaş aralığında olduğu görülmüştür.
- ✓ Tümör, olguların 110 (% 94)'unda pankreas başı, 4 (% 3.4)'ünde gövde ve 3 (% 2.6)'ünde kuyruk yerleşimli olarak tanımlanmıştır.
- ✓ Olguların tamamında tek tümör odağı saptanmıştır. Tümörler makroskobik olarak gri- beyaz renkli, düzensiz sınırlı, sert, solid kitle olarak tanımlanmış; kistik özellik belirtilmemiştir.
- ✓ Olgulara ait materyallerin makroskobik değerlendirmesinde, tümörlerin en küçüğü 1 cm, en büyüğü 10 cm çapa sahip olup; olguların 85 (% 72.6)'inde tümörün en büyük çapı 4 cm ve altında, 32 (% 27.4)'sinde 4 cm'nin üstünde saptanmıştır.
- ✓ Olguların hiçbirinde iyi diferansiye tümör izlenmezken, 99 (% 84.6)'unda tümör orta diferansiye, 18 (% 15.4)'inde az diferansiye olarak değerlendirilmiştir.
- ✓ 67 (% 57.3) olguda tümör çevresinde lenfovasküler invazyon izlenmiş olup, 50 (% 42.7)'sinde saptanmamıştır.

- ✓ Yalnızca 7 (% 6) olgu dışında tüm olgularda [110 (% 94)], tümör çevresinde perinöral invazyon dikkati çekmiştir.
- ✓ Olguların 2 (% 1.7)'si hariç tamamında (115, % 98.3), tümöre komşu çevre yumuşak dokuya invazyon tespit edilmiştir.
- ✓ Olguların 76 (% 65)'sında tümör duodenum kaslarını ve mukozasını invaze etmiştir. 41 (% 35) olguda ise invazyon saptanmamıştır.
- ✓ Tümöre eşlik eden kronik pankreatit varlığı, olguların 59 (% 50.4)'unda izlenmiş, 58 (% 49.6)'inde görülmemiştir.
- ✓ Olguların 93 (% 79.5)'ünde, tümör komşuluğunda, PanIN varlığı izlenirken, 24 (% 20.5)'ünde eşlik eden PanIN görülmemiştir. Tümöre eşlik eden PanIN'nin izlendiği 93 olgunun, 29 (% 31.2)'unda PanIN-I, 50 (% 53.7)'sinde PanIN-II, 14 (% 15.1)'ünde PanIN-III dikkati çekmiştir.
- ✓ Olguların 90 (% 76.9)'nında bölgesel lenf nodülü metastazı izlenmiş, 27 (% 23.1) olguda metastaz saptanmamıştır.
- ✓ Olguların 74 (% 63.2)'ünde cerrahi sınırlarda tümör izlenmemişken, 43 (% 36.8)'ünde cerrahi sınırlarda tümör saptanmıştır. 43 olgunun 17 (% 39.5)'sinde retroperitoneal cerrahi sınırdaki, 15 (% 34.9)'sinde pankreas cerrahi sınırında, 5 (% 11.6)'inde koledok cerrahi sınırında, 3 (% 7)'ünde hem pankreas hem koledok cerrahi sınırında, 3 (% 7)'ünde hem pankreas hem retroperitoneal cerrahi sınırdaki tümör izlenmiştir.
- ✓ Olguların 65 (% 55.6)'inde tümörde Survivin ile boyanma izlenmezken; 52 (% 44.4) olgu Survivin ile pozitif sonuç vermiştir. Boyanmanın izlendiği 52 olgunun 22 (% 42.3)'sindeki boyanma yaygınlığı %50'nin altında, 30 (% 57.7)'ünde ise %50'nin üzerinde saptanmıştır.
- ✓ Olguların 59 (% 50.4)'unda İHK'sal olarak Livin ile boyanma izlenmezken; 58 (% 49.6)'inde boyanma saptanmıştır. Boyanmanın izlendiği 58 olgunun 27

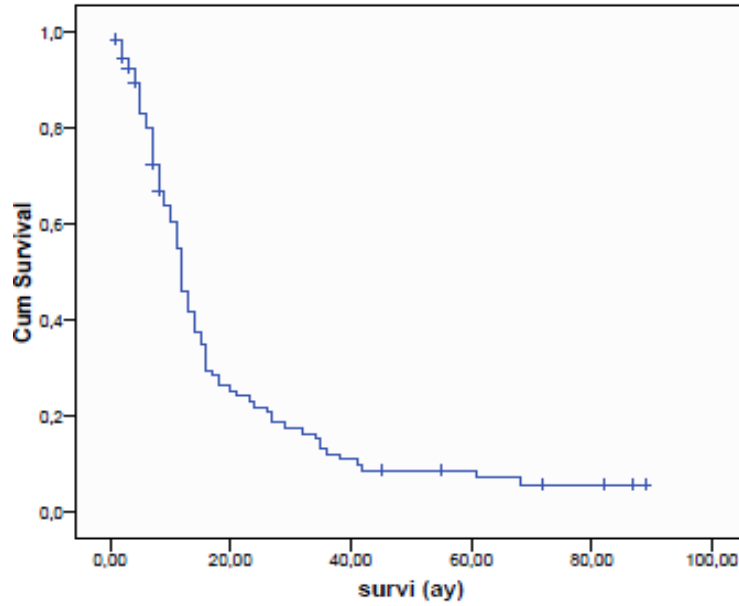
(% 46.5)'inde boyanma yaygınlığı %50'nin altında, 31 (% 53.5)'inde ise %50'nin üzerinde saptanmıştır.

- ✓ Olguların ortalama sağkalım süresi:  $19.47 \pm 2.24$ ; medyan sağkalım süresi: 12 ay ( en az: 1 ay, en çok: 89 ay) olarak bulunmuştur.

Olguların sağkalım oranları hesaplandığında; 6 aylık sağkalım % 79.8, 12 aylık sağkalım % 46.1, 18 aylık sağkalım % 26.3, 24 aylık sağkalım % 22, 36 aylık sağkalım % 12 olarak saptanmıştır (Tablo 7) . Olgulardan 20 (%16.1)'sinde sağkalım 24 aydan uzundur.

	6.AY	12. AY	18. AY	24. AY	36. AY
<b>ORAN</b>	% 79.8	%46.1	%26.3	%22	%12
<b>Standart Hata</b>	0.041	0.052	0.046	0.043	0.034

**Tablo 7:** Olguların aylara göre sağkalım oranları



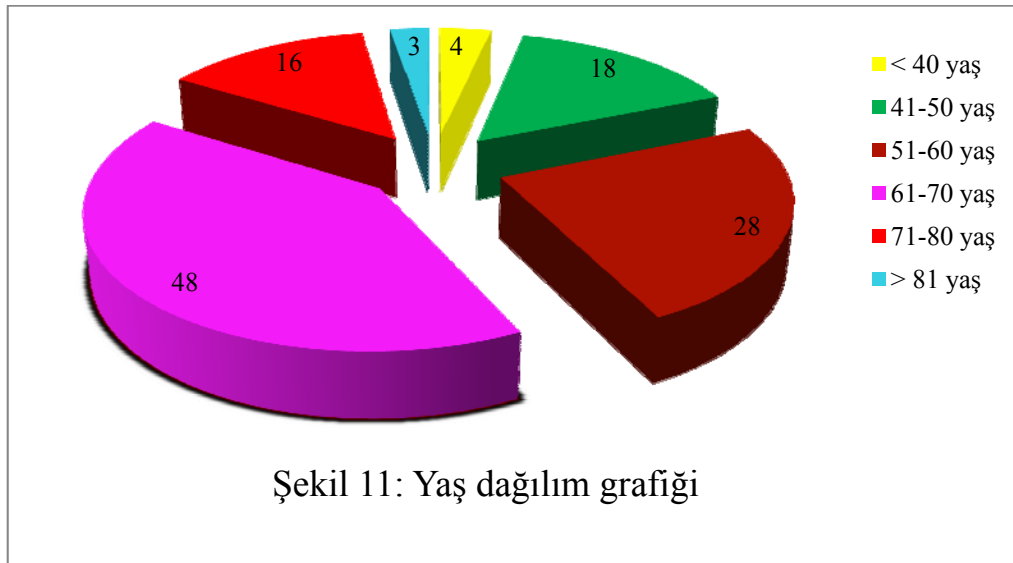
**Şekil 10:** Olguların genel sağkalım eğrisi

<b>TABLO 8: Klinik, histolojik ve İHK verilere göre olgu sayısı</b>	
<b>YAŞ</b>	<b>Olgu Sayısı</b>
<40	4
41-50	18
51-60	28
61-70	48
71-80	16
>80	3
<b>CİNSİYET</b>	
Erkek	75
Kadın	42
<b>LOKALİZASYON</b>	
Baş	110
Gövde	4
Kuyruk	3
<b>ÇAP</b>	
≤ 4 cm	85
>4 cm	32
<b>DİFERANSİYASYON</b>	
İyi	0
Orta	99
Az	18
<b>LENFOVASKÜLER İNVAZYON</b>	
Var	67
Yok	50
<b>PERİNÖRAL İNVAZYON</b>	
Var	110
Yok	7
<b>ÇEVRE YUMUŞAK DOKU YAYILIMI</b>	
Var	115
Yok	2

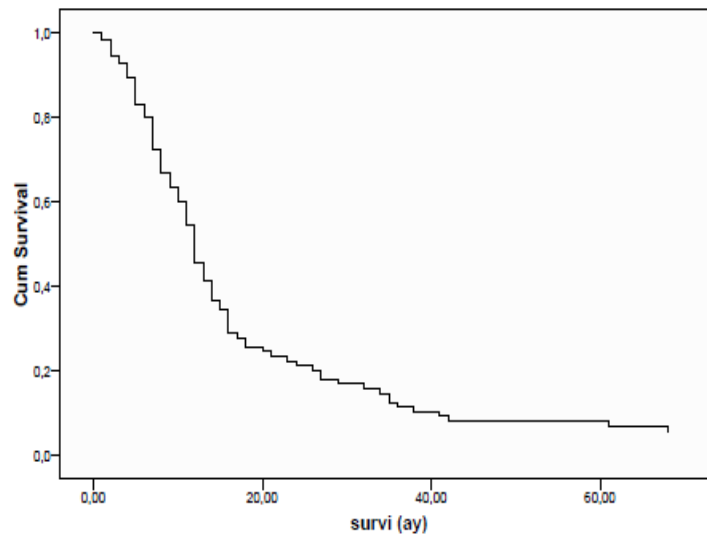
<b>DUODENUM İNVAZYONU</b>	<b>Olgu Sayısı</b>
Var	76
Yok	41
<b>KRONİK PANKREATİT</b>	
Var	59
Yok	58
<b>PanIN</b>	
Var	93
Yok	24
<b>PanIN DERECEİ</b>	
PanIN-I	29
PanIN-II	50
PanIN-III	14
<b>CERRAHİ SINIR</b>	
Pozitif	43
Negatif	74
<b>BÖLGESEL LENF NODÜLÜ METASTAZI</b>	
Var	90
Yok	27
<b>SURVİVİN</b>	
Negatif	65
Pozitif	52
<b>SURVİVİN YAYGINLIĞI</b>	
%0-50	87
%51-100	30
<b>LİVİN</b>	
Negatif	59
Pozitif	58
<b>LİVİN YAYGINLIĞI</b>	
%0-50	86
%51-100	31

## 1- YAŞ

Çalışmaya alınan olgularda, ortalama yaş  $61.08 \pm 10.52$ , median yaş: 63.00 (Min:38, max: 84) olarak saptanmıştır. Olguların yaş dağılımı incelendiğinde, 76 (%64.9)'sının, 51-70 yaş aralığında olduğu görülmüştür (Şekil 11). Yaş ile sağkalım ilişkisinin incelendiği Cox Regression analizinde, yaş arttıkça ölüm riskinde artış izlenmekle birlikte [Odds oranı:1.151 (%95 güven aralığı: 0.995- 1.036)], yaşın sağkalıma etkisi açısından istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır (p:0.15).



Şekil 11: Yaş dağılım grafiği



Şekil 12: Yaşa bağlı sağkalım eğrisi

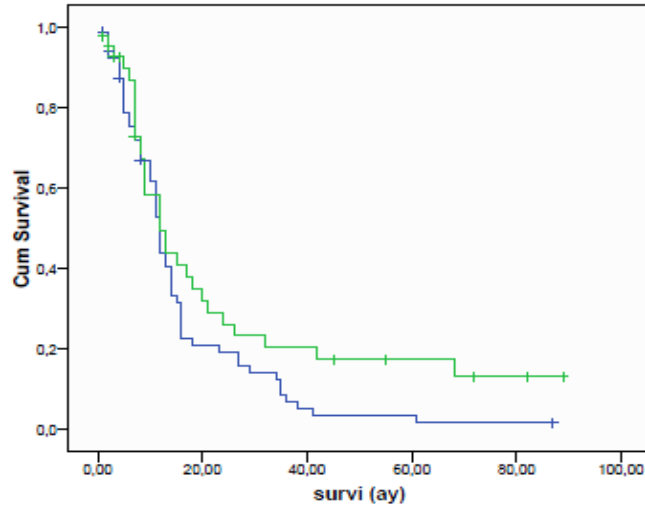
## 2- CİNSİYET

Olguların; 75 (%64.1)'i erkek, 42 (%35.9)'si kadındır. İzlemede, erkek olguların 57 (%76)'si, kadın olguların 30 (%71.4)'u kaybedilmiştir. Olguların tanı sonrası cinsiyete göre, 6. ay, 12. ay, 18. ay ve 24. aydaki sağkalım oranları Tablo 9'de gösterilmiştir.

CİNS	6.ay	12. ay	18. ay	24. ay
ERKEK	%75	%44	%21	%19
KADIN	%87	%49	%35	%26

**Tablo 9:** Cinsiyetlerin aylara göre sağkalım oranları

Erkek olgularda ortalama sağkalım süresi: 15.93 ay (standart hata: 1.97, %95 güven aralığı: 12.06- 19.81) ve kadın olgularda ortalama sağkalım süresi: 25.43 ay (standart hata: 4.83, %95 güven aralığı: 15.95- 34.90) olarak hesaplanmış; ancak Kaplan-Meier yöntemi ile yapılan istatistiksel analizde; cinsiyet ile sağkalım süresi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (p: 0.09).



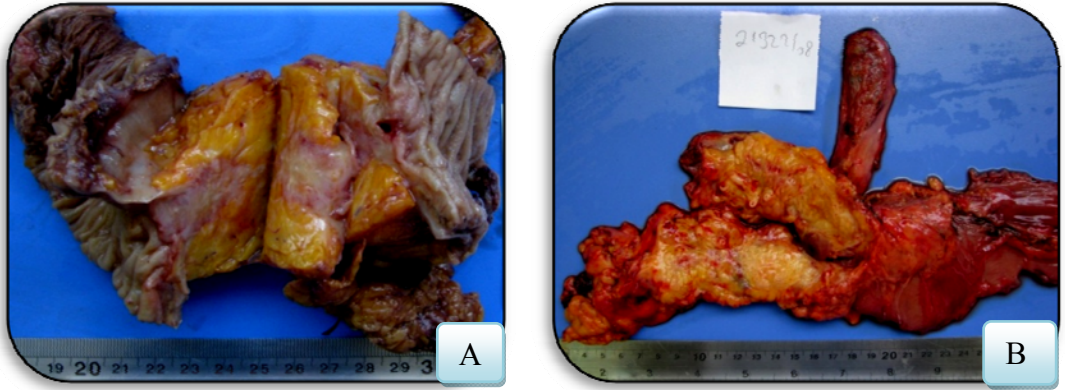
**Şekil 13:** Cinsiyet- sağkalım eğrileri (mavi: erkek, yeşil: kadın)

### 3- LOKALİZASYON

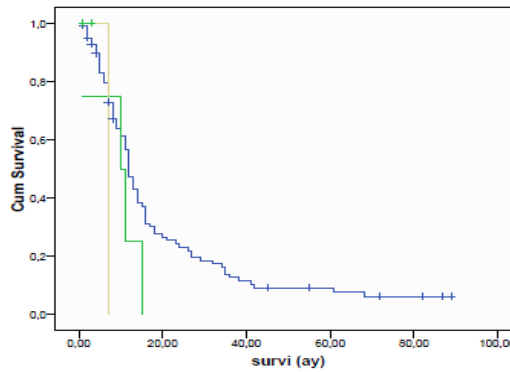
Tümör, olguların 110 (%94)'unda pankreas başı, 4 (%3.4)'ünde gövde ve 3 (%2.6)'ünde kuyruk yerleşimli olarak tanımlanmıştır.

Lokalizasyonun diğer histopatolojik parametreler ile ilişkisinin değerlendirildiği analizlerde, lenfovasküler invazyon izlenen olguların %98.5'inin ve duodenum invazyonu izlenen olguların tamamının pankreas başı yerleşimli oldukları izlenmiş; lenfovasküler invazyon (pearson ki kare testi p:0.04) ve duodenum invazyonu (pearson ki kare testi p:0.001) ile pankreas başı lokalizasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Pankreas başı yerleşimli tümörü olan olguların, ortalama sağkalım süresi: 20.04 ay (standart hata: 2.35, %95 güven aralığı: 15.43-24.65); gövde yerleşimli olguların ortalama sağkalım süresi: 9.25 ay (standart hata:2.95, %95 güven aralığı: 3.45-15.04) ve kuyruk yerleşimli olguların ortalama sağkalım süresi: 7 ay (standart hata: 0, %95 güven aralığı: 7-7) olarak bulunmuş, ancak lokalizasyon ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (sırasıyla; p:0.15, p: 0.32, p: 0.62) (Tablo 13).



**Resim 9:** Tümör lokalizasyonları (A: pankreas başı, B: pankreas gövdesi)



**Şekil 14:** Lokalizasyonuna göre sağkalım eğrileri (mavi:baş,yeşil:gövde,sarı: kuyruk)

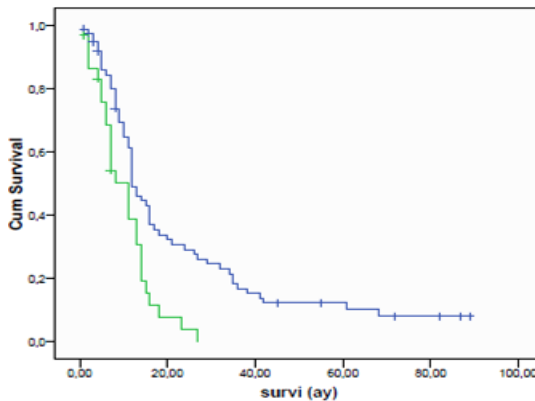
#### 4- CAP

Olgulara ait materyallerin makroskopik değerlendirmesinde, tümörlerin en küçüğü 1 cm, en büyüğü 10 cm olup; olguların 85 (%72.6)'inde tümörün en büyük çapı 4 cm ve altında, 32 (%27.4)'sinde 4 cm'nin üstünde saptanmıştır.

Çapın diğer histopatolojik parametreler ile ilişkisinin değerlendirildiği analizlerde, cerrahi sınırdaki tümör izlenmeyen olguların %79.7'sinin çapının 4 cm ve daha küçük olduğu saptanmıştır. İstatistiksel olarak küçük tümör çapı ile cerrahi sınır negatifliği arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (pearson ki kare: 0.02).

Tümör çapı 4 cm ve altında olan olguların, ortalama sağkalım süresi: 23.18 ay (standart hata: 2.98, %95 güven aralığı: 17.32-29.03); 4cm'nin üstünde olan olguların ortalama sağkalım süresi: 10.22 ay (standart hata:1.22, %95 güven aralığı: 7.82-12.63) olarak bulunmuştur. Sonuçta 4cm'den büyük tümör çapı ile kısa sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (p:0.01) (Tablo 10).

**'Forward Stepwise' analizinde Odds oranı: 1.82 (%95 güven aralığı: 1.11-2.98) olarak hesaplanmış ve tümör çapının, bölgesel lenf nodülü metastazı ile cerrahi sınır pozitifliğinden sonra sağkalımda etkili en önemli üçüncü parametre olduğu bulunmuştur.**



	Olgu sayısı	Ortalama yaşam(ay)	P değeri
≤ 4cm	85	23.18	0.01
>4 cm	32	10.22	

**Tablo 10:** Çap-sağkalım ilişkisi

**Şekil 15:** Tümör çapına göre sağkalım eğrileri (mavi≤4 cm, yeşil> 4cm)

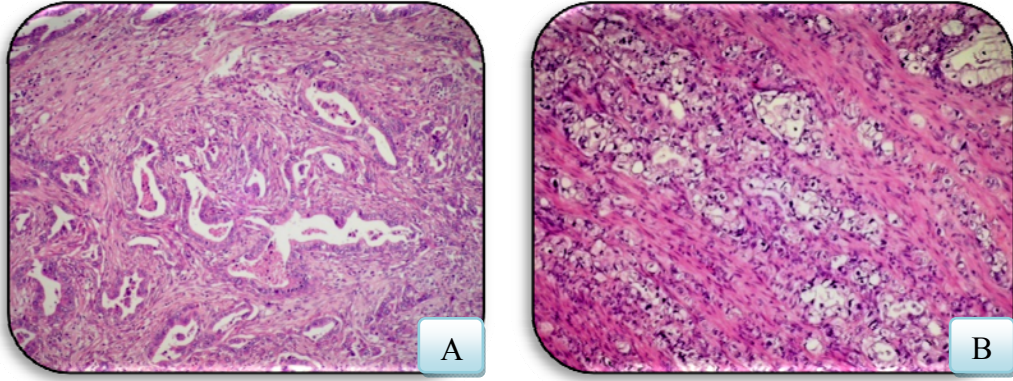
## 5- HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

### A- TÜRÖR DİFERANSİYASYONU

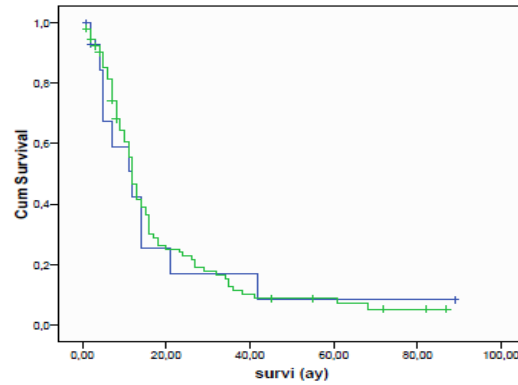
Olguların hiçbirinde iyi diferansiye tÜRÖr izlenmezken, 99 (%84.6)'unda tÜRÖr orta diferansiye (Resim 10A), 18 (%15.4)'inde az diferansiye (Resim 10B) olarak değerlendirilmiştir.

Orta derece diferansiye tÜRÖre sahip 99 olgunun 94(%95)'ünün pankreas başı lokalizasyonlu olduğu gÖrÖlmüş; diferansiyeasyon ile lokalizasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (pearson ki kare:0.03). Ancak diferansiyeasyon ile diğer histolojik parametreler arasında anlamlılık bulunamamıştır.

Orta diferansiye tÜRÖre sahip olguların, ortalama sağkalım süresi: 19.05 ay (standart hata: 6.83, %95 güven aralığı: 5.65-32.45); az diferansiye tÜRÖre sahip olguların ortalama sağkalım süresi: 19.37 ay (standart hata:2.31, %95 güven aralığı: 14.83-23.90) olarak bulunmuştur. Sonuçta tÜRÖr diferansiyeasyonu ile sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p: 0.89) (Tablo 13).



**Resim 10:** TÜRÖr diferansiyeasyonu (H&E, X20) (A: orta, B: az diferansiye)



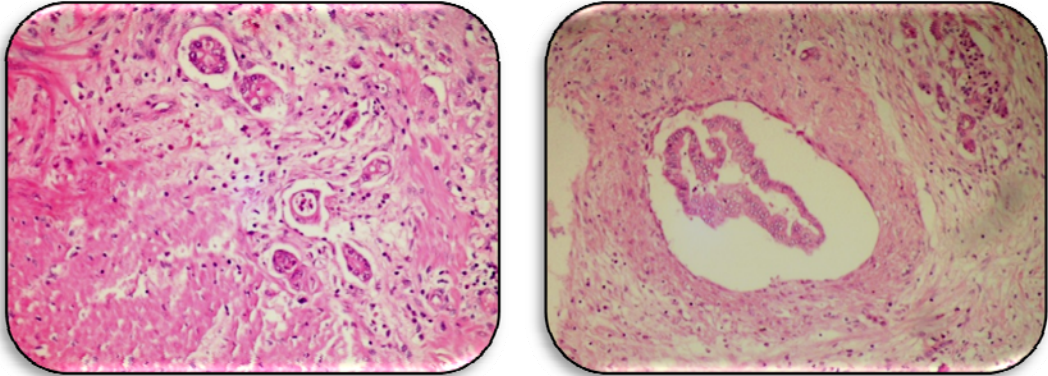
**Şekil 16:** TÜRÖr diferansiyeasyonuna göre sağkalım eğrileri (mavi: orta, yeşil: az)

## **B- LENFOVASKÜLER İNVAZYON**

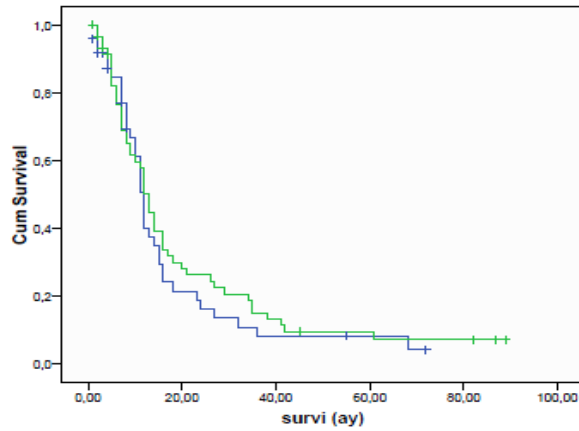
Olguların 67 (%57.3)'sinde tümör çevresinde lenfovasküler invazyon izlenmiş olup (Resim 11), 50 (%42.7)'sinde saptanmamıştır.

Lenfovasküler invazyon varlığı ile bölgesel lenf nodülü metastazının araştırıldığı analizlerde; lenfovasküler invazyon izlenen 67 olgunun 53(%79.1) 'ünde bölgesel lenf nodülü metastazı izlenmiş, ancak istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır (p:0.51)

Lenfovasküler invazyon izlenen olguların, ortalama sağkalım süresi: 20.65 ay (standart hata: 3.06, %95 güven aralığı:14.64-26.67); lenfovasküler invazyon saptanmayan olguların ortalama sağkalım süresi: 17.03 ay (standart hata:2.80, %95 güven aralığı: 11.54-22.53) olarak bulunmuştur. Sonuçta lenfovasküler invazyon varlığı ile sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p:0.46) (Tablo 13).



**Resim 11:** Tümör çevresi lenfovasküler invazyon (H&E, X20)



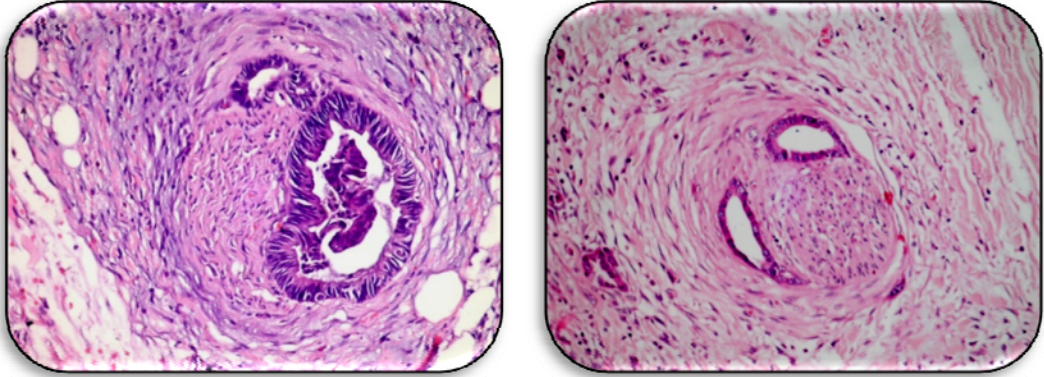
**Şekil 17:** Lenfovasküler invazyon varlığına göre sağkalım eğrileri (mavi:yok, yeşil:var)

### C- PERİNÖRAL İNVAZYON

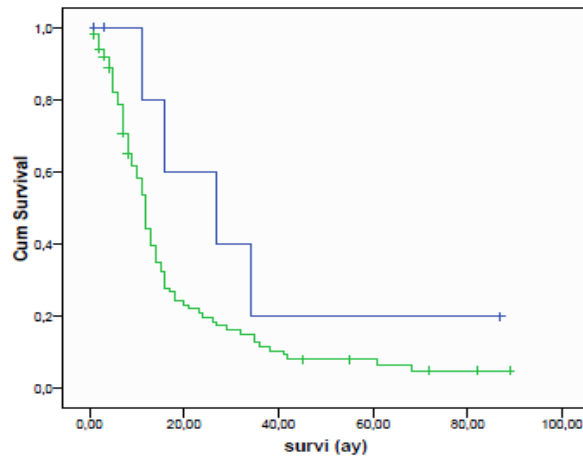
Olgulara ait kesitlerin yeniden incelenmesi sırasında, yalnızca 7 (%6) olgu dışında tüm olgularda [110 (%94)], tümör çevresinde perinöral invazyon dikkati çekmiştir (Resim 12).

Perinöral invazyonun izlendiği 110 olgunun 109 (%99.1)'unda çevre yumuşak doku yayılımı saptanmış olup, perinöral invazyonun varlığı ile çevre yumuşak doku yayılım arasında istatistiksel anlamlılık bulunmuştur (pearson ki kare: 0.008).

Perinöral invazyon izlenen olguların, ortalama sağkalım süresi: 18.52 ay (standart hata: 2.21, %95 güven aralığı: 14.18-22.85); perinöral invazyon saptanmayan olguların ortalama sağkalım süresi: 35 ay (standart hata:12.17, %95 güven aralığı: 11.13-58.86) olarak bulunmuştur. Sonuçta perinöral invazyon varlığı ile sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p: 0.13) (Tablo 13).



**Resim 12:** Tümör çevresi perinöral invazyon (H&E, A: X4,B:X20)



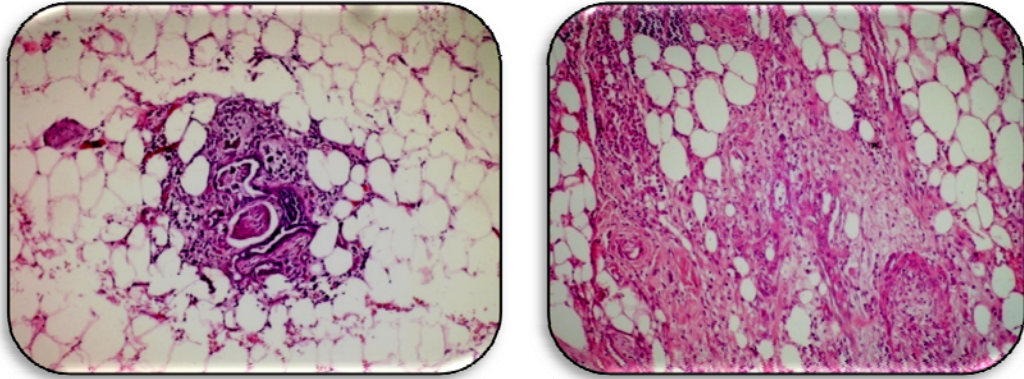
**Şekil 18:** Perinöral invazyon varlığına göre sağkalım eğrileri (mavi: yok, yeşil: var)

#### **D- ÇEVRE YUMUŞAK DOKU YAYILIMI**

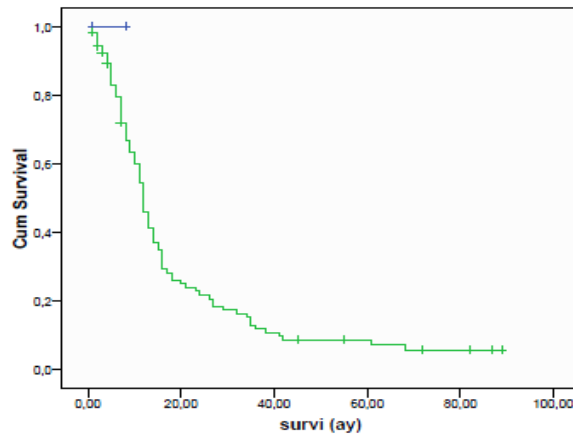
Olguların 2 (%1.7)'si hariç tamamında (115, %98.3), tümöre komşu çevre yumuşak dokuya invazyon tespit edilmiştir (Resim 13).

Çevre yumuşak doku yayılımının diğer histolojik parametrelerle ilişkisi araştırıldığında; bölgesel lenf nodülü metastazı izlenen 90 olgunun tamamında tümörün çevre yumuşak dokuya invazyon yaptığı dikkati çekmiştir. İstatistiksel olarak çevre yumuşak doku yayılımı ile bölgesel lenf nodülü metastazı arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (pearson ki kare: 0.009).

Çevre yumuşak doku yayılımı izlenmeyen olgu sayısının çok az olması nedeniyle, ortalama sağkalım değerlendirmeleri yapılmamış, yalnızca sağkalım süresi ile ilişki değerlendirilmiştir. Sonuçta çevre yumuşak doku yayılımının varlığı ile sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p: 0.51) (Tablo 13).



**Resim 13:** Çevre yumuşak doku yayılımı (H&E, X4)



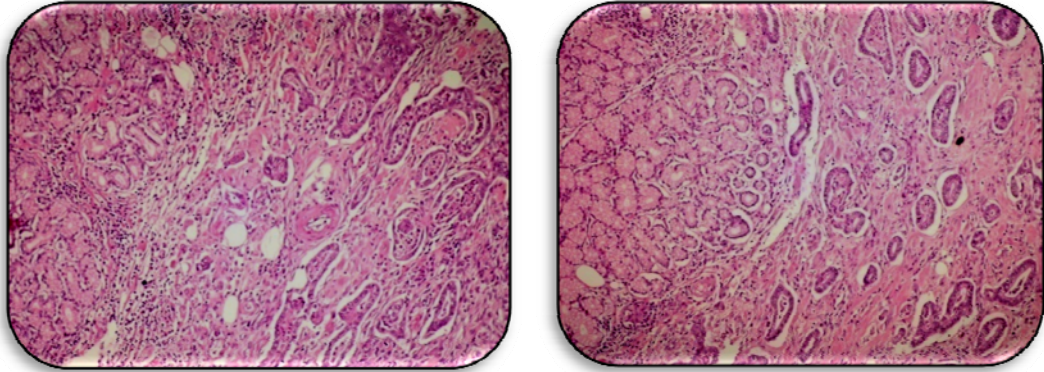
**Şekil 19:** Çevre yumuşak dokuya yayılım varlığına göre sağkalım eğrileri (mavi: yok, yeşil: var)

### **E- DUODENUM İNVAZYONU**

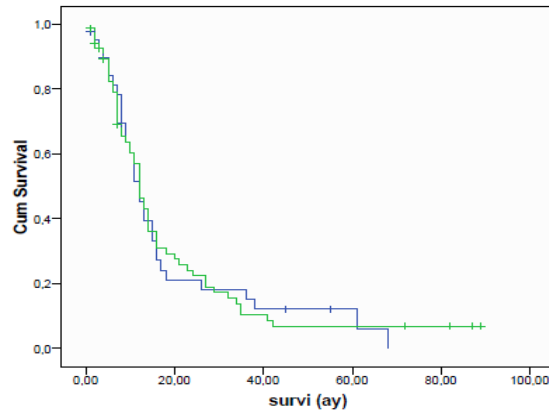
Olguların 76 (%65)'sında tümör duodenum kaslarını ve mukozasını invaze etmiştir (Resim 14). 41 (%35) olguda ise invazyon saptanmamıştır.

Duodenum invazyonu izlenen 76 olgunun tamamı, duodenum invazyonu izlenmeyen 41 olgunun ise 34(%83)'ü pankreas başı yerleşimli olup, istatistiksel olarak duodenum invazyonu ve lokalizasyon arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (pearson ki kare: 0.001).

Tümörün duodenum invazyonu yaptığı olgularda, ortalama sağkalım süresi: 19.33 ay (standart hata: 2.79, %95 güven aralığı: 13.86-24.81); duodenum invazyonu saptanmayan olguların ortalama sağkalım süresi: 18.72 ay (standart hata:3.29, %95 güven aralığı: 12.27-25.17) olarak bulunmuştur. Sonuçta duodenumda tümör invazyonunun varlığı ile sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p: 0.92) (Tablo 13).



**Resim 14:** Tümörde duodenum invazyonu (H&E, X4)

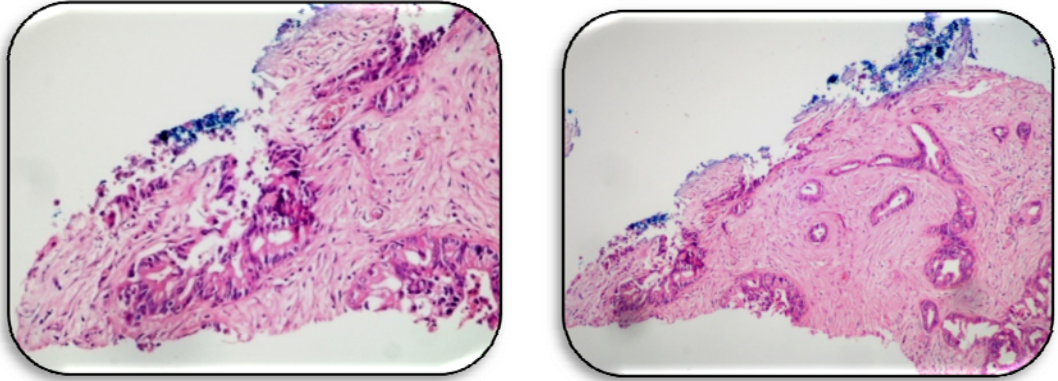


**Şekil 20:** Duodenum invazyonu varlığına göre sağkalım eğrileri (mavi: yok, yeşil: var)

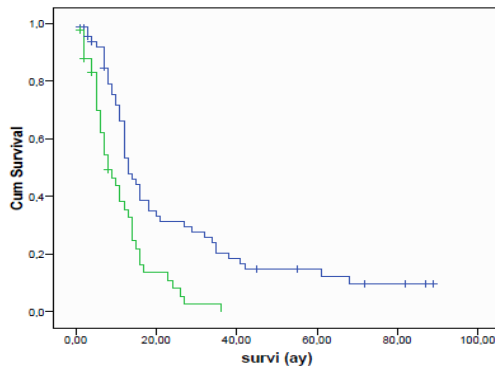
## F- CERRAHİ SINIR

Olguların 74 (%63.2)'ünde cerrahi sınırlarda tümör izlenmemişken, 43 (%36.8)'ünde cerrahi sınırlarda tümör saptanmıştır (Resim 15). 43 olgunun 17 (%39.5)'sinde retroperitoneal cerrahi sınırdaki, 15 (%34.9)'sinde pankreas cerrahi sınırında, 5 (%11.6)'inde koledok cerrahi sınırında, 3 (%7)'ünde hem pankreas hem koledok cerrahi sınırında, 3 (%7)'ünde hem pankreas hem retroperitoneal cerrahi sınırdaki tümör izlenmiştir.

Cerrahi sınırlarda tümör izlenmeyen olguların ortalama sağkalım süresi: 25.28 ay (standart hata: 3.45 %95 güven aralığı: 18.51-32.04); cerrahi sınırda tümörün izlendiği olguların ortalama sağkalım süresi: 10.91 ay (standart hata: 1.30, %95 güven aralığı: 8.35-13.47) olarak bulunmuştur. Sonuçta cerrahi sınırda tümör varlığı ile kısa sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ( $p < 0.001$ ) (Tablo 11). **'Forward Stepwise' analiz sonucunda, Odds oranı: 1.73 (%95 güven aralığı: 1.09-2.75) saptanmış ve cerrahi sınır pozitifliğinin, bölgesel lenf nodülü metastazından sonra, sağkalım üzerine etkili en önemli parametre olduğu bulunmuştur.**



**Resim 15:** Cerrahi sınırda tümör varlığı (H&E, X4)



**Şekil 21:** Cerrahi sınır durumu- sağkalım eğrileri (mavi: yok, yeşil: var)

	Olgu sayısı	Ortalama yaşam(ay)	P değeri
<b>Pozitif</b>	43	10.91	<0.001
<b>Negatif</b>	74	25.28	

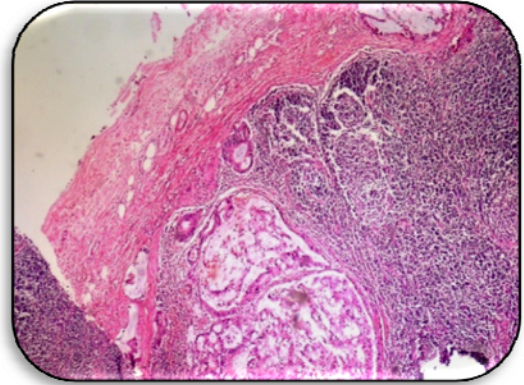
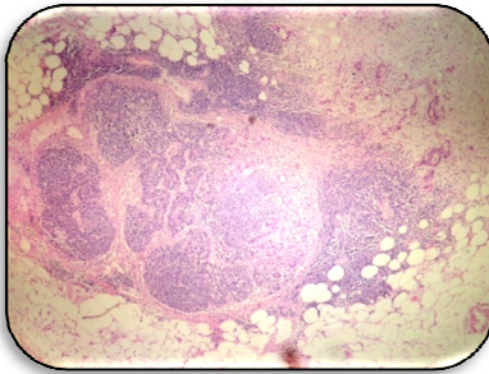
**Tablo 11:** Cerrahi sınır durumu ile sağkalım ilişkisi

## 6- BÖLGESEL LENF NODÜLÜ METASTAZI

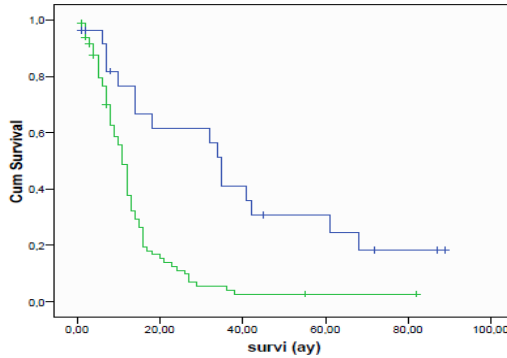
Olguların 90 (%76.9)'unda bölgesel lenf nodülü metastazı izlenmiş (Resim 16), 27 (%23.1) olguda metastaz saptanmamıştır. Olguların 25 (%27.8)'inde tek lenf nodülünde, 65 (%72.2)'inde ise birden fazla lenf nodülünde metastaz saptanmıştır.

Bölgesel lenf nodülü metastazının varlığı ile cerrahi sınır pozitifliği (person ki kare: 0.02) ve çevre yumuşak doku yayılımı (pearson ki kare: 0.009) arasındaki ilişkide istatistiksel anlamlılık saptanmıştır.

Bölgesel lenf nodülü metastazı izlenen olguların ortalama sağkalım süresi: 13.92 ay (standart hata: 1.62, %95 güven aralığı: 10.74- 17.10); metastaz izlenmeyen olguların ortalama sağkalım süresi: 39.37 ay (standart hata: 6.64, %95 güven aralığı: 26.35- 52.40) olarak hesaplanmıştır. Sonuçta bölgesel lenf nodülü metastazının varlığı ile kısa sağkalım süresi arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) (Tablo 12). **'Forward Stepwise' analiz sonucunda, Odds oranı: 3.07 (%95 güven aralığı: 1.72-5.48) saptanmış ve bölgesel lenf nodülü metastazının sağkalım üzerine etkili en önemli parametre olduğu sonucuna varılmıştır.**



**Resim 16:** Bölgesel lenf nodüllerinde metastaz (H&E, X4)



	Olgu sayısı	Ortalama yaşam(ay)	P değeri
<b>Pozitif</b>	90	13.92	<0.001
<b>Negatif</b>	27	39.37	

**Tablo 12:** Bölgesel lenf nodülü metastazı sağkalım ilişkisi

**Şekil 22:** Lenf nodülünde metastaz-sağkalım eğrileri (mavi: yok, yeşil: var)

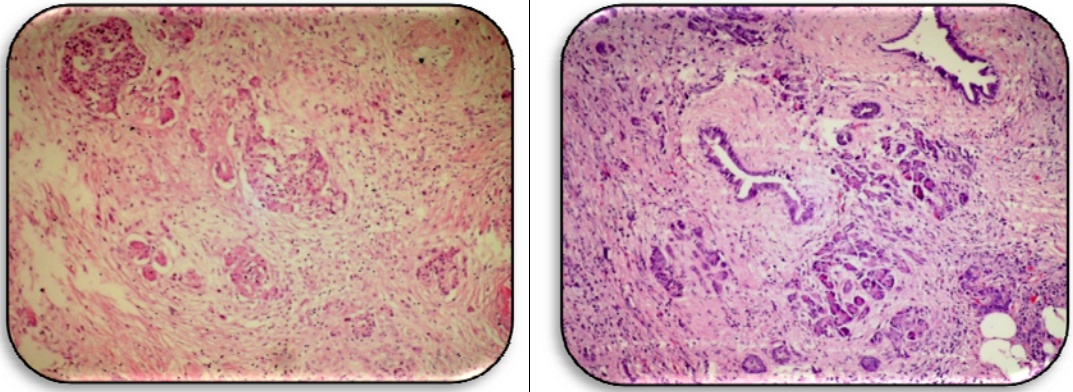
## 7- TÜMÖRE EŞLİK EDEN LEZYONLAR

### A- KRONİK PANKREATİT

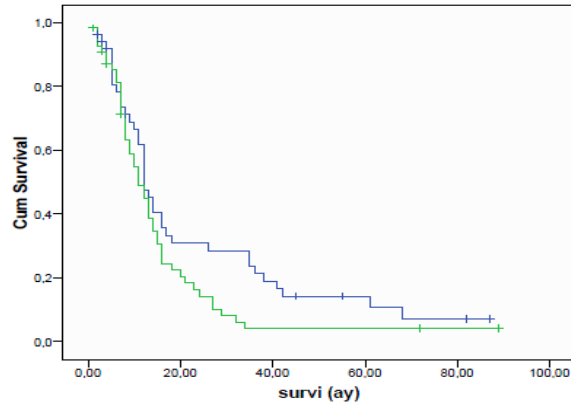
Tümöre eşlik eden kronik pankreatit varlığı, olguların 59 (% 50.4)'unda izlenmiş (Resim 17), 58 (% 49.6)'inde görülmemiştir.

Kronik pankreatit izlenmeyen 58 olgunun 42(%72.4)'sinde cerrahi sınırdaki tümör izlenmemiştir. Cerrahi sınırdaki tümör izlenen olguların ise %62.8'inde kronik pankreatit saptanmıştır. Yapılan istatistiksel analizde kronik pankreatit varlığı ile cerrahi sınır pozitifliği arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (pearson ki kare: 0.04)

Tümöre kronik pankreatitin eşlik ettiği olgularda, ortalama sağkalım süresi: 15.71 ay (standart hata: 2.41, %95 güven aralığı: 10.98-20.45); kronik pankreatitin izlenmediği olguların ortalama sağkalım süresi: 23.48 ay (standart hata:3.73, %95 güven aralığı: 16.17-30.79) olarak bulunmuştur. Sonuçta tümöre eşlik eden kronik pankreatit varlığı ile sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p: 0.08) (Tablo 13).



**Resim 17:** Çevre pankreasta kronik pankreatit bulguları (H&E, X4)

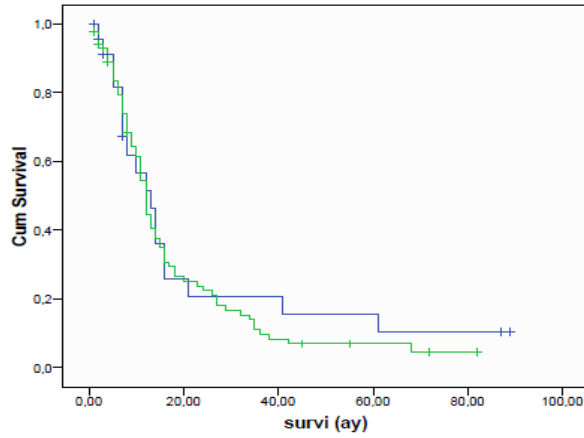


**Şekil 23:** Eşlik eden kronik pankreatit varlığına göre sağkalım eğrileri (mavi: yok, yeşil: var)

## **B- PANKREATİK İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ VARLIĞI**

Olguların 93 (%79.5)'ünde, tümör komşuluğunda, PanIN varlığı saptanmış (Resim 18), 24 (%20.5)'ünde eşlik eden PanIN görülmemiştir.

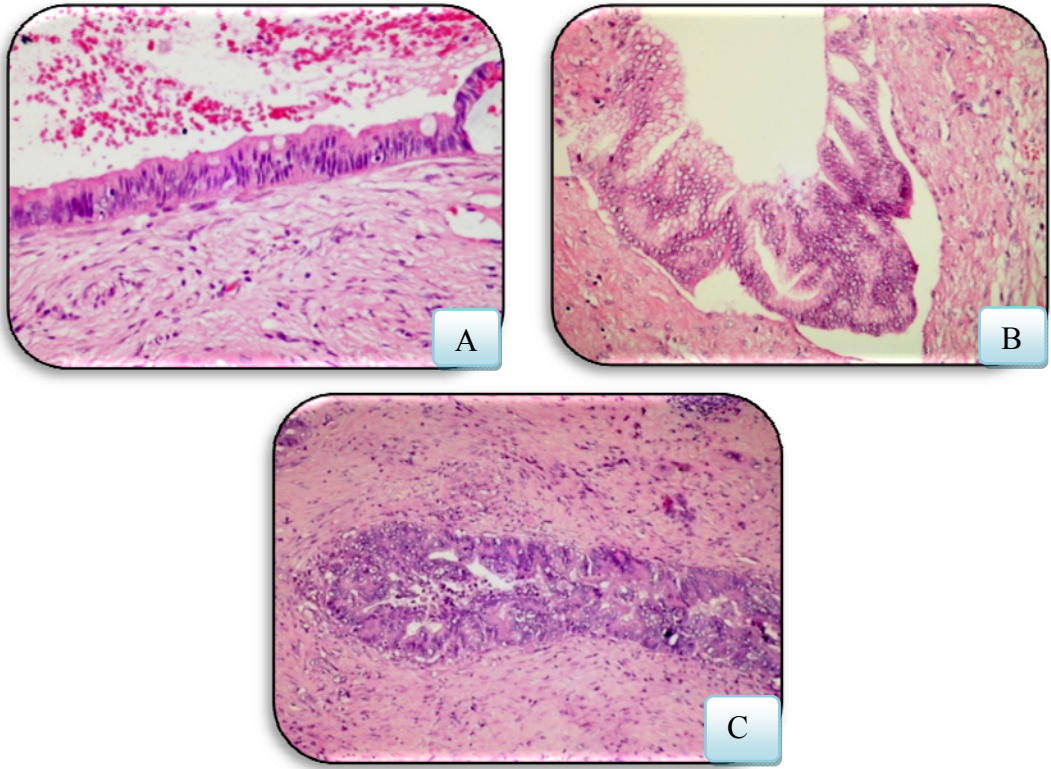
Tümör komşuluğunda PanIN izlenen olgularda, ortalama sağkalım süresi: 18.37 ay (standart hata: 2.21, %95 güven aralığı: 14.03-22.72); PanIN'nin izlenmediği olgularda ortalama sağkalım süresi: 22.57 ay (standart hata: 5.91, %95 güven aralığı: 10.97-34.17) olarak bulunmuştur. Sonuçta tümöre eşlik eden PanIN varlığı ile sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p: 0.60) (Tablo 13).



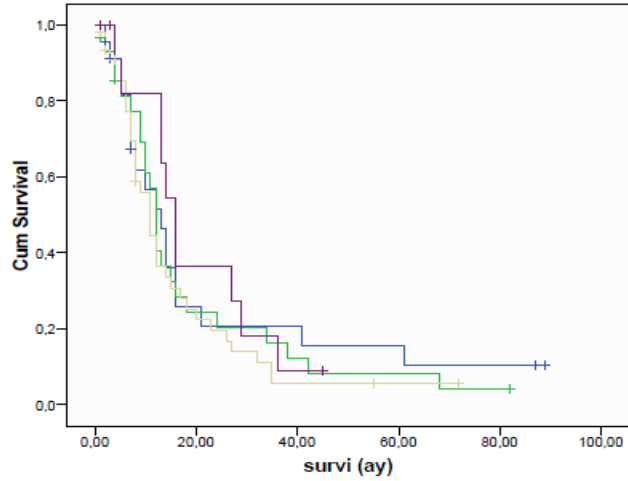
**Şekil 24:** Eşlik eden PanIN varlığına göre sağkalım eğrileri (mavi: yok, yeşil: var)

Tümöre eşlik eden PanIN'nin izlendiği 93 olgunun, 29 (%31.2)'unda Pan IN-I (Resim 18A), 50 (%53.7)'sinde PanIN-II (Resim 18B), 14 (%15.1)'ünde PanIN- III (Resim 18C) dikkati çekmiştir.

Tümör komşuluğunda PanIN-I izlenen olgularda, ortalama sağkalım süresi: 19.07 ay (standart hata: 3.93, %95 güven aralığı: 11.35-26.79); PanIN-II izlenen olgularda ortalama sağkalım süresi: 16.18 ay (standart hata: 2.67, %95 güven aralığı: 10.94-21.43), PanIN-III izlenen olgularda ortalama sağkalım süresi: 19.81 ay (standart hata: 3.70, %95 güven aralığı: 12.56-27.07) olarak bulunmuştur. Sonuçta tümöre eşlik eden PanIN'nin derecesi ile sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p:0.69, p: 0.47, p: 0.70) (Tablo 13).



**Resim 18:** Çevre pankreasta PanIN bulguları (H&E),A: PanIN-I, X10; B: PanIN-II, X4; C: PanIN- III, X4)



**Şekil 25:** Eşlik eden PanIN'nin derecesine göre sağkalım eğrileri (mavi: PanIN yok, yeşil: PanIN-I, sarı: PanIN-II, mor: PanIN-III )

	OLGU SAYISI	ORTALAMA SAĞKALIM (ay)	P DEĞERİ
ERKEK	75	15.93	0.09
KADIN	42	25.43	
<b>LOKAL</b>			
BAŞ	110	20.04	0.15
GÖVDE	4	9.25	0.32
KUYRUK	3	7	0.62
<b>DİF</b>			
AZ	18	19.37	0.89
ORTA	99	19.05	
<b>LVİ</b>			
YOK	50	17.03	0.46
VAR	67	20.65	
<b>PNİ</b>			
YOK	7	35	0.13
VAR	110	18.52	
<b>PanIN</b>			
YOK	24	22.57	0.60
VAR	93	18.37	
PanIN- I	29	19.07	0.69
PanIN- II	50	16.18	0.47
PanIN- III	14	19.81	0.70
<b>DUO İNV.</b>			
YOK	41	18.72	0.92
VAR	76	19.33	
<b>ÇYDY</b>			
YOK	2		0.51
VAR	115		
<b>KR PANK</b>			
YOK	58	23.48	0.08
VAR	59	15.71	
<b>LNM</b>			
YOK	27	39.37	<0,001
VAR	90	13.92	
<b>CS</b>			
NEGATİF	74	25.28	<0,001
POZİTİF	43	10.91	
<b>ÇAP</b>			
≤4 cm	85	23.18	0,01
>4cm	32	10.22	

**Tablo 13:** Histolojik parametrelerin sağkalım ile ilişkisi

**0:** yok, **1:** var, **LOKAL:** Lokalizasyon, **DİF:** Diferansiyasyon, **LNM:** Lenf nodülü metastazı, **LVİ:** Lenfovasküler invazyon, **PNİ:** Perinöral invazyon, **CS:** Cerrahi Sınır, **ÇYDY:** Çevre yumuşak doku yayılımı, **DUO İNV:** Duodenum invazyonu, **KR. PANK:** Kronik pankreatit

## **8- İMMUNHİSTOKİMYASAL BULGULAR**

### **A- SURVİVİN BOYANMASI**

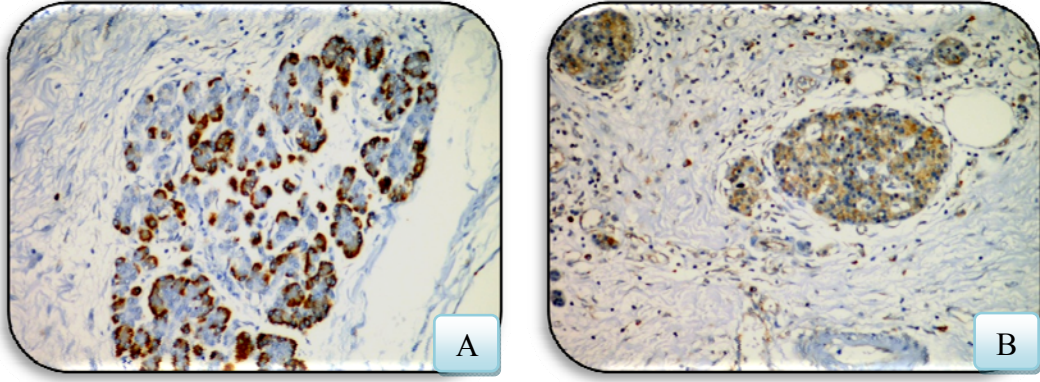
İHK'sal olarak Survivin ile normal pankreas duktuslarında boyanma izlenmezken; bazı asinus hücrelerinin bazalinde, endokrin adacıklardaki bazı hücrelerde, bazı olgularda stromal hücrelerde ve kronik yangı hücrelerinde pozitif boyanma izlenmiştir (Resim 19).

Olguların 65 (%55.6)'inde tümörde Survivin ile boyanma izlenmezken; 52 (%44.4) olgu Survivin ile pozitif sonuç vermiştir (Resim 20).

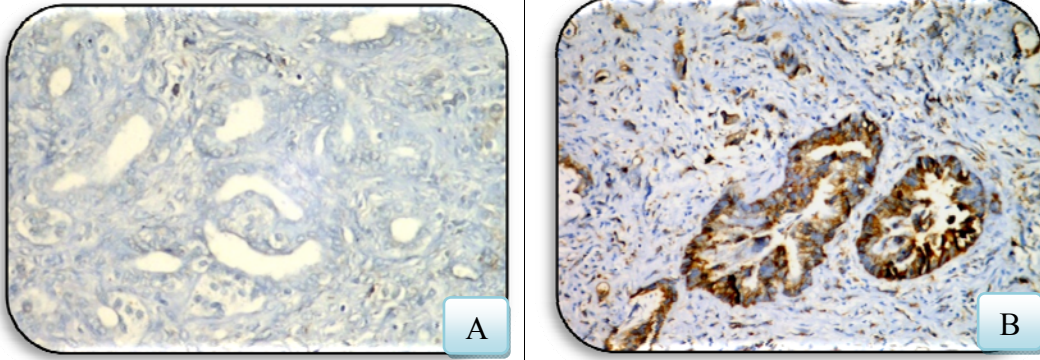
İHK'sal olarak Survivin pozitifliğinin histolojik parametrelerle ilişkisi araştırıldığında; Survivin ile pozitif boyanan 52 olgunun 46 (%88.5)'sında tümörün bölgesel lenf nodülü metastazı yaptığı saptanmıştır. Survivin pozitifliği ile bölgesel lenf nodülü metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (pearson ki kare: 0.008) (Tablo 15).

PanIN-I olgularının %75.9'unda İHK'sal olarak Survivin ile boyanma izlenmezken, Survivin pozitifliği gösteren PanIN olgularının %82.9'unda PanIN-II ve PanIN-III lezyon izlenmiştir (Resim 21). PanIN derecesinde artış ile Survivin pozitiflik yüzdesinde artış saptanmış ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (pearson ki kare: 0.05) (Tablo 15).

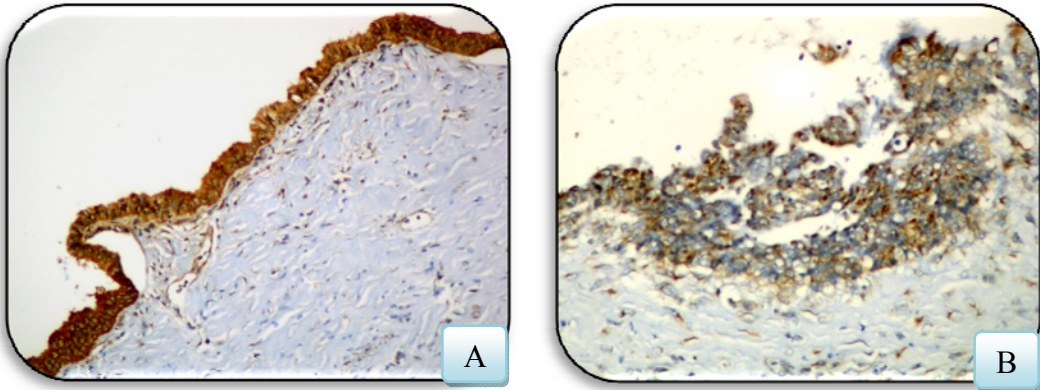
Survivin ile pozitif sonuç veren olguların, ortalama sağkalım süresi: 13.10 ay (standart hata: 1.56, %95 güven aralığı: 10.03-16.17); Survivin ile negatif sonuç veren olguların ortalama sağkalım süresi: 24.16 ay (standart hata: 3.59, %95 güven aralığı: 17.11-31.20) olarak bulunmuştur. **Sonuçta İHK'sal olarak, Survivin pozitifliği ile kısa sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (p:0.01)** (Tablo 14)



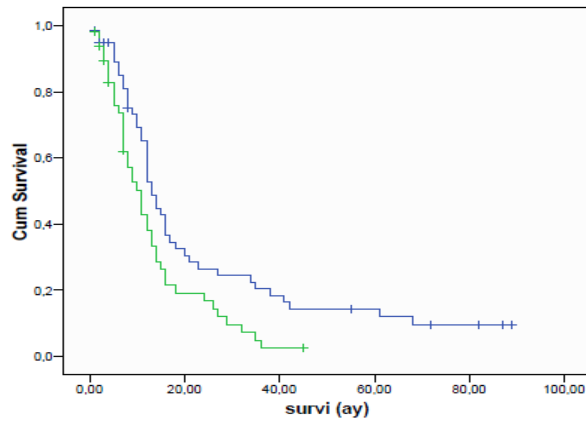
**Resim 19:** Çevre pankreasta Survivin pozitifliği, X20 (A:Asinuslar, B:Endokrin adacıklar)



**Resim 20:** İHK'sal olarak Survivin boyanması, (A: Negatif,X40; B: Pozitif,X20)



**Resim 21:** PanIN'lerde Survivin pozitifliği (A: PanIN-I,X4; B: Pan-II, X20)

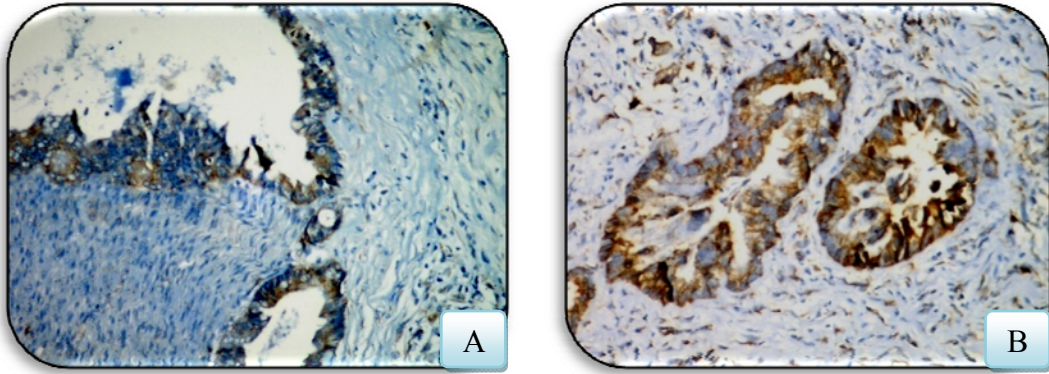


**Şekil 26:** İHK'sal olarak Survivin boyanmasına göre sağkalım eğrileri (mavi: negatif, yeşil: pozitif)

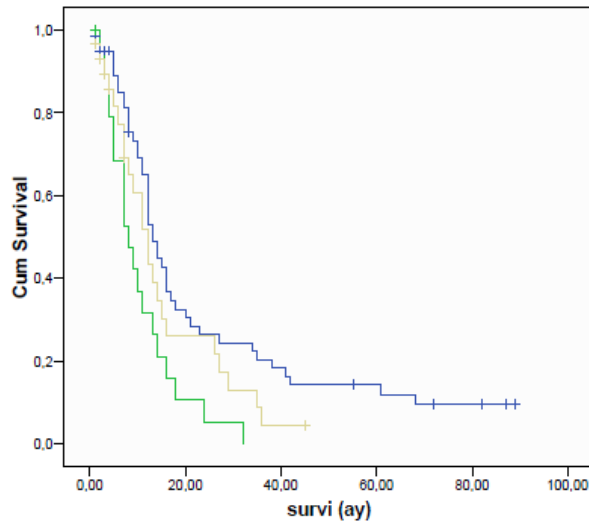
## **B- SURVİVİN YAYGINLIĞI**

Olguların 65 (%55.6)'inde boyanma izlenmezken; 22(%42.3)'sinde boyanma yaygınlığı %50'nin altında, 30(%57.7)'unda %50'nin üstünde saptanmıştır (Resim 22).

Survivin ile negatif sonuç veren olguların ortalama sağkalım süresi: 24.16 ay (standart hata: 3.59, %95 güven aralığı: 17.11-31.20), Boyanma yaygınlığı %50'nin altında olan olguların ortalama sağkalım süresi: 10.47 ay (standart hata: 1.76, %95 güven aralığı: 7.00- 13.93), boyanma yaygınlığı %50'nin üstünde olan olguların ortalama sağkalım süresi: 15.18 ay (standart hata: 2.37, %95 güven aralığı: 10.52- 19.84) olarak bulunmuştur. Sonuçta boyanma yaygınlığı ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır (p: 0.15).



**Resim 22:** İHK'sal olarak Survivin boyanma dereceleri (A: 1. grup, X20; B: 2. grup, X40)



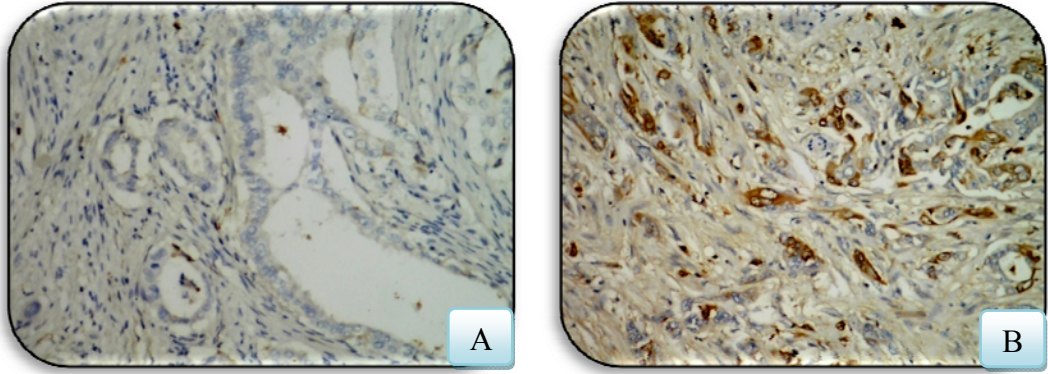
**Şekil 27:** İHK'sal olarak Survivin yaygınlığına göre sağkalım eğrileri (mavi:negatif, yeşil: 1 pozitif, sarı: 2 pozitif)

### C- LİVİN BOYANMASI

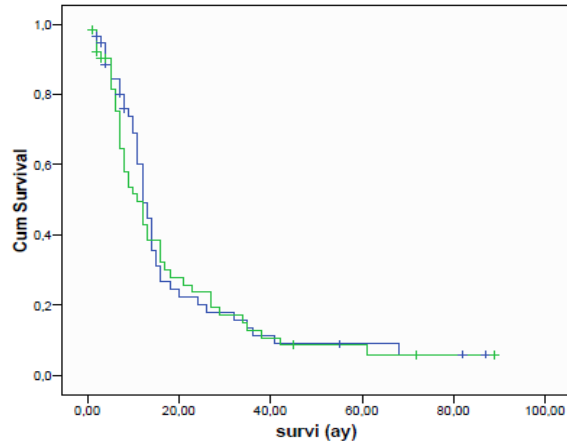
Olguların 59 (%50.4)'unda İHK'sal olarak Livin ile boyanma izlenmezken; 58 (%49.6)'inde boyanma saptanmıştır (Resim 23).

Livin pozitifliği gösteren 58 olgunun % 67.2' sinde lenfovasküler invazyon izlenmiş olup, çoklu analiz yöntemi ile Livin pozitifliği ve lenfovasküler invazyon varlığı arasında anlamlılık bulunmuştur (pearson ki kare: 0.03) (Tablo 15).

Livin ile pozitif sonuç veren olguların, ortalama sağkalım süresi: 19.00 ay (standart hata: 3.14, %95 güven aralığı: 12.84-25.16); Livin ile negatif sonuç veren olguların ortalama sağkalım süresi: 19.75 ay (standart hata: 3.13, %95 güven aralığı: 13.61-25.89) olarak bulunmuştur. Sonuçta İHK'sal olarak, Livin pozitifliği ile sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p:0.73) (Tablo 14).



**Resim 23:** İHK'sal olarak Livin boyanması (A:Negatif,X20; B:Pozitif, X20)

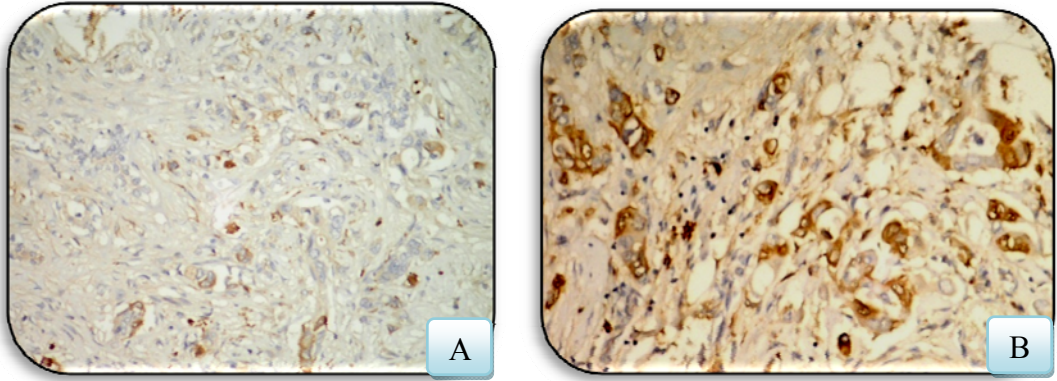


**Şekil 28:** İHK'sal olarak Livin boyanmasına göre sağkalım eğrileri (mavi: negatif, yeşil: pozitif)

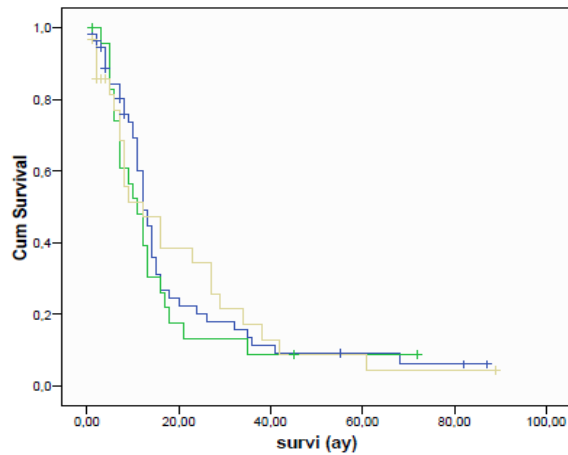
#### **D- LİVİN YAYGINLIĞI**

Olguların 59 (%50.4)'unda boyanma izlenmezken; Pozitif boyanmanın izlendiği olguların 27 (%46.5)'sinde yaygınlık %50'nin altında, 31 (%53.5)'inde %50'nin üstünde saptanmıştır (Resim 24).

Livin ile boyanma olmayan olguların ortalama sağkalım süresi: 19.75 ay (standart hata: 3.13, %95 güven aralığı: 13.61-25.89), boyanma yaygınlığı %50'nin altında olan olguların ortalama sağkalım süresi: 16.60 ay (standart hata: 3.83, %95 güven aralığı: 9.08-24.13); boyanma yaygınlığı %50'nin üstünde olan olguların ortalama sağkalım süresi: 20.45 ay (standart hata: 4.26, %95 güven aralığı: 12.09- 28.82) olarak bulunmuştur. Sonuçta İHK'sal olarak, Livin boyanmasındaki yaygınlık ile sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p: 0.97).



**Resim 24:** İHK'sal olarak Livin boyanma yaygınlığı, X20 (A: 1. grup, B: 2. grup)



**Şekil 29:** İHK'sal olarak Livin yaygınlığına göre sağkalım eğrileri (mavi: negatif, yeşil: 1 pozitif, sarı: 2 pozitif)

	<b>OLGU SAYISI</b>	<b>ORTALAMA SAĞKALIM (ay)</b>	<b>p DEĞERİ</b>
<b>SURVİVİN</b>			
POZİTİF	52	13.10	0,01
NEGATİF	65	24.16	
<b>LİVİN</b>			
POZİTİF	58	19.00	0.73
NEGATİF	59	19.75	
<b>Tablo 14: İHK'sal parametrelerin sağkalım ile ilişkisi</b>			

	OLGU SAYISI	SURVİVİN NEGATİF	SURVİVİN POZİTİF	p DEĞERİ	LİVİN NEGATİF	LİVİN POZİTİF	p DEĞERİ
ERKEK	75	41	34	0.79	37	38	0.75
KADIN	42	24	18		22	20	
<b>LOKAL</b>							
Baş	110	64	46	0.06	54	56	0.11
Gövde	4	1	3		4	0	
Kuyruk	3	0	3		1	2	
<b>DİF</b>							
AZ	18	13	5	0.12	9	9	0.96
ORTA	99	52	47		50	49	
<b>ÇAP</b>							
≤4cm	85	50	35	0.24	41	44	0.44
>4 cm	32	15	17		18	14	
<b>LNM</b>							
0	27	21	6	0.008	14	13	0.86
1	90	44	46		45	45	
<b>LVİ</b>							
0	50	25	25	0.29	31	19	0.03
1	67	40	27		28	39	
<b>PNİ</b>							
0	7	5	2	0.38	3	4	0.68
1	110	60	50		56	54	
<b>CS</b>							
(-)	74	44	30	0.26	39	35	0.51
(+)	43	21	22		20	23	
<b>PanIN</b>							
0	24	13	11	0.87	12	12	0.96
1	93	52	41		47	46	
PanIN-I	29	22	7	0.05	16	13	0.89
PanIN-II	50	25	25		25	25	
PanIN-III	14	5	9		6	8	
<b>ÇYDY</b>							
0	2	1	1	0.87	2	0	0.15
1	115	64	51		57	58	
<b>DUO İNV</b>							
0	41	20	21	0.27	19	22	0.51
1	76	45	31		40	36	
<b>KR.PANK</b>							
0	58	38	20	0.03	32	26	0.30
1	59	27	32		27	32	

**Tablo 15:** Survivin ve Livin'in klinik ve patolojik parametrelerle ilişkisi

0: yok, 1: var, **LOKAL:** Lokalizasyon, **DİF:** Diferansiyasyon, **LNM:** Lenf nodülü metastazı, **LVİ:** Lenfovasküler invazyon, **PNİ:** Perinöral invazyon, **CS:** Cerrahi Sınır, **ÇYDY:** Çevre yumuşak doku yayılımı, **DUO İNV:** Duodenum invazyonu, **KR. PANK:** Kronik pankreatit

## V. TARTIŞMA

Pankreas kanseri insidansı, ülkelere göre farklılık göstermekle birlikte, istatistiksel verilerin düzenli kayıt altına alındığı düşünülen ABD’de, en sık görülen kanserler sıralamasında, her iki cinste onuncu, en sık ölüme neden olan kanserler sıralamasında dördüncü sırada yer almaktadır. Ortalama yaşam süresi 6-10 ay olup, beş yıllık sağkalım %4 olarak bildirilmektedir (2,4,7,142). Evre 4 olgularda ise 3 yıllık sağkalım %0’dır (143). Pankreas kanserlerinin yaklaşık % 85-90’ını duktal adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Bu nedenle, çoğunlukla pankreas kanseri ile PDA eşanlamlı olarak kullanılmaktadır (1,2). En sık 60-80 yaşlarında görüldüğü bildirilen bu tümörün etiolojisinde yaşın yanı sıra, sigara, Tip 2 diabetes mellitus, fazla yağ içeren beslenme, kronik pankreatit, primer sklerozan kolanjit, herediter pankreatit, ailesel pankreas kanseri varlığı sayılmaktadır (38,39). PDA’nun öncül lezyonları arasında gösterilen PanIN’lerin tanımlanmasından sonra patogenezi daha iyi anlaşılmağa başlanmıştır. Morfolojik benzerlik nedeniyle köken aldığı hücrenin duktal hücreler olduğu düşünülmektedir. Ancak duktal metaplazi gösteren asiner hücreler yanı sıra sentroasiner veya tümör kök hücresi olarak isimlendirilen hücreler de suçlanmaktadır (1,7,54,55). Li ve arkadaşları tarafından 2007 yılında kanser kök hücreleri olarak tanımlanan sentroasiner hücreler; CD44, CD24 ve ESA pozitif immunfenotipe sahip, asiner-duktal hücrelerin birleştiği yerde lokalize bir hücre grubudur (144). Sentroasiner hücreler, pankreasın gelişimi sırasında, mezenkimal hücrelerden salınan FGF10 ekspresyonu ile Notch sinyalinin baskılanması sonucu diferansiye olurlar. Ancak PanIN lezyonlarında ve PDA’larda, sentroasiner hücrelerdeki Notch sinyalinin yeniden ekspresyonunu gösteren çalışmalar, bu hücrelerin kanser kök hücresi olarak tanımlanmasında önemli rol oynamaktadır (145,146).

Sıklıkla pankreas başında yerleşim gösteren PDA, sınırları net seçilemeyen sert, sıkı kitle olarak izlenmektedir. Tümörün dalak, peritoneal kaviteyi de içeren çevre dokulara invazyonu ve erken dönemde uzak metastaz eğilimi bulunmaktadır (1,7). Işık mikroskopik incelemede, desmoplastik olarak tanımlanan, fibroblast ve inflamatuvar hücrelerden zengin yoğun bir stroma içinde yerleşen, glandüler dizilimdeki neoplastik epitelin infiltratif görünümü ile karakterizedir. Tümörün

içinde, farklı histolojik tipler, farklı diferansiyasyona ve farklı derecelere sahip tümör alanları bulunabilmektedir (7,8). Tümörlerin büyük çoğunluğu orta diferansiye grupta yer almaktadır (1). Az diferansiye tümörlerde tam rezeksiyonunun zor olduğu, lenfovasküler invazyon ve bölgesel lenf nodülü metastazını daha sık olduğu, bu nedenle kısa sağkalım ile ilişkili olduğu yönünde makaleler bulunmaktadır (147,148). Histolojik parametrelerin sağkalım üzerine etkisini araştıran pek çok çalışmada, tümörün histolojik tipi, diferansiyasyonu, lokal yayılımı, lenfovasküler ve perinöral invazyon, bölgesel lenf nodülü metastazı, cerrahi sınır durumu prognoza etkili faktörler olarak bildirilmektedir (5,6).

Pankreas duktal adenokarsinomunda kür için en önemli tedavi seçeneğinin cerrahi olduğu bildirilmektedir (4). Standart pankreatikoduodenektomi, periampuller bölge patolojileri için en sık yapılan ameliyattır. PDA olgularında uygulanan ameliyatlarda, cerrahi tekniğin ve ameliyat sonrası bakım koşullarının yıllar içinde gelişmesi nedeniyle, mortalite ve morbidite oranlarının yıllar içerisinde düştüğü bildirilmektedir (108). Sohn ve arkadaşlarının 616 olguyu kapsayan çalışmasında, PDA'lu hastalarda cerrahi sonrası komplikasyon oranının %30 olduğu, ancak operasyona bağlı ölüm oranının %2.3 olduğu bildirilmektedir (149). Bu çalışmada operasyona bağlı risklerin araştırılması amaçlanmadığı için, komplikasyon oranları bilinmemektedir. Ancak 7 (%5.64) olgunun cerrahi sonrası komplikasyonlara bağlı kaybedildiği öğrenilmiştir. Bu yüksek oran, çalışmaya dahil edilen hastaların yandaş hastalıkları, genel durumları, operasyonun teknik koşulları yanısıra tümörün evresi, lokalizasyonuna göre operasyon tipi gibi tümörün özelliklerinden de kaynaklanabilir. Ancak bu durum ayrı bir çalışma konusu olarak incelenebilir.

ABD'nin ulusal sağlık enstitüsünün, sağkalım-epidemioloji ve son veri programının (SEER) verilerine göre, PDA erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazla oranda görülmektedir. Ayrıca, 40 yaş altında nadir olup en sık 60-80 yaşları arasında izlendiği bildirilmektedir (35). 2010 yılı, Kanada sağlık raporlarının, kanser katoloğunda, pankreas kanserli hastaların ölüm riskinin yaş ile birlikte arttığı belirtilmektedir (150). Çalışmamızdaki cinsiyet dağılımında erkek üstünlüğü dikkati çekmektedir. Ayrıca cinsiyetin, sağkalım üzerinde istatistiksel bir fark yaratmadığı saptanmıştır. Ortalama yaş 61.08 olarak bulunmuştur. Yaş dağılımı incelendiğinde, 40 yaş altında yalnızca 4 (%3.41) olgu bulunduğu ve olguların 64 (%54.70)'ünün 60-

80 yaş aralığında olduğu görülmektedir. Analizlerde yaş ile birlikte ölüm riskinde artış izlenmiş olup, 24 aylık sağ kalım %22 olarak saptanmış ve sağkalım eğrisinde sürekli düşüş dikkati çekmiştir. Bu bulgular literatüre uygun olarak, PDA'nun, her iki cins için, erken dönemde öldürücülüğü yüksek ve sağ kalım oranı düşük bir kanser olduğu yönünde yorumlanabilir. Çalışmamızın, cinsiyet ve yaş ile ilişkili sonuçlarının literatür bilgileri ile uyumluluk gösterdiği izlenmektedir.

Pankreas duktal adenokarsinomunun en sık lokalizasyonunun pankreas başı olduğu bilinmektedir (1,7). Pankreas tümörlerinin büyük çoğunluğunda, hastalık ileri evreye ulaşana kadar asemptomatik gidiş izlenmektedir. Ancak bilindiği gibi, biliyer tıkanmaya bağlı semptomlar, pankreas başı tümörlerinde daha sık ortaya çıkmaktadır ve daha erken tanı olanağı sağlayabilmektedir (32). Literatürde, PDA'nun prognostik çalışmalarının çoğunda tümör lokalizasyon ilişkisi belirtilmemektedir. Ancak, operasyon tipi ile sağkalım ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar, lokalizasyonu değerlendirmektedir. Sperti ve arkadaşlarının 1993 yılında yaptığı çalışmada, lokalizasyona bağlı operasyon tipinin sağkalım üzerine olumsuz etkisi olduğu belirtilmekte, ancak aynı yazarın, 1996 yılında yayınladığı makalesinde ameliyat tipinin sağkalıma etkisi olmadığı bildirilmektedir (151,152). Gövde ve kuyruk yerleşimli tümörlerin tedavisinde, baş yerleşimli tümörlere göre daha sınırlı ilerlemeler olduğunu belirten yazarlar da bulunmaktadır (153). Çalışmamızda, olguların 110 (%94)'ünün pankreas başı lokalizasyonunda olması, klasik bilgileri doğrular özelliindedir. Bu çalışmada saptanan, lenfovasküler invazyon ve duodenum invazyonu ile pankreas başı yerleşimi arasındaki istatistiksel anlamlı ilişki, anatomik komşuluk ve duodenum çevresindeki yoğun lenfatik ağın varlığı ile açıklanabilmektedir. Lokalizasyon ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanamamasının nedeni olarak, gövde ve kuyruk lokalizasyonlu tümöre sahip olgu sayısının çok az olması gösterilebilir. Lokalizasyon ile ilgili klasik bilgiler ve yeni gelişmeler, sağkalım üzerine etkili bir parametre olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha geniş serileri içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Pankreas duktal adenokarsinomlarında, tümör çapının sağkalıma etkisini araştıran pek çok çalışma bulunmaktadır. 1980-2008 yılları arasında, PDA'larının prognostik faktörler ile ilişkilerinin değerlendirildiği bir derlemede; tümör çapının incelendiği 36 makale yer almakta ve 29'unda büyük tümör boyutunun sağkalım üzerine

olumsuz etkisi olduğundan söz edilmektedir. Değerlendirmeye alınan tümör boyutu, yazarlar arasında 2cm ile 5cm arasında değişkenlik göstermektedir (154). Aynı çalışmada küçük tümöre sahip olgularda, rezeksiyon kolaylığı ile ilişkili olarak negatif cerrahi sınır ile rezeksiyonun daha olanaklı olduğundan sözedilmektedir. Çalışmamızda, tümör boyutu >4 cm olan tümörlerin, çapı ≤4cm olan tümörlere göre daha kısa sağkalımla ilişkili olduğu ve küçük çaplı tümörler ile negatif cerrahi sınır arasındaki anlamlı ilişki olduğu dikkati çekmiştir. Çoklu analizler sonucunda; tümör çapının, bölgesel lenf nodülü metastazı ile cerrahi sınır pozitifliğinden sonra sağkalımda etkili en önemli üçüncü parametre olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Pankreas duktal adenokarsinomları, glandüler diferansiyasyonunun derecesi, mitoz sayısı, mukus üretiminin ve pleomorfizmin varlığına göre iyi, orta ve az diferansiye olarak üç grupta sınıflandırılmaktadır. Tümörlerin büyük çoğunluğu orta diferansiye grupta yer almaktadır (1). Histolojik diferansiyasyonu belirleyen kriterler kısmen subjektif olmasına rağmen yıllardır klasik kitaplardaki yerini değişmeden korumaktadır. PDA'ndaki histolojik diferansiyasyona yönelik çalışmaların büyük çoğunluğu prognoz ile ilişkilidir. Az diferansiye tümörlerin; tam rezeksiyonunun zor olması, lenfovasküler invazyon ve bölgesel lenf nodülü metastazını daha sık yapması nedeniyle, kötü prognozla ilişkili olduğunu bildiren makaleler bulunmaktadır (147,148,155). Ancak bu makalelerin bazılarında, orta ve az diferansiye tümörler tek bir grupta sınıflandırılmış ve bu grup tümörde sağkalım iyi diferansiye tümörlere göre daha kısa bulunmuştur (147,148). Bu çalışmadaki olguların 99'u orta, 18'i az diferansiye olarak saptanmıştır ve iyi diferansiye tümöre sahip olgu bulunmamaktadır. Diferansiyasyon ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlılık bulunamamışsa da, iyi diferansiye tümöre sahip olgu bulunmaması ve derecelemede kullanılan kriterlerin kısmen subjektif olması bu sonuçta etkili görünmektedir.

Bir tümörün, lenfatik ve/veya damar invazyonu yapması, çevre dokulara lokal invazyon göstermesi; metastazdan sonra en önemli malignite kriterleri arasında sayılmaktadır. Adenokarsinomlarda daha sıklıkla görülmesi beklenen perinöral invazyon ise, lokal invazyonun bir aracı olarak sayılabilmektedir (32). Pankreas adenokarsinomlarında, duodenum ve çevre yumuşak doku invazyonu, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı, histopatolojik değerlendirmede görülmesi beklenen

bulgular arasında yer almaktadır (32,34). 2000 yılında, Cleary ve ark.'nın çalışması, lenfovasküler invazyonun sağkalıma etkisinin olmadığını belirtse de; son yıllardaki çalışmalarda, lenfovasküler invazyonun, sıklıkla bölgesel lenf nodülü metastazı ile ilgili olduğunu ve kısa sağkalım üzerine etkili olduğunu bildirilmektedir (156,157,158). Çalışmamızda, olguların 67'sinde lenfovasküler invazyon izlenmiş olmasına rağmen, beklenenin aksine, ne lenf nodülü metastazı ne de sağkalım üzerine etkisinde istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Klinik yanı sıra ileri görüntüleme yöntemlerinin (pozitron emisyon tomografisi gibi) de değerlendirmeye alındığı, patolojik makroskopik incelemede örneklenen parça sayısının artırıldığı, çok merkezli ve ileriye dönük çalışmalar, lenfovasküler invazyonun prognostik değerini daha iyi aydınlatılabilir.

Pankreas duktal adenokarsinomlarında, görülmesi beklenen bir bulgu olarak değerlendirilen perinöral invazyon, en sık görülen semptomlardan biri olan ağrı ile ilişkilendirilmektedir (102). Ayrıca tümörün lokal invazyon yollarından birinin de perinöral invazyon olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda perinöral invazyonun izlendiği tümörlere sahip olgularda çevre yumuşak doku yayılımı daha sık izlenmiş olup, istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. Sık görülen bu histolojik bulguyu konu alan çalışmalarda, büyük çoğunlukla sağkalım üzerine etki araştırılmıştır. Perinöral invazyonun varlığı geçmişte kısa sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (159). Ancak günümüzde pek çok yazar tarafından, sağkalım üzerine etkisi olmadığı kabul edilmektedir (156-158). Çalışmamızda perinöral invazyon izlenen olguların biri hariç hepsinde çevre yumuşak doku yayılımı dikkati çekmiştir. Ayrıca olguların büyük çoğunluğunda (110, %94), perinöral invazyon izlense de, sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu, güncel literatür bilgileri ile uyumluluk göstermektedir.

Pankreas duktal adenokarsinomu, peripankreatik yağ dokuya, duodenum kasları ve mukozasına doğru lokal yayılım gösterebilmektedir. Lokal yayılım, TNM sınıflamasına göre tümörün T3 olmasına ve eğer eşlik eden lenf nodülü metastazı varsa evre 2b olarak değerlendirilmesine neden olmaktadır. Çalışmamızda olgunun evresinde progresyona neden olan bu iki histolojik parametre arasında istatistiksel olarak anlamlılık izlenmiştir. Tümörün peripankreatik yayılımının sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde, literatürdeki 366 ve 219 olguluk iki geniş seride, istatistiksel

anlamlılık bulunmadığı görülmektedir (157, 160). Bizim çalışmamızda, olguların tamamına yakınında (115, %98.3), tümöre komşu çevre yumuşak doku yayılımı, 76 (%65)'sında ise duodenum invazyonu izlenmiş olmakla birlikte; literatüre uygun olarak kısa sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Günümüzde hemen her yerde kullanıma giren bilgisayarlı tomografiler ile pankreas kitleleri daha kolay tanınmaktadır. Pankreasta kitle saptanan hastalar için operasyon kararı alırken, hastanın genel durumu, kitlenin radyolojik ve klinik özellikleri önem taşımaktadır. Bilgisayarlı Tomografi ile damar tutulumu ve metastaz varlığını da içeren, rezeke edilebilirlik değerlendirmesinin, yaklaşık %90 doğrulukla yapılabildiği bildirilmektedir (104). Operasyon öncesi histopatolojik tanının öncelikli olmadığı; özellikle küçük tümörü olan olgularda, operasyon uygunluğunun BT ile değerlendirilerek, uygun ameliyatın yapılabileceği bildirilmektedir (103,161). Ancak görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan posterolateral yapışıklık, genelde operasyon sırasında, duodenum veya pankreas kesilmeden ortaya çıkmaz ki bu aşamada cerrah, pankreatikoduodenektomiye başlamış durumdadır. Raut ve arkadaşlarının, 1990- 2004 yılları arasında, PDA nedeniyle opere olan 360 olguluk serilerinde; en fazla cerrahi sınır pozitifliğinin bu nedenle retroperitoneal cerrahi sınırdaki olduğu (%88.3) belirtilmektedir. Aynı çalışmada, cerrahi sınır pozitifliği gösteren olguların, tümör boyutu ve operasyonda artan kan ihtiyacı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterdiği, tümör nüksü ile ilişkili olmadığı ancak cerrahi sınırdaki tümör izlenmesinin sağ kalım üzerine etkili olduğu bildirilmektedir (162). Eskiden cerrahi sınırdaki tümör varlığının sağkalıma etkisi olmadığını iddia eden yazarların aksine, günümüzde çoğu yazar, cerrahi sınırdaki tümör izlenmesinin kısa sağkalım ile ilgili olduğunu bildirmektedir (158,160,165,166,163). Bu çalışmada, en fazla cerrahi sınır pozitifliğinin retroperitoneal cerrahi sınırdaki saptanması, Raut ve arkadaşlarının çalışmasına benzer özellik göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda cerrahi sınırdaki tümör izlenmesinin, kısa sağkalım ile ilişkili olduğu bulgusu da güncel literatür ile uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızdaki çoklu analizlerin sonucunda, cerrahi sınır pozitifliğinin, lenf nodülü metastazından sonra, prognoz üzerine en etkili parametre olduğu sonucuna varılmıştır.

Bölgesel lenf nodülü metastazının, pek çok kanser türünde hastalığın yayılmasında ilk adımı oluşturduğu bilinmektedir. Pankreas duktal adenokarsinomu için, bölgesel lenf nodülü dışındaki metastazlar, cerrahi açıdan kontrendikasyon oluşturmakta ve

bölgesel lenf nodüllerindeki metastazların durumu, cerrahi sonrası tedavilerde yol gösterici olmaktadır. Bölgesel lenf nodülü metastazının varlığı, PDA'larının TNM sınıflamasında, olgunun en az evre 2b olarak değerlendirilmesiyle sonuçlanmaktadır (34). Son yıllarda, PDA'nda prognostik faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada lenf nodülü metastazının ve tümörün evresinin sağkalımda etkili olduğu bildirilmektedir (164). Literatürde ayrıntılı bir araştırma yapıldığında, daha önceki yıllarda da benzer şekilde, bölgesel lenf nodülü metastazını kısa sağkalım ile ilişkilendiren pek çok çalışma bulunduğu izlenmiştir. (5,156,160,165,166). Riediger ve arkadaşlarının, 182 PDA olgusunda, 8 histolojik parametrenin sağkalıma etkisinin araştırıldığı çalışmasında, bölgesel lenf nodülü metastazının sağkalıma etkili en önemli parametre olduğu bildirilmektedir (166). Bizim çalışmamızda; 90 (%76.9) olgu bölgesel lenf nodülünün varlığı nedeniyle Evre 2b olarak değerlendirilmiştir. Bu olgularda en az bir, en fazla 19 bölgesel lenf nodülünde metastaz izlenmiştir. İstatistiksel analizlerde, lenf nodülü metastazı ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmuştur. Literatür ile uyumlu bulunan bu bulgu, çoklu analizlerde sağkalıma etkili en önemli histolojik parametre olarak değerlendirilmiştir.

Bilindiği gibi, pankreas başına lokalize tümörler, ilerleyici obstrüksiyona ikincil olarak, distalde kronik pankreatite zemin hazırlamaktadır. Ayrıca kronik pankreatitin, PDA riskini arttırdığını gösteren, pek çok makale bulunmaktadır (37,106,167,168). Bu bulgular ışığında, PDA olgularında, tümöre eşlik eden kronik pankreatit bulgularına rastlamak şaşırtıcı değildir. Çalışmamızda kronik pankreatit ile cerrahi sınırdaki tümörün izlenmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu bulgu, kronik pankreatitin, operasyon sırasında cerrahın tümör palpasyonunu zorlaştırdığı ve güvenli cerrahi sınır rezeksiyonunu güçleştirdiği yönünde yorumlanabilir. Ancak literatürde bu yönde yapılmış çalışmaya rastlanmamıştır. Ayrıca tümöre eşlik eden kronik pankreatit varlığının, sağkalım üzerine etkisine ilişkin de, yeterince araştırma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda, olguların yaklaşık yarısında kronik pankreatit bulguları izlenmiştir. Tümöre kronik pankreatitin eşlik ettiği olgularda, ortalama sağkalım süresinin; kronik pankreatitin izlenmediği olguların ortalama sağkalım süresinden daha kısa olduğu izlense de; istatistiksel olarak, kronik pankreatit varlığı ile sağkalım süresi arasında anlamlılık saptanmamıştır. Tümör komşuluğundaki kronik yangısal bir sürecin, tümörün doğasına ve organizmanın

sağkalımına olan etkisinin; geniş serilerdeki kapsamlı çalışmalar sonucu aydınlatılabileceği düşünülebilir.

Pankreatik intraepitelyal neoplaziler, PDA'larının öncül lezyonları olarak kabul edilmektedir (55,56,58). İlk kez 2001 yılında tanımlanıp sınıflaması yapılan, bu antite üzerinde yapılan moleküler çalışmalar, PDA'nun patogenezinin anlaşılmasına yardımcı olmuştur (56). PanIN'lerde günümüze kadar, Survivin, K-ras, p16, p53, DPC4 ve BRCA2'yi de içeren pek çok gen değişikliği moleküler ve İHK'sal yöntemlerle araştırılmıştır (59,60,64,65,75,117,169). PDA'nun erken tanısı ve tedavisi için PanIN'lerin tanınması oldukça önem taşımaktadır. Ancak tümöre eşlik eden PanIN varlığının sağkalıma etkisi üzerine yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada; olguların büyük çoğunluğunda tümör komşuluğunda PanIN varlığı saptanmış ve %68.8'inin PanIN-II ve PanIN- III lezyon olduğu dikkati çekmiştir. Bu bulgu, PanIN'lerin PDA'nun öncül lezyonu olduğu yönündeki literatür bilgilerini desteklemektedir. Tümöre eşlik eden PanIN'nin izlendiği olgularda, PanIN varlığının ve derecesinin sağkalım üzerine etkisinde istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır. Malign lezyonların klasik klinik bilgilerine göre sağkalımda etkili olan faktörün, prekanseröz lezyonun varlığı değil, komşuluğundaki invaziv tümörün özellikleri olduğu unutulmamalıdır.

Kanserlerin köken aldıkları hücrelerdeki, hücre siklusunda bozukluk, büyüme sinyallerinde kendine yeterlilik, büyümeyi baskılayan sinyallere karşı duyarsızlık ve apoptozdan kaçış mekanizmaları patogeneizde etkili faktörler olarak kabul edilmektedir (7,8,9). Genetik ve somatik mutasyonların birikimi (K-ras onkogeninde ve CDKN2A, Tp53, SMAD4/DPC4 ile BRCA2 tümör supresör genlerinde mutasyon), PDA karsinogenezinin iyi anlaşılın basamakları olmasına rağmen; apoptozun karsinogeneze katkısı açıkça tanımlanmamaktadır (116). PanIN-I ve PanIN-II lezyonlarda apoptotik hücrelerin görülmemesi, antiapoptotik mekanizmaların PDA karsinogenezinde erken basamaklarda devreye girdiğini düşündürmektedir (112). Apoptoz inhibitör ailesinden cIAP2 ve Survivin gibi proteinlerin, PanIN lezyonlarında değişik derecelerde saptanması ve PDA'da Survivin, Livin yüksek ekspresyonunun gösterilmesi de bu hipotezin dayanak noktalarından biri olarak kabul edilmektedir (13,117). Survivin, IAP'lerin en küçük üyesidir. Normal insan dokularının birçoğunda ekspresyonu izlenmezken, tümörlerin

büyük kısmında eksprese olur. Ayrıca hızlı bölünen bazı hücrelerde (serviks bazal hücreleri, CD34+ kemik iliği hücreleri, timositler gibi) zayıf ekspresyonu bildirilmektedir (125). Survivin'in yüksek ekspresyonunun; meme kanserleri, over kanserleri, küçük hücreli dışı akciğer kanserleri, papiller ürotelyal kanserler, renal pelvisin ürotelyal kanserleri, testis germ hücreli tümörleri, pankreas kanserleri, malign melanom, tükrük bezi tümörleri, nazofarinks kanserleri, glioblastom, astrositom ve kronik lenfositik lösemi gibi malign hastalıklarda; kısa yaşam, hastaliksız sağ kalım ve kemoterapi- radyoterapi direnci ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (16-19,22,82,130-134). Bu çalışmada, olguların 65 (%55.6)'inde İHK'sal olarak Survivin ile boyanma izlenmezken, 52 (%44.4) olgu Survivin ile sitoplazmik pozitif sonuç vermiştir. Survivin pozitifliği izlenen olgularda ortalama sağkalımın daha kısa olduğu görülmüş ve istatistiksel anlamlı olduğu saptanan bu bulgu literatür ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçlarına göre; günümüze kadar pek çok kanser türünde gösterildiği gibi, PDA'nda da İHK'sal olarak sitoplazmik Survivin pozitifliğinin saptanması, kısa sağkalım ile ilişkili görülmektedir.

Günümüze kadar pek çok çalışmada, hem PanIN hem de PDA olgularında, İHK'sal ve moleküler yöntemler ile apoptoz inhibitör proteinlerin ekspresyonu gösterilmiştir (13,112,117,122,123). Bulgular antiapoptotik mekanizmaların PDA'nun patogenezinde ve progresyonunda etkili olduğunu düşündürmektedir. Bhanot ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınladıkları, 36 PanIN olgusunu içeren çalışmalarında Survivin ekspresyonunun PanIN derecesi ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (117). Çalışmamızda, 93 olguda tümöre eşlik eden PanIN dikkati çekmektedir. Olguların çoğunluğunda PanIN-II ve PanIN-III lezyonları izlenmiş olup, PanIN varlığının sağkalım ile ilişkisi saptanmamıştır. Ancak İHK'sal olarak Survivin boyanmasının değerlendirmesi sırasında, PanIN-II ve PanIN-III lezyonların, PanIN-I'lere göre daha yüksek oranda pozitiflik gösterdiği dikkati çekmiştir. İstatistiksel olarak da anlamlı bulunan bu sonuç Bhanot ve arkadaşlarının çalışmasındaki veriler ile uyumluluk göstermektedir. Survivin poitifliğindeki artış ile PanIN lezyonunun derecesinde artışın izlenmesi, PanIN lezyonlarının PDA'na progresyonu sırasında antiapoptotik mekanizmaları kullandığının bir göstergesi olarak kabul edilmiştir.

Literatürde, immunhistokimyasal olarak Survivin ekspresyonunun, histolojik bulgular ile ilişkisinin incelendiği sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. 2004 yılında Kami ve arkadaşlarının yayınlamış olduğu çalışmalarında, lenf nodülü metastazının izlendiği vakaların çoğunluğunda, Survivin pozitifliği de izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadığı bildirilmektedir (170). Çalışmamızda histolojik parametrelerin, İHK'sal sonuçlar ile karşılaştırıldığı analiz yöntemlerinde; Survivin ile İHK'sal pozitiflik gösteren tümörlerin %88.5'inde, bölgesel lenf nodülü metastazı saptanmıştır. İstatistiksel olarak İHK'sal Survivin pozitifliğinin lenf nodülü metastazı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Kami ve arkadaşlarının çalışmasındaki olguların tümör özellikleri bizim olgularımızdaki tümör özellikleri ile benzerlik göstermektedir ve her iki çalışmada da monoklonal antikolar kullanılmıştır. Ancak Kami ve arkadaşlarının çalışmasındaki 47 olgunun 14'ü postoperatif radyoterapi alan olgulardır. Çalışmada postoperatif tedavi endikasyonunu oluşturan nedenler ve bunların İHK'sal ekspresyon üzerindeki olası etkilerinden bahsedilmemektedir. Bilindiği gibi, bölgesel lenf nodülü metastazı tümörün evresinde artışa neden olmaktadır. Çoğu tümörde olduğu gibi, PDA'nda da kötü prognostik faktör olduğu bildirilen Survivin pozitifliğinin, daha ileri evre tümörlerde yüksek oranda görülmesinin, şaşırtıcı bir bulgu olmadığını düşünmekteyiz.

IAP ailesinin en son tanımlanan üyelerinden biri olan Livin'in yüksek ekspresyonunun prognoz ile ilişkisini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Hepatosellüler karsinom, nazofarinks karsinomları, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu gibi tümörlerde sağkalım üzerine etkisi saptanmazken; osteosarkom, nöroblastom, özofagus karsinomları gibi tümörlerde diferansiyasyon azlığı ve kısa sağkalım ile ilişki olduğu, mesane karsinomlarında ise erken nüks ile ilişkisi bildirilmektedir (22-27,141). PDA'larında, Livin ekspresyonunun diğer IAP üyelerine göre daha az sıklıkta izlendiği, ancak izlendiğinde oldukça güçlü ekspresyon gösterdiği bildirilmektedir (13). Literatürde, PDA'larda İHK'sal Livin ekspresyonunun sağkalım ilişkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada olguların 58 (%49.6)'inde Livin ile boyanma saptanmış olup bu oranın Survivin pozitiflik oranından (%44.4) daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Ancak istatistiksel olarak Livin pozitifliğinin sağkalım ile ilişkisi saptanamamıştır (p:0.73). Livin yaygınlığı değerlendirildiğinde, boyanma izlenen olguların %53.5'inde, tümörün %50'sinden daha fazlasında pozitiflik izlenmiş, ancak sağkalım üzerine

etkisi olmadığı görülmüştür. Bu bulgular ile İHK'sal Livin pozitifliğine sahip olguların sayısının, Survivin pozitifliğine sahip olgulardan daha fazla olduğu ama bunun sağkalım ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Livin etki mekanizmasının incelendiği makalelerde belirtildiği gibi, tümörögenesis üzerinde hem antiapoptotik hem de apoptotik etkilere sahip olduğu düşünülen bu molekülün, etki mekanizmalarının ve bunların sağkalıma etkilerinin aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (171,172).

Kısa süre içinde yüksek ölüm riskine sahip olan pankreas duktal adenokarsinomunun tedavisine yönelik pek çok çalışma bulunmaktadır. Hedefe yönelik tedavi seçeneği arayan bilim adamları tarafından, patogeneizde yer alan moleküller hedef oluşturmaktadır. Apoptoz inhibitör proteinler, bu konuda önemli hedefler arasında bulunmaktadır. (7,12-14,136,137,173,174). Tedavi seçeneklerinin seçiminde etkili olabilecek ve yeni tedavilere ışık tutacak olan, histolojik ve moleküler prognostik belirteçlerin saptanması, gün geçtikçe daha önemli olmaktadır.

Pankreasın Duktal Adenokarsinomlarında, tedaviyi yönlendirmede ve prognozu tahmin etmede önemli olabilecek histolojik ipuçlarını araştırmak ve tedavide hedeflenebilecek molekülleri aydınlatmaya çalışmak amacıyla yapılan bu çalışmada, literatüre ışık tutacağını düşündüğümüz sonuçlar elde edilmiştir. Ancak geniş serilerde yapılacak olan, ileri teknikleri de içeren çalışmalara olan ihtiyaç halen devam etmektedir.

## I. SONUÇLAR

- 2000-2008 yılları arasında, EÜTF Patoloji AD'nda pankreas adenokarsinomu tanısı alan 117 olgu yeniden gözden geçirilmiştir. Yaş, cinsiyet, tümör çapı, diferansiyasyonu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, çevre yumuşak doku yayılımı, kronik pankreatit varlığı, cerrahi sınır pozitifliği, bölgesel lenf nodülü metastazı gibi klinikopatolojik parametreler ile İHK'sal Survivin ve Livin ekspresyonunun prognozla ilişkileri araştırılmıştır.
- 110 olguya ait Whipple ameliyat materyali ve 7 olguya ait distal pankreatektomi ameliyat materyali incelenmiştir. Olguların tamamında bölgesel lenf nodülü diseksiyonu uygulanmıştır.
- Olguların tamamında tek tümör odağı saptanmıştır. Tümörler makroskobik olarak gri- beyaz renkli, düzensiz sınırlı, sert, solid kitle olarak tanımlanmış; kistik özellik belirtilmemiştir.
- Olguların; 75 (%64.1)'i erkek, 42 (%35.9)'si kadındır.
- Çalışmaya alınan olgularda, ortalama yaş  $61.08 \pm 10.52$ , median yaş: 63.00 (Min:38, max: 84) olarak saptanmıştır. Olguların yaş dağılımı incelendiğinde, 76 (%64.9)'sının, 51-70 yaş aralığında olduğu görülmüştür. Yaş ile sağkalım ilişkisinin incelendiği Cox Regression analizinde, yaş arttıkça ölüm riskinde artış izlenmekle birlikte yaşın sağkalıma etkisi açısından istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır (p: 0.15).
- Olguların 110 (%94)'unda tümör pankreas başı lokalizasyonlu olup, 4 (%3.4) olguda gövde, 3 (%2.6) olguda kuyruk lokalizasyonu saptanmıştır. Lokalizasyonun histolojik parametreler ile ilişkileri incelendiğinde, lenfovasküler invazyon izlenen olguların %98.5'inin ve duodenum invazyonu izlenen olguların tamamının pankreas başı yerleşimli oldukları görülmüş; lenfovasküler invazyon (p:0.04) ve duodenum invazyonu (p: 0.001) ile lokalizasyon arasında ilişki anlamlı bulunmuştur. Anatomik ilişkiler ve barsak çevresi lenfatik ağın zenginliği düşünüldüğünde, duodenum ve

lenfovasküler invazyonun pankreas başı lokalizasyonunda daha sık görülmesi, beklendik bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

- Baş, gövde, kuyruk yerleşimli tümörlerin ortalama sağkalım süreleri sırasıyla; 20.04 ay, 9.25 ay ve 7 ay olarak bulunmuş, ancak lokalizasyon ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (sırasıyla p:0.15, p: 0.32, p: 0.32). Lokalizasyon-sağkalım ilişkisi için daha çok sayıda gövde ve kuyruk yerleşimli tümörleri içeren geniş serilerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Tümör çapları 1-10 cm arasında değişmekte olup, olguların 85 (%72.6)'inde tümörün en büyük çapı 4 cm ve altında, 32 (%27.4)'sinde 4 cm.'nin üstünde saptanmıştır. İstatistiksel olarak tümör çapı ve sağkalım süresi arasında (p:0.01) ve 4cm'den küçük tümör çapı ile cerrahi sınırdaki tümör olmaması arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p:0.02). Küçük tümörlere sahip olgularda tam rezeksiyonun daha kolay yapılabildiği bilinmektedir. Ayrıca pek çok yazar tarafından sağkalım üzerine etkili olduğu kabul edilen negatif cerrahi sınır varlığının, küçük boyutlu tümörlerin uzun sağkalım ile ilişkisine katkıda bulunduğu da kabul edilmektedir.
- **Sağkalıma etkili parametrelerin çoklu analizlerinde tümör çapının, bölgesel lenf nodülü metastazı ile cerrahi sınır pozitifliğinden sonra sağkalımda etkili en önemli üçüncü parametre olduğu bulunmuştur.**
- İyi diferansiye tümöre sahip olgu bulunmazken, olguların 99 (%84.6)'unda tümör orta derece diferansiye, 18 (%15.4)'inde az diferansiye olarak değerlendirilmiştir. Ortalama sağkalım süreleri sırasıyla 19.05 ay ve 19.37 ay olarak saptanmış olup, diferansiyasyon ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (p:0.89). Diferansiyasyon derecesinde kullanılan kriterlerin kısmen subjektif olması nedeniyle, geniş serilerde çok merkezli yapılacak çalışmaların, sağkalım ilişkisini değerlendirmede daha yararlı olacağı düşünülmektedir.

- Olguların 67 (%57.3)'sinde tümör çevresinde lenfovasküler invazyon izlenmiş olup, 50 (%42.7)'sinde saptanmamıştır. Lenfovasküler invazyon izlenen olguların, ortalama sağkalım süresi: 20.65 ay, lenfovasküler invazyon saptanmayan olguların ortalama sağkalım süresi: 17.03 ay olarak bulunmuştur. Sonuçta lenfovasküler invazyon varlığı ile sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p:0.46).
- 7 (%6) olgu dışında tüm olgularda (110, %94), tümör çevresinde perinöral invazyon dikkati çekmiştir. Perinöral invazyonun izlendiği 110 olgunun 109 (%99.1)'unda çevre yumuşak doku yayılımı saptanmış olup, perinöral invazyonun varlığı ile çevre yumuşak doku yayılımı arasında istatistiksel anlamlılık bulunmuştur (p:0.008). Bu bulgu tümörlerin çevre yumuşak doku yayılımında perinöral invazyonu kullandığının bir göstergesi olarak kabul edilmiştir.
- Perinöral invazyon izlenen olguların, ortalama sağkalım süresi:18.52 ay, perinöral invazyon saptanmayan olguların ortalama sağkalım süresi:35 ay olarak bulunmuştur. Sonuçta perinöral invazyon varlığı ile sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p:0.13).
- Olguların 2 (%1.7)'si hariç tamamında (115, %98.3), çevre yumuşak dokuya invazyon tespit edilmiştir. Çevre yumuşak doku yayılımının varlığı ile sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p:0.51). Bu bulgu, çevre yumuşak doku yayılımının sağkalım üzerine etkisi olmadığını bildiren geniş serilerdeki çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.
- Tümör olguların 76 (%65)'sında duodenum kaslarını ve mukozasını invaze etmiştir. 41 (%35) olguda ise invazyon saptanmamıştır. Duodenumda tümör invazyonunun varlığı ile sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p:0.92). Duodenum ve çevre yumuşak dokuya yayılım, tümörün evresinde artışa neden olsa da sağkalım üzerine etkili bir bulgu olarak görülmemektedir.

- Olguların 74 (%63.2)'ünde cerrahi sınırlarda tümör izlenmemişken, 43 (%36.8)'ünde cerrahi sınırlarda tümör saptanmıştır. Literatür bilgilerine uygun olarak, cerrahi sınırda tümör varlığı ile sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Tümörün tam rezeksiyonu, kemoterapi ve radyoterapiye yanıtının sınırlı olduğu bilinen PDA olgularında sağkalım yönünden çok önem taşımaktadır.
- **Sağkalıma etkili parametrelerin çoklu analizlerinde, cerrahi sınır pozitifliğinin, bölgesel lenf nodülü metastazından sonra, sağkalım üzerine etkili en önemli parametre olduğu bulunmuştur.**
- Olguların 90 (%76.9)'nında bölgesel lenf nodülü metastazı izlenmiş, 27 (%23.1) olguda metastaz saptanmamıştır. Sağkalım ilişkisi araştırıldığında, bölgesel lenf nodülü metastazının varlığı ile sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ( $p<0.001$ ).
- **Çoklu analizlerde bölgesel lenf nodülü metastazının sağkalım üzerine etkili en önemli parametre olduğu bulunmuştur ( $p<0.001$ ).**
- Tümöre eşlik eden kronik pankreatit varlığı, olguların 59 (%50.4)'unda izlenmiş, 58 (%49.6)'inde görülmemiştir. Tümöre eşlik eden kronik pankreatit varlığı ile sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ( $p:0.08$ ). Kronik pankreatitin kanser riskini arttırdığı iyi bilinen bir bulgu olmasına rağmen, kanser gelişiminden sonra prognoza etkili bir faktör olarak görünmemektedir.
- Olguların 93 (%79.5)'ünde, tümör komşuluğunda, PanIN varlığı saptanmış, 24 (%20.5)'ünde eşlik eden PanIN görülmemiştir. Olguların çoğunluğunda eşlik eden PanIN varlığının saptanması, PanIN'lerin kanserin öncül lezyonları olduğunu doğrulamaktadır. Ancak tümöre eşlik eden PanIN varlığı ile sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ( $p:0.60$ ).
- Tümöre eşlik eden PanIN'nin izlendiği 93 olgunun, 29 (%31.2)'unda Pan IN-I, 50 (%53.7)'sinde PanIN-II, 14 (%15.1)'ünde PanIN- III dikkati çekmiştir. PanIN-II ve PanIN-III lezyonlar çoğu olguda tümöre eşlik etmektedir. Ancak

PanIN'nin derecesi ile sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamaktadır (p:0.69, p:0.47, p:0.70). Sağkalıma, öncül lezyonun varlığı yada derecesinin değil, komşuluğundaki invaziv tümörün özelliklerinin etkili olduğu kabul edilmelidir.

- Olgularda en az 1 ay, en fazla 89 aylık izlem sonuçlarına ulaşılmıştır. Ortalama sağkalım süresi:  $19.47 \pm 2.24$ ; medyan sağkalım süresi: 12 ay ( en az:1 ay, en çok: 89 ay) olarak bulunmuştur.
- Olguların aylara göre sağkalım oranları hesaplandığında; 6 aylık sağkalım: % 79.8 (standart hata: 0.041), 12 aylık sağkalım: % 46.1 (standart hata: 0.052), 18 aylık sağkalım: % 26.3 (standart hata: 0.046), 24 aylık sağkalım: %22 (standart hata: 0.043) olarak saptanmıştır.
- Olguların 65(%55.6)'inde İHK'sal olarak Survivin ile boyanma izlenmezken; 52(%44.4) olgu Survivin ile pozitif sonuç vermiştir. İHK'sal olarak Survivin ile boyanma ve sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (p: 0.01).
- Survivin pozitifliği ile bölgesel lenf nodülü metastazı arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (p:0.008). Kötü prognostik faktör olduğu düşünülen Survivin'in pozitifliğinin, ileri evre tümörlerde daha yüksek izlenmesinin şaşırtıcı bir bulgu olmadığı düşünülmektedir.
- PanIN derecesinde artış ile Survivin pozitiflik yüzdesinde artış saptanmış ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.05). Bulgular prekanseröz ve kanseröz lezyonların progresyonunda apoptoz inhibitör proteinlerin rol oynadığının bir göstergesi olarak kabul edilmiştir.
- Olguların 59 (%50.4)'unda İHK'sal olarak Livin ile boyanma izlenmezken; 58 (%49.6)'inde boyanma saptanmıştır. İHK'sal olarak Livin pozitifliği ile sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p:0.73).

- Livin ile pozitif boyanmanın izlendiği olguların 27 (%46.5)'sinde tümörün %50'sinden azında, 31 (%53.5)'inde %50'sinden fazlasında boyanma saptanmıştır. İstatistiksel analizlerde İHK'sal olarak Livin boyanmasındaki yaygınlık ile sağkalım süresi arasında anlamlılık saptanmamıştır (sırasıyla p:0.54, p: 0.97). Apoptoz üzerine çift etkili olduğu düşünölen Livin için daha geniş serilerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünölmektedir.
- Pankreasın Duktal Adenokarsinomlarında, tedaviyi yönlendirmede ve prognozu tahmin etmede önemli olabilecek histolojik ipuçlarını araştırmak ve tedavide hedeflenebilecek molekülleri aydınlatma amacıyla yapılan bu çalışmada, genel olarak literatüre ışık tutacak sonuçlar elde edilmiştir. Ancak geniş serilerde yapılacak olan, ileri teknikleri de içeren çalışmalara olan ihtiyaç halen devam etmektedir.

## VII. ÖZET

Pankreas Duktal Adenokarsinomu (PDA), yüksek öldürücülük oranına sahip, en kötü prognozlu tümörlerdendir. PDA'lu çoğu hastada, tanı anında lokal ileri yada metastatik hastalık bulunmaktadır. Kötü prognozunun nedenlerinden biri, kemoterapi, radyoterapi ve immunoterapi gibi çoğu tedaviye dirençli olmasıdır. Tek potansiyel kür şansı olarak cerrahi tedavi önerilmektedir. Apoptoz inhibitör proteinler (IAPs) apoptozda, sitokinler ve sinyal iletiminde anahtar rol oynayan proteinlerdir. Çeşitli tümörlerin gelişiminde ve tedavi direncinde, IAP'in fonksiyonunda yada ekspresyonunda artış olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Survivin ve Livin bu ailenin üyelerindedir. Bu çalışmada PDA'nda, Survivin ve Livin ekspresyonunun, klinikopatolojik parametreler ve sağkalım ile ilişkisi araştırılmıştır.

Bu çalışmada, 2000-2008 yılları arasında pankreas tümörü nedeniyle opere edilen ve EÜTF Patoloji AD'nda PDA tanısı alan 117 olgu incelenmektedir. Yaş, cinsiyet, tümör çapı, lokalizasyonu patoloji raporlarından derlenmiştir. H&E kesitler tümörün diferansiyasyonu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, duodenum invazyonu, çevre yumuşak doku yayılımı, cerrahi sınırdaki tümör varlığı ve lenf nodülü metastazının varlığı, tümöre eşlik eden pankreatik intraepitelyal neoplazi (PanIN) ve kronik pankreatit varlığı açısından tekrar incelenmiştir. Olgularda İHK'sal olarak Survivin ile Livin ekspresyonları değerlendirilmiştir.

Değerlendirilen parametrelerden, 4 cm'den büyük tümör çapının ( $p<0.01$ ), cerrahi sınır pozitifliğinin ( $p<0.001$ ) ve lenf nodülü metastazının ( $p<0.001$ ) kısa sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuştur. Lezyonların, Pankreatik intraepitelyal neoplaziden (PanIN) PDA'na doğru progresyonu sırasında, Survivin ekspresyonunda da artış saptanmıştır. Lenf nodülü metastazı izlenen olgularda, istatistiksel olarak anlamlı survivin ekspresyonu izlenmiştir. İHK'sal olarak Survivin pozitifliği kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Apoptoz ile ilişkili diğer bir belirteç olan İHK'sal olarak Livin ekspresyonunun, klinikopatolojik parametrelere ve sağkalıma etkisi saptanmamıştır.

Sonuç olarak, PDA olgularında, büyük çap, lenf nodülü metastazı, cerrahi sınır pozitifliği ve Survivin ekspresyonun kötü prognostik faktörler olduğu bulunmuştur. Bulgular, Survivin ekspresyonunun; PDA'nun davranışını tahminde yeni bir belirteç adayı olabileceğini ve tümörün tedavisinde potansiyel bir hedef oluşturabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Pankreas Duktal Adenokarsinomu, Apoptoz İnhibitör Proteinler, Survivin, Livin, Histopatolojik Değerlendirme, Sağkalım

## VIII. ABSTRACT

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA) has the poorest overall prognosis and continues to exact extremely high-mortality rates. Most patients with PDA have a locally advanced or metastatic disease at the time of diagnosis. The reason for the poor prognosis of PDA is the insensitivity to most therapies like chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy. Therefore, surgical resection offers at the moment the only potential chance for cure. The members of inhibitor of apoptosis proteins family (IAPs) are key regulators of apoptosis, cytokinesis and signal transduction. There is evidence that the inadequate expression or the functional overactivity of IAPs can contribute both to the development and to the therapeutic resistance of different cancers. Survivin and livin are the members of this family. In the present study, we investigated survivin and livin expression in PDA and its association with clinicopathological parameters and clinical outcome.

A total of 117 consecutive patients with PDA who had surgery in 2000-2008 at the Ege University Faculty of Medicine were included in the study. Age, gender, the diameter of tumor and tumor localization were reviewed from pathology reports. HE-stained parafin tissue sections were reevaluated for differentiation, lenfovascular and perineural invasion, surrounding tissue and duodenum involvement, pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) and chronic pancreatitis existence, surgical border and lymph node status. The immunostaining with Survivin and Livin were applied.

There was a lower survival among participants with exceeding 4 cm in diameter ( $p:0.01$ ), with lymph node metastasis ( $p<0.001$ ) and with positive surgical border ( $p<0.001$ ). We observed a gradual increase in survivin expression which went along with the increasing grade of PanINs to PDA and was maximum in lymph node metastasis. As far as prognosis is concerned, increased immunoreactivity of survivin was found to exert an unfavorable impact on overall survival rates ( $p:0.01$ ). Livin, other apoptosis-related marker, had no significant association with clinicopathological parameters and prognostic value in predicting survival.

In conclusion, the findings of this study suggest that great diameter, lymph node metastasis, positive surgical border and survivin expression were poor prognostic factors for survival in patients with PDA. The present data suggest that survivin expression can be a candidate as a novel marker for predicting PDA behavior and can also serve as a potential target in terms of treatment of the tumor.

**Key Words:** Pancreatic ductal adenocarcinoma, Inhibitor of apoptosis proteins, Survivin, Livin, histopathological examination, Survival

## IX. KAYNAKLAR

- 
- <sup>1</sup> **Mills, Stacey E.** *Sternberg's Diagnostic surgical pathology*. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2010. Cilt 2. s. 1442-1443
- <sup>2</sup> **Ahmedin Jemal, Rebecca Siegel, Jiaquan Xu and Elizabeth Ward.** *Cancer Statistics, 2010*. CA Cancer J Clin. 2010, 60: 277-300.
- <sup>3</sup> **Kris MG, Benowitz SI, Adams S, Diller L, Ganz P, Kahlenberg MS, Le QT, Markman M, Masters GA, Newman L, Obel JC, Seidman AD, Smith SM, Vogelzang N, Petrelli NJ** Clinical cancer advances 2010: annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2010 Dec 20;28(36):5327-47.
- <sup>4</sup> **Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ.** Cancer statistics 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57: 43–66.
- <sup>5</sup> **Sierzega M, Popiela T, Kulig J, Nowak K.** The ratio of metastatic/resected lymph nodes is an independent prognostic factor in patients with node-positive pancreatic head cancer. *Pancreas*. 2006 Oct;33(3):240-5
- <sup>6</sup> **Washington K, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK., Fitzgibbons P, Frankel WL., Jessup J, Kakar S, Minsky B, Nakhleh R, Compton CC.** Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Exocrine Pancreas. Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition. 2009
- <sup>7</sup> **Hezel AF, Kimmelman AC, Stanger BZ, Bardeesy N, Depinho RA.** Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes Dev* 2006, 20: 1218-1249.
- <sup>8</sup> **Maitra A, Hruban RH.** Pancreatic Cancer. *Annu Rev Pathol* 2008, 3:157-188.
- <sup>9</sup> **Welsch T, Kleeff J, Friess H.** Molecular pathogenesis of pancreatic cancer: advances and challenges. *Curr Mol Med* 2007, 7:504-52
- <sup>10</sup> **Salvesen GS, Abrams JM.** Caspase activation—stepping on the gas or releasing the brakes? Lessons from humans and flies. *Oncogene* 2004; 23:2774-84.
- <sup>11</sup> **Shi Y.** Caspase activation, inhibition, and reactivation: a mechanistic view. *Protein Sci* 2004;13: 1979-87.
- <sup>12</sup> **Schimmer AD.** Inhibitor of apoptosis proteins: translating basic knowledge into clinical practice. *Cancer Res* 2004; 64: 7183- 90.
- <sup>13</sup> **Rita Bayer Lopes, Rathi Gangeswaran, Iain A. McNeish, Yaohe Wang and Nick R.** Expression of the IAP protein family is dysregulated in pancreatic cancer cells and is important for resistance to chemotherapy. *Int. J. Cancer* 2007; 120: 2344–2352
- <sup>14</sup> **Vucic D, Fairbrother WJ:** The Inhibitor of Apoptosis Proteins as Therapeutic Targets in Cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13(20): 5995-6000.
- <sup>15</sup> **Ambrosini G, Adida C, Altieri DC.** A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nat Med* 1997;3: 917–21.
- <sup>16</sup> **Kleinberg L, Flørenes VA, Silins I, Haug K, Trope CG, Nesland JM, Davidson B.** Nuclear expression of survivin is associated with improved survival in metastatic ovarian carcinoma. *Cancer*. 2007 Jan 15;109(2): 228-38

- 
- <sup>17</sup> **AR Hinnis, JCA Luckett and RA Walker.** Survivin is an independent predictor of short-term survival in poor prognostic breast cancer patients. *British Journal of Cancer* 2007; 96: 639 – 645
- <sup>18</sup> **Chen YB, Tu JJ, Kao J, Zhou XK, Chen YT.** Survivin as a useful adjunct marker for the grading of papillary urothelial carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2008 Feb;132(2): 224-31
- <sup>19</sup> **Weikert S, Schrader M, Krause H, Schulze W, Müller M, Miller K.** The inhibitor of apoptosis (IAP) survivin is expressed in human testicular germ cell tumors and normal testes. *Cancer Lett.* 2005 Jun 8;223(2): 331-7
- <sup>20</sup> **Li JH, He WJ, He YJ.** Expression and clinical significance of Survivin and Livin in Dukes' B colorectal cancer. *Chinese Journal of cancer* 2007 May;26(5): 547-51
- <sup>21</sup> **Ling Wang, Qi Zhang, Bin Liu, Mei Han, Baoen Shan.** Challenge and promise: roles for Livin in progression and therapy of cancer and therapy of cancer. *Mol Cancer Ther* 2008;7(12): 3661-69
- <sup>22</sup> **Nedelcu T, Kubista B, Koller A, Sulzbacher I, Mosberger I, Arrich F, Trieb K, Kotz R, Toma C.D.** Livin and Bcl-2 expression in high-grade osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:237–44
- <sup>23</sup> **Kim DK, Alvarado CS, Abramowsky CR.** Expression of inhibitor of apoptosis protein (IAP) livin by neuroblastoma cells: correlation with prognostic factors and outcome. *Pediatr Dev Pathol* 2005;8:621–9
- <sup>24</sup> **P. Gazzaniga, A. Gradilone, L. Giuliani, O. Gandini, I. Silvestri, I. Nofroni, G. Saccani, L. Fratil & A. M. Aglianò** Expression and prognostic significance of LIVIN, SURVIVIN and other apoptosis-related genes in the progression of superficial bladder cancer. *Ann Oncol* 2003;14: 85–90
- <sup>25</sup> **Claudia Augello, Luca Caruso, Marco Maggioni, Matteo Donadon, Marco Montorsi, Roberto Santambrogio, Guido Torzilli, Valentina Vaira, Caterina Pellegrini, Massimo Roncalli, Guido Coggi and Silvano Bosari.** Inhibitors of apoptosis proteins (IAPs) expression and their prognostic significance in hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2009; 9: 125-127
- <sup>26</sup> **Yanqun Xiang, Herui Yao, Shusen Wang, Minghuang Hong, Jiehua He, Sumei Cao, Huaqing Min, Erwei Song, Xiang Guo.** Prognostic Value of Survivin and Livin in Nasopharyngeal Carcinoma. *Laryngoscope.* 2006,116:126–130
- <sup>27</sup> **Dai CH, Li J, Shi SB, Yu LC, Ge LP, Chen P.** Survivin and Smac gene expressions but not livin are predictors of prognosis in non-small cell lung cancer patients treated with adjuvant chemotherapy following surgery. *Jpn J Clin Oncol.* 2010 Apr;40(4):327-35
- <sup>28</sup> **Freeny PC, Lavvson TC, Putman CE.** The Pancreas textbook of diagnostic imaging. Philadelphia 2nd edition W.B.Saunders 1994:961-963
- <sup>29</sup> **Moore KL.** The Abdomen. In: Gardner J, editor. Clinically Oriented Anatomy. 2nd ed. Williams & Wilkins; 1985. p: 220-224
- <sup>30</sup> **Brunnicardi F C et al.** Schwartz Principles of surgery the McGraw-Hill Companies 2005:1221-1296
- <sup>31</sup> **John E. Skandalakis, Panajiotis N. Skandalakis, Lee John Skandalakis.** Cerrahi Anatomi ve Teknik. Nobel Tıp Kitabevleri; 2000
- <sup>32</sup> **Kumar V, Abbas A, Fausto N.** Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th edition. Elsevier Saunders. Philadelphia. 2005
- <sup>33</sup> **Junqueira LC, Carneiro J.** Editor: Y. Aytekin Temel Histoloji. Nobel Tıp Kitabevleri; 2006
- <sup>34</sup> **World Health Organization Classification of Tumours the Digestive system.** 4th Edition. Ed: T. Bosman, F. Carneiro, R.H. Hruban, N.D. Theise IARC Press Lyon, 2010.

- 
- <sup>35</sup> **Altekruse, S. F., Kosary, C. L., Krapcho, M. Et all (eds):** SEER. Cancer Statistics Review, 1975–2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/), based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010.
- <sup>36</sup> **Kanserle Savaş Politikası ve Kanser Verileri (2004-2006).** T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi Başkanlığı ([www.kanser.gov.tr](http://www.kanser.gov.tr))
- <sup>37</sup> **Lakatos G, Tulassay Z Orv Hetil.** The epidemiology of pancreatic cancer. *Beérkezett* 2010 Oct 31; 151(44):1816-22
- <sup>38</sup> **Krejs GJ.** Pancreatic cancer: epidemiology and risk factors. *Digestive Dis.* 2010; 28(2): 355-8.
- <sup>39</sup> **Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R** Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010 Jun;24(3):349-58
- <sup>40</sup> **Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, Bergkvist L, Bernstein L, van den Brandt PA, et al.** Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18: 765-76
- <sup>41</sup> **Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A.** Folate intake, MTHFR polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2006;131:1271-83
- <sup>42</sup> **Stolzenberg-Solomon RZ, Cross AJ, Silverman DT, Schairer C, Thompson FE, Kipnis V, Subar AF, Hollenbeck A, Schatzkin A, Sinha R.** Meat and meat-mutagen intake and pancreatic cancer risk in the NIHAARP cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16: 2664-75
- <sup>43</sup> **Bao Y, Michaud DS.** Physical activity and pancreatic cancer risk: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17: 2671-82
- <sup>44</sup> **Lubin JH, Alavanja MC, Caporaso N, Brown LM, Brownson RC, Field RW, et al.** Cigarette smoking and cancer risk: modeling total exposure and intensity. *Am J Epidemiol.* 2007;166:479-89
- <sup>45</sup> **Howe GR, Burch JD.** Nutrition and pancreatic cancer. *Cancer Causes Control.* 1996;7: 69-82
- <sup>46</sup> **Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A.** Methionine and vitamin B6 intake and risk of pancreatic cancer: a prospective study of Swedish women and men. *Gastroenterology.* 2007;132:113-8
- <sup>47</sup> **Oaks BM, Dodd KW, Meinhold CL, Jiao L, Church TR, Stolzenberg-Solomon RZ.** Folate intake, post-folic acid grain fortification, and pancreatic cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr.* 2010 Feb;91(2):449-55
- <sup>48</sup> **Stolzenberg-Solomon RZ .** Vitamin D and pancreatic cancer. *Ann Epidemiol.* 2009 Feb; 19(2):89-95
- <sup>49</sup> **Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB.** Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2008;393: 535–45
- <sup>50</sup> **Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M.** Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer.* 2005; 92:2076–83
- <sup>51</sup> **Axilbund JE, Argani P, Kamiyama M, Palmisano E, Raben M, Borges M, Brune KA, Goggins M, Hruban RH, Klein AP.** Absence of germline BRCA1 mutations in familial pancreatic cancer patients. *Cancer Biol Ther.* 2009;8: 131-5
- <sup>52</sup> **Hruban RH, Maitra A, Schulick R, Laheru D, Herman J, Kern SE, Goggins M.** Emerging molecular biology of pancreatic cancer. *Gastrointest Cancer Res.* 2008;2:10-5

- 
- <sup>53</sup> **Hruban RH, Maitra A, Goggins M.** Update on pancreatic intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Exp Pathol.* 2008;1: 306-16
- <sup>54</sup> **Parsa I, Longnecker DS, Scarpelli DG, Pour P, Reddy JK, Lefkowitz M.** Ductal metaplasia of human exocrine pancreas and its association with carcinoma. *Cancer Res.* 1985; 45: 1285–1290
- <sup>55</sup> **André L. Mihaljevic & Christoph W. Michalski & Helmut Friess & Jörg Kleeff.** Molecular mechanism of pancreatic cancer—understanding proliferation, invasion, and metastasis. *Langenbecks Arch Surg.* 2010; 395:295–308
- <sup>56</sup> **Andea A, Sarkar F, Adsay NV.** Clinicopathological correlates of pancreatic intraepithelial neoplasia: a comparative analysis of 82 cases with and 152 cases without pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mod. Pathol.* 2003; 16; 996–1006
- <sup>57</sup> **Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Compton C, Garrett ES, Goodman SN, Kern SE, Klimstra DS, Klöppel G, Longnecker DS, Lüttges J, Offerhaus GJ.** Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am. J. Surg. Pathol.* 2001; 25; 579–586
- <sup>58</sup> **Hruban RH, Wilentz RE, Kern SE.** Genetic progression in the pancreatic ducts. *Am J Pathol.* 2000; 156:1821–1825
- <sup>59</sup> **Maitra A, Adsay NV, Argani P, Iacobuzio-Donahue C, De Marzo A, Cameron JL, Yeo CJ, Hruban RH:** Multicomponent analysis of the pancreatic adenocarcinoma progression model using a pancreatic intraepithelial neoplasia tissue microarray. *Mod Pathol.* 2003; 16: 902–912
- <sup>60</sup> **Ottendorf NA, Milne AN, Morsink FH, Drilenburg P, Ten Kate FJ, Maitra A, Offerhaus GJ.** Pancreatic intraepithelial neoplasia and pancreatic tumorigenesis: of mice and men. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2009; 133; 375–381
- <sup>61</sup> **Feldmann G, Beaty R, Hruban RH, Maitra A.** Molecular genetics of pancreatic intraepithelial neoplasia. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2007; 14; 224–232
- <sup>62</sup> **Hruban RH, Goggins M, Parsons J, Kern SE.** Progression model for pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res.* 2000; 6; 2969–2972
- <sup>63</sup> **Van Heek NT, Meeker AK, Kern SE, Yeo CJ, Lillemoe KD, Cameron JL, Offerhaus GJ, Hicks JL, Wilentz RE, Goggins MG, De Marzo AM, Hruban RH, Maitra A.** Telomere shortening is nearly universal in pancreatic intraepithelial neoplasia. *Am. J. Pathol.* 2002; 161; 1541–1547
- <sup>64</sup> **Yamano M, Fujii H, Takagaki T, Kadowaki N, Watanabe H, Shirai T.** Genetic progression and divergence in pancreatic carcinoma. *Am. J. Pathol.* 2000; 156; 2123–2133
- <sup>65</sup> **Löhr M, Klöppel G, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lüttges J.** Frequency of K-ras mutations in pancreatic intraductal neoplasias associated with pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Neoplasia* 2005; 7; 17–23
- <sup>66</sup> **John P. Morris IV, David A. Cano, Shigeki Sekine, Sam C. Wang, and Matthias Hebrok.**  $\beta$ -catenin blocks Kras-dependent reprogramming of acini into pancreatic cancer precursor lesions in mice. *The Journal of Clinical Investigation* 2010; 2:120
- <sup>67</sup> **Wittinghofer A, Scheffzek K, Ahmadian MR.** The interaction of Ras with GTPase-activating proteins. *FEBS Lett.* 1997;410: 63–67
- <sup>68</sup> **Baccarini M.** Second nature: biological functions of the Raf-1 "kinase". *FEBS Lett.* 2005; 579:3271–3277

- 
- <sup>69</sup> **Ishimura N, Yamasawa K, Karim Rumi MA, Kadowaki Y, Ishihara S, Amano Y, Nio Y, Higami T, Kinoshita Y.** BRAF and K-ras gene mutations in human pancreatic cancers. *Cancer Lett.* 2003; 199:169–173
- <sup>70</sup> **Asano T, Yao Y, Zhu J, Li D, Abbruzzese JL, Reddy SAG.** The PI3-kinase/Akt signaling pathway is activated due to aberrant Pten expression and targets transcription factors NFkappaB and c-Myc in pancreatic cancer cells. *Oncogene.* 2004 23: 8571–8580
- <sup>71</sup> **Feig LA.** Ral-GTPases: approaching their 15 minutes of fame. *Trends Cell Biol.* 2003;13: 419–425
- <sup>72</sup> **Russo AA, Tong L, Lee JO, Jeffrey PD, Pavletich NP:** Structural basis for inhibition of the cyclin-dependent kinase Cdk6 by the tumour suppressor p16INK4a. *Nature* 1998; 395: 237–243
- <sup>73</sup> **Sellers WR, Rodgers JW, Kaelin WG Jr:** A potent transrepression domain in the retinoblastoma protein induces a cell cycle arrest when bound to E2F sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 11544–11548
- <sup>74</sup> **Schutte M, Hruban RH, Geradts J, Maynard R, Hilgers W, Rabindran SK, Moskaluk CA, Hahn SA, Schwarte-Waldhoff I, Schmiegel W, Baylin SB, Kern SE, Herman JG.** Abrogation of the Rb/p16 tumor-suppressive pathway in virtually all pancreatic carcinomas. *Cancer Res.* 1997; 57; 3126–3130
- <sup>75</sup> **Wilentz RE, Geradts J, Maynard R, Offerhaus GJ, Kang M, Goggins M, Yeo CJ, Kern SE, Hruban RH.** Inactivation of the p16 (INK4A) tumor-suppressor gene in pancreatic duct lesions: loss of intranuclear expression. *Cancer Res.* 1998; 58; 4740–4744
- <sup>76</sup> **Shi C, Hruban RH, Klein AP.** Familial pancreatic cancer. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2009; 133; 365–374
- <sup>77</sup> **Hustinx SR, Hruban RH, Leoni LM, Iacobuzio-Donahue C, Cameron JL, Yeo CJ, Brown PN, Argani P, Ashfaq R, Fukushima N, Goggins M, Kern SE, Maitra A:** Homozygous deletion of the MTAP gene in invasive adenocarcinoma of the pancreas and in periampullary cancer: a potential new target for therapy. *Cancer Biol Ther* 2005; 4: 83–86
- <sup>78</sup> **Hustinx SR, Leoni LM, Yeo CJ, Brown PN, Goggins M, Kern SE, Hruban RH, Maitra A.** Concordant loss of MTAP and p16 / CDKN2A expression in pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence of homozygous deletion in a noninvasive precursor lesion. *Mod. Pathol.* 2005; 18; 959–963
- <sup>79</sup> **Jan-Bart M. Koorstra, Steven R. Hustinx , G. Johan A. Offerhaus , Anirban Maitra.** Pancreatic Carcinogenesis. *Pancreatology* 2008; 8:110–125
- <sup>80</sup> **Kirsch DG, Kastan MB.** Tumor-suppressor p53 : implications for tumor development and prognosis. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3158– 3168
- <sup>81</sup> **Beate Haugk** Pancreatic intraepithelial neoplasia – can we detect early pancreatic cancer? *Histopathology.* 2010, 57, 503–514
- <sup>82</sup> **Garcea G, Neal CP, Pattenden CJ, Steward WP, Berry DP.** Molecular prognostic markers in pancreatic cancer: a systematic review. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2213–2236
- <sup>83</sup> **Massague J, Blain SW, Lo RS.** TGF-beta signaling in growth control, cancer, and heritable disorders. *Cell* 2000; 103: 295–309
- <sup>84</sup> **Schutte M, Hruban RH, Hedrick L, Cho KR, Nadasdy GM, Weinstein CL, Bova GS, Isaacs WB, Cairns P, Nawroz H, Sidransky D, Casero RA Jr, Meltzer PS, Hahn SA, Kern SE.** DPC4 gene in various tumor types. *Cancer Res.* 1996; 56: 2527–2530
- <sup>85</sup> **Maitra A, Kern SE, Hruban RH.** Molecular pathogenesis of pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 211–226

- 
- <sup>86</sup> **Goggins M, Offerhaus GJ, Hilgers W, Griffin CA, Shekher M, Tang D, Sohn TA, Yeo CJ, Kern SE, Hruban RH.** Pancreatic adenocarcinomas with DNA replication errors (RER+) are associated with wild-type K-ras and characteristic histopathology. Poor differentiation, a syncytial growth pattern, and pushing borders suggest RER+. *Am J Pathol* 1998; 152: 1501–1507
- <sup>87</sup> **Yamamoto H, Itoh F, Nakamura H, Fukushima H, Sasaki S, Perucho M, Imai K.** Genetic and clinical features of human pancreatic ductal adenocarcinomas with widespread microsatellite instability. *Cancer Res* 2001; 61: 3139–3144
- <sup>88</sup> **Cohenuram M, Saif MW.** Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in pancreatic cancer: past, present and the future. *JOP* 2007; 8: 4–15
- <sup>89</sup> **E.A. te Velde, A.C. Franke, R. van Hillegersberg, S.M. Elshof, R.W. de Weger, I.H.M. Borel Rinkes, P.J. van Diest.** HER-family gene amplification and expression in resected pancreatic cancer. *EJSO*.2009; 1098-1104
- <sup>90</sup> **Day JD, Diguseppe JA, Yeo C, Lai-Goldman M, Anderson SM, Goodman SN, Kern SE, Hruban RH.** Immunohistochemical evaluation of HER-2/neu expression in pancreatic adenocarcinoma and pancreatic intraepithelial neoplasms. *Hum Pathol* 1996; 27: 119–124
- <sup>91</sup> **Tomaszewska R, Okon K, Nowak K, Stachura J.** HER-2/Neu expression as a progression marker in pancreatic intraepithelial neoplasia. *Pol J Pathol* 1998; 49: 83–92
- <sup>92</sup> **Stoecklein NH, Luebke AM, Erbersdobler A, Knoefel WT, Schraut W, Verde PE, Stern F, Scheunemann P, Peiper M, Eisenberger CF, Izbicki JR, Klein CA, Hosch SB J.** Copy number of chromosome 17 but not HER2 amplification predicts clinical outcome of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Oncol.* 2004 Dec 1;22(23):4737-45
- <sup>93</sup> **Zhu ZW, Friess H, Wang L, Bogardus T, Korc M, Kleeff J, Buchler MW.** Nerve growth factor exerts differential effects on the growth of human pancreatic cancer. cells. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 105–112
- <sup>94</sup> **Korc M.** Role of growth factors in pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7: 25–41
- <sup>95</sup> **Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, Griffin C, Cameron JL, Yeo CJ, Kern S, Hruban RH.** Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *CancerRes*.2004;64: 2634–8
- <sup>96</sup> **Del Chiaro M, Zerbi A, Capurso G, Zamboni G, Maisonneuve P, Presciuttini S, Arcidiacono PG, Calculli L, Falconi M.**Familial pancreatic cancer in Italy. Risk assessment, screening programs and clinical approach: a position paper from the Italian Registry. *Dig Liver Dis.* 2010 Sep;42(9):597-605
- <sup>97</sup> **van der Heijden MS, Yeo CJ, Hruban RH, Kern SE.** Fanconi anemia gene mutations in young-onset pancreatic cancer. *Cancer Res.* 2003; 63: 2585–2588
- <sup>98</sup> **Parker JF, Florell SR, Alexander A, DiSario JA, Shami PJ, Leachman SA.** Pancreatic carcinoma surveillance in patients with familial melanoma. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1019–1025
- <sup>99</sup> **Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, Cruz-Correa M, Offerhaus JA.** Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119: 1447–1453
- <sup>100</sup> **Lowenfels AB, Maisonneuve P, Dimagno EP, Elitsur Y, Gates LK Jr, Perrault J, Whitcomb DC.** Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 442–446

- 
- <sup>101</sup> **Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, Cavalieri RJ, Boland CR.** Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* 1993; 104: 1535– 1549
- <sup>102</sup> **Graham AL, Andren- Sandberg A.** Prospective evaluation of pain in exocrine pancreatic cancer. *Digestion* 1997; 58: 542-549
- <sup>103</sup> **Cascinu S, Falconi M, Valentini V, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group.** Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v55-8
- <sup>104</sup> **Morgan KA, Adams DB.** Solid tumors of the body and tail of the pancreas. *Surg Clin North Am.* 2010 Apr;90(2):287-307
- <sup>105</sup> **Ardengh JC, de Paulo GA, Ferrari AP.** Pancreatic carcinomas smaller than 3.0 cm: endosonography (EUS) in diagnosis, staging and prediction of resectability. *HPB (Oxford)* 2003; 5:226-30
- <sup>106</sup> **James L Buxbaum, Mohamad A Eloubeidi.** Molecular and Clinical Markers of Pancreas Cancer. *JOP. J Pancreas* 2010 Nov 9; 11(6):536-544
- <sup>107</sup> **Kim JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW.** Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19: 182-6
- <sup>108</sup> **Niedergethmann M, Farag Soliman M, Post P.** Postoperative complications of pancreatic cancer surgery. *Minerva Chir.* 2004;59 (2): 175-183
- <sup>109</sup> **Edge SB, Byrd DR, Compton EC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A,** editors. Exocrine and endocrine pancreas. En: *AJCC. Cancer staging manual.* 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2010. p. 241-9.
- <sup>110</sup> **Degterev A, Boyce M, Yuan J.** A decade of caspases. *Oncogene.* 2003, 22:8543-8567
- <sup>111</sup> **Yunbo Wei, Tingjun Fan, and Miaomiao Yu** Inhibitor of apoptosis proteins and apoptosis. *Acta Biochim Biophys Sin.* 2008-4;40: 278-288
- <sup>112</sup> **Rainer Hamacher, Roland M Schmid, Dieter Saur and Günter Schneider.** Apoptotic pathways in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Molecular Cancer* 2008, 7:64
- <sup>113</sup> **Adams JM, Cory S.** Bcl-2-regulated apoptosis: mechanism and therapeutic potential. *Curr Opin Immunol* 2007, 19:488-496
- <sup>114</sup> **Fas SC, Fritsching B, Suri-Payer E, Krammer PH.** Death receptor signaling and its function in the immune system. *Curr Dir Autoimmun* 2006;9: 1-17
- <sup>115</sup> **Carsten Scaffidi, Simone Fulda, Anu Srinivasan, Claudia Friesen, Feng Li, Kevin J.Tomaselli, Klaus-Michael Debatin, Peter H.Krammer and Marcus E.Peter.** Two CD95 (APO-1/Fas) signaling pathways. *The EMBO Journal.* 1998;17, 6: 1675–1687
- <sup>116</sup> **Schneider G, Schmid RM.** Genetic alterations in pancreatic carcinoma. *Mol Cancer* 2003,2: 15.
- <sup>117</sup> **Umesh Bhanot, Rene´ Heydrich, Peter Möller, and Cornelia Hasel.** Survivin Expression in Pancreatic Intraepithelial Neoplasia (PanIN): Steady Increase Along the Developmental Stages of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006;30:754–759
- <sup>118</sup> **Lens SM, Vader G, Medema RH.** The case for Survivin as mitotic regulator. *Curr Opin Cell Biol.* 2006 Dec;18(6):616-22

- 
- <sup>119</sup> **Kuranaga E, Kanuka H, Tonoki A, Takemoto K, Tomioka T, Kobayashi M, Hayashi S, Miura M.** Drosophila IKK-related kinase regulates nonapoptotic function of caspases via degradation of IAPs. *Cell* 2006; 126:583-96
- <sup>120</sup> **Leulier F, Lhocine N, Lemaitre B, Meier P.** The Drosophila inhibitor of apoptosis protein DIAP2 functions in innate immunity and is essential to resist gram-negative bacterial infection. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 7821-31
- <sup>121</sup> **Geisbrecht ER, Montell DJ.** A role for Drosophila IAP1-mediated caspase inhibition in Rac-dependent cell migration. *Cell* 2004; 118:111-25
- <sup>122</sup> **M Vogler, K Dürr, M Jovanovic, K-M Debatin and S Fulda** Regulation of TRAIL-induced apoptosis by XIAP in pancreatic carcinoma cells. *Oncogene* 2007; 26: 248–257
- <sup>123</sup> **Esposito I, Kleeff J, Abiatari I, Shi X, Giese N, Bergmann F, Roth W, Friess H, Schirmacher P.** Overexpression of cellular inhibitor of apoptosis protein 2 is an early event in the progression of pancreatic cancer. *J Clin Pathol* 2007, 60: 885-895
- <sup>124</sup> **Retzer-Lidl M, Schmid RM, Schneider G.** Inhibition of CDK4 impairs proliferation of pancreatic cancer cells and sensitizes towards TRAIL-induced apoptosis via downregulation of survivin. *Int J Cancer* 2007; 121:66-75
- <sup>125</sup> **Sah NK, Khan Z, Khan GJ, Bisen PS.** Structural, functional and therapeutic biology of survivin. *Cancer Lett.* 2006 Dec 8;244(2):164-71
- <sup>126</sup> **Conway EM, Pollefeyt S, Cornelissen J, DeBaere I, Steiner-Mosonyi M, Ong K, Baens M, Collen D, Schuh AC.** Three differentially expressed survivin cDNA variants encode proteins with distinct antiapoptotic functions. *Blood.* 2000 Feb 15;95(4):1435-42
- <sup>127</sup> **Temme A, Rieger M, Reber F, Lindemann D, Weigle B, Diestelkoetter- Bachert P, Ehninger G, Tatsuka M, Terada Y, Rieber EP.** Localization, dynamics, and function of survivin revealed by expression of functional survivinDsRed fusion proteins in the living cell. *Mol Biol Cell.* 2003 Jan;14(1):78-92
- <sup>128</sup> **Altieri DC.** The molecular basis and potential role of survivin in cancer diagnosis and therapy trends *Mol Med.* 2001 Dec;7(12):542-7
- <sup>129</sup> **Lu CD, Altieri DC, Tanigawa N.** Expression of a novel antiapoptosis gene, survivin, correlated with tumor cell apoptosis and p53 accumulation in gastric carcinomas. *Cancer Res.* 1998; 1;58(9):1808-12
- <sup>130</sup> **In Gab Jeong, Sung Han Kim, Hwang Gyun Jeon, Baek Hee Kim, Kyung Chul Moon MD, Sang Eun Lee, Eunsik Lee.** Prognostic value of apoptosis-related markers in urothelial cancer of the upper urinary tract. *Human Pathology* 2009; 40, 668–677
- <sup>131</sup> **Ni Chen , Jing Gong , Xueqin Chen , Wentong Meng, Ying Huang , Fang Zhao , Lin Wang, Qiao Zhou.** Caspases and inhibitor of apoptosis proteins in cutaneous and mucosal melanoma: expression profile and clinicopathologic significance. *Human Pathology.* 2009; 40, 950–956
- <sup>132</sup> **Markus Stenner, Antje Weinell, Tobias Ponert, Aline Hardt, Moritz Hahn, Simon F Preuss, Orlando Guntinas-Lichius & Jens Peter Klussmann.** Cytoplasmic expression of survivin is an independent predictor of poor prognosis in patients with salivary gland cancer. *Histopathology* 2010, 57, 699–706
- <sup>133</sup> **Jin F, Zhao L, Zhao HY, Guo SG, Feng J, Jiang XB, Zhang SL, Wei YJ, Fu R, Zhao JS.** Comparison between cells and cancer stem-like cells isolated from glioblastoma and astrocytoma on expression of anti-apoptotic and multidrug resistance-associated protein genes. *Neuroscience.* 2008 Jun 23;154(2):541-50

- 
- <sup>134</sup> **Grzybowska-Izydorczyk O, Cebula B, Robak T, Smolewski P.** Expression and prognostic significance of the inhibitor of apoptosis protein (IAP) family and its antagonists in chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Cancer*. 2010 Mar;46(4):800-10
- <sup>135</sup> **Ashhab Y, Alian A, Polliack A, Panet A, Ben Yehuda D.** Two splicing variants of a new inhibitor of apoptosis gene with different biological properties and tissue distribution pattern. *FEBS Lett*. 2001 Apr 20;495(1-2):56-60
- <sup>136</sup> **Nachmias B, Mizrahi S, Elmalech M, Lazar I, Ashhab Y, Gazit R, Markel G, Ben-Yehuda D, Mandelboim O.** Manipulation of NK cytotoxicity by the IAP family member Livin. *Eur J Immunol* 2007;37: 3467–76
- <sup>137</sup> **Wagener N, Crnković-Mertens I, Vetter C, Macher-Göppinger S, Bedke J, Gröne EF, Zentgraf H, Pritsch M, Hoppe-Seyler K, Buse S, Haferkamp A, Autschbach F, Hohenfellner M, Hoppe-Seyler F.** Expression of inhibitor of apoptosis protein Livin in renal cell carcinoma and non-tumorous adult kidney. *Br J Cancer*. 2007 Nov 5;97(9):1271-6
- <sup>138</sup> **Puri N, Eller MS, Byers HR, Dykstra S, Kubera J, Gilcrest BA.** Telomere-based DNA damage responses: a new approach to melanoma. *FASEB J*. 2004 Sep;18(12):1373-8
- <sup>139</sup> **I. Crnkovic-Mertens, F. Hoppe-Seyler, K. Butz.** Induction of apoptosis in tumor cells by siRNA-mediated silencing of the livin/ML-IAP/KIAP gene, *Oncogene* 22 (2003) 8330– 8336
- <sup>140</sup> **J.C. Schmollinger, R.H. Vonderheide, K.M. Hoar, B. Maecker, J.L. Schultze, F.S. Hodi, R.J. Soiffer, K. Jung, M.J. Kuroda, N.L. Letvin, E.A. Greenfield, M. Mihm, J.L. Kutok, G. Dranoff.** Melanoma inhibitor of apoptosis protein (ML-IAP) is a target for immune-mediated tumor destruction, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2003; USA 100 3398– 3403
- <sup>141</sup> **Chen L, Ren GS, Li F, Sun SQ.** Expression of livin and vascular endothelial growth factor in different clinical stages of human esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2008 Oct 7;14(37):5749-54
- <sup>142</sup> **Pancreatic section, British Society of Gastroenterology. et al.** Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. *Gut* 2005;54 (ek. 5):v1–v16
- <sup>143</sup> **Hirata K, Sato T, Mukaiya M, Yamashiro K, Kimura M, Sasaki K, Denno R.** Results of 1001 pancreatic resections for invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg*. 1997 Jul;132(7):771-6
- <sup>144</sup> **Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, et al.** Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 2007;67:1030–37
- <sup>145</sup> **Norgaard, G.A., Jensen, J.N., and Jensen, J.** FGF10 signaling maintains the pancreatic progenitor cell state revealing a novel role of Notch in organ development. *Dev. Biol.* 2003. 264: 323–338
- <sup>146</sup> **Miyamoto, Y., Maitra, A., Ghosh, B., Zechner, U., Argani, P., Iacobuzio-Donahue, C.A., Sriuranpong, V., Iso, T., Meszoely, I.M., Wolfe, M.S., et al.** Notch mediates TGF $\alpha$ -induced changes in epithelial differentiation during pancreatic tumorigenesis. *Cancer Cell* 2003.3: 565–576
- <sup>147</sup> **Takai S, Satoi S, Toyokawa H, Yanagimoto H, Sugimoto N, Tsuji K, Araki H, Matsui Y, Imamura A, Kwon AH, Kamiyama Y.** Clinicopathologic evaluation after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas: a retrospective, single-institution experience. *Pancreas* 2003; 26:243-9
- <sup>148</sup> **Kedra B, Popiela T, Sierzega M, Precht A.** Prognostic factors of long-term survival after resective procedures for pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2001; 48:1762-6

- 
- <sup>149</sup> **Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA, Sauter PK, Coleman J, Hruban RH, Lillemoe KD.** Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg.* 2000 Nov-Dec;4(6):567-79
- <sup>150</sup> **Larry F. Ellison and Kathryn Wilkins.** An update on cancer survival. Statistics Canada, Catalogue no. 82-003-XPE • *Health Reports*, Vol. 21, no. 3,p: 1-6
- <sup>151</sup> **Sperti C, Pasquali C, Piccoli A, Pedrazzoli S.** Survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Br J Surg* 1996; 83: 625-31
- <sup>152</sup> **Sperti C, Bonadimani B, Pasquali C, Piccoli A, Cappellazzo F, Rugge M, Pedrazzoli S.** Ductal adenocarcinoma of the pancreas: clinicopathologic features and survival. *Tumori* 1993;79: 325-30
- <sup>153</sup> **Nordback IH, Hruban RH, Boitnott JK, Pitt HA, Cameron JL.** Carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Am J Surg.* 1992 Jul;164(1):26-31
- <sup>154</sup> **Giuseppe Garcea, Ashley R Dennison, Clare J Pattenden, Christopher P Neal, Christopher D Sutton, David P Berry** Survival Following Curative Resection for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. A Systematic Review of the Literature. *J Pancreas* 2008; 9(2):99-132
- <sup>155</sup> **Benassai G, Mastrorilli M, Quarto G, Cappiello A, Giani U, Forestieri P, Mazzeo F.** Factors influencing survival after resection for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *J Surg Oncol* 2000; 73:212-8
- <sup>156</sup> **Cleary SP, Gryfe R, Guindi M, Greig P, Smith L, Mackenzie R, Strasberg S, Hanna S, Taylor B, Langer B, Gallinger S.** Prognostic factors in resected pancreatic adenocarcinoma: analysis of actual 5-year survivors. *J Am Coll Surg* 2004; 198:722-31
- <sup>157</sup> **Dong Do You & Hyung Geun Lee & Jin Seok Heo & Seong Ho Choi & Dong Wook Choi.** Prognostic Factors and Adjuvant Chemoradiation Therapy After Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2009; 13:1699–1706
- <sup>158</sup> **James Helm, Barbara A. Centeno, Domenico Coppola, Marcovalerio Melis, Mark Lloyd, Jong Y. Park, Dung-Tsa Chen, and Mokenge P. Malafa.** Histologic Characteristics Enhance Predictive Value of American Joint Committee on Cancer Staging in Resectable Pancreas Cancer. *Cancer* 2009; September 15: 4080- 89
- <sup>159</sup> **Meyer W, Jurowich C, Reichel M, Steinhäuser B, Wunsch PH, Gebhardt C.** Pathomorphological and histological prognostic factors in curatively resected ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Surg Today* 2000; 30:582-7
- <sup>160</sup> **M. Wagner, C. Redaelli, M. Lietz, C. A. Seiler, H. Friess and M. W. Büchler.** Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *British Journal of Surgery* 2004; 91: 586–594
- <sup>161</sup> **Jonathan Hernandez, Connor Morton, Whalen Clark, John Mullinax, Abishek Mathur, Andrea Marcadis, Nitin Babel, Sharona Ross, Steven Goldin & Alexander Rosemurgy.** Pancreaticoduodenectomy for suspected periampullary cancers: the mimes of malignancy. *HPB* 2009, 11, 578–584
- <sup>162</sup> **Raut CP, Tseng JF, Sun CC, Wang H, Wolff RA, Crane CH, Hwang R, Vauthey JN, Abdalla EK, Lee JE, Pisters PW, Evans DB.** Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2007 Jul;246(1):52-60
- <sup>163</sup> **Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J, Hodgin MB, Sauter PK, Hruban RH, Riall TS, Schulick RD, Choti MA, Lillemoe KD, Yeo CJ.** 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg.* 2006 Nov;10(9):1199-210

- 
- <sup>164</sup> **Michio Ueda, Itaru Endo, Masayuki Nakashima, Yuta Minami, Kazuhisa Takeda, Kenichi Matsuo, Yasuhiko Nagano, Kuniya Tanaka, Yasushi Ichikawa, Shinji Togo, Chikara Kunisaki, Hiroshi Shimada.** Prognostic Factors After Resection of Pancreatic Cancer. 2009; *World J Surg.* 33: 104–110
- <sup>165</sup> **Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sitzmann JV, Hruban RH, Goodman SN, Dooley WC, Coleman J, Pitt HA.** Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg.* 1995 Jun;221(6):721-31
- <sup>166</sup> **Riediger H, Keck T, Wellner U, zur Hausen A, Adam U, Hopt UT, Makowiec F.** The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2009 Jul;13(7):1337-44
- <sup>167</sup> **Lowenfels AB, Maisonneuve P.** Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006 Apr;20(2):197-209
- <sup>168</sup> **Albert B. Lowenfels<sup>1</sup>, Patrick Maisonneuve** Risk Factors for Pancreatic Cancer. *Journal of Cellular Biochemistry.* 2005;95: 649–656
- <sup>169</sup> **Nart D, Ertan Y, Çiriş M, Zeytunlu M, Yüce G, Yüzer Y, Yılmaz F.** Pankreatik duktal adenokarsinom ve pankreatik intraepitelyal lezyonlarda immunhistokimyasal olarak p53 ve ki67 ekspresyonunun değerlendirilmesi. *Ege Tıp Dergisi.* 2006; 45: 77-82
- <sup>170</sup> **Kami K, Doi R, Koizumi M, Toyoda E, Mori T, Ito D, Fujimoto K, Wada M, Miyatake S, Imamura M.** Survivin expression is a prognostic marker in pancreatic cancer patients. *Surgery.* 2004 Aug;136(2):443-8.
- <sup>171</sup> **Ihab Abd-Elrahman, Klilah Hershko, Tzahi Neuman, Boaz Nachmias, Riki Perlman and Dina Ben-Yehuda.** The Inhibitor of Apoptosis Protein Livin (ML-IAP) Plays a Dual Role in Tumorigenicity. *Cancer Res* 2009; 69: (13)
- <sup>172</sup> **Gary M. Kasof and Bruce C. Gomes.** Livin, a Novel Inhibitor of Apoptosis Protein Family member. *THE Journal of Biological Chemistry.* 2001 Feb. 276(5): 3238–3246
- <sup>173</sup> **Zhi-Qiang Huang and Donald J Buchsbaum.** Monoclonal antibodies in the treatment of pancreatic cancer. *Immunotherapy.* 2009 March 1; 1(2): 223–239
- <sup>174</sup> **Han H. Wong and Nicholas R. Lemoine.** Pancreatic cancer: molecular pathogenesis and new therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009 July ; 6(7): 412–422

## ŞEKİL DİZİNİ

**Şekil 1:** Pankreasın embriyolojik gelişiminin şematik çizimi

**Şekil 2:** Pankreasın anatomik komşulukları

**Şekil 3:** Pankreatik asinusun şematizasyonu

**Şekil 4:** Pankreas karsinogenezinde izlenen morfolojik ve genetik değişiklikler

**Şekil 5:** K-ras sinyal yolağı

**Şekil 6:** Apoptoz yolları

**Şekil 7:** Survivin varyantları

**Şekil 8:** Mitoz sırasında Survivin lokalizasyonu

**Şekil 9:** Survivin'in apoptozun mitokondri yolağındaki etkisi

**Şekil 10:** Olguların genel sağkalım eğrisi

**Şekil 11:** Olguların yaş dağılım grafiği

**Şekil 12:** Yaşa bağlı sağkalım eğrisi

**Şekil 13:** Cinsiyet-sağkalım eğrileri

**Şekil 14:** Tümör lokalizasyonuna göre sağkalım eğrileri

**Şekil 15:** Tümör çapına göre sağkalım eğrileri

**Şekil 16:** Tümörün diferansiyasyonuna göre sağkalım eğrileri

**Şekil 17:** Lenfovasküler invazyon varlığına göre sağkalım eğrileri

**Şekil 18:** Perinöral invazyon varlığına göre sağkalım eğrileri

**Şekil 19:** Çevre yumuşak dokuya yayılım varlığına göre sağkalım eğrileri

**Şekil 20:** Duodenum invazyonu varlığına göre sağkalım eğrileri

**Şekil 21:** Cerrahi sınır durumu sağkalım eğrileri

**Şekil 22:** Bölgesel lenf nodülünde metastaz sağkalım eğrileri

**Şekil 23:** Eşlik eden kronik pankreatit varlığına göre sağkalım eğrileri

**Şekil 24:** Eşlik eden pankreatik intraepitelyal neoplazi varlığına göre sağkalım eğrileri

**Şekil 25:** Eşlik eden pankreatik intraepitelyal neoplazinin derecesine göre sağkalım eğrileri

**Şekil 26:** İmmunhistokimyasal olarak Survivin boyanmasına göre sağkalım eğrileri

**Şekil 27:** İmmunhistokimyasal olarak Survivin yaygınlığına göre sağkalım eğrileri

**Şekil 28:** İmmunhistokimyasal olarak Livin boyanmasına göre sağkalım eğrileri

**Şekil 29:** İmmunhistokimyasal olarak Livin yaygınlığına göre sağkalım eğrileri