T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

PANKREATİK DUKTAL ADENOKARSİNOM TANILI HASTALARDA İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK TROP-2 EKSPRESYONU, KOMPLEKS GLANDÜLER PATERN VE TÜMÖR TOMURCUKLANMA VARLIĞININ PROGNOSTİK PARAMETRELERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Pelin Seçken

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

PANKREATİK DUKTAL ADENOKARSİNOM TANILI HASTALARDA İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK TROP-2 EKSPRESYONU, KOMPLEKS GLANDÜLER PATERN VE TÜMÖR TOMURCUKLANMA VARLIĞININ PROGNOSTİK PARAMETRELERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Pelin Seçken

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Egemen Akıncıoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2025

1. TEŞEKKÜR

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitim sürecimde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tez yazım sürecinde bana destek olan, aynı zamanda tez danışmanım olan Dr. Öğr. Üyesi Egemen AKINCIOĞLU'na, eğitim sürecim boyunca bilgilerini paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Murat DEMİRİZ, Prof. Dr. Mükerrem SAFALI, Prof. Dr. Önder BOZDOĞAN, Prof. Dr. Gülçin ŞİMŞEK, Doç. Dr. Pınar CELEPLİ ve Dr. Öğr. Üyesi Ertuğrul ÇELİK'e,

Tez sürecimin ilk gününden itibaren bilgi ve tecrübesiyle her zaman yanımda olan Uzm. Dr. Hale KIVRAK'a; uzmanlık eğitimim boyunca birikimlerini paylaşan kliniğimizde görevli tüm uzman hekimlere, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve tüm çalışma arkadaşlarıma,

Asistanlık hayatımın ilk günlerinden beri arkadaştan öte kardeş gibi gördüğüm, bulunduğumuz yeri güzelleştiren ve varlıklarını hep yanımda hissettiğim canım arkadaşlarım Uzm. Dr. Ceren Sağıroğlu, Uzm. Dr. Merve MERT, Uzm. Dr. Fuad ATABAY ve Uzm. Dr. Duygu Bayram'a,

Tanımaktan büyük mutluluk duyduğum, birlikte geçirdiğimiz her anda yaşamımı zenginleştiren ve güzelleştiren, en zor zamanlarımda sarsılmaz desteklerini esirgemeyen Sezin VURAL, Elif ÇETİN BAŞARAN ve Kıvanç HEDİLİ'ye,

En çok da hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve her koşulda beni destekleyen, tez yazım sürecimde de bana bilgi ve tecrübesiyle çok şey katan canım annem Nilgün SEÇKEN'e teşekkür ederim

İÇİNDEKİLER

1. TEŞEKKÜR i

2. KISALTMALAR v

3. TABLOLAR DİZİNİ ..... vi.

4. ŞEKİLLER ix

5. ÖZET xii

6. ABSTRACT xv

7. GİRİŞ VE AMAÇ 1

8. GENEL BİLGİLER 3

EMBRİYOLOJİ 3

ANATOMİ 3

HİSTOLOJİ 5

Ekzokrin Pankreas 5

Nöroendokrin Pankreas 6

PANKREATİK DUKTAL ADENOKARSİNOM 7

Epidemiyoloji 7

Etiyoloji , Risk Faktörleri ve Öncü Lezyonlar 8

Klinik Özellikler ve Evreleme 10

Histopatolojik Özellikler 11

Pankreatik Duktal Adenokarsinomda Moleküler Patogenez 15

Tümör Tomurcuklanması 16

Kompleks Glandüler Patern 18

Tümörü İnfiltre Eden Lenfositik Yanıt 20

Tümör Stroma Oranı 21
TROP-2 Antikoru 23
9. GEREÇ VE YÖNTEMLER 24
OLGULARIN SEÇİMİ 24
İSTATİKSEL YÖNTEM 24
KLİNİK VE MORFOLOJİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ 26
İMMÜNOHİSTOKİMYA 29
İmmünohistokimyasal Değerlendirme 30
10. BULGULAR 33
OLGULARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ 33
OLGULARIN HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ 33
OLGULARIN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ 34
OLGULARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ 35
H-SKORU DEĞERLENDİRMESİ 40
IRS DEĞERLENDİRMESİ 46
KOMPLEKS GLANDÜLER PATERNİN DEĞERLENDİRMESİ 53
TÜMÖR ÇAPININ DEĞERLENDİRİLMESİ 59
TÜMÖR TOMURCUKLANMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ 64
NEKROZ DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ 67
TÜMÖR STROMA ORANININ DEĞERLENDİRİLMESİ 69
TÜMÖRÜ İNFİLTRE EDEN LENFOSİTİK YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ 71
DİĞER DEĞİŞKENLERE AİT ANALİZLER 72
SAĞKALIM ANALİZLERİ 80
11. TARTIŞMA 101
12. SONUÇLAR 115

13. KAYNAKLAR 117

14. ÖZGEÇMİŞ.....132

15. EKLER.....133

2. KISALTMALAR

AFP:	Alfa-Fetoprotein
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
FAMMM:	Ailevi Atipik Multiple Mol Melanoma
FAP:	Familyal Adenomatöz Polipozis Koli
FPC:	Ailesel Pankreas Kanseri (“Familial Pancreatic Cancer”)
FFPE	“Formalin-Fixed Paraffin-Embedded”
HNPCC:	Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanser (Lynch Sendromu)
IOPN:	İntraduktal Onkositik Papiller Neoplazi
ITBCC:	International Tumor Budding Consensus Conference
IPMN:	İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazi
ITPN:	İntraduktal Tübülopapiller Neoplazi
İRS:	İmmünoreaktif Skor
LVİ	Lenfovasküler İnvazyon
MCN:	Müsinöz Kistik Neoplazi
PanIN:	Pankreatik İntraepitelyal Neoplazi
PDAK:	Pankreatik Duktal Adenokarsinom
PNİ:	Perinöral İnvazyon
SG:	Sacituzumab Govitecan
TACSTD2:	“Tumor-Associated Calcium Signal Transducer Gene 2”
TİL:	Tümörü İnfiltre Eden Lenfositik Yanıt
TROP-2:	Trofoblast Hücre Yüzeyi Antijeni-2
TSO:	Tümör Stroma Oranı

3. TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 8.1. Pankreas Kanseri Riskini Arttıran Herediter Olmayan Faktörler [22] 8
Tablo 8.2. Pankreas kanseri riskini arttıran herediter faktörler 10
Tablo 8.3. AJCC 8. Baskı Pankreas Kanseri Evreleme Sistemi 11
Tablo 8.4. PDAK Histolojik Evrelemesi 12
Tablo 9.1. H Skoru Değerlendirmesi 30
Tablo 9.2. IRS Skoru Değerlendirmesi 30
Tablo 10.1. Olguların Demografik Özellikleri* 33
Tablo 10.2. Olguların Histopatolojik Özellikleri 34
Tablo 10.3. Olguların İmmünohistokimyasal Özellikleri 35
Tablo 10.4. Olguların Klinik Özelliklerine Ait Yüzde ve Frekans Dağılımları 36
Tablo 10.5. Olguların LVİ Durumlarına Göre N-Evreleri 36
Tablo 10.6. Hastaların Progresyon Durumu Dağılımları 37
Tablo 10.7. Progresyon Gelişen Hastalara Ait Özellikler 37
Tablo 10.8. LVİ Varlığına Göre Progresyon Durumunun Frekans ve Yüzde Dağılımı. 37
Tablo 10.9. N-Evrelerine Göre Progresyon Durumlarının Frekans ve Yüzde Dağılımları 38
Tablo 10.10. LVİ Durumlarına Göre N-Evreleri ve Progresyon Durumlarının Dağılımı 38
Tablo 10.11. LVİ Durumuna Göre Tanıda Uzak Metastaz Durumu 39
Tablo 10.12. N-Evresine Göre Tanıda Uzak Metastaz Durumu 39
Tablo 10.13. Tanı Anında Uzak Metastaz Durumuna Göre Progresyon Durmunun Frekans ve Yüzde Dağılımı 40
Tablo 10.14. H-Skorlarının Frekans ve Yüzde Dağılımları 40

Tablo 10.15. H-Skorları Açısından Elde Edilen Mann Whitney U Sonuçları 41
Tablo 10.16. H-Skorları Açısından Kruskall-Wallis H ve Korelasyon Analizi Sonuçları41
Tablo 10.17. H-Skoru İle Sürekli Değişkenler Arasındaki Korelasyonlar..... 43
Tablo 10.18. H-Skoruna Göre Olguların Frekans Dağılımı..... 44
Tablo 10.19. H-Skoru ile Histopatalojik Değişkenler Arasında Yapılan Korelasyon ve Ki- Kare Analizleri..... 45
Tablo 10.20. Olguların IRS Değerlerine Bağlı Olarak Frekans ve Yüzde Dağılımları .. 46
Tablo 10.21. IRS Değerine Bağlı Olarak Elde Edilen Mann-Whitney U Sonuçları..... 47
Tablo 10.22. IRS Değerleri İçin Yapılan Kruskall–Wallis H Testi ve Korelasyon Analizi Sonuçları 47
Tablo 10.23. IRS Değeri İle Sürekli Değişkenler Arasındaki Korelasyonlar 48
Tablo 10.24. IRS Skorlarına Göre Olguların Frekans Dağılımı..... 50
Tablo 10.25. IRS Skoru ve Histopatalojik Değişkenler Arasında Yapılan Ki-Kare ve Korelasyon Analizi..... 50
Tablo 10.26. Kompleks Glandüler Patern Yüzdelerinin Frekans ve Yüzde Dağılımları 54
Tablo 10.27. Kompleks Glandüler Patern Yüzdesine Bağlı olarak elde edilen Mann Whitney U sonuçları 54
Tablo 10.28. Kompleks Glandüler Patern Yüzdesi Açısından Kruskall-Wallis H ve Korelasyon Analizi Sonuçları..... 56
Tablo 10.29. Kompleks Glandüler Patern Yüzdesinin Korelasyon Analizi Sonuçları . 58
Tablo 10.30. Kompleks Glandüler Patern Sınıflamasına Göre Olguların Frekans Dağılımı 58
Tablo 10.31. Kompleks Glandüler Patern Grupları ile Diğer Kategorik Değişkenler Açısından Ki-kare ve Korelasyon Analizi Sonuçları..... 59
Tablo 10.32. Tümör Çapı Yüzdelerinin Frekans ve Yüzde Dağılımları 60
Tablo 10.33. Tümör Çapına Bağlı Olarak Elde Edilen Mann-Whitney U Sonuçları.... 60
Tablo 10.34. Tümör Çapı Açısından Yapılan Kruskall-Wallis H ve Korelasyon Analizi Sonuçları 62
Tablo 10.35. Tümör Çapı ile Yaş Açısından Korelasyon Analizi Sonuçları..... 64

Tablo 10.36. Tümör Tomurcuklanma Derecesine Açısından Ki-Kare Testi Sonuçları 64
Tablo 10.37. Nekroz Durumu Açısından Ki-kare Testi Sonuçları 67
Tablo 10.38. TSO ile Diğer Değişkenler Arasındaki İlişkilerin Ki-Kare Testi Sonuçları 69
Tablo 10.39. TİL ile Diğer Değişkenler Arasındaki İlişkilerin Ki-Kare Testi Sonuçları . 71
Tablo 10.40. LVİ İle Diğer Değişkenler Arasındaki İlişkilerin Ki-Kare Testi Sonuçları. 72
Tablo 10.41. PNİ ile Diğer Değişkenler Arasındaki İlişkilerin Ki-kare Testi Sonuçları 75
Tablo 10.42. T-Evresi ile Diğer Değişkenler Arasındaki İlişkilerin Ki-Kare Testi Sonuçları 78
Tablo 10.43. N-Evresi ile Diğer Değişkenler Arasındaki İlişkilerin Ki-Kare Testi Sonuçları 79
Tablo 10.44. Tanı Anında Evre Açısından Diğer Değişkenler Arasındaki İlişkilerin Ki-Kare Testi Sonuçları 79
Tablo 10.45. Cerrahi Sınır Durumu ile Diğer Değişkenler Arasındaki İlişkilerin Ki-Kare Testi Sonuçları..... 79
Tablo 10.46. Tanıda Uzak Metastaz Durumu İle Progresyon Durumu Arasındaki İlişkilere Ait Ki-Kare Testi Sonuçları..... 80
Tablo 10.47. Genel Sağkalım Analizi Sonuçları..... 81
Tablo 10.48. Hastalıksız Sağkalım Analiz Sonuçları 88
Tablo 10.49. Sağkalım İçin Orantılı Tehlikeler Varsayımı Test Sonuçları..... 96
Tablo 10.50. Sağkalım İçin Cox Regresyon Modeli Sonuçları 97
Tablo 10.51. Hastalıksız Sağkalım İçin Orantılı Tehlikeler Varsayımı Test Sonuçları . 99
Tablo 10.52. Hastalıksız Sağkalım İçin Cox Regresyon Modeli Sonuçları 100

4. ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 8.1. Pankreasın Embriyolojik Gelişimi [13] 3
Şekil 8.2. Pankreas Anatomisi [14] 4
Şekil 8.3. Ekzokrin Pankreas Yapısı [18] 6
Şekil 8.4. Langerhans Adacıkları [20] 7
Şekil 8.5. Pankreatik Karsinogenezde Genetik Progresyon 16
Şekil 8.6. Düşük Derecede Tümör Tomurcuklanması 17
Şekil 8.7. Orta Derecede Tümör Tomurcuklanması 17
Şekil 8.8. Yüksek Derecede Tümör Tomurcuklanması 18
Şekil 8.9. Kribriform Morfoloji 19
Şekil 8.10. Birleşmiş Glandlar 19
Şekil 8.11. Kötü Oluşmuş Gland Yapıları 20
Şekil 8.12. TIL Değerlendirilmesinde Stromal Mononükleer Hücreler 21
Şekil 8.13. Stromadan Zengin Tümör 22
Şekil 8.14. Stromadan Fakir Tümör 22
Şekil 9.1. Düşük TİL 28
Şekil 9.2. Orta Derecede TİL 28
Şekil 9.3. Yüksek TİL 29
Şekil 9.4. TROP-2 Negatif 31
Şekil 9.5. TROP-2 Zayıf Pozitif 31
Şekil 9.6. TROP-2 Orta Derecede Pozitif 32
Şekil 9.7. TROP-2 Kuvvetli Pozitif 32
Şekil 10.1. H-skoru ile Tanı Anında Evre İlişkisi 42
Şekil 10.2. Kompleks Glandüler Patern Yüzdesi İle H-Skoru Arasındaki İlişkinin Saçılım Grafiği 44
Şekil 10.3. H-Skoruna Göre Olguların Pay Grafik Olarak Dağılımı 45
Şekil 10.4. IRS-Değeri ile Tanı Anında Evre İlişkisi 48

Şekil 10.5. Kompleks Glandüler Patern Yüzdesi İle IRS Değeri Arasındaki İlişkinin Saçılım Grafiği 49
Şekil 10.6. IRS Skoru Açısından Olguların Yüzde Dağılımı 50
Şekil 10.7. IRS skoruna göre olguların LVİ durumları 51
Şekil 10.8. IRS Skoru İle TİL Düzeyi Arasındaki İlişkinin Yüzde Dağılımları..... 52
Şekil 10.9. IRS-Skoru İle T-Evresi Arasındaki İlişkinin Yüzde Dağılımları..... 53
Şekil 10.10: Kompleks Glandüler Patern Yüzdesi - Nekroz Durumu Dağılımı 55
Şekil 10.11. Kompleks Glandüler Patern Yüzdesi ile PNİ Durumu..... 56
Şekil 10.12. Kompleks Glandüler Patern Yüzdesi ile Tümör Tomurcuklanma Derecesi İlişkisi 57
Şekil 10.13. Kompleks Glandüler Patern Sınıflamasına Göre Olguların Dağılımı 58
Şekil 10.14. Tümör Çapı ile ile Nekroz Durumu Dağılımı..... 61
Şekil 10.15. Tümör Çapı ile PNİ Durumu 62
Şekil 10.16. Tümör Çapı İle N-Evresi Arasındaki İlişki..... 63
Şekil 10.17. Tümör Tomurcuklanma Derecesine Göre Nekroz Durumu 65
Şekil 10.18. Tümör Tomurcuklanma Derecesine Göre LVİ Durumu..... 66
Şekil 10.19. Tümör Tomurcuklanma Derecesine Göre PNİ Durumunun Dağılımı..... 67
Şekil 10.20. Nekroza Göre PNİ Durumu 68
Şekil 10.21. Nekroz Durumuna Göre T-Evresi 69
Şekil 10.22. TSO'ya göre LVİ Durumunun Dağılımı 70
Şekil 10.23. Tümör Stroma Oranına Göre T-Evresinin Dağılımı 71
Şekil 10.24. LVİ Durumuna Göre PNİ 73
Şekil 10.25. LVİ Durumuna Göre N-Evrelerinin Dağılımı 74
Şekil 10.26. LVİ Durumuna Göre Tanı Anında Evrelerin Yüzde Dağılımı 75
Şekil 10.27. PNİ'ye Göre T-evresi Gruplarının Dağılımı 76
Şekil 10.28. PNİ Durumuna Göre N-Evrelerinin Dağılımı 77
Şekil 10.29. PNİ Durumuna Göre Tanı Anında Evre 78
Şekil 10.30. H-Skoruna Göre Sağkalım Eğrileri 82
Şekil 10.31. IRS-Skoru Açısından Sağkalım Eğrileri..... 83
Şekil 10.32. Kompleks Glandüler Patern Sınıflamasına Göre Sağkalım Eğrileri..... 84

Şekil 10.33. TİL Düzeyine Göre Sağkalım Eğrileri 85
Şekil 10.34. Tümör Tomurcuklanma Derecelerine Göre Sağkalım Eğrileri 86
Şekil 10.35. TSO Açısından Sağkalım Eğrileri..... 87
Şekil 10.36. H-skoru Açısından Hastalıksız Sağkalım Eğrileri..... 89
Şekil 10.37. IRS Skoruna Göre Hastalıksız Sağkalım Eğrileri..... 90
Şekil 10.38: Kompleks Glandüler Patern Sınıflamasına Göre Hastalıksız Sağkalım Eğrileri..... 91
Şekil 10.39. TİL Düzeylerine Göre Hastalıksız Sağ Kalım Eğrileri 92
Şekil 10.40. Tümör Tomurcuklanma Derecesine Göre Hastalıksız Sağkalım Eğrileri 93
Şekil 10.41. TSO'ya Göre Hastalıksız Sağ Kalım Eğrileri..... 94
Şekil 10.42. Orantılı Tehlikeler Varsayımı İçin Log-Log Sağkalım Eğrileri 95
Şekil 10.43. Hastalıksız Sağkalım İçin Orantılı Tehlikeler Varsayımı Log-Log Sağkalım Eğrileri..... 98
Şekil 11.1. PDAK'ı Hedefleyen ADC Çalışmaları ve Yapıları 103

5. ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ

Pankreatik duktal adenokarsinom (PDAK) pankreasın en sık görülen epitelyal neoplazisidir. PDAK glandüler diferansiyasyon gösteren invaziv bir tümördür ve genellikle luminal veya intrasellüler müsin yapımı ile karakterlidir. Kötü prognoz ve yüksek mortalite oranına sahip bu tümörde, yaşam süresi ve prognozu etkileyen en önemli faktör tümörün cerrahi olarak rezeke edilebilmesidir. Ayrıca tanı anında tümör boyutu ve lenf nodu metastazı durumu diğer önemli prognostik parametrelerdir. İlk olarak kolorektal karsinomlarda tanımlanan ve kolorektal karsinomlar için bağımsız prognostik faktör olan tümör tomurcuklanmasının son yıllarda PDAK'ta da prognostik faktörlerle ilişkili olduğu ve rutin raporlama sistemine dahil edilmesi gerektiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Daha önce çeşitli solid tümörlerde tanımlanmış olan kompleks glandüler patern varlığı, tümör stroma oranı (TSO) ve tümörü infiltre eden lenfositik yanıt (TİL) düzeyinin, PDAK'ta da önemli parametreler olabileceği ve prognozu etkileyebileceği düşünülmektedir. Trofoblast Hücre Yüzeyi Antijeni-2 (TROP-2) antikoru, aralarında PDAK'ın da içinde bulunduğu pek çok solid organ tümöründe eksprese edilebilmekte olup, bu ekspresyon yeni tedavi yöntemlerinin uygulanabilmesine olanak sağlayabilmektedir. Ancak literatürde PDAK'ta TROP-2 ekspresyonu ve prognostik parametrelerle ilişkisi hakkında oldukça az sayıda araştırma bulunmaktadır. Çalışmamızda kompleks glandüler patern, tümör tomurcuklanması, TSO, TİL düzeyi gibi histopatolojik parametrelerin ve TROP-2 antikoru ekspresyon düzeyinin prognostik parametrelerle karşılaştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

2016–2024 yılları arasında pankreas rezeksiyon materyalinden duktal adenokarsinoma tanısı almış 80 olgudan çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 73 olgu retrospektif çalışmaya alındı. Rezeksiyon materyallerinin H&E boyalı preperatları ışık mikroskobunda iki patolog tarafından (PS, EA) tekrar değerlendirildi. Tümör dokusunda yer alan kompleks glandüler paternin varlığı ve yüzdeleri, tümör tomurcuklanma varlığı ve derecesi, TSO ve TİL düzeyleri belirlendi. Her vakada perinöral invazyon (PNİ), lenfovasküler invazyon (LVİ) ve nekroz varlığı ile lenf nodu

metastazı ve cerrahi sınır durumu tekrar değerlendirildi. Her olgu için kompleks glandüler patern ve diğer paternlerin bir arada temsil edildiği bir "formalin-fixed paraffin-embedded" (FFPE) blok seçilerek TROP-2 immünohistokimyasal antikoru uygulandı. TROP-2 değerlendirmesi ''H-skoru'' ve ''İmmün reaktivite skoru (IRS)'' belirlenerek yapıldı. Elde edilen veriler ile prognostik faktörler ve sağkalım arasındaki ilişki araştırıldı.

BULGULAR

Çalışmamızda bulunan 73 PDAK olgusunun yaş ortalaması 70,2±10,7 olup, %68,5 erkek hasta, %31,5 kadın hasta bulunmaktaydı. Tümör çapı ortalaması 3,71±1,38 cm, medyan değeri 3,5 cm (2,6–4,5) olarak saptandı.

Olgularda nekroz varlığı %42,5, LVİ varlığı %77,8, PNİ varlığı %76,7, cerrahi sınır pozitifliği %28,2 oranında mevcuttu. Tümör tomurcuklanma derecesine göre olgular %39,7'si düşük, %20,5'i orta, %39,7'si yüksek olarak gruplandı. Kompleks glandüler patern yüzdesinin medyanı %20'ydi; olguların %31,5'i %50 üzerinde kompleks glandüler patern içermekteydi (kompleks glandüler patern PDAK). Olguların %43,8'i stromadan zengin, %56,2'si stromadan fakir grubundaydı. TİL düzeyine göre olguların %50,7'si düşük, %24,7'si orta, %24,7'si yüksek grubundaydı. T-evresine göre olguların %11,3'ü T1, %50,7'si T2, %38'i T3, N-evresine göre olguların %31,4'ü N0, %40'ı N1, %28,6'sı N2 evresindeydi. Tanı anında evre açısından olguların %3,7'si 1A, %9,3'ü 1B, %16,7'si 2A, %38,9'u 2B, %25,9'u 3. ve %5,6'sı 4. evredeydi. Takip verisi olan 46 hastanın %50'sinde progresyon izlendi.

TROP-2 ekspresyonu açısından H-skorunun medyan değeri 160 (105–195) olup, derecelendirildiğinde olguların %23,3'ü düşük, %56,2'si orta, %20,5'i yüksek H-skoruna sahipti. IRS'nin medyan değeri 12 (8–12) olup, olguların %84,9'u "TROP-2 yüksek", %15,1'i "TROP-2 düşük" grubundaydı.

H-skoru (0-300) ile tanı anında evre ($p=0,04$) ve kompleks glandüler patern yüzdesi ($p=0,03$) arasındaki korelasyon analizi sonucunda anlamlı ilişki saptandı. H-skoruna göre olgular gruplandırıldığında korelasyon analizi sonucunda tanı anında evre ile ilişki saptandı ($p<0,01$). IRS (0-12) değeri ile tanı anında evre grupları arasında Kruskall-Wallis H testi sonucunda anlamlı fark bulundu ($p=0,01$) ve korelasyon analizi de anlamlıydı ($p=0,02$). IRS değeri ile kompleks glandüler patern yüzdesi

arasındaki korelasyon analizi sonucu da anlamlıydı (p=0,03). IRS değerine göre olgular derecelendirildiğinde, Ki-kare analizi sonucunda IRS skoru ile LVİ (p=0,04), TİL (p=0,04) ve T-evresi (0,02) arasında anlamlı ilişki bulundu.

Kompleks glandüler patern yüzdesi için yapılan Mann Whitney U analizi sonucunda nekroz (p=0,01) ve PNİ (p=0,02) durumu açısından anlamlı fark bulundu. Kompleks glandüler patern yüzdesi ile tümör tomurcuklanma derecesi grupları arasında Kruskall-Wallis H analizi sonucunda anlamlı fark bulundu (p=0,02).

Tümör çapı açısından yapılan Mann Whitney U analizi sonucunda nekroz (p=0,02) ve PNİ (p=0,01) durumu, Kruskall-Wallis H testi sonucunda N-evresi (p=0,01) arasında fark olduğu belirlendi.

Ayrıca Ki-kare analizleri sonucunda; tümör tomurcuklanma derecesi ile nekroz (p<0,01), LVİ (p=0,03) ve PNİ (p=0,01) durumu, nekroz durumu ile PNİ (p=0,02) ve T-evresi (p=0,01), TSO ile LVİ (p=0.02) ve T-evresi (p=0,02), TİL ile cinsiyet (p=0,02), LVİ ile PNİ (p<0,01), N-evresi (p<0,01) ve tanı anında evre (p<0,01), PNİ ile ise T-evresi (p=0,02), N-evresi (p<0,01) ve tanı anında evre (p<0,01) arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı.

SONUÇ

PDAK, kötü prognoz ve yüksek mortalite oranlarıyla seyreden bir neoplazidir. Bu nedenle bu tümörde farklı morfolojik paternlerin varlığının ve yüzdelerinin belirlenmesi, TSO ve TİL düzeyinin değerlendirilmesi, hem hastaların prognozlarını tahmin etmek hem de hastaları risk gruplarına göre ayırarak takip ve tedavi planlanmasının yapılabilmesi açısından faydalı olacaktır. TROP-2 antikorunun ekspresyon düzeyinin belirlenmesinin ise hem hasta prognozu açısından önemli olabileceği, hem de yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine olanak sağlayabileceği düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELER

Kompleks glandüler patern, pankreas, pankreatik duktal adenokarsinom, prognoz, TROP2, tümör tomurcuklanması, tümör stroma oranı, tümöre eşlik eden lenfositik yanıt.

6. ABSTRACT

INTRODUCTION

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is the most common epithelial neoplasm of the pancreas. It is an invasive tumor with glandular differentiation, typically characterized by luminal or intracellular mucin production. Owing to its poor prognosis and high mortality, surgical resectability is the principal determinant of survival. Tumor size and the presence of lymph-node metastasis at diagnosis are additional key prognostic parameters. Tumor budding was first defined in colorectal carcinoma and established there as an independent prognostic factor and has more recently been linked to adverse prognostic variables in PDAC and has been proposed for inclusion in routine reporting. The presence of a complex glandular pattern, the tumor–stroma ratio (TSR), and the extent of tumor-infiltrating lymphocytes (TIL), previously described in several solid tumors, are also thought to be important in PDAC and may influence prognosis. Trophoblast cell-surface antigen-2 (TROP-2) is expressed in many solid organ tumors, including PDAC, creating opportunities for novel therapeutic strategies. However, studies assessing TROP-2 expression in PDAC and its relationship with prognostic parameters remain scarce.
This study aimed to compare histopathological parameters such as complex glandular pattern, tumor budding, TSR, and TIL level and TROP-2 expression with prognostic variables in PDAC.

MATERIALS AND METHODS

Of 80 patients diagnosed with ductal adenocarcinoma on pancreatic resection specimens between 2016 and 2024, 73 cases meeting inclusion criteria were retrospectively analyzed. H&E-stained slides were re-evaluated under light microscopy by two pathologists (PS, EA). In tumor tissue, the presence and percentages of complex glandular pattern, the presence and grade of tumor budding, the tumor–stroma ratio, and the degree of TIL were determined. For each case, perineural invasion (PNI), lymphovascular invasion (LVI), necrosis, lymph-node metastasis, and margin status were reassessed. A representative FFPE block containing complex and other patterns was selected for each case, and TROP-2

immunohistochemistry was performed. TROP-2 evaluation was conducted using the H-score and the Immunoreactivity Score (IRS). Associations among variables, prognostic factors, and survival were analyzed.

RESULTS

Among 73 cases of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), the mean age was 70.2 ± 10.7 years; 68.5% were male and 31.5% were female. The mean tumor diameter was 3.71 ± 1.38 cm, with a median of 3.5 cm (2.6–4.5). Necrosis was present in 42.5% of cases, lymphovascular invasion (LVI) in 77.8%, perineural invasion (PNI) in 76.7%, and positive surgical margins in 28.2%. When stratified by tumor budding, 39.7% of cases were low, 20.5% were intermediate, and 39.7% were high. The median percentage of complex glandular pattern was 20% and 31.5% of tumors exhibited >50% complex glandular pattern. Based on the tumor–stroma ratio (TSR), 43.8% were stroma-rich and 56.2% were stroma-poor. When stratified by TIL levels, 50.7% were low, 24.7% were intermediate and 24.7% were high. According to T category, 11.3% were T1, 50.7% were T2 and 38.0% were T3; according to N

stage, 31.4% were N0, 40.0% were N1, and 28.6% were N2. At diagnosis, 3.7% were stage IA, 9.3% were stage IB, 16.7% were stage IIA, 38.9% were stage IIB, 25.9% were stage III, and 5.6% were stage IV. Among the 46 patients with follow-up data, disease progression was observed in 50% of the patients.

For TROP-2 expression, the median H-score was 160 (range, 105–195); when categorized, 23.3% of cases had a low H-score, 56.2% intermediate, and 20.5% high. The median immunoreactive score (IRS) was 12 (range, 8–12); 84.9% of tumors were classified as “TROP-2 high” and 15.1% as “TROP-2 low.”

Correlation analysis identified significant associations between the H-score (0–300) and stage at diagnosis ($p = 0.04$) as well as between the percentage of complex glandular pattern ($p = 0.03$). When cases were grouped by H-score, correlation with stage at diagnosis remained significant ($p < 0.01$). For IRS (0–12), the Kruskal–Wallis H test showed significant differences across stage-at-diagnosis groups ($p = 0.01$), and correlation analysis was likewise significant ($p = 0.02$). The correlation between IRS and the percentage of complex glandular pattern was also significant ($p = 0.03$). When

stratified by IRS values, chi-square testing demonstrated significant associations with LVI ($p = 0.04$), TIL level ($p = 0.04$), and T stage ($p = 0.02$).

Regarding the percentage of complex glandular pattern, Mann-Whitney U testing showed significant differences by necrosis ($p = 0.01$) and by PNI ($p = 0.02$). Across tumor budding levels, the Kruskal-Wallis H test indicated a significant difference by the percentage of complex glandular pattern ($p = 0.02$).

For tumor diameter, the Mann-Whitney U test revealed significant differences by necrosis ($p = 0.02$) and by PNI ($p = 0.01$), and the Kruskal–Wallis H test showed significant differences across N-stage ($p = 0.01$).

Additionally, chi-square analyses demonstrated significant associations between tumor budding ($p < 0.01$), necrosis ($p < 0.01$), LVI ($p = 0.03$), and PNI ($p = 0.01$); between necrosis and PNI ($p = 0.02$) and T stage ($p = 0.01$); between TSR and LVI ($p = 0.02$) and T stage ($p = 0.02$); between TIL level and sex ($p = 0.02$); between LVI and PNI ($p < 0.01$), N stage ($p < 0.01$), and stage at diagnosis ($p < 0.01$); and between PNI and T stage ($p = 0.02$), N stage ($p < 0.01$), and stage at diagnosis ($p < 0.01$).

CONCLUSION

PDAC is a neoplasm with poor prognosis and high mortality. Determining the presence and proportion of distinct morphological patterns and assessing TSR and TIL density may aid prognostication and risk stratification, thereby informing follow-up and treatment planning. Determination of TROP-2 expression levels may be important for patient prognosis and could also facilitate the development of new therapeutic options.

KEYWORDS

Complex glandular pattern; pancreas; pancreatic ductal adenocarcinoma; prognosis; TROP-2; tumor budding; tumor–stroma ratio; tumor-infiltrating lymphocytes

7. GİRİŞ VE AMAÇ

Pankreas kanseri dünyada kansere bağlı ölümlerin en sık yedinci sebebidir ve PDAK pankreatik malignitelerin en sık görülen tipidir. Hastalar genelde spesifik olmayan semptomlarla hastaneye başvurmakta ve çoğunlukla lokal ileri veya metastatik evrede tanı alabilmektedir [1]. PDAK tanısı almış hastalarda 5 yıllık sağ kalımın %10'dan az olduğu bildirilmiştir [2].

Tanı anında evreyi belirleyen parametereler olan tümör boyutu, tümörün pankreas dışına yayılımı, lenf nodu ve uzak metastaz varlığı, PDAK'ta temel prognostik belirleyicilerdir [3]. PDAK tanısı almış hastalarda cerrahi rezeksiyon tek küratif tedavi seçenek olsa da, hastaların sadece %15 kadarı tanı anında cerrahi rezeksiyona uygun evrede yakalanabilmektedir. Ayrıca rezeksiyon sonrası temiz cerrahi sınırlara ulaşılmış olsa bile, yüksek rekürrens oranları nedeniyle hastalara adjuvan kemoterapi uygulanmaktadır [4]. Adjuvan kemoterapi protokolünde standart yaklaşım FOLFIRINOX (fluorouracil, irinotecan, leucovorin, oxiplatin) tedavisidir. Cerrahi olarak rezeke edilebilecek evrede yakalanan ve adjuvan kemoterapi almış bu hastalarda beklenen ortalama genel sağ kalım süresinin 54,4 aya çıkabilmektedir [1]. Hastalıksız sağ kalım süresi ise bu hastalarda ortalama 21,6 ay kadardır [5].

Hastalığın evresine ek olarak, tanı anındaki tümör diferansiyasyon derecesi, tümör içi lenfatik invazyon, lokal ekstrapankreatik invazyon gibi çeşitli histopatolojik özelliklerin de PDAK için bağımsız prognostik parametreler olabileceği belirtilmektedir [6]. Ayrıca literatürde PDAK'ta kompleks glandüler patern varlığı, tümör tomucuklanma derecesi, TİL ve TSO'nun da prognoza etkileri olabileceğine dair az sayıda çalışma mevcuttur [7-10].

TROP-2, "tumor-associated calcium signal transducer gene 2" (TACSTD2) geni tarafından kodlanan bir transmembran glikoproteindir. TROP-2 içinde PDAK'un da bulunduğu pek çok solid organ tümöründe eksprese edilebilmekte olup, bu ekspresyon yeni tedavi yöntemlerinin uygulanabilmesine olanak sağlamaktadır. Çeşitli tümörlerde bu glikoproteinin yüksek ekspresyonu hem kötü prognostik parametre, hem de sağkalım sürelerinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Son yıllarda bu

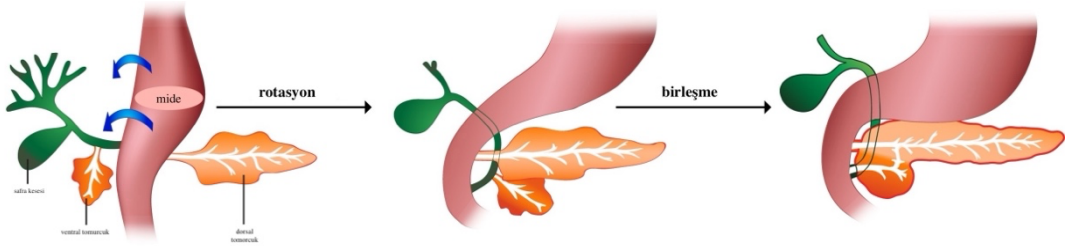
antikorun ekspresyonuna bağlı olarak bazı solid organ tümörlerinde “Sacituzumab Govitecan (SG)’’ tedavisi uygulanmaya başlanmıştır [11].

Çalışmamızda, rezeke edilmiş PDAK olgularında, immünohistokimyasal olarak TROP-2 ekspresyonunun ve bağımsız prognostik parametreler olabileceği düşünülen histopatolojik bulguların, sağ kalım ve prognoz ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Araştırma sonuçlarının hem literature katkı sağlaması hem de yeni tedavi seçenekleri açısından faydalı olacağı düşünülmektedir.

8. GENEL BİLGİLER

EMBRİYOLOJİ

Pankreas gelişimi ikinci-üçüncü gestasyon haftalarında distal ön bağırsak endodermal epitelinden köken alan ventral ve dorsal tomurcukların oluşumu ile başlar. Bu endodermal epitelden pankreasın hem endokrin hem de ekzokrin kısımları köken alır [12]. Ventral tomurcuk pankreas başının inferior kesimi ve unsinat prosesi oluştururken, daha büyük olan dorsal tomurcuk pankreas başının süperior kısmını, gövdesini ve kuyruğunu oluşturur (Şekil 8.1). Embriyogenezin altı-yedinci haftası sırasında mide ve duodenumunun rotasyon hareketleri ile birlikte, pankreasın ventral tomurcuğu da sağ arka yönde kıvrılır. Bu rotasyon hareketi sayesinde ventral ve dorsal tomurcuklar birleşir ve pankreas taslağı oluşmuş olur. Dorsal tomurcuk kanalının duodenal kesimi atrofiye giderken, ventral tomurcuk kanalı, dorsal tomurcuk kanalının kalan kesimiyle birleşerek ana pankreatik kanalı oluşturur ve bu kanal duodenumun majör papillasına açılır. Bazen dorsal tomurcuk kanalının duodenal kesimi regrese olmayabilir. Bu durumda bu kanal aksesuar pankreatik kanal (Santorini kanalı) olarak isimlendirilir ve duodenumun minör papillasına açılır [13].



Şekil 8.1. Pankreasın Embriyolojik Gelişimi [13]

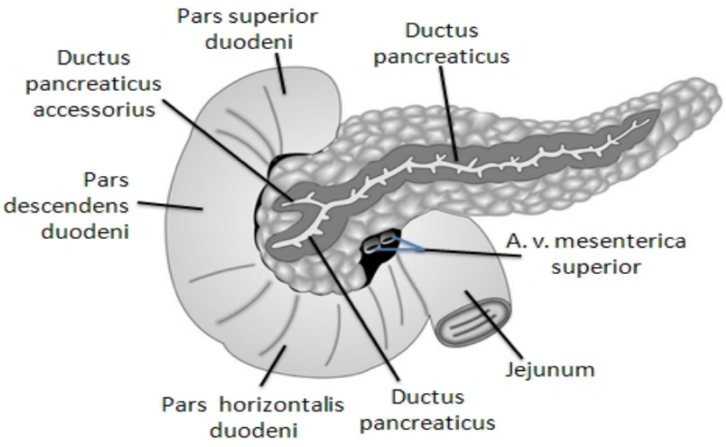
ANATOMİ

Pankreas, karın arka duvarında , L2 vertebra hizasında yer alan, sekonder retroperitoneal yerleşimli bir organ olup, 12-15 cm uzunluğunda, 3 cm genişliğinde, 1-1,5 cm kalınlığında ve 70-100 gram ağırlığındadır. Makroskopik olarak baş, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere dört ana kısımdan oluşur. Ayrıca processus uncinatus adlı bir aksesuar lobu da bulunmaktadır [14]. Pankreas başı pankreasın en geniş kısmı

olup, duodenumun oluşturduğu C harfi şeklindeki kavis ile komşudur (Şekil 8.2). Superomedial kesimde pankreas başı, boyun ve gövde kısımlarıyla, inferomedial kesimde ise processus uncinatus ile devamlılık gösterir [15]. Pankreas boynu süperior mezenterik damarlarla komşuyken, gövdesi midenin posterior duvarı boyunca yerleşir. Kuyruk kısmı ise dalağın hilusuna doğru uzanım göstermektedir. Pankreas insan vücudundaki diğer glandüler yapıların aksine, belirgin bir fibröz kapsül içermez [13].

Ana pankreatik kanal (Wirsung kanalı) pankreasın kuyruk kısmından başlar, baş kısmına doğru devam ederek ana safra kanalı (koledok) ile birleşir ve ampulla Vateri'yi oluşturarak duodenumun ikinci kısmının posterolateral kesimindeki major papillasına açılır [15]. Aksesuar pankreatik kanal ise toplumun %41-52 kadarında görülebilmekte olup, pankreas başının üst kısmından, major papillanın yaklaşık 2 cm proksimalinde yerleşim gösteren minor papillaya drene olur [13, 15].

Pankreasın arteryel beslenmesi çölyak trunkus ve süperior mezenterik arter dallarından sağlanır. Venöz drenajı süperior mezenterik ven, inferior mezenterik ven ve splenik venin birleşmesiyle olan portal sistem aracılığıyla olur [13]. Pankreasın lenfatik drenajı asinüslerin çevresinden başlar ve kan damarları ile birlikte seyreder. Lenfatik kapillerlerin büyük kısmı süperior, inferior pankreatik lenf nodları ve inferior splenik lenf nodları aracılığıyla çölyak, hepatik ve süperior mezenterik lenf nodlarına açılır. Pankreasın innervasyonu çölyak pleksustan ayrılan parasempatik ve sempatik sinirlerle sağlanır [14].



Şekil 8.2. Pankreas Anatomisi [14]

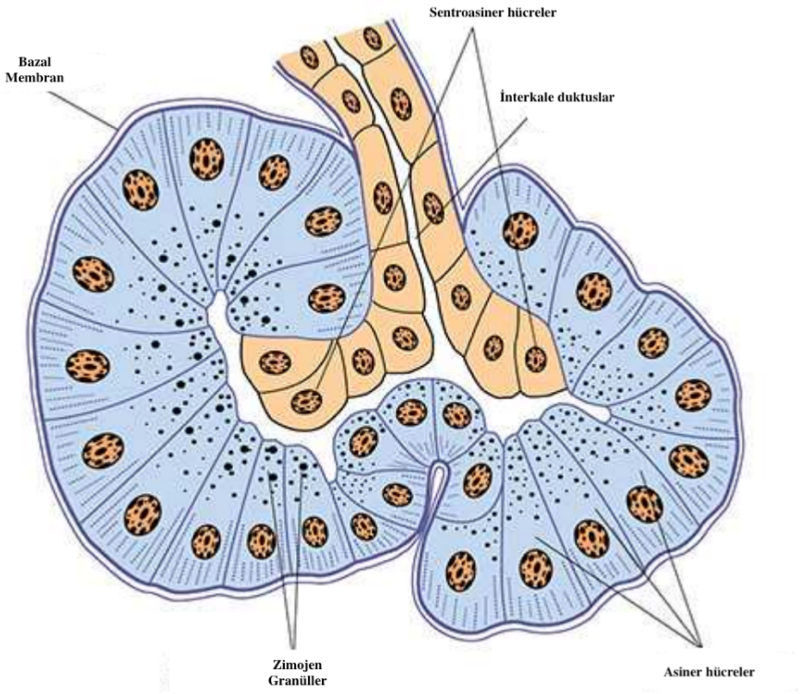
HİSTOLOJİ

Pankreas kompleks bir glandüler yapı olup, hem nöroendokrin hem de ekzokrin kısımları bulunmaktadır. Temel olarak asiner ve duktal yapılardan oluşan ekzokrin pankreas, sindirim enzimleri ve sodium bikarbonat sekresyonundan sorumludur ve tüm pankreas hacminin büyük kısmını oluşturur. Nöroendokrin kısım ise Langerhans adacıklarından oluşur ve temel olarak glukoz homeostazında görevli pankreatik hormonların salgılanmasından sorumludur [16].

Belirgin bir fibröz kapsül içermeyen pankreas, ince, gevşek bir bağ dokusuyla çevrilidir ve bu bağ dokusu pankreası lobüllere ayıran septaları oluşturur. Vasküler yapılar, lenfatik damarlar, sinirler ve duktuslar bu septalar boyunca uzanırlar [17].

Ekzokrin Pankreas

Ekzokrin pankreasın temel sekretuar elemanı seröz asinüslerdir. Asiner hücreler intersellüler kanalikül adı verilen küçük lümenleri çevreleyen, bazal yerleşimli yuvarlak nükleusa sahip, apikal zimojen granüller içeren piramidal hücrelerdir ve çevrelerinde myoepitel tabakası bulunmaz [16, 18]. Asiner hücrelerin sekresyonları intersellüler kanaliküller aracılığıyla pankreasın duktal sistemine açılır [16]. Pankreasın duktal sistemi, proksimalini sentroasiner hücrelerin oluşturduğu interkale duktuslar ile başlar ve interkale duktuslar, asinüsleri intralobüler duktuslara bağlar. Daha sonra intralobüler duktuslar interlobüler duktuslara drene olur [13] (Şekil 8.3). Proksimal yerleşimli interkale duktuslar, tek katlı skuamöz ya da basık kolumnar hücrelerle döşeliyken, distaldeki interlobüler duktuslara doğru gidildikçe hücreler kolumnar morfoloji kazanır. İnterlobüler duktuslar birleşerek, pankreas boyunca uzanan kolumnar epitel ile döşeli ana pankreatik kanalı oluştururlar [18].

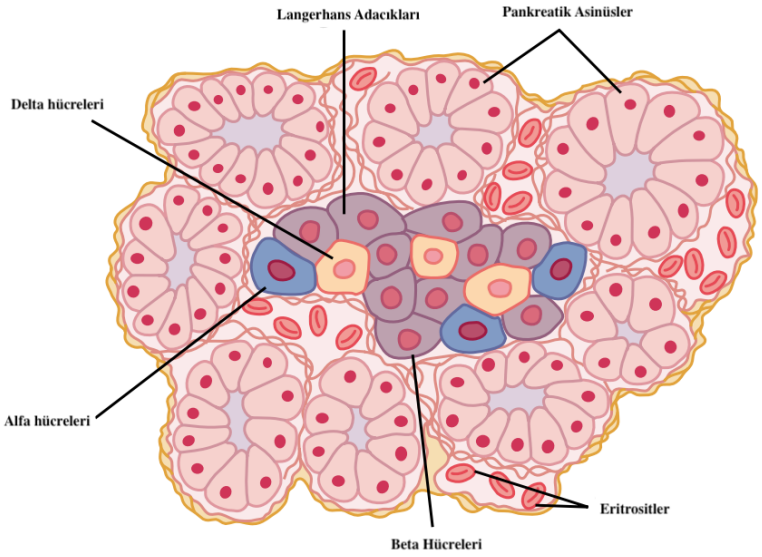


Şekil 8.3. Ekzokrin Pankreas Yapısı [18]

Nöroendokrin Pankreas

Pankreasın nöroendokrin kısmını Langerhans adacıkları oluşturur (Şekil 8.4). Langerhans adacıkları pankreasın kuyruk kısmında daha yoğun olmak üzere, tüm pankreas boyunca dağınık kümeler halinde yerleşim gösterir. Langerhans adacıkları kompakt adalar ve diffüz adalar olmak üzere iki tipte görülebilmektedir. Kompakt adalar daha çok gövde ve kuyruk kesiminde yerleşim gösterirler ve Langerhans adacıklarının %90 kadarını oluşturan, genellikle iyi sınırlı yapılardır. Kompakt adaları kaba kromatine sahip, belirgin nükleol yapısı içermeyen, üniform, yuvarlak nükleuslu, soluk ve amfofilik sitoplazmaya sahip poligonal hücreler oluşturur. Diffüz adalar ise daha çok pankreas başının posteroinferior kesiminde yerleşim gösterirler ve çevre asinüsler arasında dağılmış, trabeküler morfolojiye sahip hücre kordonları şeklinde görülürler. Diffüz adaları oluşturan hücreler, kompakt adaları oluşturan hücrelere kıyasla daha kolumnar morfolojide, daha belirgin nükleole sahip ve daha hiperkromatik nükleuslu, bazofilik sitoplazmalı hücrelerdir [19]. Langerhans adacıkları; glukagon salgılayan alfa hücreleri, insulin salgılayan beta hücreleri,

somatostatin salgılayan delta hücreleri, pankreatik polipeptit salgılayan PP hücreleri ve gehrelin salgılayan epsilon hücreleri olmak üzere beş hücre grubundan oluşmaktadır [13].



Şekil 8.4. Langerhans Adacıkları [20]

PANKREATİK DUKTAL ADENOKARSİNOM

Epidemiyoloji

Pankreas kanseri dünyada kansere bağlı ölümlerin yedinci sebebi olarak gösterilmektedir. PDAK tüm pankreas malignitelerinin yaklaşık %90 kadarını oluşturur. Son yıllarda pankreas kanseri insidansında artış görülmekte olup, bu artışın devam edeceği düşünülmektedir. Bu nedenle pankreas kanserinin gelecekte özellikle batı ülkelerinde kansere bağlı ölümlerin en sık ikinci sebebi haline gelmesi beklenmektedir [21]. Olguların çoğu 55-85 yaş arasında tanı almakta olup, gelişmiş ülkelerde pankreas kanseri insidansı daha yüksektir. Bu durumun gelişmiş ülkelerdeki yaşlı nüfusa ve artmış risk fakörlerine bağlı olabileceği düşünülmektedir [22].

Genelde ileri evrede tanı alan bu neoplazide risk faktörlerini daha iyi anlamak, olası erken tanı şansı ve koruyucu yaklaşımlar açısından hem sağlık çalışanları hem de genel popülasyon için önem arz etmektedir [23].

Etiyoloji , Risk Faktörleri ve Öncü Lezyonlar

Pankreas kanserlerinin %80'inden fazlası sporadik somatik mutasyonlar sonucunda gelişir [24]. Pankreas kanseri açısından risk faktörleri herediter ve herediter olmayan risk faktörleri olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir. Sigara ve alkol kullanımı, yaş, obezite, nikel maruziyeti, diyabet, kronik pankreatit zemini ve gastrik ülser öyküsü herediter olmayan risk faktörleri olarak gösterilmektedir (Tablo 8.1). Bunun dışında olgularda başta pankreatik intraepitelyal neoplazi (PanIN), müsinöz kistik neoplazi (MCN) ve intraduktal papiller müsinöz neoplazi (IPMN) olmak üzere öncü lezyonların varlığı ve solid organ transplantasyon öyküsünün de pankreas kanseri açısından risk faktörleri olabileceği belirtilmektedir [21, 22, 25].

Tablo 8.1. Pankreas Kanseri Riskini Arttıran Herediter Olmayan Faktörler [22]

Risk Faktörleri	Genel Tahmini Risk
Sigara kullanımı	1,75
Obezite	5 kg/m^2'de 1,12 artış
Alkol kullanımı	1,2
Tip 1 Diyabet	2
Yeni başlangıçlı Tip 2 Diyabet	2
Kronik Pankreatit	14
Nikel Maruziyeti	1,9
Gastrik Ülser Öyküsü	1,8

PDAK'ın öncü lezyonları PanIN, IPMN, MCN, intraduktal onkositik papiller neoplazi (IOPN) ve intraduktal tübülopapiller neoplazidir (ITPN) [25, 26].

PanIN, PDAK'ın en sık görülen prekürsör lezyonudur. PanIN küçük pankreatik duktuslara sınırlı, mikroskopik boyutlu, invaziv özellik göstermeyen, düz ya da mikropapiller yapılanmada görülebilen neoplazilerdir. Değişken oranlarda müsin üretimi, atipi ve yapısal farklılıklar gösterebilirler [27]. PanIN prevelansı yaşla artış göstermektedir. Güncel sınıflamada PanIN düşük dereceli ve yüksek dereceli olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Düşük dereceli PanIN bazale oryante nükleuslu, hafif-orta derecede atipili hücreler ile karakterizeyken, yüksek dereceli PanIN belirgin yapısal bozulma, nükleer polarizasyonda kayıp ve belirgin sitolojik atipi gösterir [28].

PanIN başlangıcında KRAS onkogenindeki nokta mutasyonlar temel rolü oynar [29]. Daha sonra yüksek dereceli PanIN gelişimden p53 ve DPC-4 mutasyonları sorumlu tutulmaktadır [26].

IPMN 5 mm'den büyük boyutlu, pankreatik duktusları çevreleyen epitelden köken alan bir neoplazi olup, pankreatik kistlerin en sık görülen tipidir. Kisti, arada müsin salgılayan goblet hücrelerini de içeren diplastik kolumnar epitel hücreleri çevreler [30]. Ana kanal tipi, "branch" tipi veya mikst tipte görülebilir. Ana kanal tipi IPMN'nin daha yüksek oranda malign transformasyona neden olduğu gösterilmiştir [26]. Histolojik olarak intestinal, pankreatikobiliyer ve gastrik subtipleri bulunmaktadır. Kisti döşeyen hücreler papiller projeksiyonlar yapabileceği gibi flat görünümde de olabilirler [29]. Displazi derecesine göre düşük ve yüksek dereceli IPMN olmak üzere ikiye ayrılırlar [26]. IPMN'nin en sık görülen histolojik subtipi, genelde düşük dereceli olan ve nadiren malign transformasyon gösteren gastrik subtiptir [31]. Genetik olarak en sık KRAS ve GNAS mutasyonları ile mikrostellit instabilite görülmektedir [26].

MCN ana pankreatik kanalı tutan, subepitelyal alanda over benzeri stroma içeren, çoğunlukla orta yaşlı kadınlarda görülen, pankreasın sıklıkla gövde ve kuyruk bölgesinde yerleşimli, kalın duvarlı, uniloküle kistik bir neoplazidir [30]. Kisti müsin üreten kolumnar hücreler döşer [29]. MCN'de malignite gelişme potansiyeli IPMN'ye göre daha düşüktür [32]

IOPN müsin içermeyen onkositik glandüler epitele sahip, makrokopik olarak ekzofitik morfolojide intraduktal bir neoplazidir. Kadınlarda daha sık görülür. Hemen hemen her zaman yüksek displazi göstermesi ve IPMN'de sık görülen somatik mutasyonları göstermemesi ile IPMN'den ayrılır [33]. Mikroskopik olarak lezyonu; geniş, eozinofilik ve granüler sitoplazmalı, iri nükleuslu, intrasitoplazmik lümen oluşturan, mitokondriden zengin, küboidal hücreler ile döşeli, dallanan kompleks papiller yapılar oluşturur. IOPN her ne kadar çoğunlukla yüksek dereceli nmorfolojide görülse de invaziv karsinom gelişimi vakaların sadece %30 kadarında mevcuttur. IOPN'de ERBB4 mutasyonu ve PRKACA/B gen füzyonu sıktır [26].

ITPN genellikle yüksek dereceli, tübülopapiller morfoloji gösteren bir intraduktal neoplazidir. Mikroskopik olarak kribriform yapıda ve sırt-sırta vermiş tübüllerden oluşan nodüller görülür. Vakalarda yaklaşık %70 oranında invaziv

karsinom gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Moleküler olarak KRAS mutasyonu görülmezken, MCL amplifikasyonu, FGFR2 füzyonu ve PI3KCA mutasyonu sıktır [34].

PDAK riskini arttıran herediter risk faktörleri; bir veya daha fazla birinci derece akrabada pankreas karsinomu öyküsü ile karakterli ailesel pankreas kanseri (FPC), Peutz Jeghers sendromu, herediter pankreatit, ailevi atipik multiple mol melanoma (FAMMM), herediter meme ve over kanser sendromu, kistik fibrosis, herediter non-polipozis kolorektal kanser (HNPCC) ve familyal adenomatöz polipozis koli (FAP) sendromudur. Herediter risk faktörleri ile ilişkili bulunan genler ve relatif risk artışları Tablo 8.2'da belirtilmiştir [22].

Tablo 8.2. Pankreas kanseri riskini arttıran herediter faktörler

Sendrom	İlgili Gen	Relatif Risk Oranları
Ailesel Pankreatik Kanser	Bilinmiyor	9
Peutz Jeghers Sendromu	LKB1/STK11	132
Herediter Pankreatit	PRSS1	50-70
Ailevi atipik multiple mol melanoma	CDKN2A/p16	34-39
Herediter meme ve over kanser sendromu	BRCA1/BRCA2	2,3-10
Kistik Fibrozis	CTFR	5,3
Herediter non-polipozis kolorektal kanser	MSH2, MLH1, MSH6, PMS2	4,7
Familyal adenomatöz polipozis koli	APC	4,5

Klinik Özellikler ve Evreleme

PDAK genelde epigastrik bölgede veya sırtta ağrı, bulantı, kusma, karında şişlik, sarılık gibi spesifik olmayan semptomlarla belirti verir. Bu semptomlar geliştiğinde hastalar çoğunlukla ileri evrededirler ve tanı anında cerrahi rezeksiyon şanslarını kaybetmektedirler [35].

Pankreas başı PDAK'larının en sık köken aldığı bölümdür. Gövde ve kuyruk yerleşimli tümörler genellikle daha geç semptom verdiklerinden, baş çevresi yerleşimli tümörlere göre daha ileri evrede tanı alabilmektedir. PDA'nın klinik olarak değerlendirilmesinde ve tanısında esas görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografidir. Magnetik rezonans görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografinin yetersiz kaldığı

durumlarda kullanılabilmektedir. Biyopsi tanısı cerrahi rezeksiyon planlanan hastalarda rutin olarak tavsiye edilmez, ancak hastada benign süreçlerden ayırıcı tanı gerekliliği varsa (kronik pankreatit vb.) ya da hastaya kemoterapi başlanacaksa biyopsi tanısı gerekliliği ortaya çıkar [24].

Tanıda patolojik evrelemede AJCC sınıflaması kullanılmaktadır ve tümör boyutu, tümörün pankreas dışına yayılımı, lenf nodu ve uzak metastaz bu sınıflamada değerlendirilen parametrelerdir [3, 35] (Tablo 8.3).

Tablo 8.3. AJCC 8. Baskı Pankreas Kanseri Evreleme Sistemi

pT Kategorisi	
pTx	Primer tümör değerlendirilemiyor
pT0	Primer tümör kanıtı yok
pTis	Karsinoma in-situ
pT1	2 cm çapından küçük tümörler
pT2	2-4 cm çapındaki tümörler
pT3	4 cm çapından büyük tümörler
pT4	Çölyak aks, süperior mezenterik arter veya hepatik arter invazyonu

pN Kategorisi	
pTx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
pN0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok.
pN1	1-3 bölgesel lenf nodu tutulumu
pN2	4 ve üzeri bölgesel lenf nodu tutulumu

pM Kategorisi	
pM1	Uzak metastaz

Histopatolojik Özellikler

PDAK desmoplastik stroma içinde, pankreas parankimine infiltre olmuş atipik tübüler-glandüler yapılardan oluşturmaktadır. Neoplastik hücreler genelde küboidal-kolumnar morfolojidedirler ve histokimyasal olarak PAS veya Alcian Blue ile gösterilebilen müsin üretirler. Sitoplazmaları çoğunlukla eozinofiliktir. Nükleusları yuvarlak-oval şekilli ve belirgin nükleollü olup, genelde belirgin pleomorfizm göstermezler. Mitotik aktivite çoğunlukla orta düzeydedir [33]. PDAK'ta histopatolojik derecelendirme önemli bir prognostik faktördür ve dünya sağlık örgütü (DSÖ) kriterlerine göre tümör derecelendirmesinde müsin varlığı, nükleer özellikler, mitotik aktivite, glandüler diferansiyasyon derecesi dikkate alınır (Tablo 8.4) [36].

Tablo 8.4. PDAK Histolojik Evrelemesi

Kriter	Derece 1	Derece 2	Derece 3
Yapısal Özellikler	Tübüller, orta boyutlu duktus benzeri yapılar ve papiller uzanımlar	Orta-küçük boyutlu duktus benzeri glandlar, kribriform yapılar	Solid alanlar, tek hücre infiltrasyonları
Hücresel Özellikler	Küboidal, müsini korunmuş hücreler	Küboidal, kısmen müsin kaybı gösteren hücreler	Poligonal, pleomorfik, iğsi, müsin kaybı gösteren hücreler
Nükleer Özellikler	Hafif pleomorfizm	Orta derecede pleomorfizm	Belirgin pleomorfizm
Mitotik Aktivite	1-5/10 BBA	6-10/10 BBA	>10/10 BBA

Güncel DSÖ sınıflamasına göre "klasik" PDAK dışında tanımlanan histolojik subtipler; adenoskuamöz karsinom, kolloid karsinom, hepatoid karsinom, medüller karsinom, invaziv mikropapiller karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, andiferansiye karsinom ve oskeoklast benzeri dev hücreler içeren andiferansiye karsinomdur [33]. Bu subtiplerden adenoskuamöz karsinom, andiferansiye karsinom, osteoklast benzeri dev hücreli andiferansiye karsinom, invaziv mikropapiller karsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom klasik PDAK ile benzer moleküler özelliklere sahipken, kolloid karsinom, medüller karsinom ve hepatoid karsinom moleküler açıdan klasik PDAK'tan ayrılır [36].

Histolojik Subtipler

1.Adenoskuamöz Karsinom:

Histolojik olarak, konvansiyonel duktal adenokarsinom yanı sıra, en az %30 malign skuamöz hücreli karsinom alanları içeren histolojik subtiptir [37]. Bütün ekzokrin pankreas vakalarının %0.31-10 kadarını oluşturur. Adenoskuamöz karsinom gelişiminde en önemli risk faktörleri yaş, cinsiyet (erkek cinsiyet), ırk (beyaz ırk), alkol kullanımı, kronik pankreatit ve genetik yatkınlıklar (ATM2, BRCA2, p53 ve PALB2 mutasyonları)'dır. Konvansiyonel PDAK'a göre daha sık olarak pankreasın gövde ve kuyruk kısmında yerleşim gösterir. Skuamöz bileşen tümörün daha periferinde yerleşim gösterme eğiliminde olup, özellikle santral nekroz daha sıklıkla görülmektedir [38]. Adenoskuamöz karsinom PDAK'a göre daha az diferansiye alanlar içerme, daha büyük boyutlu olma ve daha sık lenf nodu metastazı yapma

eğilimindedir. Cerrahi rezeksiyon sonrası vakaların sağ kalım oranları daha düşüktür [37].

2.Kolloid Karsinom:

Kolloid karsinom ekzokrin pankreas neoplazilerinin yaklaşık %1-3 kadarını oluşturan nadir bir neoplazidir. Histolojik olarak tümörün en az %80'nini oluşturan stromal müsin gölcükleri ve arada sıkışmış tümör hücreleri ile karakterizedir [39]. Perinöral invazyon ve metastaz sık görülmesine ragmen, konvansiyonel PDAK'tan daha iyi prognozludur [21]. Kolloid karsinomun sıklıkla MCN ve IPMN ile ilişkili olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir. Histolojik olarak kolloid karsinomu, özellikle küçük biyopsi örneklerinde, hem müsin açısından zengin olduklarından hem de kolloid karsinom ile birlikte sıklıklıkla görüldüklerinden IPMN ve MCN'den ayırmak zor olabilir ancak; kolloid karsinomda epitelyal hücreler genellikle ekstrasellüler müsin gölcükleri içerisinde yüzer görünümde iken, IPMN ve MCN'de epitelyal hücreler ilgili kist ve kanalların lümenini devamlı olarak döşer [40].

3.Hepatoid Karsinom:

Histolojik olarak hepatosellüler karsinoma benzer özellikler gösteren ve sıklıkla yüksek alfa fetoprotein (AFP) seviyeleriyle seyreden hepatoid karsinom, nadir görülen ve kötü prognozlu bir subtiptir. Mikroskopik olarak tümör yuva yapan, trabeküler ve adenoid paternde görülebilmekte olup, geniş, eozinofilik sitoplazmalı poligonal hücrelerden oluşur [41]. Pankreasın hepatoid karsinomu pankreasın nöroendokrin tümörleri veya PDAK ile mikst şekilde görülebileceği gibi saf hepotoid morfolojide de görülebilmektedir [42]. Hepatoid karsinom tanısı için tümör hücrelerinin en az %50'sinin histolojik veya immünohistokimyasal olarak hepatosellüler diferansiyasyon göstermesi gerekmektedir [26].

4.Medüller Karsinom:

Pankreasın medüller karinomu nadir görülen bir subtipidir. Mikroskopik olarak sıklıkla belirgin TIL'in eşlik ettiği, sınırları itici tarzda ilerleyen, belirgin gland yapısı yapmayan yuvalar ve tabakalar oluşturan, sinsityal büyüme paterni gösteren bir tümördür. Sıklıkla DNA tamir genlerindeki mutasyonlar ve mikrosatellit instabilite ile

ilişkilendirilmektedir. Pankreasın medüller karsinomunun konvansiyonel PDAK'a göre daha iyi prognozludur [43].

5.Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom:

Pankreasın taşlı yüzük hücreli karsinom subtipinde tümörün en az %80'ini intrasellüler müsin vakuolleri içeren, nükleusları kenara itilmiş ve periferal yerleşimli, kohezyon göstermeyen hücreler oluşturur [26]. Nadir görülen bir subtip olup, konvansiyonel PDAK'a göre daha yüksek uzak metastaz ve daha düşük sağ kalım oranları ile ilişkilendirilmiştir [44].

6.İnvaziv Mikropapiller Karsinom:

Pankreasın invaziv mikropapiller karsinomu nadir görülen, yüksek oranda lenf nodu metastazı ve kötü prognoz ile ilişkilendirilen bir neoplazidir. Mikroskopik olarak stromal boşlukları dolduran, fibrovasküler kor içermeyen küçük hücre kümelerinden oluşur. Tümör hücreleri ters polariteye sahiptir ve bu patern "inside-out" patern olarak adlandırılmaktadır [45].

7.Andiferansiye Karsinom:

Pankreasın andiferansiye karsinomu tümör hücrelerinin herhangi bir yönde diferansiyasyon göstermediği, nadir görülen ve agresif bir subtiptir. Andiferansiye karsinomun anaplastik, sarkomatoid ve karsinosarkom olmak üzere üç alt tipi bulunmaktadır [33]. Histolojik olarak konvansiyonel PDAK'a göre daha sellüler özellikte, az koheziv ve stromadan fakir görünümdedirler. Anaplastik andiferansiye karsinomda pleomorfik mononükleer hücreler ile karışık, eozinofilik sitoplazmalı "bizarre" dev hücreler görülür. Emperipolezis de gösterebilen nötrofil infiltrasyonu izlenebilir. Sarkomatoid anaplastik karsinomda tümörün yaklaşık %80 kadarını iğsi hücreler oluşturur ve bu nedenle sarkomlarla karışabilir. Sarkomatoid andiferansiye karsinomun nadir görülen ve rabdoid inklüzyonlar ile karakterize rabdoid subtipi de tanımlanmıştır [46]. Karsinosarkom hem epitelyal hem de mezenkimal benzeri morfolojide tümör hücrelerinden oluşan bir neoplazidir. Mikroskopik olarak tümörde farklı karsinomatöz ve sarkomatöz alanlar bir arada görülür. Karsinomatöz komponenti çoğunlukla iyi gelişmiş gland yapıları oluştururken, sarkomatöz

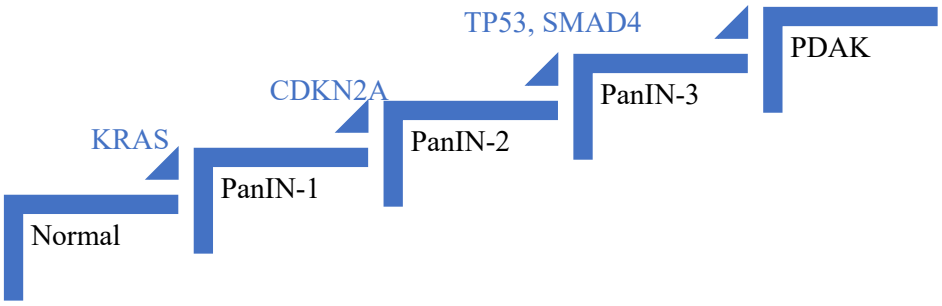
komponentte çoğunlukla iğsi morfolojide, iri nükleuslu, belirgin nükleer atipiye sahip andiferansiye hücreler görülür [47]. Karsinosarkom tanısı için hem epitelyal hem de mezenkimal komponentin tümörün en az %30'unu oluşturması gerekmektedir [46].

8.Osteoklast Benzeri Dev Hücreler İçeren Andiferansiye Karsinom:

Andiferansiye karsinomda neoplastik olmayan osteoklast benzeri dev hücrelerin varlığı da tanımlanmış olup, bunlar daha iyi prognozla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle güncel DSÖ'de osteoklast benzeri dev hücreler içeren andiferansiye karsinom ayrı bir antite olarak kabul edilmektedir [46]. Mikroskopik olarak iğsi-pleomorfik hücreler, mononükleer histiyositler ve osteoklast benzeri dev hücreler olmak üzere üç hücre tipinden oluşur [26].

Pankreatik Duktal Adenokarsinomda Moleküler Patogenez

PDAK çoğunlukla sporadic mutasyonlar sonucu gelişir. Ailesel mutasyonlar ise %10 oranında görülmektedir [48]. Displastik öncü lezyonlardan (PanIN) PDAK gelişiminde rol oynayan anahtar sürücü mutasyonlar KRAS, p53, CDKN2A ve SMAD4 mutasyonlarıdır [49]. PanIN-1 lezyonlarının %99'undan fazlasında KRAS protoonkogeninde aktive edici mutasyonlar tespit edilmiştir. Bu nedenle KRAS mutasyonunun PDAK gelişiminde başlatıcı mutasyon olduğu bilinmektedir. PanIN-2 gelişiminden CDKN2A'daki inaktive edici mutasyonlar, PanIN-3 gelişiminden ise TP53 ve SMAD4 genlerindeki mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır [50] (Şekil 8.5)



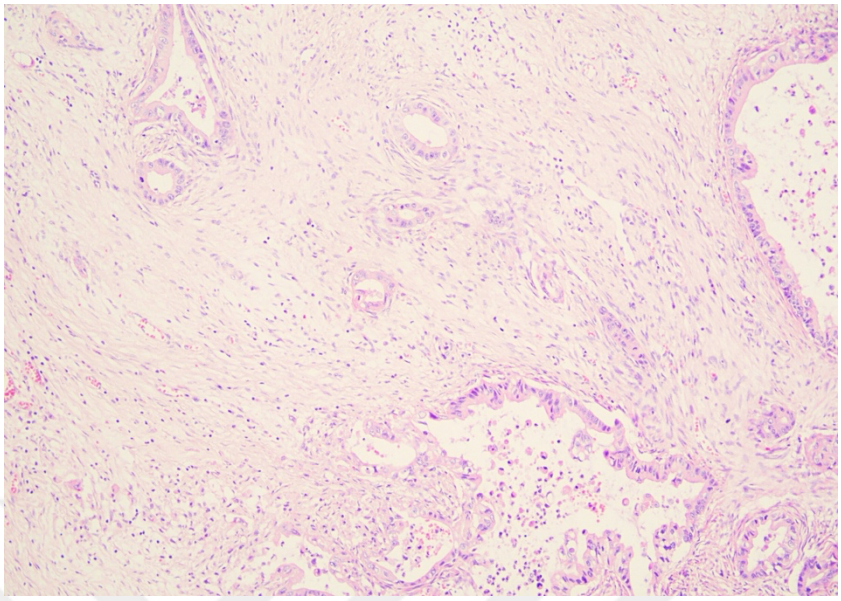
Şekil 8.5. Pankreatik Karsinogenezde Genetik Progresyon

Tümör Tomurcuklanması

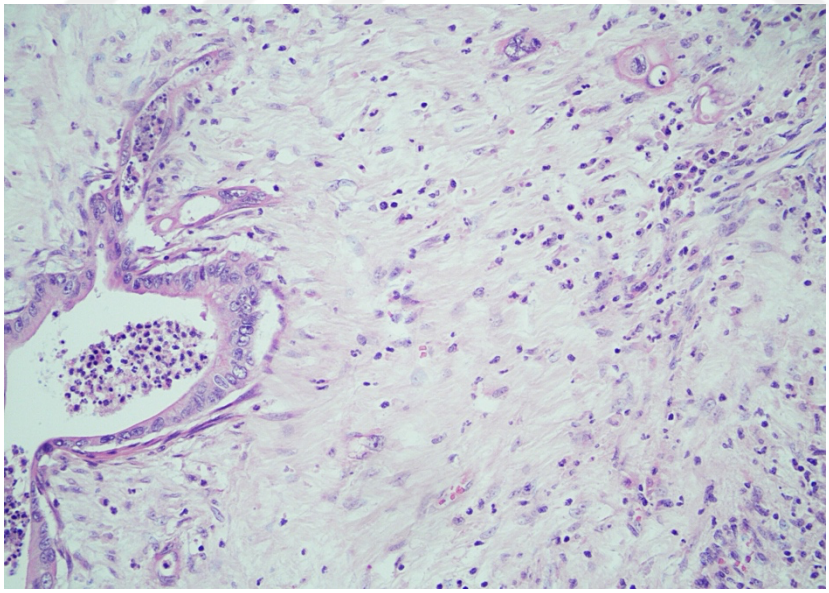
Tümör tomucuklanması; en az 1, en fazla 4 hücreden oluşan infiltratif hücre grubunu tanımlamaktadır [51]. Başta kolorektal adenokarsinom olmak üzere, gastrik, özofageal, ampuller ve pankreatik adenokarsinomlarda, tümör tomucuklanma derecesinin prognostik önemi gösterilmiş olup, çalışılmaya devam etmektedir [8].

"International Tumor Budding Consensus Conference" (ITBCC) 2016'ya göre tümör tomurcuklanmasının x20'lik büyütmede, tomurcuklanmanın en fazla olduğu alandan değerlendilmesi önerilmiştir. Bu değerlendirme sonrasında:

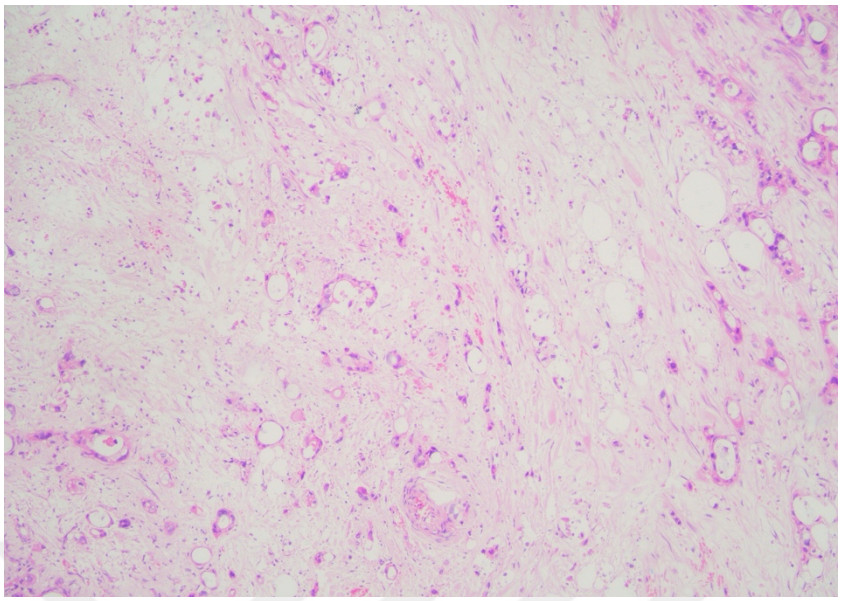
- Düşük derecede tümör tomurcuklanması: 0-4 tomurcuk (Şekil 8.6)
- Orta derecede tümör tomurcuklanması: 5-9 tomurcuk (Şekil 8.7)
- Yüksek derecede tümör tomurcuklanması: ≥10 tomurcuk olarak 3 dereceye ayrılır [51] (Şekil 8.8).



Şekil 8.6. Düşük Derecede Tümör Tomurcuklanması



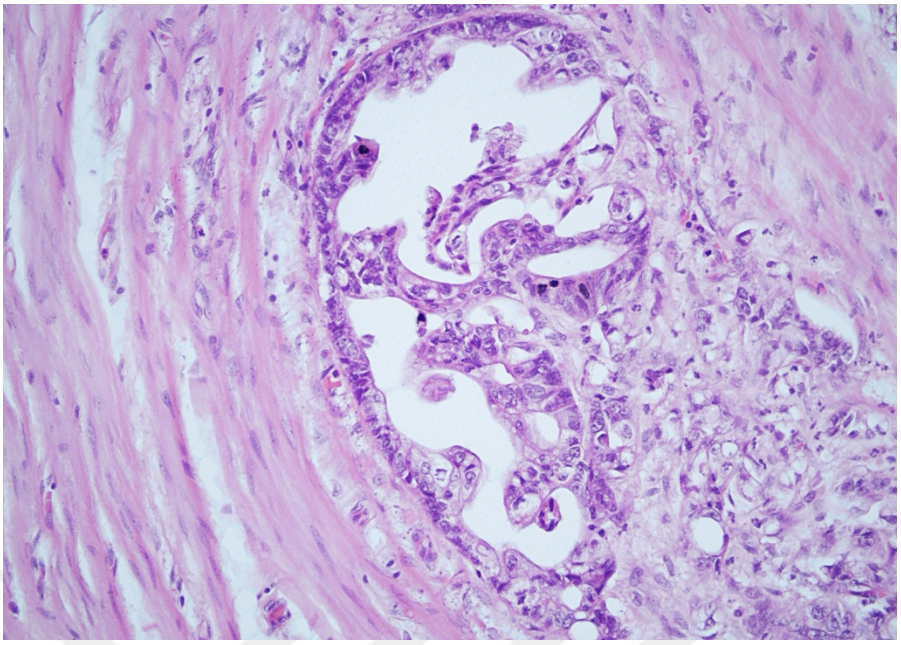
Şekil 8.7. Orta Derecede Tümör Tomurcuklanması



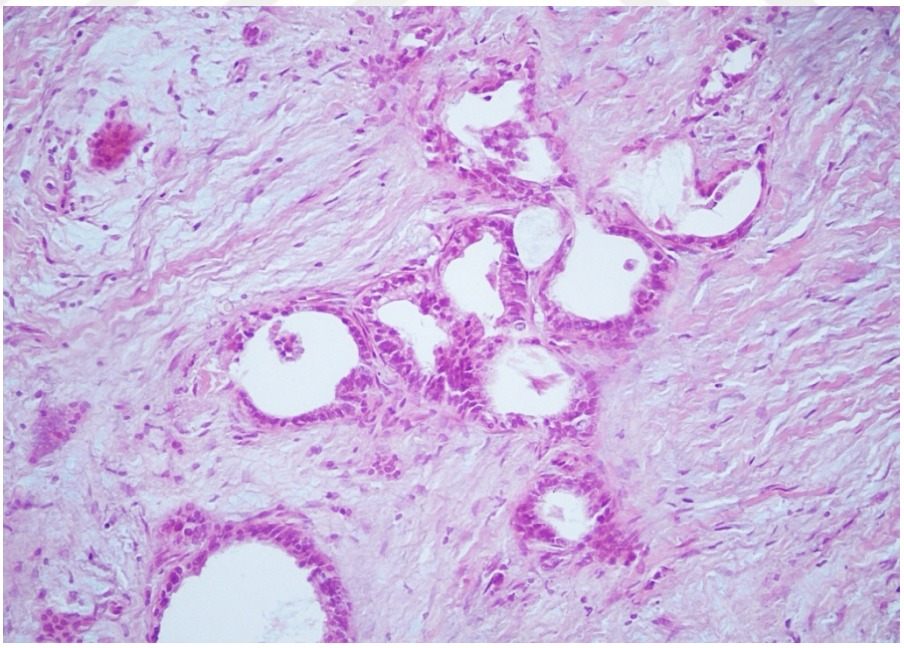
Şekil 8.8. Yüksek Derecede Tümör Tomurcuklanması

Kompleks Glandüler Patern

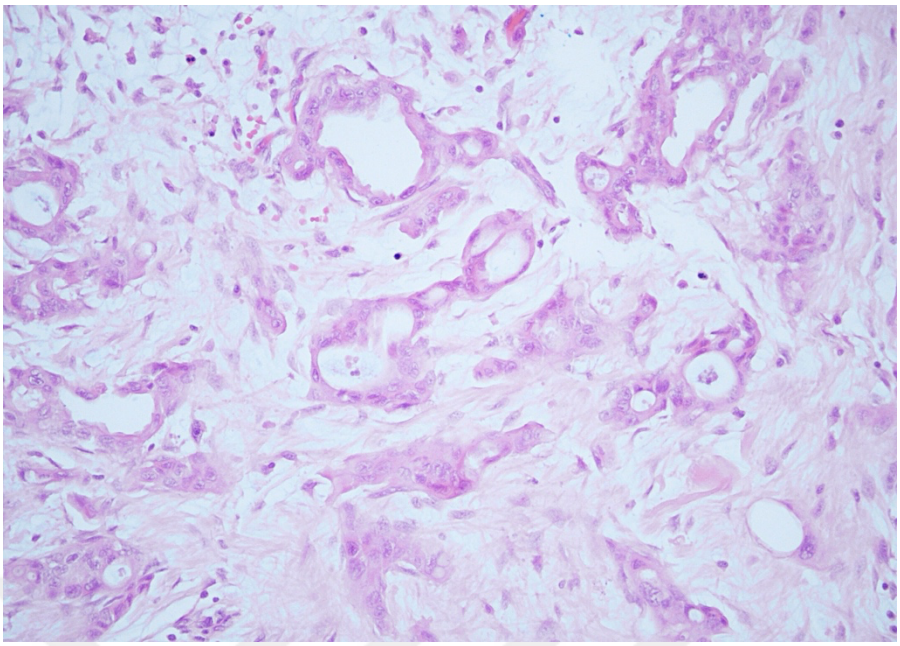
Kompleks glandüler pattern; birleşmiş, kribriform yapılar oluşturmuş veya kötü oluşmuş-tam oluşmamış glandları tanımlamada kullanılmaktadır [52] (Şekil 8.9, Şekil 8.10, Şekil 8.11). Akciğer adenokarsinomlarında kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş olan bu patern, PDAK tanısı almış olgularda da çalışılmaya başlanmıştır. Literatürde daha yüksek oranlarda küçük-orta boyutlu arter invazyonu, intratümöral nekroz, daha yüksek tümör tomurcuklanması ve belirgin şekilde artmış Ki-67 proliferasyon indeksi ile ilişkilendirilen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ayrıca bu hastalarda hastalıksız sağ kalım ve ortalama sağkalım sürelerinin de azaldığı gösterilmiştir [7].



Şekil 8.9. Kribriform Morfoloji



Şekil 8.10. Birleşmiş Glandlar



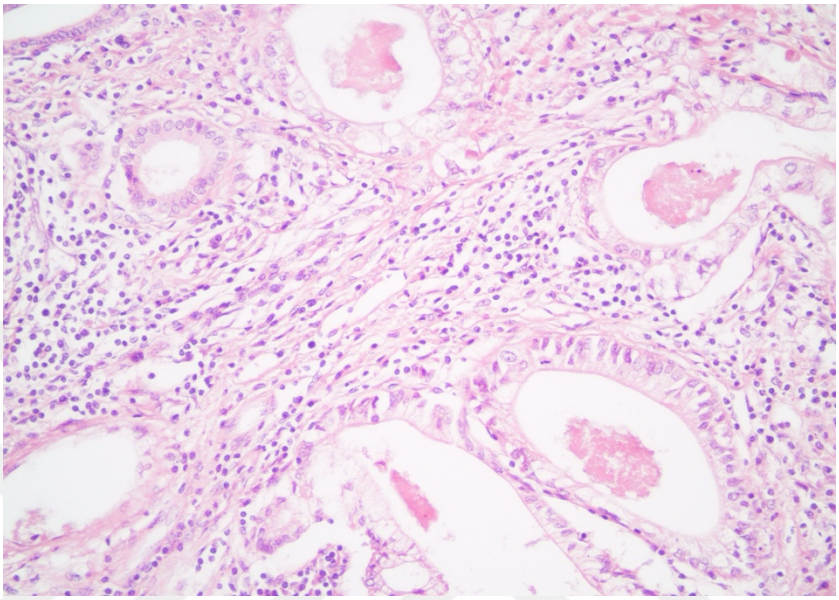
Şekil 8.11. Kötü Oluşmuş Gland Yapıları

Tümörü İnfiltre Eden Lenfositik Yanıt

TİL; tümör mikroçevresini infiltre eden lenfositleri ve mononükleer inflamatuar hücreleri tarif etmek için kullanılan genel bir terminolojidir. Malign melanoma, meme karsinomu, gastrointestinal sistem karsinomları, akciğer karsinomu, nazofarenks karsinomu, serviks karsinomu, over kanseri gibi pek çok malignitede TİL oranının sağ kalım ve immünoterapi seçenekleri ile ilişkisi araştırılmaktadır. Çoklu çalışmalarda özellikle üçlü negatif meme kanserlerinde ve melanomda TİL düzeylerinin tedavi cevabını ve immünoterapi seçeneklerini etkileyebildiği gösterilmiştir [53, 54].

Meme karsinomlarında TİL değerlendirmesinde standardizasyonu sağlayabilmek amacıyla, uluslararası TİL çalışma grubu tarafından 2014 yılında kılavuz yayınlanmıştır [55]. TİL stromal ve intratümöral olmak üzere iki ayrı gruba ayrılmaktadır. Stromal TİL tümör stromasındaki dağınık lenfositleri, intratümöral TİL ise tümör adaların içerisinde, tümör ile doğrudan temas halinde olan lenfositleri ifade etmektedir. Lenfositler dışında plazma hücreleri de TİL hesaplamasına dahil edilmektedir, ancak polimorfonükleer lökositler değerlendirme dışı tutulmalıdır [56] (Şekil 8.12). Güncel çalışmalarda meme karsinomlarında intratümöral daha az lenfosit

bulunduğu için, lenfositlerin daha yoğun bulunduğu stromal TİL hesaplanması önerilmektedir [57] . TİL yüzdesi hesaplanması sonrası derecelendirme için farklı öneriler mevcuttur ve optimal skorlama sistemi için çalışmalar devam etmektedir [58].



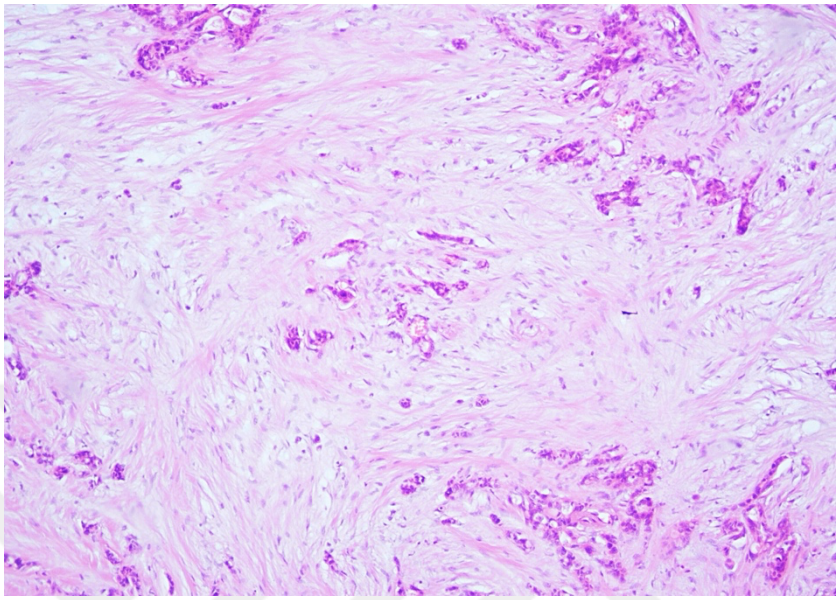
Şekil 8.12. TIL Değerlendirilmesinde Stromal Mononükleer Hücreler

Tümör Stroma Oranı

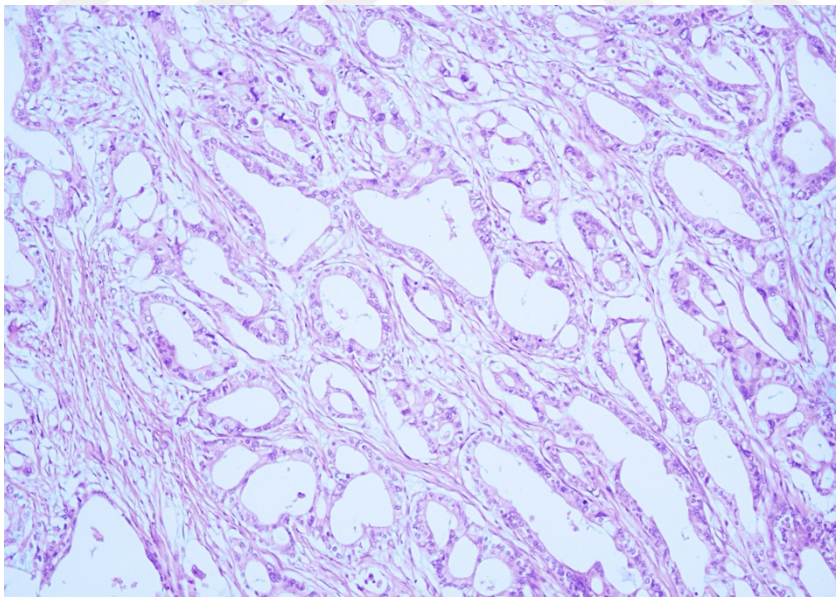
Tümör ilişkili stroma tümör invazyonu ve metastazında aktif rol oynamaktadır. Solid tümörlerde artmış stroma oranının kötü klinik gidiş ile ilişkili olduğu ve bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir [59]. Tümör stromasından salgılanan çeşitli faktörler ve ekstrasellüler matriks üretimi hücre göçünün uyarılmasını sağlayarak tümör progresyonuna katkı sağlayabilmektedir [60]. Stromal hücreler hem IGF ve CXCL12 gibi faktörler salgılayarak tümör hücrelerinin hayatta kalımını destekler, hem de kollajen, proteoglikan ve integrinler gibi ekstrasellüler elementleri oluşturarak tümör hücrelerinin büyümesi için gerekli çatıyı oluşturur [61]. Böylece tümör hücreleri için koruyucu bir mikroçevre oluşturulur ve bu mikroçevre tümörlerde tedavi etkinliğini de azaltabilmektedir [60, 61].

TSO, tümör alanındaki neoplastik hücre komponentinin stromal dokuya oranı ile hesaplanır. Yani düşük TSO, “stromadan zengin” tümörleri ifade etmektedir. Solid organlarda tümör stroma oranı değerlendirmesinde farklı metodlar önerilmiş olmakla

birlikte, %50 oranı sınır değer olarak kabul edilmektedir. Buna göre %50 ve üzeri oranında stromaya sahip tümörler “stromadan zengin”, %50 altı oranında stromaya sahip tümörler “stromadan fakir” olarak sınıflanır (Şekil 8.13, Şekil 8.14).



Şekil 8.13. Stromadan Zengin Tümör



Şekil 8.14. Stromadan Fakir Tümör

TROP-2 Antikoru

TROP-2, tümör hücrelerinde kalsiyum sinyal mekanizmasında görev alan ve 323 aminoasitten oluşan tip 1 transmembran glikoproteinidir. Yapısal olarak geniş bir ekstrasellüler bölge, tek bir transmembran bölge ve kısa bir sitoplazmik kuyruktan oluşmaktadır . Normal dokuya kıyasla, özellikle farklı tiplerdeki solid tümörlerde, tümör hücrelerinde ekspresyon artışı gösterebildiğinden, hedefe yönelik tedavi geliştirme alternatifleri açısından önemli bir moleküler hedef haline gelmiştir. TROP-2'nin hücre proliferasyonu, apoptoz, hücre adhezyonu, epitelyal-mezenkimal transformasyon, tümörogenez ve tümör progresyonunda önemli rol oynadığı görülmektedir. Güncel olarak TROP2'yi hedefleyen Sacituzumab Govitecan (SG) ve Datopotamab Deruxtecan (Dato-Dxd) antikor-ilaç konjugatları (ADC) bulunmaktadır ve farklı tümörlerdeki etkileri halen çalışma konusudur [62].

ADC'ler yeni tanımlanmış ve yüksek efektiviteye sahip kanser tedavileri arasında gösterilmektedir. Temel olarak monoklonal antikor, sitotoksik ajanlar ve bağlayıcı molekülün birleşiminden oluşurlar. ADC'ler Monoklonal antikor-antijen bağlanması ile hedef hücrelerin yüzey antijenlerine tutunurlar, endositoz aracılığıyla hücreler içine girerler ve lizozomlara taşınarak burada parçalanırlar. Bu sayede sitotoksik ajan monoklonal antikordan ayrılarak serbest hale geçer ve hücre ölümüne sebep olur [63, 64]. Hedef hücre ölümü sonrası serbest kalan sitotoksik ajanların çevre tümör hücrelerini de etkileyebileceği gösterilmiştir ve bu mekanizma "bystander affect" olarak tanımlanmıştır. Bu mekanizma sayesinde antijen eksprese etmeyen tümör hücrelerinin de hedef alınabileceği gösterilmiştir [65].

Tümör hücrelerinde TROP-2 proteininin ekspresyonu immünohistokimyasal olarak gösterilebilmektedir [11]. Pankreas tümörlerinde yapılan iki farklı araştırmada TROP-2 ekspresyonu pankreas kanserlerinin yarısından fazlasında gösterilmiş olup, kötü prognoz ve yüksek histolojik derecelendirme ile ilişkilendirilmiştir [66, 67].

9. GEREÇ VE YÖNTEMLER

OLGULARIN SEÇİMİ

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında incelenmiş ve pankreas kanseri tanısı almış olgular hastane bilgi sistemi kullanılarak tarandı. Tarama sonrasında 2016-2024 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında tanı almış, aşağıda belirtilmiş dahil edilme ve çalışma dışı bırakılma ölçütlerini karşılayan 73 olgu çalışmaya dahil edildi.

Bu vakalara dair çalışmaya dahil edilme ölçütleri:

-18 yaşından büyük hastalar.

-Rezeksiyon materyalinden PDAK tanısı almış olgular.

-Parafin bloklarda çalışmaya yeterli doku bulunan vakalar.

Çalışma dışı bırakılma ölçütleri:

-18 yaşından küçük hastalar.

-Sitoloji preperatlarından PDAK tanısı almış hastalar.

-İnsizyonel biyopsi materyalinden PDAK tanısı almış hastalar.

-Neoadjuvan tedavi almış hastalar (7 hasta).

Çalışmaya dahil edilen olguların FFPE blokları, lamları ve geçmiş patoloji raporları arşivden çıkarıldı ve her vakada TROP2 antikoru çalışlması için uygun bir parafin blok belirlendi. Olgulara ait hematoksilen eozin boyalı kesitler iki patolog (PS, EA) tarafından tekrar değerlendirildi.

İSTATİKSEL YÖNTEM

Tüm sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılım özellikleri Kolmogorov–Smirnov testi ile değerlendirilmiş, grup karşılaştırmalarında varyans homojenliği varsayımı Levene testiyle yapılmıştır. Bu çalışmada elde edilen veriler, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, değişkenlerin çoğunun ordinal veya nominal düzeyde ölçülmesi ve dağılımların parametrik varsayımları karşılamaması nedeniyle parametrik olmayan istatistiksel yöntemlerle analiz edilmiştir. Parametrik olmayan testler, özellikle patolojik ve klinik araştırmalarda sıkça karşılaşılan asimetrik

dağılımlar, küçük örneklemler ve kategori temelli değişkenlerde güvenilir sonuçlar vermeleri nedeniyle tercih edilmiştir.

İki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalarda Mann–Whitney U testi, üç veya daha fazla grup için ise Kruskal–Wallis H testi kullanılmıştır.

Değişkenler arasındaki monoton, yönlü veya sıralı ilişkileri incelemek amacıyla Spearman sıra korelasyon katsayısı (ρ) ve Kendall'ın tau-b katsayısı (τb) kullanılmıştır.

Nominal düzeydeki iki değişken arasındaki ilişkiler Pearson Ki-kare testi ile değerlendirilmiş, hücre frekanslarının %20'sinden fazlasının 5'in altında kaldığı durumlarda Fisher's Exact veya Fisher–Freeman–Halton testleri uygulanmıştır. Ki-kare analizine ek olarak, ilişkinin gücünü değerlendirmek amacıyla Ki-kare istatistiğine dayalı korelasyon analizleri yapılmış olup, Phi (φ) ve Cramer's V katsayıları hesaplanmıştır. Bu katsayılar, 0 ile 1 arasında değer alarak ilişkinin şiddetini nicel olarak gösteren, yön belirtmeyen ölçütlerdir. Literatürde bu iki katsayı, nominal değişkenler için korelasyon katsayısı niteliğinde kabul edilmekte olup, kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin gücünü nicel biçimde değerlendirmeye olanak tanımaktadır [68-71]. Ki-kare analizlerinden elde edilen frekans ve yüzde dağılımlarının görselleştirilmesi için grafikler Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) programı kullanılarak hazırlanmıştır. Bu grafikler, ilişkilerin yönünü ve dağılım eğilimlerini destekleyici nitelikte görsel kanıt olarak sunulmuştur.

Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alınmış; sonuçlar yalnızca istatistiksel anlamlılık temelinde değil, aynı zamanda etki büyüklükleri ve ilişki yönü/eğilimi göz önünde bulundurularak yorumlanmıştır. Bu yaklaşım, parametrik varsayımların sağlanamadığı durumlarda da verilerin klinik ve patolojik açıdan geçerli ve güvenilir biçimde değerlendirilmesini sağlamıştır.

Sürekli ve kesikli sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma veya medyan (1. çeyrek–3. çeyrek, %25–%75) şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı (n) ve yüzde (%) olarak verilmiştir.

Genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım analizleri Kaplan–Meier yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arasındaki sağkalım farkları log-rank testi ile değerlendirilmiştir. Sağkalım üzerine etkili olabilecek klinik ve patolojik değişkenlerin bağımsız prognostik değerini belirlemek amacıyla Cox orantısal tehlike

regresyon analizi uygulanmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiş; hazard oranları (HR) ve %95 güven aralıkları (GA) raporlanmıştır. Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapılmıştır.

KLİNİK VE MORFOLOJİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya dahil edilen olgularda tanı anında hasta yaşı, cinsiyeti, lezyon boyutu ile ilgili bilgiler Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji kliniği arşivi taraması sonucu değerlendirilen patoloji raporları ve hastane bilgi sisteminden elde edilmiştir. Tanı anında klinik evre, metastaz durumu ve varsa yeri, tedavi bilgisi, progresyon varlığı ve zamanı, exitus bilgisi ve zamanı ile ilgili veriler ise Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği tarafından kayıt altına alınmıştır.

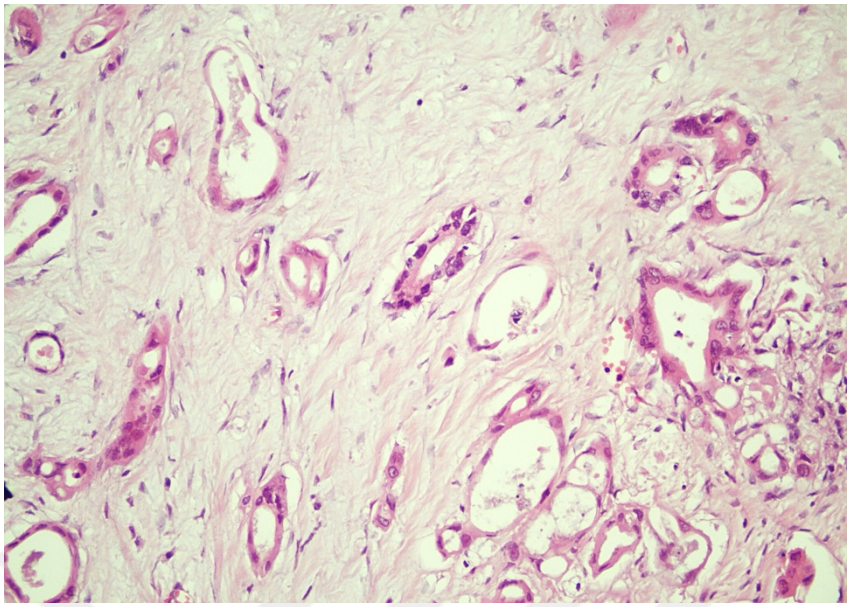
İki patolog tarafından yapılan histopatolojik incelemede, PDAK tanılı olgularda öncelikle güncel DSÖ kriterlerine göre tanısal açıdan tekrar gözden geçirilmiştir. Ayrıca her rezeksiyon materyali için cerrahi sınır pozitifliği, lenfovasküler ve perinöral invazyon durumu, nekroz varlığı, kompleks glandüler patern yüzdesi, tümör tomurcuklanma derecesi, tümör stroma oranı ve tümöre eşlik eden lenfositik yanıt yüzdeleri belirlenmiştir.

Kompleks glandüler patern yüzdeleri belirlendikten sonra elde edilen verilere göre %50 üzerinde orana sahip PDAK vakaları “kompleks glandüler PDAK”; %50 ve altında orana sahip vakalar ise “kompleks glandüler dışı PDAK” olarak sınıflanmıştır. [7].

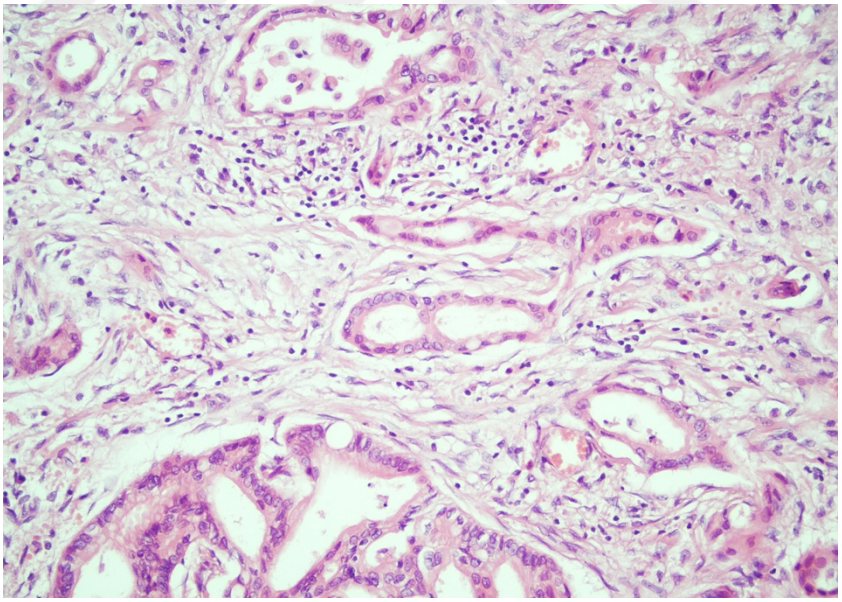
Tümör tomurcuklanma derecesinini hesaplanmasında “International Tumor Budding Consensus Conference” (ITBCC) 2016 kılavuzu örnek alınmıştır. Buna göre tümör tomurcuklanmasının x20’lik büyütmede ve tomurcuklanmanın en fazla olduğu alandan değerlendirilmiştir. Tümörler, 0-4 tomurcuk düşük derecede tümör tomurcuklanması; 5-9 tomurcuk orta derecede tümör tomurcuklanması; 10 ve üzeri tomurcuk ise yüksek derecede tümör tomurcuklanması olmak üzere 3 derecede sınıflanmıştır [51].

TSO değerlendirmesinde, hemotoksilen eozin boyalı preperatlarda her vaka için oran yüzdesel olarak belirlenmiş, %50 ve üzeri stromaya sahip tümörler "stromadan zengin", %50 altında stromaya sahip tümörler ise "stromadan fakir" olarak gruplandırılmıştır [59] . Değerlendirme için en yüksek oranda stromal içeriğe sahip alan seçilmiştir. Alan seçiminde stromanın periferinin tümör ile çevrili olmasına dikkat edilmiş ve müsin, nekroz veya tümör tomurcuklanması içeren alanlar dikkate alınmamıştır. Stromal komponente yer alabilecek düz kas, lenfoid follikül ve geniş damar yapıları vb. komponentler oran hesaplanırken dışarıda bırakılmıştır. İnceleme 10x büyütmede yapılmıştır ve elde edilen verilere göre olgular "stromadan zengin" ve "stromadan fakir" olmak üzere iki gruba ayrılmıştır [72].

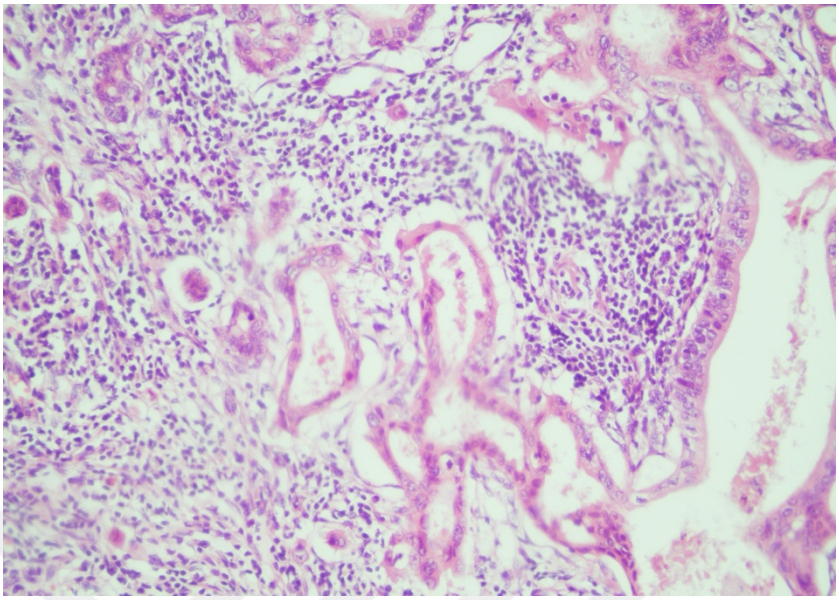
TİL değerlendirilmesi hematoksilen eozin boyalı preperatlarda, x20'lik objektif kullanılarak yapılmıştır. Değerlendirmeye mononükleer hücreler (lenfositlere ek olarak plazma hücreleri) dahil edilmiştir. Oranlamada invaziv tümör sınırları içerisindeki stromal inflamatuar hücreler dahil edilmiş olup, tümör stromasında bulunan mononükleer hücrelerin tümör stromasına oranı hesaplanmıştır [55]. İntraepitelyal TİL ise ek prognostik ve prediktif değeri bulunmadığından değerlendirme dışı bırakılmıştır [58]. Oranlamada "hot-spot" değil ortalama TİL değeri baz alınmıştır [55]. Buna göre %50'nin üzerinde TİL içeren vakalar "yüksek TİL", %10-50 oranında TİL içeren vakalar "orta derecede TİL" %10 altında oranda TİL içeren vakalar "düşük TİL" olarak sınıflandırılmıştır [58] (Şekil 9.1, Şekil 9.2, Şekil 9.3).



Şekil 9.1. Düşük TİL



Şekil 9.2. Orta Derecede TİL



Şekil 9.3. Yüksek TİL

İMMÜNOHİSTOKİMYA

Rezeksiyon materyallerinden immünohistokimyasal çalışma için kompleks glandüler patern oranı en fazla olan parafin bloklar seçilmiştir. Daha sonra %10'luk tamponlanmış formaldehid solüsyonunda tespit edilmiş, rutin doku takibi yapılmış ve parafine gömülmüş dokulardan, 4 µ kalınlığındaki kesitler hazırlanmıştır. Kesitler elektrostatik yüklü lamlara (izotherm) alınıp ve 70ºC 'de en az 1 saat kurutulmuştur. Deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri de dahil olmak üzere tüm immünohistokimyasal boyama aşamaları tam otomatik immünohistokimya boyama cihazında (Ventana BenchMark XT, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) gerçekleştirilmiştir. İşlem için cihaza uygun, biyotinsiz, HRP multimer bazlı, hidrojen peroksit substrat ve 3,3'- diaminobenzidin tetrahidroklorit (DAB) kromojeni içeren hazır kit (ultraView™ Universal DAB Detection Kit, Catalog number 760-500, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) kullanılmıştır. Antikor olarak TROP2 (ZR388 Rabbit Monoclonal Antibody, 1:200) uygulanmıştır. Zıt boyama cihazında, hematoksilen ve mavileştirici solüsyon ile tamamlanan kesitlerin 38 derecede dehidratasyonu, ksilen ile şeffaflandırılması ve lamel ile kapatılması aşamaları elde

yapılarak işlem sonlandırılmıştır. Boyama kontrolü olarak plasental doku örnekleri kullanılmıştır.

İmmünohistokimyasal Değerlendirme

TROP-2 antikoru ile boyanan kesitler, iki patolog tarafından Nikon Eclipse 80i marka ışık mikroskobunda değerlendirilmiştir (PS, EA).

TROP-2 antikoru için tümör hücrelerinde komplet/inkomplet membranöz boyanma dikkate alınmış olup (Şekil 9.4, Şekil 9.5, Şekil 9.6, Şekil 9.7), her vaka için H ve IRS skorları hesaplanmıştır.

H skoru: 1x (boyanma yoğunluğu 1+ olan hücrelerin yüzdesi) + 2x (boyanma yoğunluğu 2+ olan hücrelerin yüzdesi) + 3x (boyanma yoğunluğu 3+ olan hücrelerin yüzdesi) = 0-300 arasında bir değerdir [73]. Hesaplama sonrası 0-99 arası düşük, 100-200 arası orta, 201-300 arası ise kuvvetli pozitif olarak kategorize edilmiştir [11] (Tablo 9.1.).

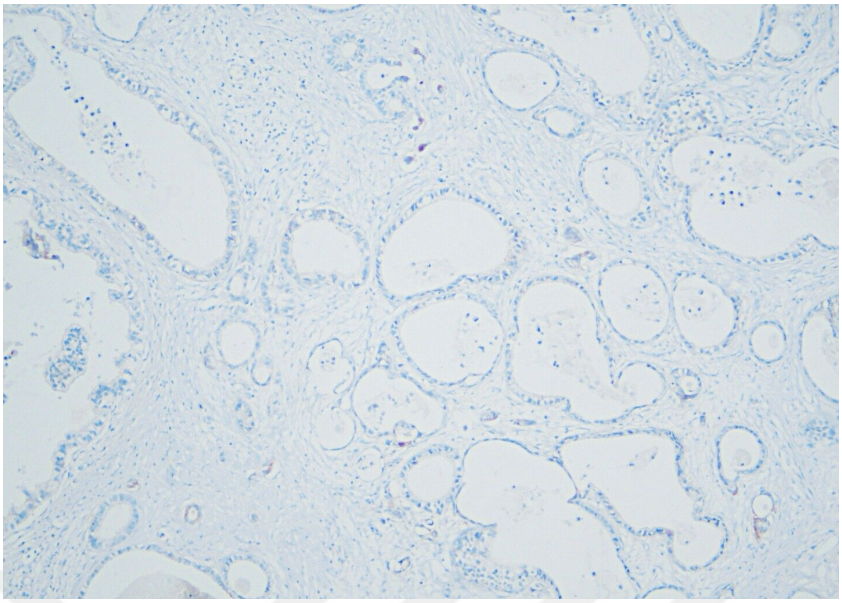
Tablo 9.1. H Skoru Değerlendirmesi

Boyanma Yoğunluğu		**Hücrelerin Yüzdesi**
0	Negatif	%
1	Zayıf	%
2	Orta	%
3	Güçlü	%

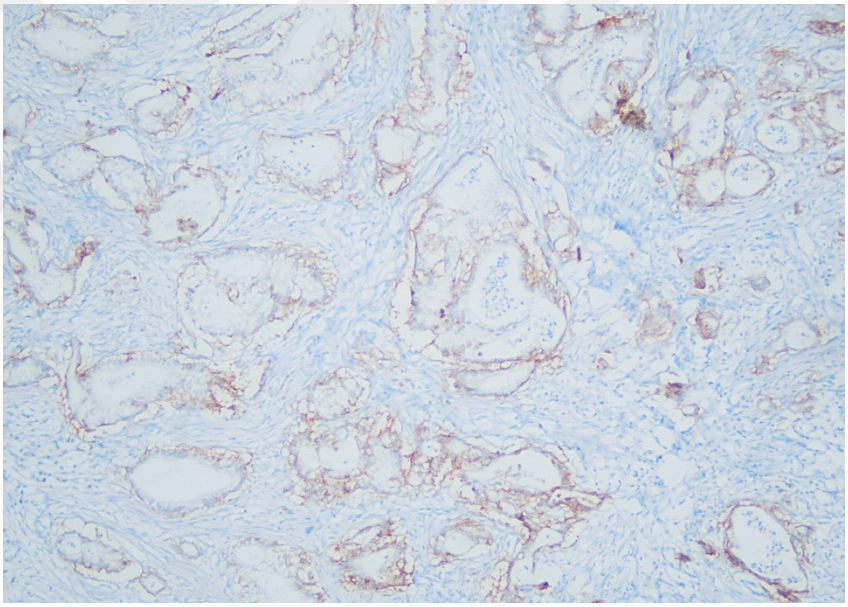
IRS değeri, 0 ile 12 arasında değişmekte olup, pozitif hücre oran skoru (0-4) ile boyama yoğunluğu skorunun (0-3) çarpılması ile hesaplanmıştır [74]. Boyanma yoğunluğu değerlendirmesinde en şiddetli boyanan alan dikkate alınmıştır [75]. Daha sonra 0-4 arası olgular "Trop-2 düşük, 5-12 arası olgular "TROP-2 yüksek" şeklinde sınıflanmıştır [66] (Tablo 9.2).

Tablo 9.2. IRS Skoru Değerlendirmesi

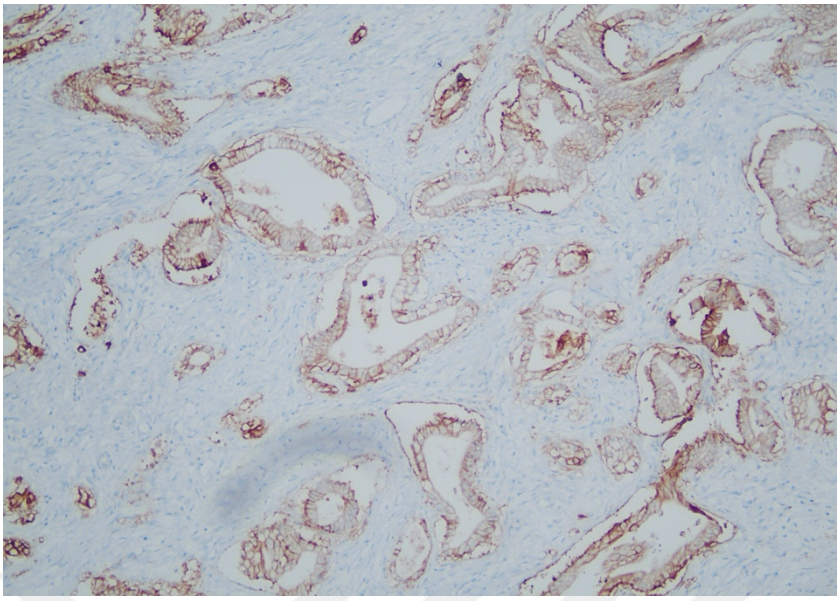
Pozitif Hücre Yüzdesi (A)	Boyanma Yoğunluğu (B)	IRS Skoru (AXB)
0: Negatif	0: Negatif	0-4: TROP-2 düşük
1: %10'dan az pozitif hücre	1: Hafif boyanma	5-12: TROP-2 yüksek
2: %10-50 pozitif hücre	2: Orta derecede boyanma	
3: %51-80 pozitif hücre	3: Kuvvetli boyanma	
4: %80'den fazla pozitif hücre		



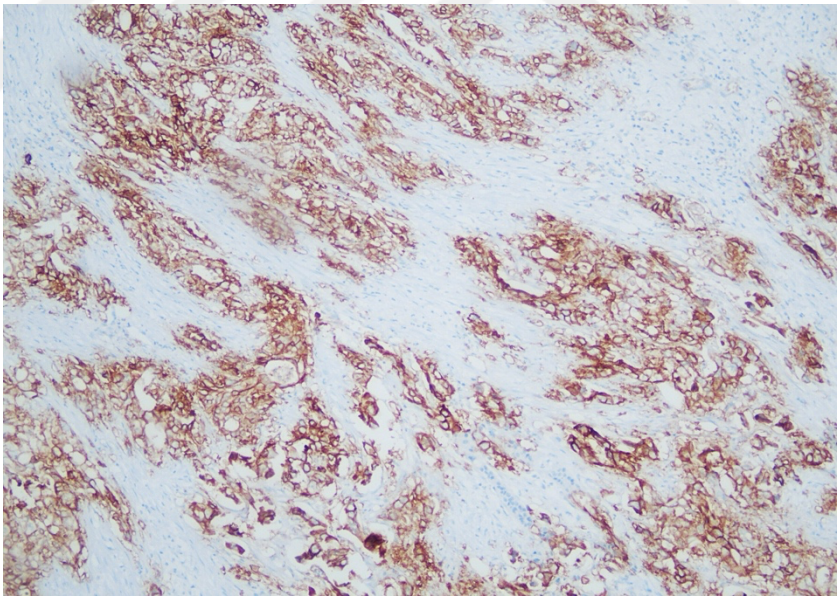
Şekil 9.4. TROP-2 Negatif



Şekil 9.5. TROP-2 Zayıf Pozitif



Şekil 9.6. TROP-2 Orta Derecede Pozitif



Şekil 9.7. TROP-2 Kuvvetli Pozitif

10. BULGULAR

OLGULARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmamızdaki 73 olgunun yaşları 39 ile 93 arasında değişmektedir ve yaş ortalaması 70,2±10,7 olarak saptanmıştır. Cinsiyete göre vakalar normal dağılım göstermekte olup, vakaların %68,5'i (n=50) erkek, %31,5'i (n=23) kadın hastalardan oluşmaktadır. Erkek hastaların yaş ortalaması 70,3±10,40, kadın hastaların yaş ortalaması 69,96±11.5 olarak belirlenmiştir. Tablo 10.1'de olguların demografik özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler gösterilmiştir.

Tablo 10.1. Olguların Demografik Özellikleri*

Cinsiyet	**Erkek**	f	50
		%	68,5
		Yaş Aralığı	43-93
		$\bar{x}$ ±ss	70,3±10,4
	Kadın	f	23
		%	31,5
		Yaş Aralığı	39-86
		$\bar{x}$ ±ss	69,96±11.5
	Toplam	f	73
		%	100
		Yaş Aralığı	39-93
		$\bar{x}$ ±ss	70,2±10,7

* Tanımlayıcı istatistikler; Yüzde, frekans, ortalama ± standart sapma biçiminde ifade edildi.

OLGULARIN HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Tablo 10.2'de olguların histopatolojik özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler gösterilmiştir. Olguların en uzun tümör çapları 0,2 cm ile 7 cm arasında değişmektedir ve tümör çapının medyan değeri 3,5 cm (2,6–4,5 cm), ortalama tümör çapı 3,71±1,38 cm olarak saptanmıştır. İncelenen 73 olgunun %42,5'inde (n=31) tümör nekrozu mevcutken, %57,5'inde (n=42) nekroz izlenmemiştir. Hastaların %22,2'sinde (n=16) LVİ saptanmamışken, %77,8'inde (n=56) LVİ mevcuttur**.** Olguların %76,7'sinde (n=56) PNİ mevcutken, %23,3'ünde (n=17) PNİ saptanmamıştır. Hastaların %71,8'inde (n=51) eksizyon cerrahi sınırında tümör saptanmamışken, %28,2'sinde (n=20) ise eksizyon cerrahi sınırında tümör devam etmektedir. Çalışmada yer alan vakaların %39,7'si (n=29) düşük, %20,5'i (n=15) orta ve %39,7'si (n=29) yüksek derecede tümör tomurcuklanması göstermiştir. Kompleks glandüler patern yüzdesinin

medyan değeri 20 (5-60) olarak saptanmıştır**.** Skorlama sistemine göre, %68,5'inin (n=50) %50 ve altında, %31,5 'inin (n=23) ise %50 üzerinde kompleks glandüler patern içerdiği saptanmıştır. Olguların %56,2'sini (n=41) stromadan fakir tümörler, %43,8'ini (n=32) ise stromadan zengin tümörler oluşturmaktadır. TİL düzeyi değerlendirildiğinde; olguların %50,7'sinde (n=37) düşük, %24,7'sinde (n=18) orta, %24,7'sinde (n=18) yüksek düzeyde TİL saptanmıştır.

Tablo 10.2. Olguların Histopatolojik Özellikleri

Lezyon Çapı (cm)**		3,5 (2,6-4,5)	
		f	**%**
Tümör Tomurcuklanma Derecesi	Düşük	29	39,7
	Orta	15	20,5
	Yüksek	29	39,7
Nekroz Durumu	Yok	42	57,5
	Var	31	42,5
TSO	Stromadan Fakir Tümör	41	56,2
	Stromadan Zengin Tümör	32	43,8
TİL	Düşük (< %10)	37	50,7
	Orta (%10-50)	18	24,7
	Yüksek (>%50)	18	24,7
LVİ	Yok	16	22,2
	Var	56	77,8
PNİ	Yok	17	23,3
	Var	56	76,7
Cerrahi Sınır Durumu	Negatif	51	71,8
	Pozitif	20	28,2
Kompleks Glandüler Patern Sınıflaması	≤%50 (Kompleks glandüler olmayan PDAK)	50	68,5
	>%50 (Kompleks glandüler PDAK)	23	31,5
Kompleks Glandüler Patern Yüzdesi**		20 (5-60)	

**Medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) olarak verildi.

OLGULARIN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Tablo 10.3'te olguların immünohistokimyasal özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler gösterilmiş olup, H-skorunun medyan değeri 160 (105-195)'tır. Çalışmaya dahil edilen olguların H-skoru dağılımı değerlendirildiğinde; olguların %23,3'ünün (n=17) düşük, %56,2'sinin (n=41) orta, %20,5'inin (n=15) yüksek H-skoruna sahip olduğu saptanmıştır. Olgularda IRS'nin medyan değeri 12 (8-12)'dir. IRS skorları derecelendirildiğinde %15,1'inin (n=11) düşük, %84,9'unun (n=62) yüksek IRS skoruna sahip olduğu görülmüştür.

Tablo 10.3. Olguların İmmünohistokimyasal Özellikleri

H Değeri**		160 (105-195)	
IRS Değeri**		12 (8-12)	
		f	**%**
H-Skoru*	Düşük (0-99)	17	23,3
	Orta (100-200)	41	56,2
	Yüksek (201-300)	15	20,5
IRS Skoru*	Düşük	11	15,1
	Yüksek	62	84,9

Tanımlayıcı istatistikler; * Yüzde, frekans, **medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) olarak verildi.

OLGULARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Tablo 10.4'te olguların klinik özelliklerine ait yüzde ve frekans değerleri verilmiştir. T-evresi değerlendirildiğinde, olguların %11,3'ü (n=8) T1, %50,7'si (n=36) T2, %38'i (n=27) T3 evresindedir. N-evresi açısından olguların %31,4'ü (n=22) N0, %40'ı (n=28) N1 ve %28,6'sı (n=20) N2 evresindedir. Tanı anında evre açısından olguların %3,7'si (n=2) evre 1A, %9,3'si (n=5) evre 1B, %16,7'si (n=9) evre 2A, %38,9'u (n=21) evre 2B, %25,9'u (n=14) evre 3 ve %5,6'sı (n=3) evre 4'tür. Tanı anında metastaz saptanan %5,6 (n=3), saptanmayan %94,4 (n=51) oranında olgu mevcuttur. Progresyon durumu açısından verisine ulaşılabilen 46 olgunun %50 (n=23) progresyon gelişmişken, %50 (n=23)'inde progresyon gelişmemiştir.

Tablo 10.4. Olguların Klinik Özelliklerine Ait Yüzde ve Frekans Dağılımları

		f	%
T-Evresi	T1 (2 cm ve altında)	8	11,3
	T2 (2cm-4cm arası)	36	50,7
	T3 (4 cm üstü)	27	38
N-Evresi	N0	22	31,4
	N1	28	40
	N2	20	28,6
Tanı Anında Evre	1A	2	3,7
	1B	5	9,3
	2A	9	16,7
	2B	21	38,9
	3	14	25,9
	4	3	5,6
Tanı Anında Uzak Metastaz	Yok	51	94,4
	Var	3	5,6
Progresyon	Yok	23	50
	Var	23	50

Tablo 10.5'te olguların LVİ durumlarına göre N-evreleri arasındaki ilişki gösterilmektedir. Buna göre LVİ saptanmayan olguların; %80'i (n=12) N0, %20'si (n=3) N1 evresinde olup, N2 evresinde LVİ saptanmayan vaka yoktur. LVİ saptanan olguların %18,2'si (n=10)'u N0, %45,5'i (n=25) N1, 20'si %36,4'ü (n=20) N2 evresindedir.

Tablo 10.5. Olguların LVİ Durumlarına Göre N-Evreleri

			N Evresi			Toplam
			N0	N1	N2	
LVİ	**Yok**	f	12	3	0	15
		% LVİ	80	20	0	100
	Var	F	10	25	20	55
		% LVİ	18,2	45,5	36,4	100

Progresyon durumu açısından incelenen 73 hastadan 46'sı ile ilgili bilgiye ulaşılabilmiş olup, hastaların %50'sinde (n=23) cerrahi rezeksiyon sonrası progresyon geliştiği, %50'sinde (n=23) cerrahi rezeksiyon sonrası progresyon gelişmediği saptanmıştır. Olguların 27'sinde ise progresyon verisine ulaşılamamıştır. Tablo 10.6'da hastaların progresyon durumlarına göre yüzde ve frekans dağılımları verilmiştir.

Tablo 10.6. Hastaların Progresyon Durumu Dağılımları

	f	%
Yok	23	50
Var	23	50

Takipte kalan hastaların 10'unda peritonda, yedisinde karaciğerde, üçünde periton ve karaciğerde, ikisinde periton ve lenf nodunda, birinde akciğerde progresyon gelişmiştir. Progresyon gelişen hastalara ait özellikler Tablo 10.7'de verilmiştir.

Tablo 10.7. Progresyon Gelişen Hastalara Ait Özellikler

Progresyon Yeri
Periton (1)
Karaciğer (1), Periton (1)
Periton+Karaciğer (3), Periton (2), Karaciğer (3), Periton+Lenf nodu (1), Akciğer (1)
Periton (4), Karaciğer (1)
Periton (1)
Periton+Lenf nodu (1), Karaciğer (1), Periton (2)

Olgularda LVİ varlığına göre progresyon durumuna bakıldığında; LVİ saptanan 35 olgunun %45,7'sinde (n=16) progresyon görülmemişken, %54,3'ünde (n=19) progresyon mevcuttur. LVİ saptanmayan 10 olgunun %60'ında (n=6) progresyon görülmemişken, %40'ında (n=4) progresyon mevcuttur (Tablo 10.8).

Tablo 10.8. LVİ Varlığına Göre Progresyon Durumunun Frekans ve Yüzde Dağılımı

			Progresyon Durumu		**Toplam**
			Yok	**Var**	
LVİ	**Yok**	f	6	4	10
		% LVİ	60	40	100
	Var	f	16	19	35
		% LVİ	45,7	54,3	100

Hastaların N-evrelerine göre progresyon durumları değerlendirildiğinde, N0 evresindeki 15 hastanın %46,7'sinde (n=7), N1 evresindeki 17 hastanın %58,8'inde (n=10), N2 evresindeki 12 hastanın %50'sinde (n=6) progresyon gözlenmiştir. Hastaların N-evrelerine göre progresyon durumlarının frekans ve yüzde dağılımları Tablo 10.9'de verilmiştir.

Tablo 10.9. N-Evrelerine Göre Progresyon Durumlarının Frekans ve Yüzde Dağılımları

			Progresyon Durumu		Toplam
			Yok	Var	
N-Evresi	N0	f	8	7	15
		% N Evresi	53,3	46,7	100
	N1	f	7	10	17
		% N Evresi	41,2	58,8	100
	N2	f	6	6	12
		% N Evresi	50	50	100

Hastaların LVİ durumlarına göre, N-evreleri ve progresyon durumlarının dağılımları Tablo 10.10'da gösterilmiştir. LVİ saptanmayan olguların hepsi N0 evresinde olup, bu olguların 4'ünde progresyon mevcutken, 5'inde progresyon görülmemiştir. LVİ'si negatif olup, progresyon gözlenmeyen 5 hasta mevcut olup, bu hastaların tamamı N0 evresindedir. LVİ saptanan olguların 6'sı N0, 17'si N1, 12'si N2 evresindedir. LVİ saptanan ve progresyon gözlenmeyen 3 hasta N0 evresinde, 7 hasta N1 evresinde, 6 hasta ise N2 evresindedir. LVİ saptanan ve progresyon gözlenen 3 hasta N0, 10 hasta N1, 6 hasta ise N2 evresindedir.

Tablo 10.10. LVİ Durumlarına Göre N-Evreleri ve Progresyon Durumlarının Dağılımı

LVİ				N Evresi			Toplam
				N0	N1	N2	
Negatif	Progresyon	Yok	f	5	-	-	5
			%	100			100
		Var	f	4	-	-	4
			%	100			100
	Toplam		f	9	-	-	9
			%	100			100
Pozitif	Progresyon	Yok	f	3	7	6	16
			%	18,8	43,8	37,5	100
		Var	f	3	10	6	19
			%	15,8	52,6	31,6	100
	Toplam		f	6	17	12	35
			%	17,1	48,6	34,3	100
Toplam	Progresyon	Yok	f	8	7	6	21
			%	38,1	33,3	28,6	100
		Var	f	7	10	6	23
			%	30,4	43,5	26,1	100
	Toplam		f	15	17	12	44
			%	34,1	38,6	27,3	100

Olguların LVİ varlığı/yokluğuna göre tanıda uzak metastaz durumlarının karşılaştırılması açısından 53 hastanın verisi elde edilebilmiştir. LVİ izlenmeyen 11

hasta mevcuttur ve bu grupta tanı anında uzak metastaz da saptanmamıştır. LVİ saptanan 40 hastanın %7,1'inde (n=3) tanı anında uzak metastaz mevcutken, %92,9'unda (n=39) tanı anında metastaz görülmemiştir. Buna ait tanımlayıcı yüzde ve frekans değerleri Tablo 10.11'da verilmiştir.

Tablo 10.11. LVİ Durumuna Göre Tanıda Uzak Metastaz Durumu

			Tanıda Uzak Metastaz Durumu		
			Yok	**Var**	**Toplam**
LVİ	**Yok**	**f**	11	0	11
		% LVİ	100	0	100
	Var	**f**	39	3	42
		% LVİ	92,9	7,1	100

Olguların N-evrelerine göre tanıda uzak metastaz durumlarına bakıldığında; N0 evresindeki 17 hastanın %11,8'inde (n=2), N2 evresindeki 14 hastanın %7,1'inde (n=1) tanı anında uzak metastaz mevcutken, N1 evresindeki 20 hastada tanı anında uzak metastaz saptanmamıştır. Buna ait tanımlayıcı yüzde ve frekans değerleri Tablo 10.12'de verilmiştir.

Tablo 10.12. N-Evresine Göre Tanıda Uzak Metastaz Durumu

			Tanıda Uzak Metastaz Durumu		Toplam
			Yok	**Var**	
N-Evresi	**N0**	**f**	15	2	17
		% N Evresi	88,2	11,8	100
	N1	**f**	20	0	20
		% N Evresi	100	0	100
	N2	**f**	13	1	14
		% N Evresi	92,9	7,1	100

Olguların progresyon durumları ile tanıda uzak metastaz durumları arasındaki ilişkiye bakıldığında, cerrahi sonrası progrese olan hastaların %91,3'ünde (n=21) tanı anında uzak metastaz saptanmamışken, %8,7'sinde (n=2) tanı anında uzak metastaz mevcuttur. Progresyon saptanmayan hastaların tamamında tanı anında uzak metastaz da görülmemiştir. Buna ait tanımlayıcı frakans değerleri Tablo 10.13'de verilmiştir.

Tablo 10.13. Tanı Anında Uzak Metastaz Durumuna Göre Progresyon Durmunun Frekans ve Yüzde Dağılımı

			Tanı Anında Uzak Metastaz Durumu		Toplam
			Yok	Var	
Progresyon	Yok	f	23	0	23
		% Progresyon	100	0	100
	Var	f	21	2	23
		% Progresyon	91,3	8,7	100

H-SKORU DEĞERLENDİRMESİ

A. Çalışmada TROP-2 ekspresyonu için elde edilen H-skoru değerleri, sürekli değişken olarak (0-300 arasında) değerlendirildiğinde, olguların dağılımı frekans ve yüzde değerleri üzerinden tanımlayıcı istatistiklerle ortaya konulmuş ve Tablo 10.14'de verilmiştir.

Tablo 10.14. H-Skorlarının Frekans ve Yüzde Dağılımları

	f (frekans)	% (Yüzde)
,00	4	5,5
10,0	1	1,4
25,0	1	1,4
55,0	1	1,4
60,0	3	4,1
70,0	3	4,1
90,0	1	1,4
95,0	2	2,7
100,0	2	2,7
110,0	3	4,1
115,0	2	2,7
130,0	6	8,2
135,0	1	1,4
140,0	2	2,7
145,0	1	1,4
150,0	3	4,1
160,0	2	2,7
165,0	1	1,4
169,0	1	1,4
170,0	2	2,7
175,0	3	4,1
180,0	4	5,5
185,0	3	4,1
190,0	2	2,7
195,0	2	2,7
200,0	2	2,7
204,0	1	1,4
205,0	1	1,4
210,0	4	5,5
215,0	1	1,4
220,0	3	4,1
225,0	1	1,4
240,0	1	1,4
260,0	1	1,4
275,0	1	1,4
280,0	1	1,4

H-skoru ile cinsiyet, kompleks glandüler patern sınıflaması, TSO, tanı anında uzak metastaz, progresyon, nekroz, LVİ, PNİ ve cerrahi sınır durumu açısından gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 10.15'da verilmiştir.

Tablo 10.15. H-Skorları Açısından Elde Edilen Mann Whitney U Sonuçları

	U	p
Cinsiyet	499,5	0,38
Kompleks glandüler patern sınıflaması	441,5	0,11
Nekroz	615,0	0,69
TSO	618,0	0,67
LVİ	391,5	0,44
PNİ	433,0	0,57
Cerrahi sınır durumu	438,0	0,36
Tanıda Uzak Metastaz Durumu	62,5	0,62
Progresyon Durumu	119,5	0,98

Cinsiyet, kompleks glandüler patern sınıflaması, TSO, tanı anında uzak metastaz, progresyon, nekroz, LVİ, PNİ ve cerrahi sınır durumu grupları arasında H-skorları açısından hiçbir parametrede anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

H-skoru ile tümör tomurucuklanma derecesi, TIL düzeyi, T-evresi, N-evresi ve tanı anında evre açısından gruplar arasında fark olup olmadığı Kruskal Wallis testiyle, korelasyonlar ise Spearman sıra sayıları korelasyonu karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 10.16'de verilmiştir.

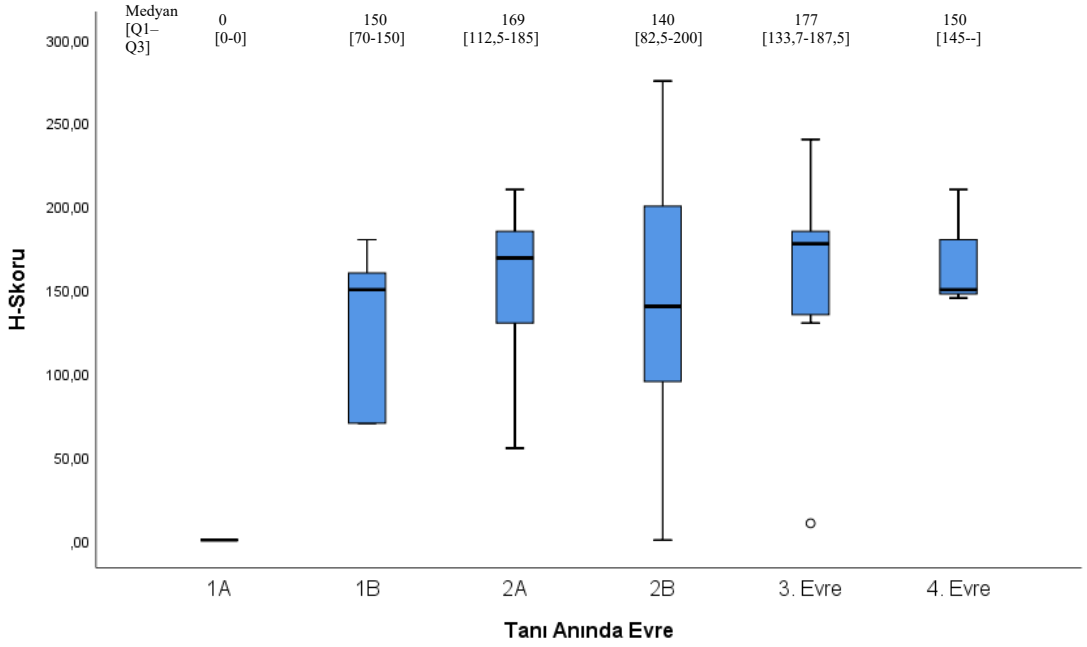
Tablo 10.16. H-Skorları Açısından Kruskall-Wallis H ve Korelasyon Analizi Sonuçları

	H	p	Spearman rho (ρ)	p
Tümör Tomurcuklanma Derecesi	1,68	0,43	0,029	0,81
TİL	3,01	0,22	0,18	0,13
N-Evresi	0,68	0,71	0,09	0,43
T-Evresi	4,06	0,13	0,05	0,68
Tanı Anında Evre	7,75	0,17	0,27	**0,04***

*p<0,05

H-skoru ile farklı tanı anında evre grupları arasında, Kruskall-Wallis H testi sonucunda, H skorlarının dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur (H=7,75, p=0,17). Ancak Kruskal–Wallis testi gruplar arasında yalnızca

“herhangi bir fark” olup olmadığını incelemekte, evrelerin doğal sıralamasını ve olası eğilimlerini dikkate almamaktadır. Bu nedenle tanı anında evre ile H-skorunun arasındaki ilişkinin gücünü ve yönünü saptamak amacıyla Spearman korelasyon testi de yapılmıştır. Bu test sonuncunda tanı anında evre grupları ile H-skoru arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunduğu saptanmıştır (**ρ=0,27, p=0,04)**. Bu bulgu ileri evre hastalarda H-skorunun daha yüksek olduğunu göstermektedir. H-skoru ileri evrelere doğru gidildikçe medyan ve üst çeyrek değerlerinin arttığını gösteren şekil aşağıda verilmiştir (Şekil 10.1).



Şekil 10.1. H-skoru ile Tanı Anında Evre İlişkisi

Şekil 10.1 incelendiğinde, erken evrede (1A) H-skoru değerlerinin minimal olduğu, 1B evresinde ise daha yüksek medyan değerlerle birlikte geniş bir dağılım gösterdiği görülmektedir. Orta evrelerde özellikle 2B evresinde dağılımın son derece heterojenleştiği dikkati çekmektedir. İleri evrelerde (3–4) ise medyan değerlerin yüksek seyrettiği, dağılımın ise daralarak daha homojenleştiği görülmüştür.

H-skoru ile yaş, kompleks glandüler patern yüzdesi ve tümör çapı arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde, değişkenlerin normal dağılım göstermemesi

nedeniyle, parametrik olmayan yöntemlerden Spearman sıra korelasyon analizi yapılmış olup, elde edilen veriler Tablo 10.17'da verilmiştir.

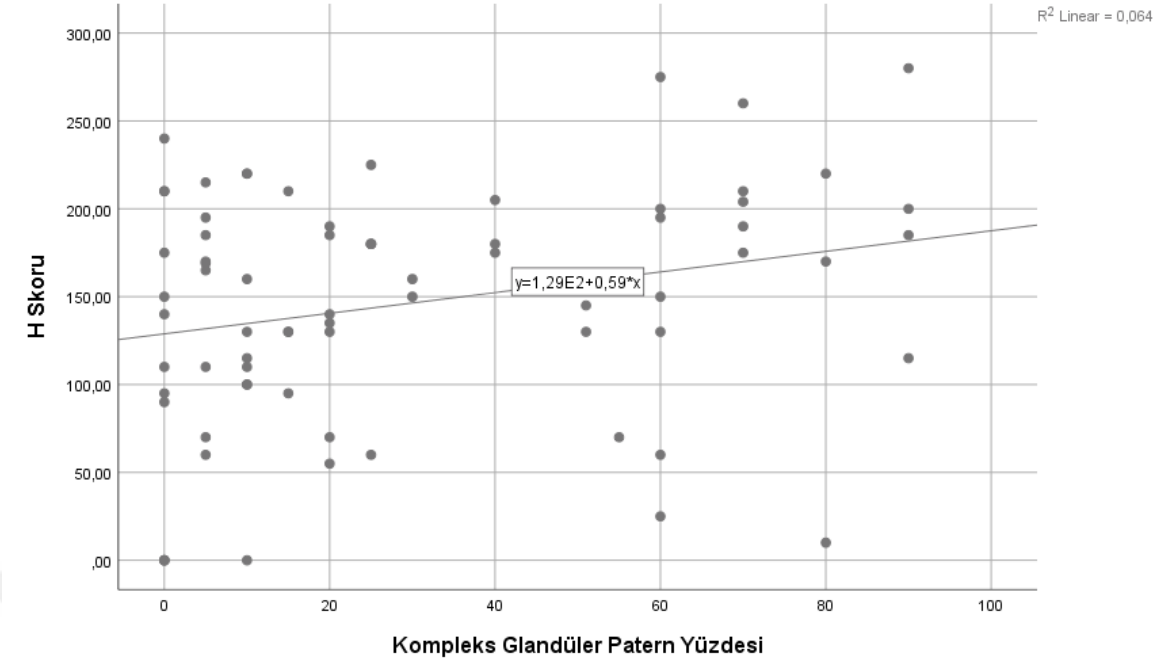
Tablo 10.17. H-Skoru İle Sürekli Değişkenler Arasındaki Korelasyonlar

	Spearman rho (ρ)	**p**
Yaş	–0,14	0,08
Kompleks glandüler patern yüzdesi (%)	**0,18**	**0,03***
Tümör çapı (cm)	0,04	0,63

*p < 0,05

Kompleks glandüler patern yüzdesi ile H-skoru arasında zayıf [76] düzeyde ve pozitif bir ilişki bulunmuş olup (**ρ=0,18; p=0,03**), regresyon analizi sonucunda elde edilen denkleme göre (H-Skoru= 129+0,59 x Kompleks Glandüler Patern Yüzdesi), kompleks glandüler patern yüzdesindeki her %10'luk artışın H-skorunda ortalama ≈5,9 birimlik artışa neden olduğu gösterilmiştir. Modelin açıklama gücü düşük düzeyde (R^2=0,064) olup, bu durum ilişkinin zayıf olduğunu ortaya koymaktadır.

Şekil 10.2'de Kompleks glandüler patern yüzdesi ile H-skoru arasındaki ilişkinin yönü ve gücü verilmiştir.



Şekil 10.2. Kompleks Glandüler Patern Yüzdesi İle H-Skoru Arasındaki İlişkinin Saçılım Grafiği

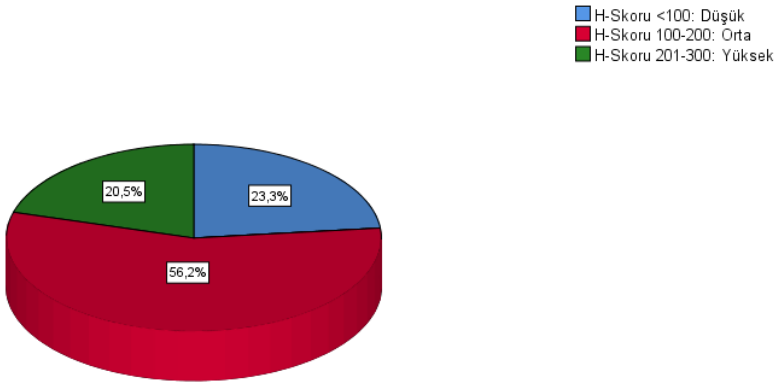
B. H-skoru, karşılaştırılabilirliği ve anlamlılığı artırmak amacıyla gruplandırılmış ve uygun istatistiksel metodlar kullanılarak yeniden değerlendirilmiştir. Buna göre, H-skoru <100 olan olgular düşük, 100–200 arası olanlar orta ve >200–300 arası olanlar ise yüksek TROP-2 ekspresyon düzeyi olarak sınıflandırılmıştır.

Olguların H-skoruna göre TROP-2 ekspresyon dereceleri incelendiğinde 73 vakanın 17'sinde (%23,3) düşük, 41'inde (%56,2) orta, 15'inde (%20,5) yüksek ekspresyon saptanmıştır. Buna göre olguların frekans dağılımı Tablo 10.18'de verilmiştir.

Tablo 10.18. H-Skoruna Göre Olguların Frekans Dağılımı

	f	%
H-Skoru <100	17	23,3
H-Skoru 100–200	41	56,2
H-Skoru >200–300	15	20,5

H-skoruna bağlı olarak olguların dağılımı Şekil 10.3'de verilmiştir.



Şekil 10.3. H-Skoruna Göre Olguların Pay Grafik Olarak Dağılımı

H-skoru ile diğer değişkenler arasındaki ilişki ki-kare analizi ile incelenmiş ve elde edilen sonuçlar Tablo 10.19'de verilmiştir.

Tablo 10.19. H-Skoru ile Histopatalojik Değişkenler Arasında Yapılan Korelasyon ve Ki- Kare Analizleri

	χ^2	p	Korelasyon Katsayısı	p
Cinsiyet	1,44	0,49	0,14 [a]	
Kompleks Glandüler Patern Sınıfı	1,00	0,61	0,12 [a]	
Nekroz Durumu	4,40	0,11	0,24 [a]	
TSO	5,12	0,08	0,26 [a]	
LVİ	0,97	0,62	0,12 [a]	
PNİ	3,94	0,14	0,23 [a]	
Cerrahi Sınır Durumu	2,08	0,35	0,17 [a]	
Tanıda Metastaz Durumu	1,59	0,45	0,17 [a]	
Progresyon Durumu	1,40	0,50	0,17 [a]	
Tümör Tomurcuklanma Derecesi	6,84	0,15	00,7 [b]	
TİL	3,71	0,45	0,15 [b]	
T-Evresi	8,67	0,07	0,10 [b]	
N-Evresi	1,92	0,75	0,10 [b]	
Tanı Anında Evre	12,52	0,25	0,27 [b]	**<0,01****

**p<0,01 [a] Cramer's V; b Kendall's tau b (τ) korelasyon katsayısı

Tanı anında evre ile H-skoru arasındaki ilişki incelendiğinde, ki kare testi (χ^2=12,52, p=0,25) anlamlı bir farklılık göstermemekle birlikte, korelasyon analizi (**τ=0,27, p=0,007**) anlamlı bir ilişki olduğu yönünde sonuç vermiştir. Bu sonuçlar, her ne kadar genel ki-kare analizi istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermese de, evre ilerledikçe H-skorunun artma yönünde bir eğilim sergilediğini ortaya koymaktadır.

H-skoru grupları açısından diğer değişkenler ile ki kare ve korelasyon analizi sonucunda anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

H-skoru ile kompleks glandüler patern yüzdesi ve yaş arasındaki ilişki Kruskal–Wallis H ve Spearman sıra sayıları korelasyonları ile incelenmiştir. Sonuçlar incelendiğinde H-skoru grupları ile kompleks glandüler patern yüzdesi arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmektedir (p>0,05)

IRS DEĞERLENDİRMESİ

A. Çalışmada IRS değerleri önce 0–12 aralığında sürekli değişken olarak değerlendirildiğinde olguların dağılımı frekans ve yüzde değerleri üzerinden tanımlayıcı istatistiklerle ortaya konulmuş ve Tablo 10.20'da verilmiştir.

Tablo 10.20. Olguların IRS Değerlerine Bağlı Olarak Frekans ve Yüzde Dağılımları

	f (frekans)	% (Yüzde)
0	4	5,5
1	1	1,4
3	2	2,7
4	4	5,5
6	6	8,2
8	3	4,1
9	9	12,3
12	44	60,3
Toplam	73	100,0

Çalışmada IRS değeri ile ikili kategorik değişkenler arasındaki farklılıkları değerlendirmek için, parametrik test varsayımlarının karşılanmaması nedeniyle, Mann–Whitney U testi yapılmıştır. Sonuçlar Tablo 10.21'de verilmiştir.

Tablo 10.21. IRS Değerine Bağlı Olarak Elde Edilen Mann-Whitney U Sonuçları

	U	p (anlamlılık)
Cinsiyet	532	0,56
Kompleks glandüler patern sınıflaması	497	0,29
Nekroz	643	0,92
TSO	608,5	0,55
LVİ	389,5	0,37
PNİ	369	0,11
Cerrahi Sınır Durumu	469,5	0,55
Tanı Anında Uzak Metastaz Durumu	45	0,25
Progresyon Durumu	205	0,13

Tablo 10.21 incelelendiğinde değerlendirilen parametrelerin grupları arasında IRS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

IRS değerleri ile ikiden fazla kategoriye sahip değişkenler arasındaki farklılıkların incelenmesi için parametrik olmayan yöntemlerden Kruskal–Wallis H testi kullanılmıştır. Sonuçlar Tablo 10.22'de verilmiştir.

Tablo 10.22. IRS Değerleri İçin Yapılan Kruskall–Wallis H Testi ve Korelasyon Analizi Sonuçları

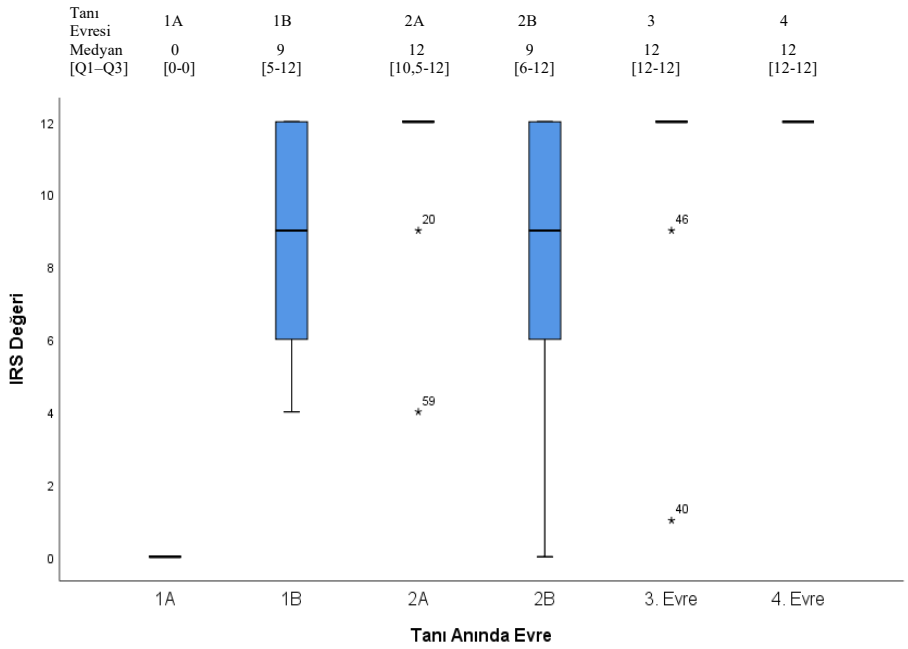
Klinik-patolojik parametre	H	p	Spearman rho (ρ)	p (anlamlılık)*
Tümör Tomurcuklanması	2,28	0,32	0,07	0,58
TIL	3,03	0,22	0,20	0,09
T Evresi	4,54	0,10	0,09	0,43
N Evresi	1,38	0,50	0,11	0,38
Tanı Anında Evre	15,84	**<0,01****	**0,33**	**0,02***

*p<0,05, **p<0,01

Kruskal–Wallis testi, tanı evrelerine göre IRS değerinin dağılımlarının istatistiksel olarak anlamlı biçimde farklılaştığını göstermiştir **(H=15,84 , p<0,01)**.

Kruskal–Wallis H testi gruplar arasında yalnızca "herhangi bir fark" olup olmadığını incelemekte, evrelerin doğal sıralamasını ve olası eğilimlerini dikkate almamaktadır. Bu nedenle tanı anında evre ile IRS değeri arasındaki ilişkinin gücünü ve yönünü saptamak amacıyla Spearman sıra sayıları korelasyonu da yapılmıştır. Bu test sonuncunda tanı anında evre ile IRS değeri arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunduğu saptanmıştır (**ρ:0,33, p:0,02)**.

IRS değerinin ileri evrelere doğru gidildikçe medyan ve üst çeyrek değerlerinin arttığını gösteren şekil aşağıda verilmiştir (Şekil 10.4).



Şekil 10.4. IRS-Değeri ile Tanı Anında Evre İlişkisi

Şekil 10.4 incelendiğinde erken evrede (1A) IRS değeri düşüktür. 1B ve 2B evrelerinde IRS değerleri yükselmekte ve olgular arasında heterojenlik artmaktadır. İleri evrelerde (3 ve 4) IRS değerleri yüksek ve homojen hale gelmiştir.

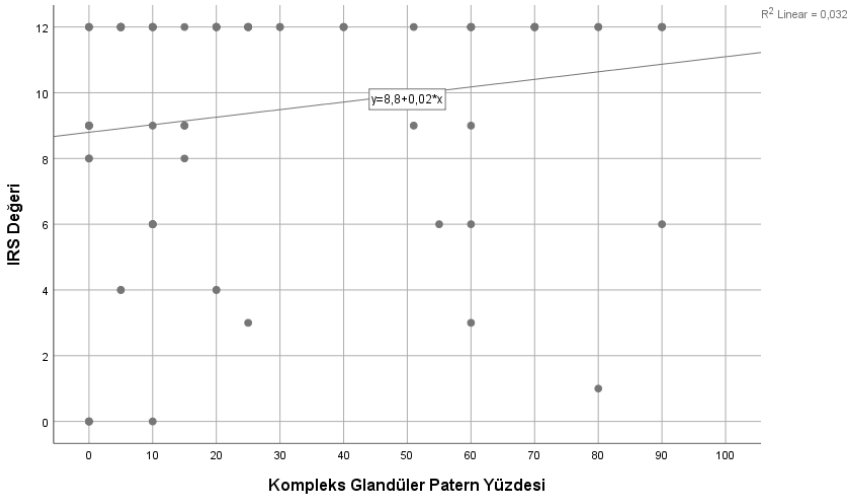
IRS değerlerinin sürekli değişkenlerle ilişkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan korelasyon analizlerinde; veriler normal dağılım varsayımlarını karşılamadığından, parametrik olmayan yöntemler tercih edilmiştir ve Spearman katsayısından yararlanılmıştır. Sonuçlar Tablo 10.23'de gösterilmiştir.

Tablo 10.23. IRS Değeri İle Sürekli Değişkenler Arasındaki Korelasyonlar

	Spearman (ρ)	**p değeri**
Yaş	–0,155	0,09
Kompleks glandüler patern yüzdesi (%)	**0,204**	**0,03***
Tümör çapı (cm)	0,090	0,34

*p<0,05

IRS değeri ile kompleks glandüler patern yüzdesi arasındaki ilişki Spearman sıra korelasyon analizi ile incelenmiş ve aralarında zayıf düzeyde pozitif, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (**ρ=0,204; p=0,03**). Bu bulgu yüksek IRS değerlerine sahip olgularda kompleks glandüler patern yüzdesinin de daha yüksek olduğunu göstermektedir. Regresyon analizi sonucunda elde edilen denkleme göre (IRS Değeri=8,8+0,02×Kompleks Glandüler Patern Yüzdesi) kompleks glandüler patern yüzdesindeki her %10'luk artış IRS değerinde ortalama ≈0,2 birimlik bir yükseliş ile ilişkilidir. Ancak, modelin açıklama gücünün oldukça düşük olduğu da (R^2=0,032) dikkate alınmalıdır. Saçılım grafiğinde noktaların genel olarak yukarı eğimli regresyon doğrusu etrafında dağılmış olması bu sonucu görsel olarak desteklemektedir. Buna ait ilişkiyi gösteren saçılım grafiği Şekil 10.5'te verilmiştir.



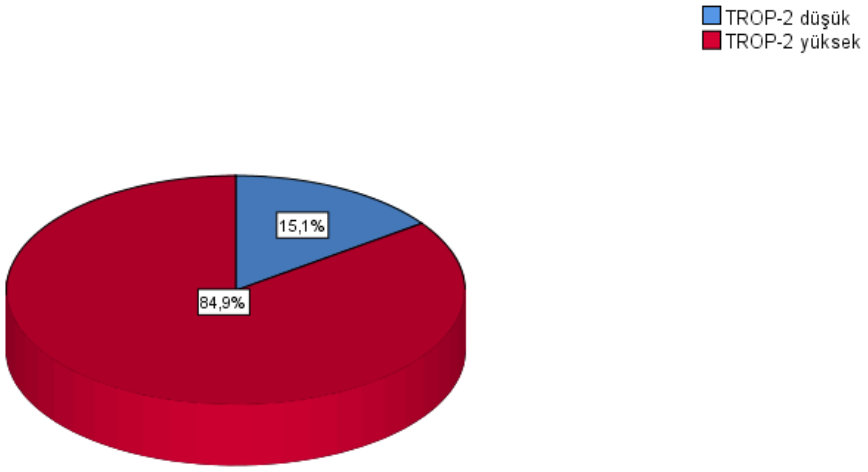
Şekil 10.5. Kompleks Glandüler Patern Yüzdesi İle IRS Değeri Arasındaki İlişkinin Saçılım Grafiği

B. IRS değeri, istatistiksel analizlerde karşılaştırılabilirliği ve anlamlılığı artırmak amacıyla kategorik düzeylere ayrılarak literatürdeki skorlama sistemine göre yeniden sınıflandırılmıştır. Olguların IRS-skorlarının frekans ve yüzdeleri incelendiğinde %15,1'inin (n=11) düşük, %84,9'unun (n=62) yüksek IRS-skoruna sahip olduğu görülmüştür. IRS-Skorlarına göre olguların frekans dağılımı Tablo 10.24'de verilmiştir.

Tablo 10.24. IRS Skorlarına Göre Olguların Frekans Dağılımı

IRS-Skoru	Olgu sayısı (f)	Yüzde (%)
0–3 (düşük)	11	15,1
4–12 (yüksek)	62	84,9

IRS skoru açısından olguların yüzde dağılım grafiği Şekil 10.6'da verilmiştir.



Şekil 10.6. IRS Skoru Açısından Olguların Yüzde Dağılımı

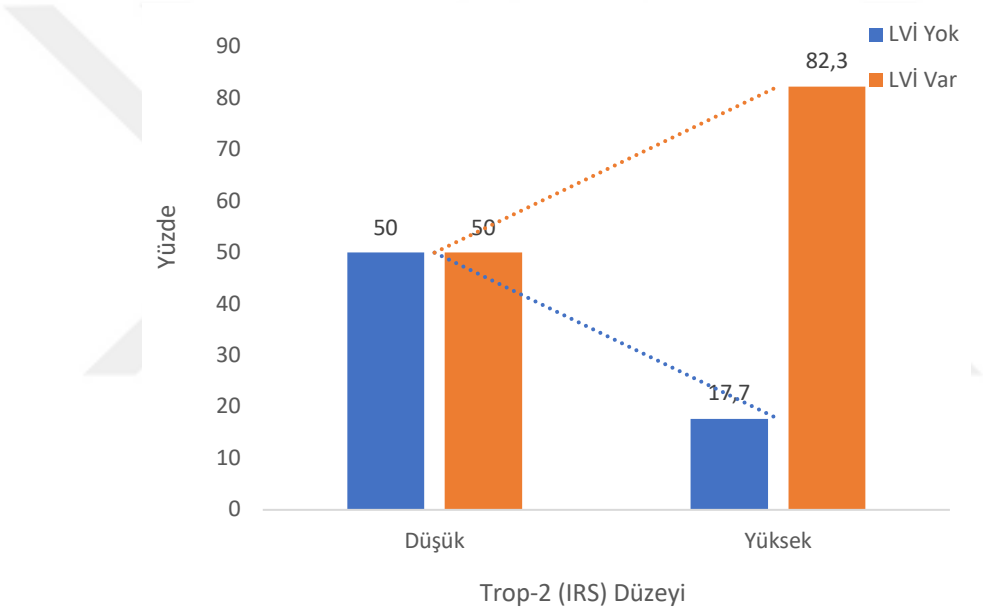
IRS Skoru ile diğer değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile incelenmiş ve elde dilen sonuçlar Tablo 10.25'te verilmiştir.

Tablo 10.25. IRS Skoru ve Histopatalojik Değişkenler Arasında Yapılan Ki-Kare ve Korelasyon Analizi

	χ^2	p	Korelasyon Katsayısı	p
Cinsiyet	0,11	0,74	0,04 [c]	
Tümör Tomurcuklanması	3,26	0,19	0,21 [c]	
Nekroz	0,19	0,66	0,05 [c]	
TSO	1,44	0,23	0,14 [c]	
LVİ[#]	**5,18**	**0,04** [*]	**0,27** [c]	**0,04**[*]
PNİ	3,56	0,06	0,22 [c]	
Cerrahi Sınır Durumu	0,02	0,90	0,16 [c]	
Tanıda Metastaz Durumu	0,63	0,42	0,11 [c]	
Progresyon Durumu	0,61	0,44	0,12 [c]	
Kompleks Glandüler Patern Skoru	1,07	0,30	0,12 [a]	
TİL[#]	**5,80**	**0,04**[*]	0,28 [a]	0,05
T evresi[#]	**7,36**	**0,02** [*]	**0,37** [a]	**0,01**[*]
N Evresi	1,74	0,42	0,16 [a]	
Tanı Anında Evre	7,89	0,09	0,47 [a]	

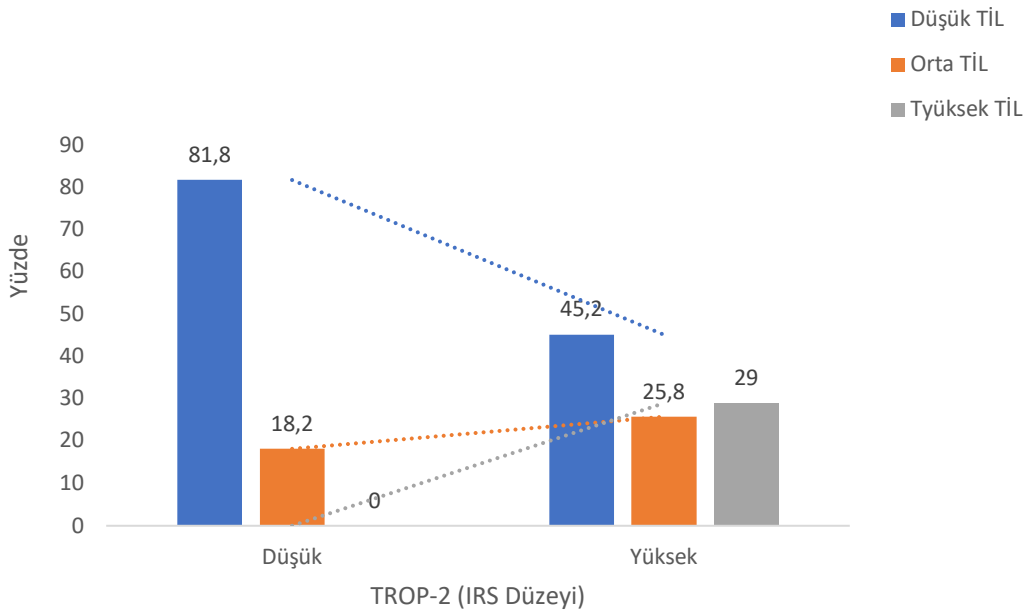
[*]p<0,05; [#] Fisher–Freeman–Halton Exact; [c] Phi φ; [a] Cramer's V korelasyon katsayısı

Tablo 10.25 incelendiğinde IRS skoru ile klinik ve histopatolojik değişkenler arasındaki ilişkiler incelendiğinde, bazı parametlerde anlamlı bulgular elde edildiği görülmektedir. Yapılan ki-kare analizi sonucunda, IRS-skoru ile LVİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur **(χ^2=5,18, p=0.04)**. Etki büyüklüğü 0,27 olup, bu değer zayıf düzeyde bir ilişkiyi işaret etmektedir. Çapraz tablo dağılımları incelendiğinde, TROP-2 yüksek grupta olguların %82,3'ünde LVİ mevcutken bu oran TROP-2 düşük grupta %50'dir. Bu bulgulara ait sonuçlar Şekil 10.7'de gösterilmiştir.



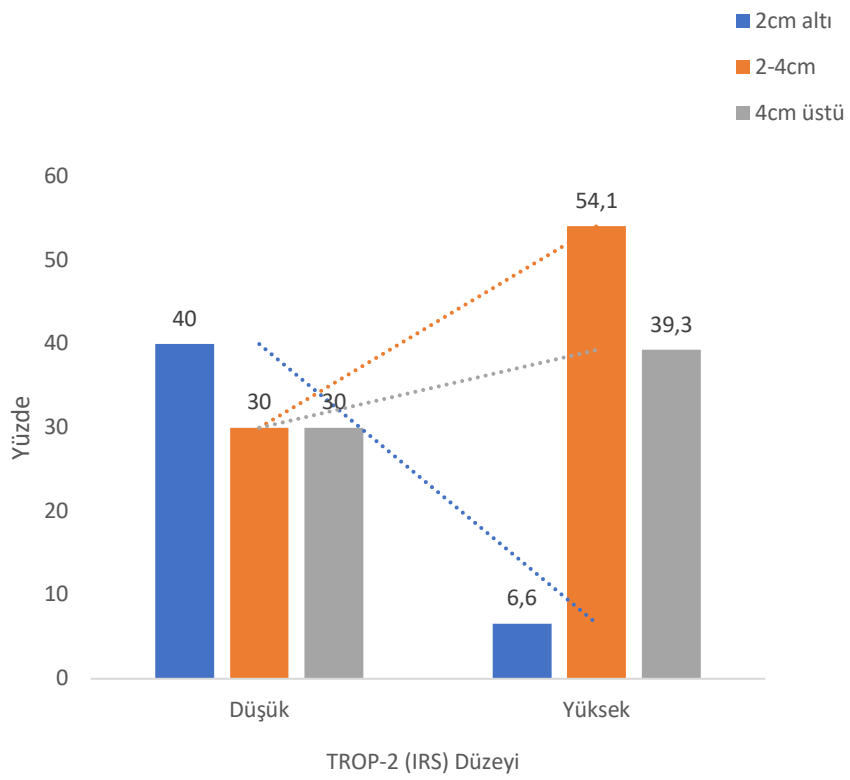
Şekil 10.7. IRS skoruna göre olguların LVİ durumları

IRS-skoru ile TIL düzeyi arasında ki-kare **(χ^2= 5,80; p=0.04)** istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Korelasyon katsayısı 0,28 (p=0,05) olup, bu ilişkinin zayıf ve anlamlılığın sınırda olduğunu göstermektedir. Olguların dağılımları incelendiğinde TROP-2 düşük grubunda yüksek dereceli TİL görülmemiştir. TROP-2 yüksek grupta ise yüksek dreceli TİL grubunun oranı %29'dur. Bu bulgulara ait sonuçlar Şekil 10.8'de gösterilmiştir.



Şekil 10.8. IRS Skoru İle TİL Düzeyi Arasındaki İlişkinin Yüzde Dağılımları

IRS skoru ile T-evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır **(χ^2=7,36; p=0.02)**, etki büyüklüğü 0,37 olup, zayıf düzeyde ama anlamlı (p=0,012) bir ilişkidir. Çapraz tabloların dağılımları incelendiğinde, TROP-2 yüksek grupta olguların %6,6'sı T1 evresinde, %54,1'i T2 evresinde, %39,3'ü T3 evresindedir. TROP-2 düşük grupta ise, olguların %40'ı T1 evresinde, %30'u T2 evresinde, %30'u T3 evresindedir. Bu bulgulara ait sonuçlar Şekil 10.9'da gösterilmiştir.



Şekil 10.9. IRS-Skoru İle T-Evresi Arasındaki İlişkinin Yüzde Dağılımları

IRS skoru ile kompleks glandüler patern yüzdesi ve yaş arasındaki ilişki Mann-Whitney U ile incelenmiştir. Sonuçları incelendiğinde IRS skoru ile kompleks glandüler patern yüzdesi arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür ($p>0,05$)

KOMPLEKS GLANDÜLER PATERNİN DEĞERLENDİRMESİ

A. Çalışmada olgularda kompleks glandüler patern yüzdelerinin sürekli değişken olarak (0-100 arasında) dağılımı, frekans ve yüzde değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 10.26'te verilmiştir.

Tablo 10.26. Kompleks Glandüler Patern Yüzdelerinin Frekans ve Yüzde Dağılımları

Kompleks Glandüler Patern Yüzdesi	f	%
0	12	16,4
5	9	12,3
10	9	12,3
15	4	5,5
20	7	9,6
25	5	6,8
30	2	2,7
40	3	4,1
51	2	2,7
55	1	1,4
60	7	9,6
70	5	6,8
80	3	4,1
90	4	5,5

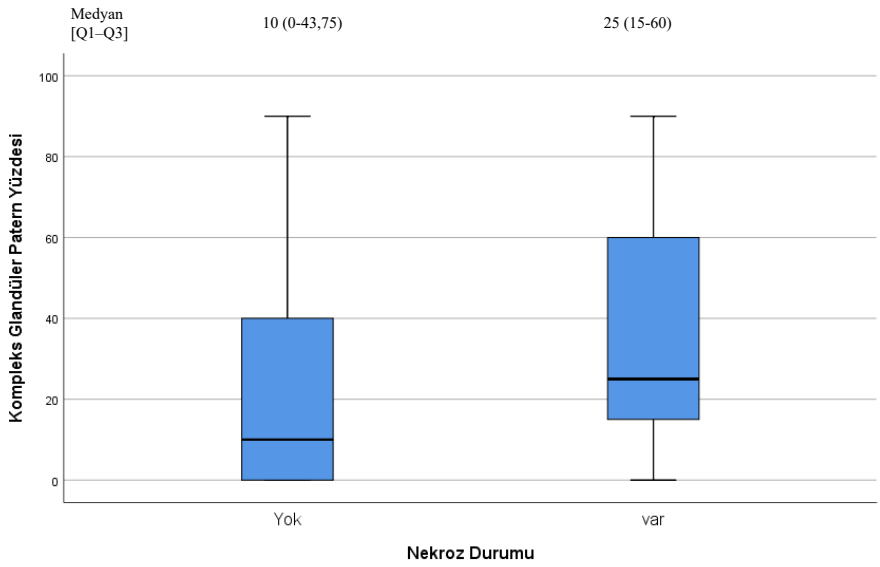
Cinsiyet, nekroz durumu, TSO, LVİ, PNİ, cerrahi sınır, tanıda uzak metastaz ve progresyon durumu ile kompleks glandüler patern yüzdeleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmış olup sonuçlar Tablo 10.27'da verilmiştir.

Tablo 10.27. Kompleks Glandüler Patern Yüzdesine Bağlı olarak elde edilen Mann Whitney U sonuçları

	U	p (anlamlılık)*
Cinsiyet	0,51	0,44
Nekroz Durumu	**428,50**	**0,01***
TSO	523,50	0,14
LVİ	328	0,10
PNİ	**296**	**0,02***
Cerrahi Sınır Durumu	483	0,73
Tanıda Metastaz Durumu	74	0,92
Progresyon varlığı	223	0,36

*$p<0.05$

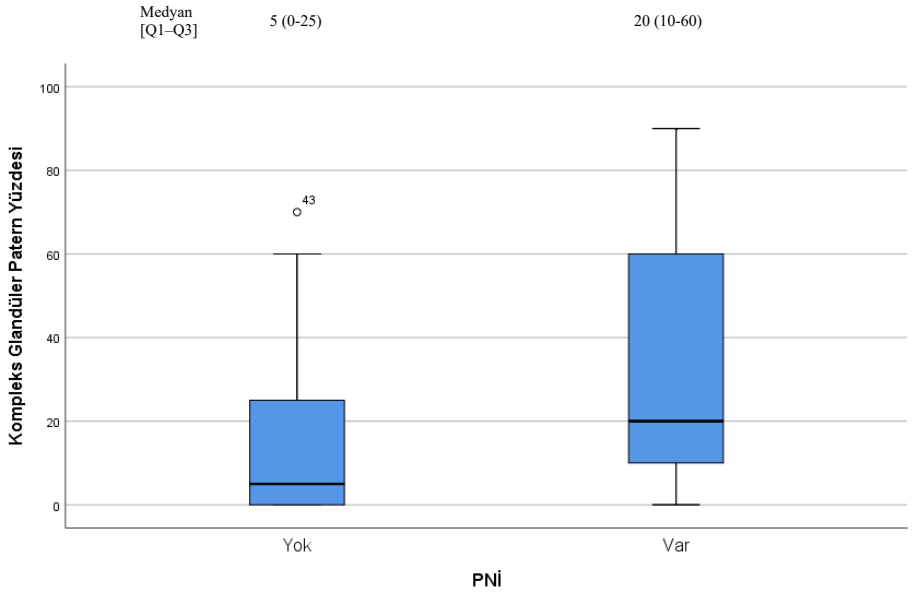
Nekroz durumu ile kompleks glandüler patern yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür (**U=428,5, p=0,01**). Nekroz durumu ile kompleks glandüler patern yüzdelerinin medyan değerleri ve %25-%75'lik değerleri arasındaki dağılımı gösteren grafik Şekil 10.10'da verilmiştir.



Şekil 10.10: Kompleks Glandüler Patern Yüzdesi - Nekroz Durumu Dağılımı

Şekil 10.10'da görüldüğü üzere, nekroz içermeyen olgularda kompleks glandüler patern yüzdesi düşük medyan değerleriyle sınırlı kalırken, nekroz bulunan olgularda medyan değerler anlamlı şekilde yükselmiştir. Bu bulgu nekroz varlığı ile kompleks glandüler patern yüzdesinin artışı arasında bir ilişki olduğuna işaret etmektedir.

PNİ varlığı ile kompleks glandüler patern yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (**U=296; p=0,02**).



Şekil 10.11. Kompleks Glandüler Patern Yüzdesi ile PNİ Durumu

Şekil 10.11'de görüldüğü üzere, PNİ bulunmayan olgularda kompleks glandüler patern yüzdesi düşük medyan değerler ve dar dağılım aralığı ile sınırlı kalırken, PNİ bulunan olgularda medyan değerler yükselmiş ve dağılım daha geniş bir spektruma yayılmıştır. Bu bulgu, PNİ varlığı ile kompleks glandüler paternin yüzdesinin artışı arasında olası bir ilişkiye işaret etmektedir.

Kompleks glandüler patern yüzdesi ile diğer parametreler arasındaki ilişkiler Kruskal–Wallis H ve Spearman sıra sayıları korelasyonları ile incelenmiştir. Sonuçları aşağıdaki Tablo 10.28'de gösterilmiştir.

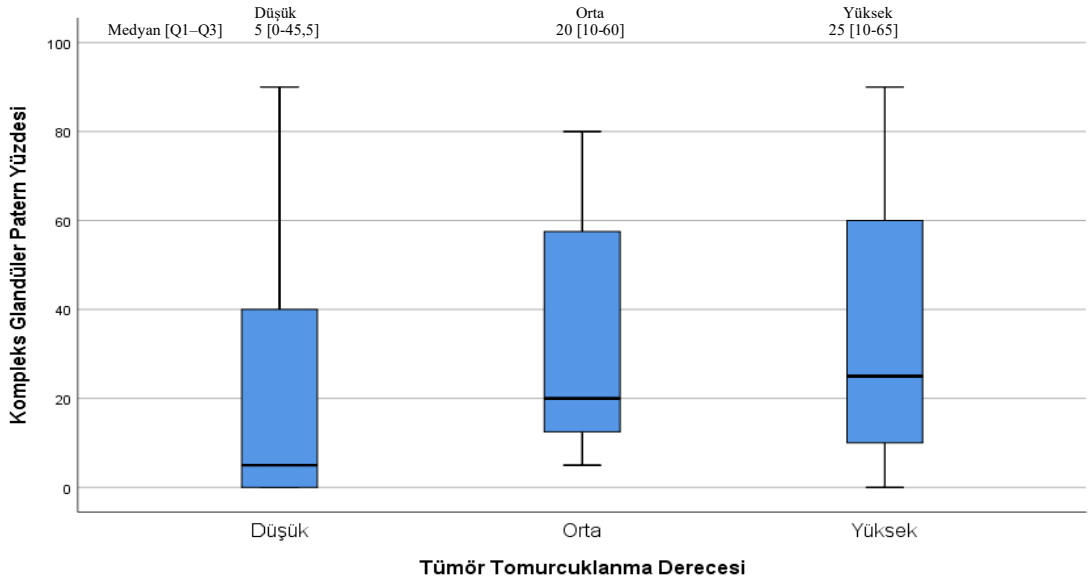
Tablo 10.28. Kompleks Glandüler Patern Yüzdesi Açısından Kruskall-Wallis H ve Korelasyon Analizi Sonuçları

	H	p	Spearman (ρ)	p
Tümör tomurcuklanması	7,53	**0,02***	0,26	**0,01***
TIL	0,24	0,89	-0,50	0,60
T-Evresi	4,01	0,13	0,12	0,22
N-Evresi	1,92	0,38	0,004	0,96
Tanı Anında Evre	5,03	0,41	0,09	0,39

*p<0,05

Kruskal–Wallis testi, tümör tomurcuklanma derecesine göre kompleks glandüler patern yüzdesinin anlamlı biçimde farklılaştığını göstermiştir **(H=7,53, p=0,02)**.

İlişkinin gücünü ve yönünü saptamak amacıyla Spearman sıra sayıları korelasyon testi de yapılmıştır. Bu test sonucunda, kompleks glandüler patern yüzdesi ile tümör tomurcuklanma derecesi grupları arasında pozitif yönlü, zayıf (**ρ=0,26; p:0,01**) düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunduğu saptanmıştır.



Şekil 10.12. Kompleks Glandüler Patern Yüzdesi ile Tümör Tomurcuklanma Derecesi İlişkisi

Düşük derecede tümör tomurcuklanması izlenen grupta kompleks glandüler patern yüzdesinin medyan değeri 5 (0–45,5), orta derecede tümör tomurcuklanması izlenen grupta 20 (10–60) ve yüksek derecede tümör tomurcuklanması izlenen grupta 25 (10–65) olarak bulunmuştur. Şekil 10.12'de görüldüğü üzere, düşük tümör tomurcuklanma derecesine sahip olgularda, kompleks glandüler patern yüzdesi düşük medyan değerlerle sınırlı iken, orta ve yüksek tümör tomurcuklanması gruplarında medyan değerler yükselmiştir.

Diğer parametrelerde (TİL, T-evresi, N-evresi, tanı anında evre) gruplar arasında kompleks glandüler patern yüzdesi açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Kompleks glandüler patern yüzdesi ile yaş ve tümör çapı arasındaki ilişki, değişkenler normal dağılım göstermediğinden, Spearman sıra sayıları korelasyon

analiziyle değerlenmiş olup, anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Elde edilen veriler Tablo 10.29'da verilmiştir.

Tablo 10.29. Kompleks Glandüler Patern Yüzdesinin Korelasyon Analizi Sonuçları

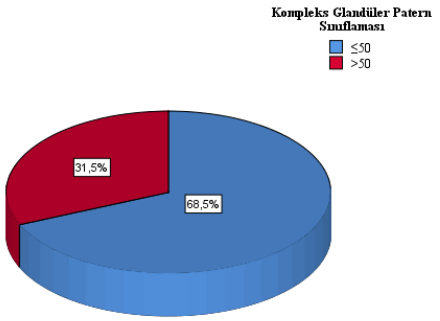
Değişken	Spearman (ρ)	p değeri
Yaş	–0,03	0,74
Tümör çapı (cm)	0,13	0,13

B. Kompleks glandüler patern yüzdesinin istatistiksel analizlerde karşılaştırılabilirliği ve anlamlılığını artırmak amacıyla; %50'den fazla oranda kompleks glandüler patern içeren vakalar "kompleks glandüler PDAK" (23 vaka, %31,5), %50 ve daha az oranda kompleks glandüler patern içeren vakalar "kompleks glandüler olmayan PDAK" (50 vaka, %68,5) olarak sınıflandırılmış ve frekans dağılımları Tablo 10.30'da verilmiştir.

Tablo 10.30. Kompleks Glandüler Patern Sınıflamasına Göre Olguların Frekans Dağılımı

	Olgu sayısı (f)	Yüzde (%)
Kompleks glandüler olmayan PDAK	50	68,5
Kompleks glandüler PDAK	23	31,5

Kompleks glandüler patern sınıflamasına bağlı olarak olguların dağılımı Şekil 10.13'de de gösterilmiştir.



Şekil 10.13. Kompleks Glandüler Patern Sınıflamasına Göre Olguların Dağılımı

Kompleks glandüler patern grupları ile diğer kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-kare ve korelasyon analizi ile incelenmiş olup, değişkenler arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür (p>0,05). Buna ait sonuçlar Tablo 10.31'da gösterilmiştir.

Tablo 10.31. Kompleks Glandüler Patern Grupları ile Diğer Kategorik Değişkenler Açısından Ki-kare ve Korelasyon Analizi Sonuçları

	χ^2	p	Korelasyon Katsayısı
Cinsiyet	0,17	0,07	0,05 [c]
Nekroz	2,72	0,09	0,19 [c]
TSO	0,22	0,64	0,05 [c]
LVİ	1,65	0,20	0,15 [c]
PNİ	1,97	0,16	0,16 [c]
Cerrahi Sınır Durumu	0,21	0,65	0,05 [c]
Tanıda Anında Metastaz Durumu	0,01	0,94	0,01 [c]
Progresyon Durumu	0,09	0,76	0,04 [c]
Tümör Tomurcuklanma Derecesi	1,35	0,51	0,14 [a]
TIL	0,62	0,73	0,09 [a]
T-evresi	2,65	0,26	0,19 [a]
N-Evresi	1,88	0,91	0,05 [a]
Tanı Anında Evre	2,90	0,71	0,23 [a]

[a] Cramer's V; [c] Phi φ korelasyon katsayısı

Kompleks glandüler patern grupları ile yaş ilişki, Mann Whitney U analiziyle değerlenmiş olup, anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

TÜMÖR ÇAPININ DEĞERLENDİRİLMESİ

A. Çalışmada olgularda tümör çapının sürekli değişken olarak (0,2-7 cm arasında) dağılımı, frekans ve yüzde değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 10.32'de verilmiştir.

Tablo 10.32. Tümör Çapı Yüzdelerinin Frekans ve Yüzde Dağılımları

Tümör Çapı	f	%
,20	1	1,4
1,50	1	1,4
1,60	2	2,8
1,80	1	1,4
2,00	3	4,2
2,10	1	1,4
2,20	4	5,6
2,50	4	5,6
2,60	1	1,4
3,00	4	5,6
3,20	5	7,0
3,40	1	1,4
3,50	12	16,9
3,80	1	1,4
4,00	3	4,2
4,10	2	2,8
4,20	2	2,8
4,50	6	8,5
5,00	9	12,7
5,50	3	4,2
6,00	1	1,4
6,50	2	2,8
7,00	2	2,8
Total	71	100

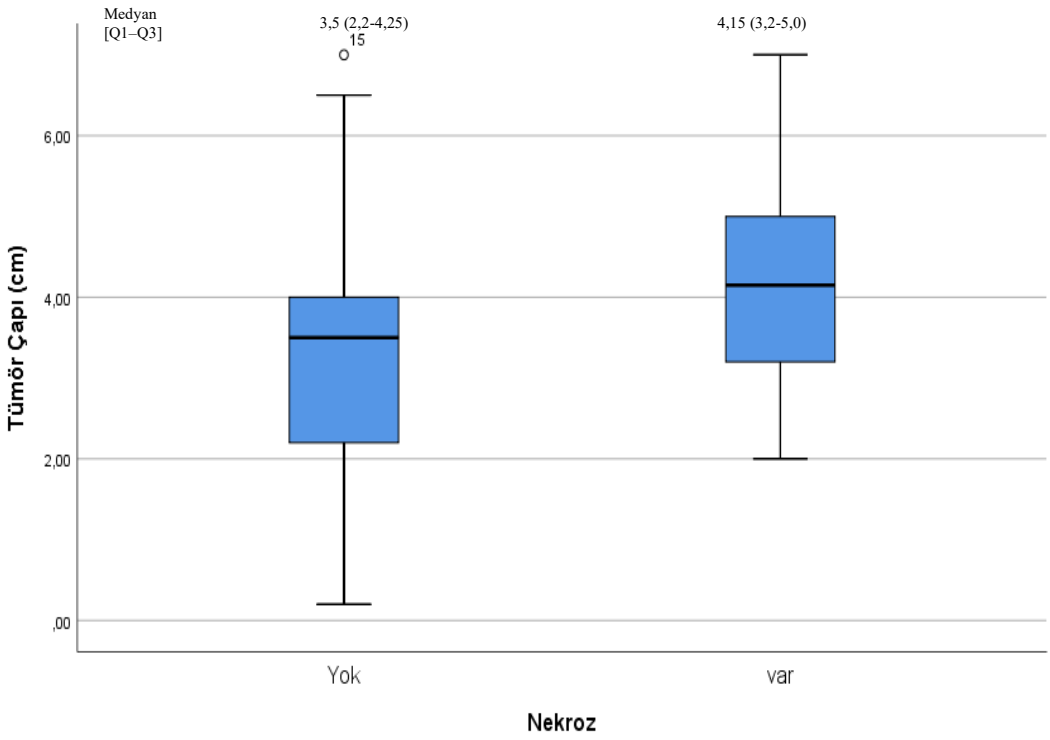
Cinsiyet, nekroz durumu, TSO, LVİ, PNİ, cerrahi sınır, tanıda uzak metastaz ve progresyon durumu ile tümör çapı Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmış olup, sonuçlar Tablo 10.33'de verilmiştir.

Tablo 10.33. Tümör Çapına Bağlı Olarak Elde Edilen Mann-Whitney U Sonuçları

	U	**p (anlamlılık)***
Cinsiyet	416	0,12
Nekroz Durumu	**417,5**	**0,02***
TSO	506,5	0,19
LVİ	333,5	0,14
PNİ	**268,5**	**0,01***
Cerrahi Sınır Durumu	505,5	0,95
Tanıda Metastaz Durumu	52	0,43
Progresyon varlığı	240,4	0,98

*$p<0.05$

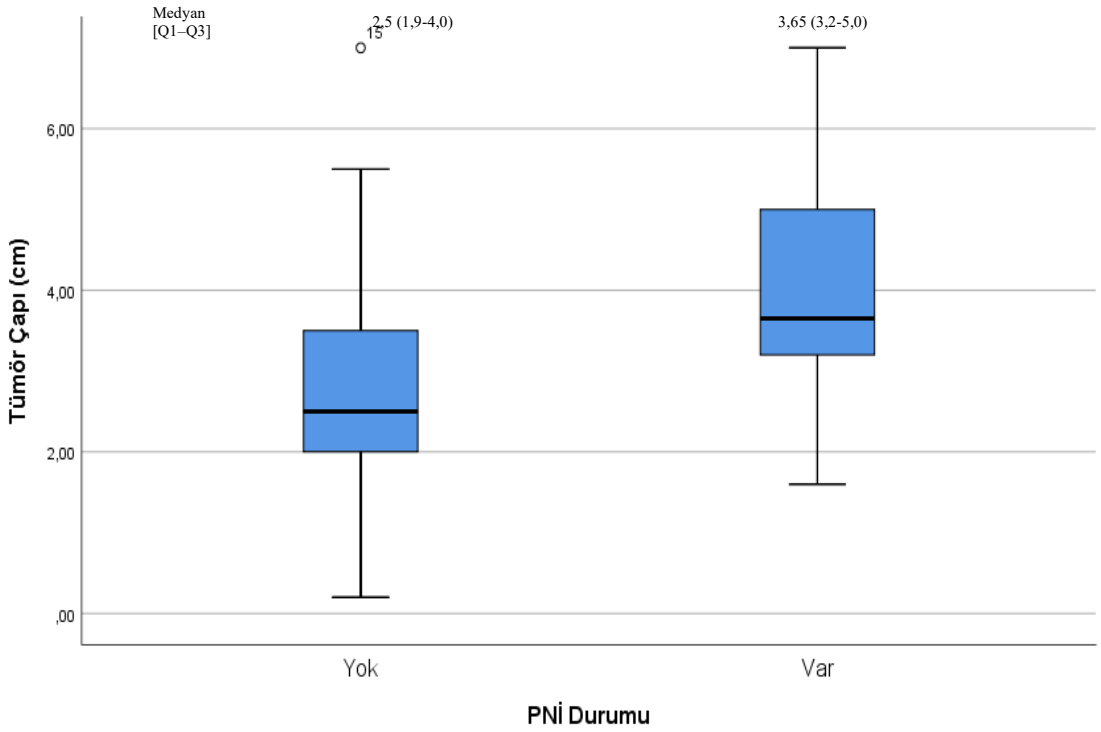
Nekroz durumu ile tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (**U=417,5, p=0,02**).



Şekil 10.14. Tümör Çapı ile ile Nekroz Durumu Dağılımı

Şekil 10.14'te görüldüğü üzere, nekroz içermeyen olgularda tümör çapı düşük medyan değerleriyle sınırlı kalırken, nekroz bulunan olgularda medyan değerler anlamlı şekilde yükselmiştir. Bu bulgu, nekroz varlığı ile tümör çapındaki artış arasında olası bir ilişkiye işaret etmektedir.

PNİ varlığı ile tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (**U=268,5, p=0,01**).



Şekil 10.15. Tümör Çapı ile PNİ Durumu

Şekil 10.15'te görüldüğü üzere, PNİ bulunmayan olgularda tümör çapı düşük medyan değerler ve nispeten dar dağılım aralığı ile sınırlı kalırken, PNİ bulunan olgularda medyan değerler yükselmiştir. Bu bulgu, PNİ varlığı ile tümör çapındaki artış arasında olası bir ilişkiye işaret etmektedir.

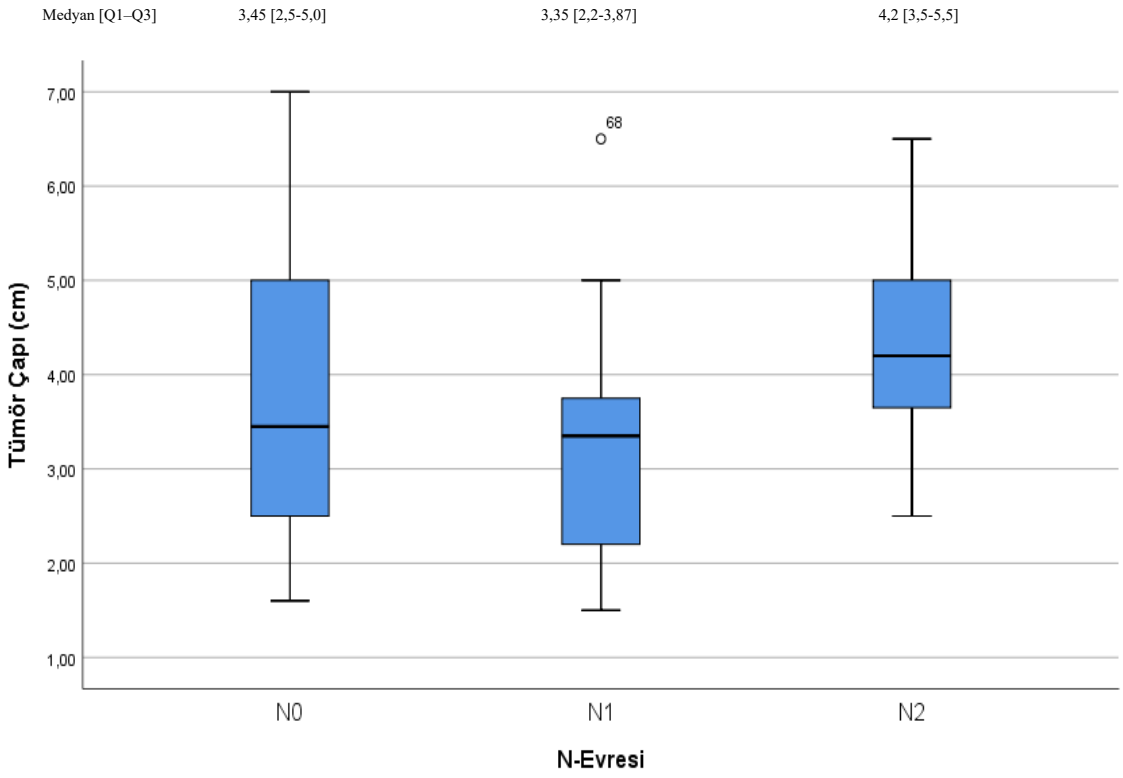
Tümör çapı ile diğer parametreler arasındaki ilişkiler Kruskal–Wallis H ve Spearman testleri kullanılarak incelenmiştir. Sonuçları Tablo 10.34'te gösterilmiştir.

Tablo 10.34. Tümör Çapı Açısından Yapılan Kruskall-Wallis H ve Korelasyon Analizi Sonuçları

	H	p	Spearman (ρ)	p
Tümör tomurcuklanması	0,65	0,72	0,09	0,44
TİL	1,09	0,58	0,09	0,47
N-Evresi	**9,74**	**0,01***	0,20	0,09

*p<0.05

Kruskal-Wallis testi, N-evresi ile tümör çapı arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir **(H=9,74, p=0,01)**. Tümör çapı ile N-Evresi arasındaki ilişkiyi gösteren kutu grafiği Şekil 10.16'de verilmiştir.



Şekil 10.16. Tümör Çapı İle N-Evresi Arasındaki İlişki

N0 evresindeki vakaların tümör çaplarının medyan değeri 3,45 cm (2,5-5,0), N1 evresindeki vakaların tümör çaplarının medyan değeri 3,35 cm (2,2-3,87) ve N2 evresinin medyan değeri 4,2 cm (3,5-5,5) olarak bulunmuştur. Şekil 10.16'da görüldüğü üzere, N0 ve N1 evresindeki olgularda tümör çapı düşük medyan değerlerle sınırlı iken, N2 evresinde medyan değer yükselmiştir.

Tümör çapı ile yaş arasındaki ilişki, değişkenler normal dağılım göstermediğinden Spearman rho (ρ) korelasyon analiziyle değerlenmiş olup, anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Elde edilen veriler Tablo 10.35'de verilmiştir.

Tablo 10.35. Tümör Çapı ile Yaş Açısından Korelasyon Analizi Sonuçları

Değişken	Spearman rho (ρ)	p değeri
Yaş	0,16	0,17

Çalışmamızda diğer kategorik değişkenlere ait veriler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile incelenmiştir.

TÜMÖR TOMURCUKLANMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Tümör tomurcuklanma derecesi ile diğer değişkenler arasındaki ilişkiler Tablo 10.36'da verilmiştir.

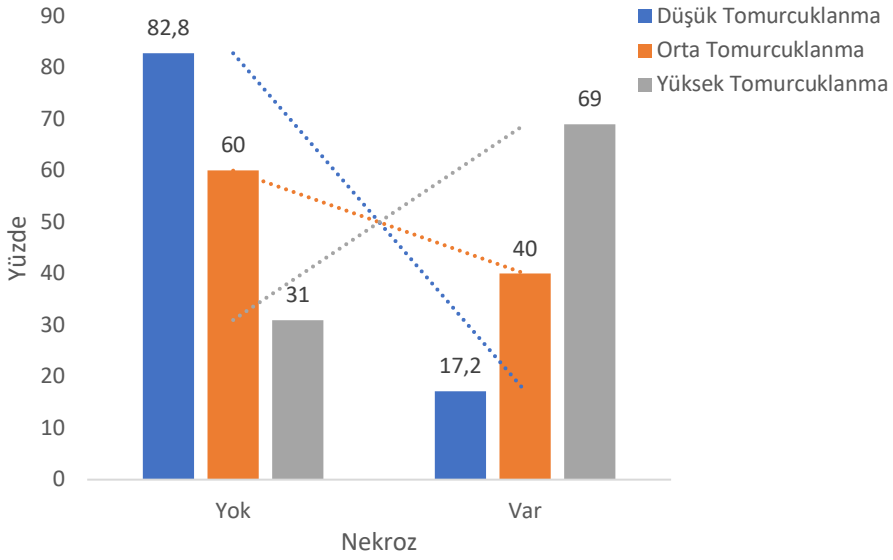
Tablo 10.36. Tümör Tomurcuklanma Derecesine Açısından Ki-Kare Testi Sonuçları

	χ^2	p değeri	Korelasyon Katsayısı	p
Cinsiyet	7,12	0,68	0,31 [a]	
Nekroz Durumu	15,92	**<0.01****	0,47 [a]	**<0.01****
TSO	3,21	0,20	0,21 [a]	
LVİ	7,17	**0,03***	0,31 [a]	**0,03***
PNİ	9,76	**<0.01****	0,37 [a]	**<0.01****
Cerrahi Sınır Durumu	1,42	0,49	0,14 [a]	
Tanıda Uzak Metastaz Durumu	1,26	0,53	0,15 [a]	
Progresyon Durumu	0,60	0,74	0,11 [a]	
T-Evresi	6,54	0,16	0,15 [b]	
TİL	6,48	0,17	0,17 [b]	
N-Evresi	5,21	0,27	0,07 [b]	
Tanı Anında Evre	16,08	0,09	0,19 [b]	

*p<0.05;**p<0.01;[a] Cramer's V; [b] Kendall tau b (τ) korelasyon katsatısı

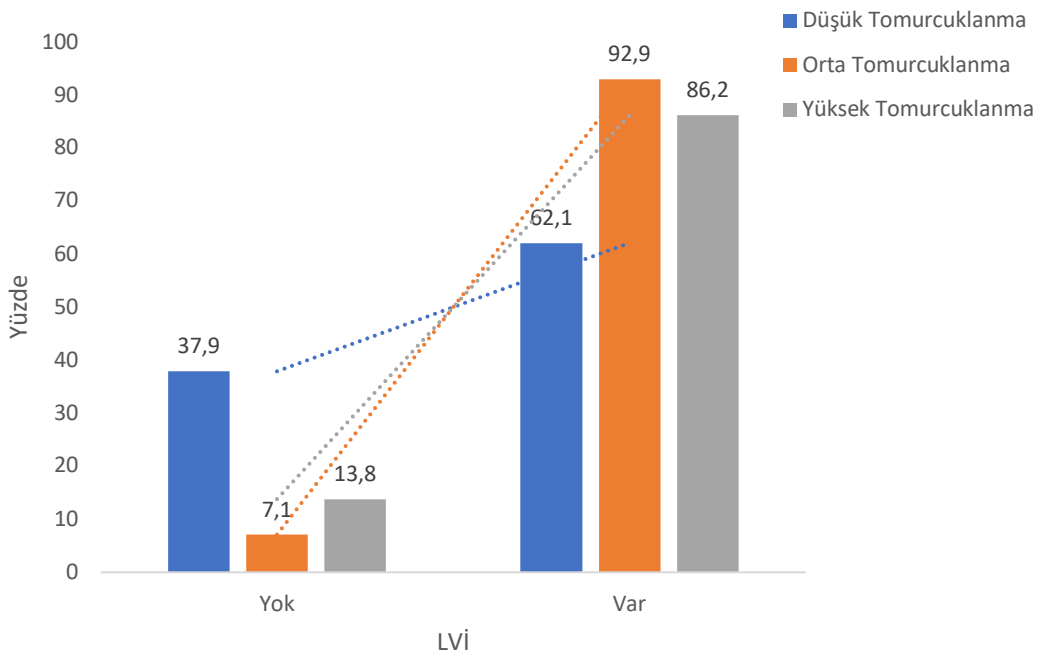
Tablo 10.36 incelendiğinde, Ki-kare analizi sonucunda tümör tomurcuklanma derecesi ile nekroz durumu, LVİ ve PNİ grupları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Düşük derecede tümör tomurcuklanması gösteren olgularda %17,2, orta derecede tümör tomurcuklanması gösteren olgularda %40, yüksek derecede tümör tomurcuklanması gösteren olgularda %69 oranında nekroz saptanmıştır. Bu sonuçlar tümör tomurcuklanma derecesi arttıkça nekroz varlığının da arttığına işaret etmektedir. İstatistiksel olarak da Pearson Ki-kare testi anlamlı bulunmuştur (**$\chi^2(2)=15,92$, p<0,01**). Bu ilişkiye ait çapraz tablo analizi sonuçları Şekil 10.17'da verilmiştir.



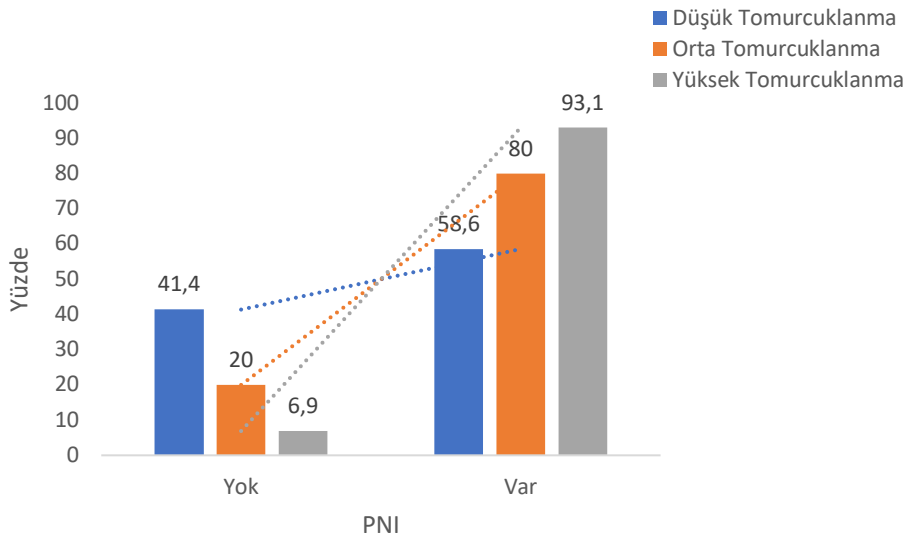
Şekil 10.17. Tümör Tomurcuklanma Derecesine Göre Nekroz Durumu

Tümör tomurcuklanma derecesine göre LVİ durumuna bakıldığında, LVİ varlığı düşük derecede tümör tomurcuklanması gösteren olgularda %62,1 iken, orta derecede tümör tomurcuklanması gösteren olgularda %92,9'a kadar yükselmiş, yüksek derecede tümör tomurcuklanması gösteren olgularda ise %86,2 oranında saptanmıştır. Bu durum orta-yüksek derecede tümör tomurcuklanması içeren grupta LVİ varlığında belirgin artış olduğunu göstermektedir. İstatistiksel olarak da Pearson ki-kare testi anlamlı bulunmuştur (**χ^2=7,17, p=0,03**). Bu ilişkiye ait çapraz tablo analizi sonuçları Şekil 10.18'de gösterilmiştir.



Şekil 10.18. Tümör Tomurcuklanma Derecesine Göre LVİ Durumu

Tümör tomurcuklanma derecesine göre PNİ durumuna bakıldığında, düşük derecede tümör tomurcuklanması gösteren olgularda %58,6, orta derecede tümör tomurcuklanması gösteren olgularda %80, yüksek derecede tümör tomurcuklanması gösteren olgularda %93,1 oranında PNİ saptanmıştır. Bu bulgu olgularda tümör tomurcuklanma derecesi arttıkça PNİ varlığının da arttığını göstermektedir. İstatistiksel olarak da Pearson ki-kare testi anlamlı bulunmuştur (**χ^2=9,76, p<0,01**). Bu ilişkiye ait çapraz tablo analizi sonuçları Şekil 10.19'de gösterilmiştir.



Şekil 10.19. Tümör Tomurcuklanma Derecesine Göre PNİ Durumunun Dağılımı

NEKROZ DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Nekroz durumu ile diğer değişkenler arasındaki ilişkiler ki-kare testi ile değerlendirilmiş ve elde edilen sonuçlar Tablo 10.37'de verilmiştir.

Tablo 10.37. Nekroz Durumu Açısından Ki-kare Testi Sonuçları

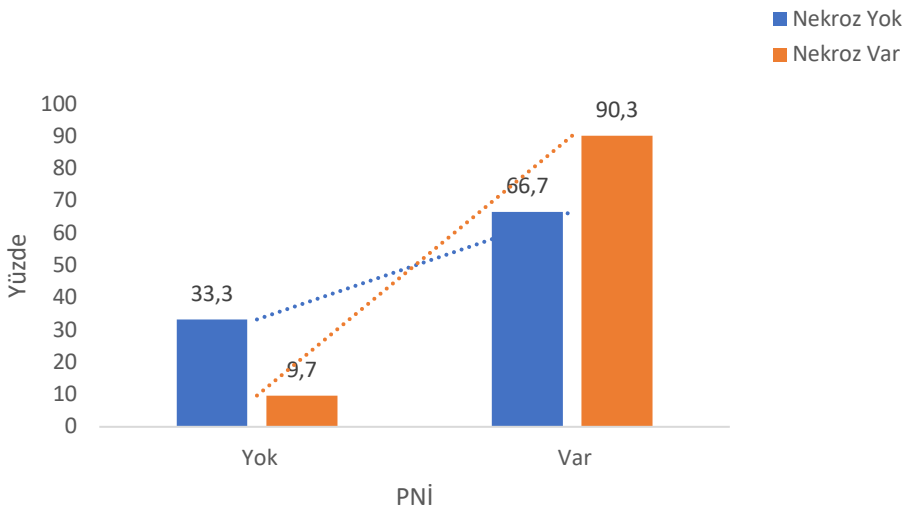
	χ^2	p değeri	Korelasyon Katsayıs	p
Cinsiyet	0,15	0,69	0,05 [c]	
TSO	1,32	0,25	0,14 [c]	
LVİ	2,74	0,09	0,19 [c]	
PNİ	5,59	**0,02***	0,28 [c]	**0,02***
Cerrahi Sınır	0,09	0,77	0,04 [c]	
Tanıda Uzak Metastaz Durumu	0,64	0,43	0,11 [c]	
Progresyon Durumu	3,14	0,07	0,26 [c]	
TİL	2,43	0,30	0,18 [a]	
T-Evresi#	8,82	**0,01***	0,35 [a]	**0,01***
N-Evresi	1,06	0,59	0,12 [a]	
Tanı Anında Evre	6,12	0,28	0,33 [a]	

*p<0.05; # Fisher–Freeman–Halton Exact; [c] Phi φ; [a] Cramer's V korelasyon katsayısı

Tablo 10.37 incelendiğinde, Ki-kare analizi sonucunda nekroz durumu ile PNİ ve T-evresi grupları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

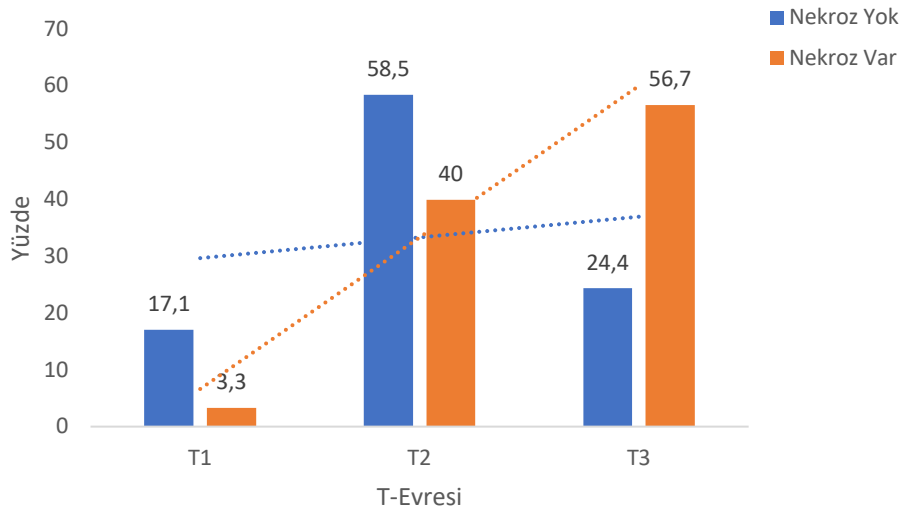
Çapraz tablolar incelendiğinde nekroz saptanan grubun %90,3'ünde PNİ mevcutken, nekroz saptanmayan grupta bu oran %66,7'dir. Bu durum nekroz izlenen

olgularda, PNİ varlığının da belirgin şekilde arttığını ortaya koymuştur. Buna ilişkin ki-kare testi sonucu da anlamlıdır **(χ^2=5,59, p=0,02)**. Bu ilişkiye ait çapraz tablo analizi sonuçları Şekil 10.20'de gösterilmiştir



Şekil 10.20. Nekroza Göre PNİ Durumu

Nekroz durumu ile T-evresi arasındaki ilişki incelendiğinde; nekroz izlenen olgularda, T3 evresindeki vakaların oranı %56,7, T2 evresindeki vakaların oranı %40 ve T1 evresindeki vakaların oranı ise %3,3 olarak saptanmıştır. Bu bulgu daha ileri T-evresinde, yani daha büyük boyutlu tümörlerde, nekroz varlığının daha sık görüldüğünü desteklemektedir. Buna ilişkin ki-kare testi sonucu da anlamlıdır (**χ^2 =8,52; p=0,01**). Bu ilişkiye ait çapraz tablo analizi sonuçları Şekil 10.21'te gösterilmiştir



Şekil 10.21. Nekroz Durumuna Göre T-Evresi

TÜMÖR STROMA ORANININ DEĞERLENDİRİLMESİ

TSO ile klinik ve histopatolojik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile değerlendirilmiş ve elde edilen sonuçlar Tablo 10.38'de verilmiştir.

Tablo 10.38. TSO ile Diğer Değişkenler Arasındaki İlişkilerin Ki-Kare Testi Sonuçları

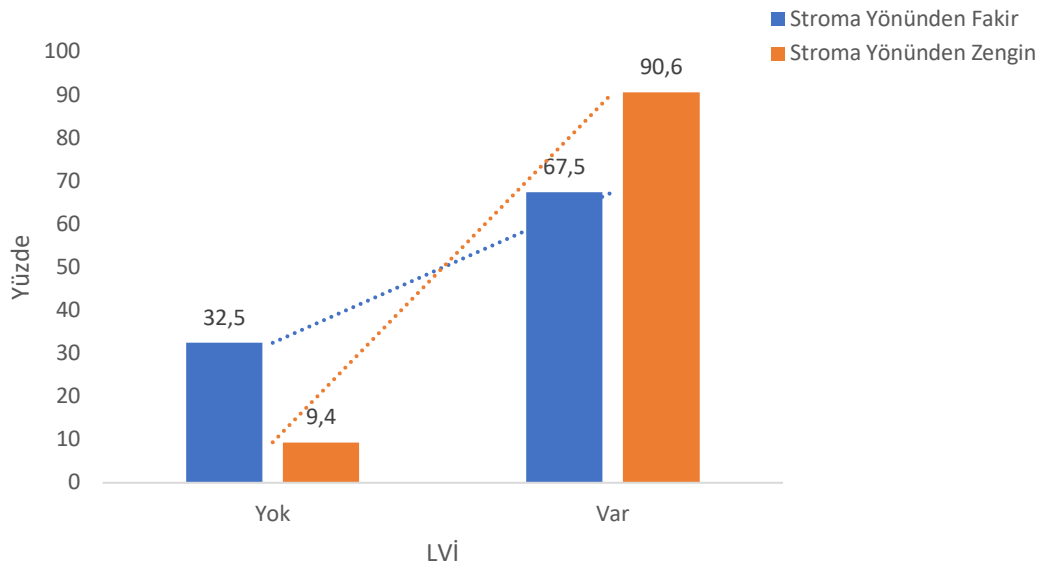
Değişken	χ^2	p değeri	Korelasyon Katsayısı	p
Cinsiyet	0,02	0,97	0,005 [c]	
LVİ	5,50	**0,02**[*]	0,28[c]	
PNİ	1,87	0,17	0,16 [c]	
Cerrahi Sınır Durumu	1,46	0,23	0,14 [c]	
Tanıda Uzak Metastaz Durumu	0,22	0,64	0,06 [c]	
Progresyon Durumu	0,35	0,55	0,09 [c]	
TİL	2,74	0,26	0,19 [a]	
T-Evresi[#]	7,92	**0,02**[*]	0,32 [a]	**0,02**[*]
N-Evresi	0,16	0,92	0,05 [a]	
Tanı Anında Evre	3,59	0,61	0,26 [a]	

[*]p<0,05; [#] Fisher–Freeman–Halton Exact; [c] Phi φ; [a] Cramer's V korelasyon katsayısı

Tablo 10.38 incelendiğinde, Ki-kare analizi sonucunda TSO grupları ile LVİ ve T-evresi grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

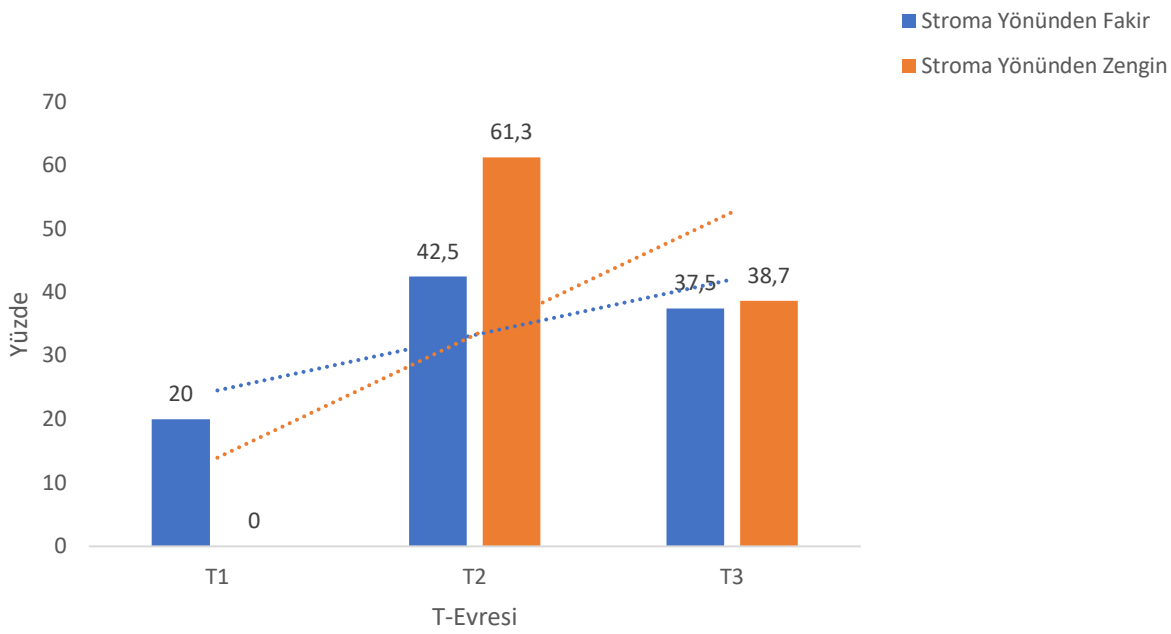
Çapraz tabloya göre TSO grupları ile LVİ durumu arasındaki ilişkiye bakıldığında, stromadan zengin grupta %90,6 oranında, stromadan fakir grupta ise %67,5 oranında LVİ saptandığı görülmektedir. Bu sonuç LVİ'nin stromadan zengin tümörlerde daha sık görüldüğünü destekler niteliktedir. Buna ilişkin ki-kare testi

sonucu da anlamlıdır (**χ^2=5,50, p=0,02**). Bu ilişkiye ait çapraz tablo analizi sonuçları Şekil 10.22'te gösterilmiştir



Şekil 10.22. TSO'ya göre LVİ Durumunun Dağılımı

T-evresi ile tümör stroma oranı arasındaki ilişki incelendiğinde, yapılan ki-kare testi anlamlı çıkmıştır (**χ^2=7,92; p=0,02**). Korelasyon katsayısı (0,32) düşük düzeydedir, ancak anlamlı ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Çapraz tablo sonuçlarına göre stroma yönünden zengin tümörler daha ileri T-evrelerindedir (T2:%61,3, T3:%38,7). Buna ek olarak T1 evresine stromadan zengin olgu saptanmamıştır. Bu bulgular yüksek stromaya sahip tümörlerin daha ileri T-evresi ile karakterli olduğunu göstermektedir. Bu ilişkiye ait çapraz tablo analizi sonuçları Şekil 10.23'te gösterilmiştir.



Şekil 10.23. Tümör Stroma Oranına Göre T-Evresinin Dağılımı

TÜMÖRÜ İNFİLTRE EDEN LENFOSİTİK YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

TİL ile klinik ve histopatolojik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir ve elde edilen sonuçlar Tablo 10.39'da verilmiştir.

Tablo 10.39. TİL ile Diğer Değişkenler Arasındaki İlişkilerin Ki-Kare Testi Sonuçları

Değişken	χ^2	p değeri	Korelasyon Katsayısı	p
Cinsiyet	**8,35**	**0,02***	**0,34**	**0,02***
LVİ	1,93	0,38	0,16 [a]	
PNİ	0,74	0,69	0,10 [a]	
Cerrahi Sınır Durumu	0,43	0,81	0,08 [a]	
Tanıda Uzak Metastaz	3,39	0,18	0,25 [a]	
Progresyon Durumu	4,07	0,13	0,30[a]	
T-Evresi	4,78	0,31	0,06 [b]	
N-Evresi	6,06	0,19	0,05 [b]	
Tanı Anında Evre	13,25	0,21	0,13 [b]	

*p<0,05; [a] Cramer's V korelasyon katsayısı; [b] Kendall tau b (τ)

Ki-kare analizi sonucunda TİL ile LVİ, PNİ, cerrahi sınır durumu, tanıda uzak metastaz durumu, progresyon durumu, T-evresi, N-evresi, tanı anında evre, arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

DİĞER DEĞİŞKENLERE AİT ANALİZLER

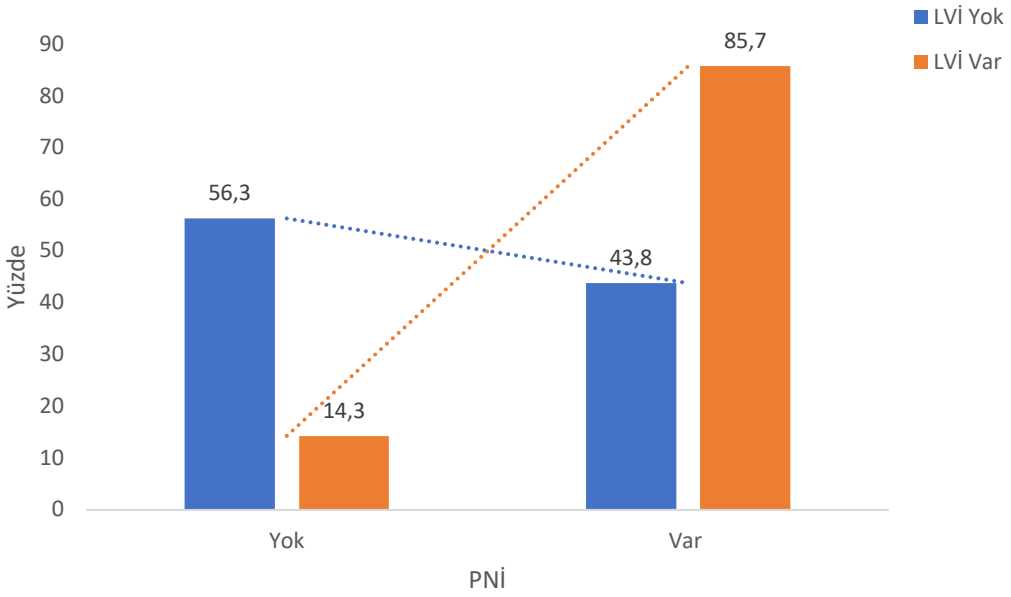
- LVİ ile diğer değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile değerlendirilmiş olup, elde edilen sonuçlar Tablo 10.40'da verilmiştir.

Tablo 10.40. LVİ İle Diğer Değişkenler Arasındaki İlişkilerin Ki-Kare Testi Sonuçları

Değişken	χ^2	p değeri	Korelasyon Katsayısı	p
Cinsiyet	0,46	0,50	0,08 [c]	
PNİ[#]	12,15	**<0,01**[**]	0,41[c]	**<0,01**[**]
Cerrahi Sınır	0,09	0,76	0,04 [c]	
Tanıda Uzak Metastaz	0,83	0,36	0,13 [c]	
Progresyon	0,64	0,43	0,12 [c]	
T-Evresi	1,52	0,47	0,15[a]	
N-Evresi[#]	21,69	**<0,01**[**]	0,56 [a]	**<0,01**[**]
Tanı Anında Evre[#]	31,48	**<0,01**[**]	0,83 [a]	**<0,01**[**]

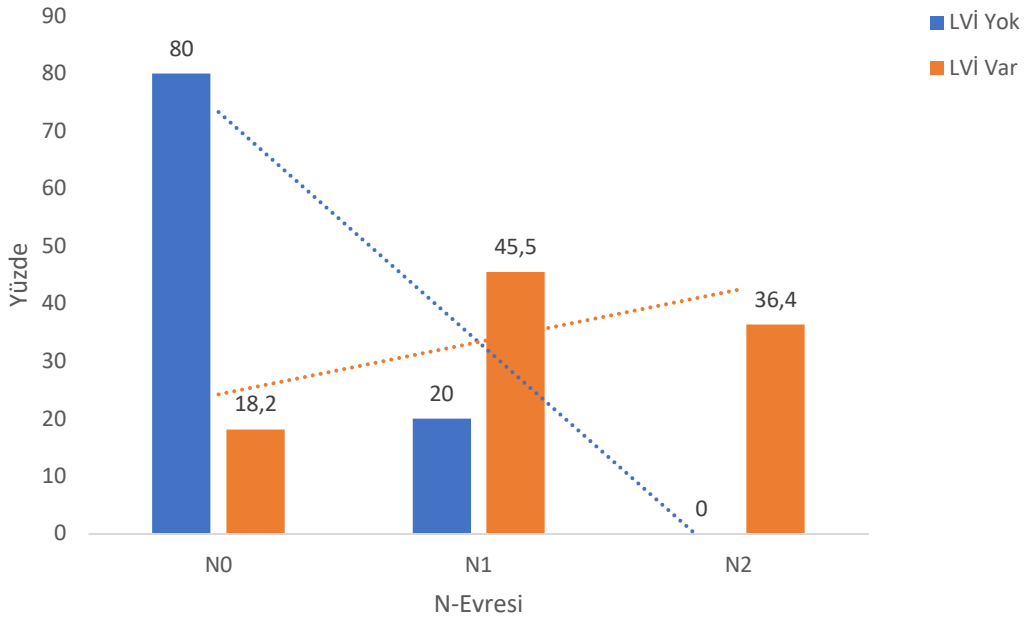
[**]p<0,01; [#] Fisher–Freeman–Halton Exact; [a] Cramer's V; [c] Phi φ korelasyon katsayısı

Ki-kare analizi sonucunda LVİ ile PNİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (**χ^2=12.15, p<0,01**). Korelasyon katsayısı φ=0.41 olup, bu değer orta düzeyde bir etki büyüklüğüne işaret etmektedir. Çapraz tablolar incelendiğinde LVİ saptanan olguların %85,7'sinde PNİ de mevcutken, LVİ saptanmayan olgularda bu oran %43,8'dir. Bu durum LVİ varlığında PNİ'nin de daha sık bir oranda saptandığını göstermektedir. Bu ilişkiye ait çapraz tablo analizi sonuçları Şekil 10.24'da gösterilmiştir.



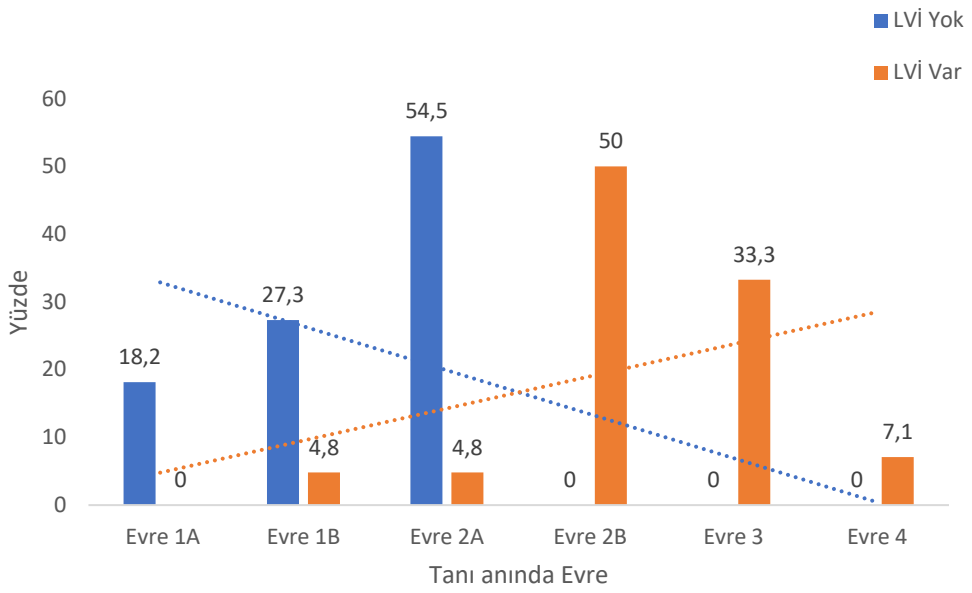
Şekil 10.24. LVİ Durumuna Göre PNİ

Ki-kare analizi sonucunda LVİ ile N-evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır **(χ^2=21,69, p<0,01)**. Korelasyon analizleri de orta düzeyde ilişkiyi desteklemektedir **(Cramer's V=0,56; p<0,01)**. Çapraz tablolar incelendiğinde, LVİ saptanan grubun %91,8'i N1 ve N2 evrelerindeyken, bu oran N0 evresinde %18,2'dir. Bu ilişkiye ait sonuçlar Şekil 10.25'de verilmiştir.



Şekil 10.25. LVİ Durumuna Göre N-Evrelerinin Dağılımı

Ki-kare analizi sonucunda LVİ ile tanı anında evre arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmıştır **(χ^2=31,48, p<0,01)**. Korelasyon analizleri aralarındaki ilişkinin güçlü olduğunu desteklemektedir **(Cramer's V=0,83; p<0,01**). Çapraz tablolar incelendiğinde, LVİ saptanan olguların %4,8'i evre 1B, %4,8'i evre 2A, %50'si evre 2B, %33,3'ü evre 3, %7,1'I evre 4'tür. Bu bulgular, LVİ varlığının ileri evre hastalıkla güçlü biçimde ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu ilişkiye ait sonuçlar Şekil 10.26'de verilmiştir.



Şekil 10.26. LVİ Durumuna Göre Tanı Anında Evrelerin Yüzde Dağılımı

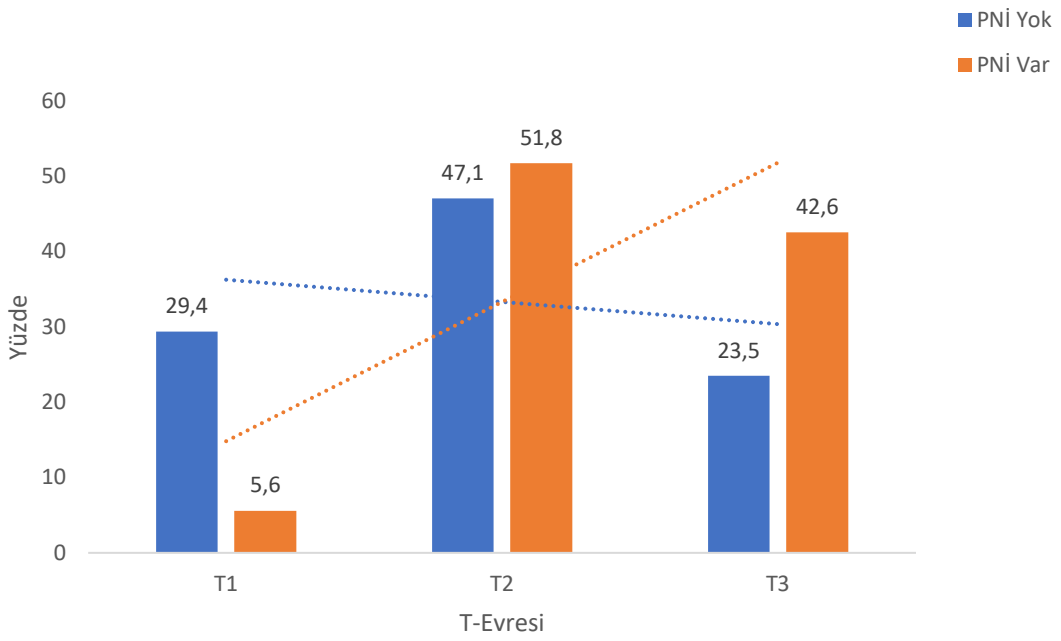
• PNİ ile diğer değişkenler arasındaki ilişkiler ki-kare testi ile değerlendirilmiş olup, elde edilen sonuçlar Tablo 10.41'ta verilmiştir.

Tablo 10.41. PNİ ile Diğer Değişkenler Arasındaki İlişkilerin Ki-kare Testi Sonuçları

Değişken	χ^2	p değeri	KoelasyonKatsayısı	p
Cinsiyet	0,65	0,42	0,09 [c]	
Cerrahi Sınır	2,97	0,08	0,21 [c]	
Tanıda Metastaz Durumu	1,01	0,32	0,14 [c]	
Progresyon	1,80	0,18	0,19 [c]	
T-Evresi	7,83	**0,02***	0,33 [a]	**0,02***
N-Evresi	10,39	**<0,01****	0,39 [a]	**<0,01****
Tanı Evresi#	15,81	**<0,01****	0,57 [a]	**<0,01****

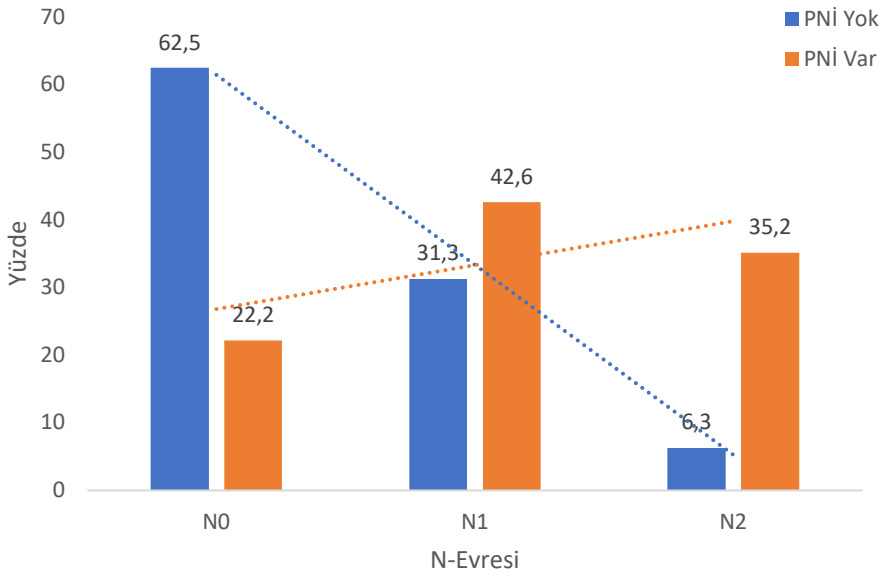
*p<0,05; **p<0,01# Fisher–Freeman–Halton Exact; [a] Cramer's V; [c] Phi φ korelasyon katsayısı

Ki-kare analizi sonucunda PNİ ile T-evresi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (**χ^2=7,83; p=0,02**). Bu ilişkinin korelasyon katsayısı 0,33 olup zayıf ve anlamlı **(p=0,02)** etkiyi işaret etmektedir. Çapraz tablolar incelendiğinde PNİ saptanan olguların toplam %94,4'ü T2 ve T3 evresindeyken, T1 evresindeki olguların oranı sadece %5,6'dır. Bu sonuçlar, T-evresi arttıkça PNİ varlığının da artış eğilimi gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu ilişkiye ait sonuçlar Şekil 10.27'de verilmiştir.



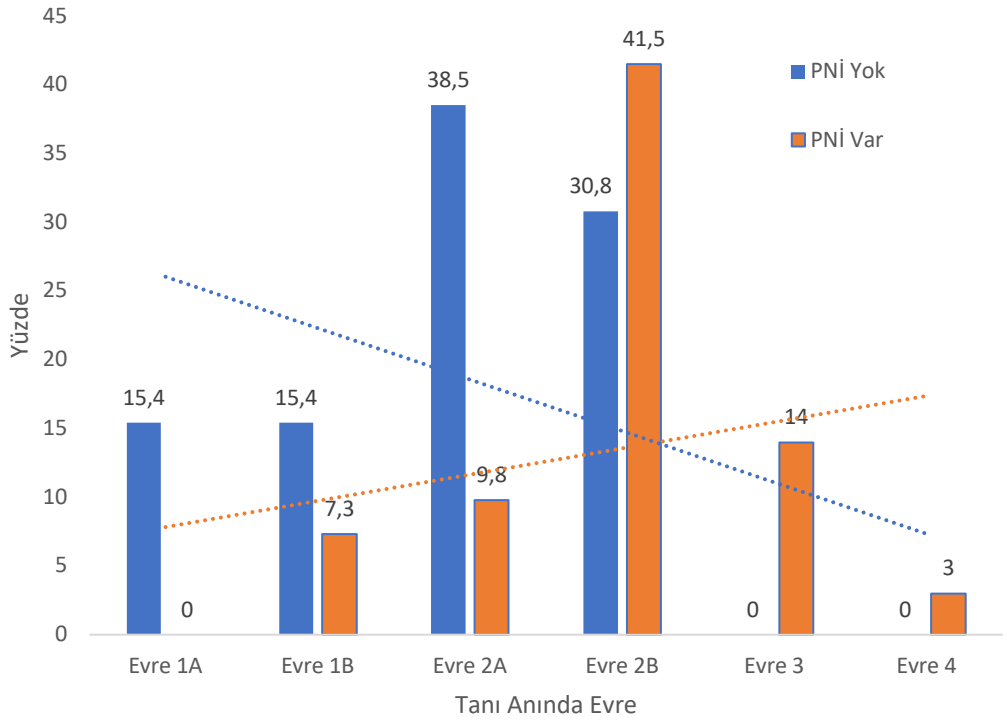
Şekil 10.27. PNİ'ye Göre T-evresi Gruplarının Dağılımı

Ki-kare analizi sonucunda PNİ ile N-Evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (**χ^2=10,39, p<0,01**). Korelasyon katsayısı 0,39 olup, bu değer düşük düzeyde bir etkiye işaret etse de anlamlıdır **(p<0,01)**. Çapraz tablolar incelendiğinde PNİ saptanan olguların %77,8'inin N1 ve N2 evresinde olduğu görülürken, N0 evresinde PNİ varlığı %22,2 oranında saptanmıştır. Bu durum PNİ saptanan olguların daha ileri N-evresinde olduğunu düşündürmektedir. Bu ilişkiye ait sonuçlar Şekil 10.28'de verilmiştir.



Şekil 10.28. PNİ Durumuna Göre N-Evrelerinin Dağılımı

PNİ durumu ile tanı anında evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır **($\chi^2(5)=15,81$, $p<0,01$)**. Korelasyon analizleri (Cramer's V=0,57) bu etkinin orta düzeyde olduğunu göstermiştir. Çapraz tablolar incelendiğinde; PNİ saptanan grubun %7,3'ü evre 1B, %9,8'i evre 2A, %41,5'i evre 2B, %14'ü evre 3, %3'ü evre 4'tür. İleri evrelerde yüzdesel olarak bir azalma görülmekle birlikte, bu durum bu evrelerdeki vaka sayısının azlığıyla açıklanabilir. Ayrıca 3. ve 4. evre vakaların tamamında PNİ mevcuttur. Bu sonuçlar, PNİ varlığının ileri evre hastalık ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu ilişkiye ait sonuçlar Şekil 10.29'de verilmiştir.



Şekil 10.29. PNİ Durumuna Göre Tanı Anında Evre

• T-evresi ile diğer değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile değerlendirilmiş olup, elde edilen sonuçlar Tablo 10.42'de verilmiştir.

Tablo 10.42. T-Evresi ile Diğer Değişkenler Arasındaki İlişkilerin Ki-Kare Testi Sonuçları

Değişken	χ^2	p değeri	Korelasyon Katsayısı	p
Cinsiyet	1,57	0,46	0,15 [a]	
Cerrahi Sınır Durumu	2,57	0,28	0,19 [a]	
Tanıda Metastaz Durumu	1,23	0,54	0,15 [a]	>0,05
Progresyon Durumu	1,31	0,52	0,17 [a]	
N-Evresi	8,46	0,08	0,12 [b]	

[a] Cramer's V; [b] Kendall tau b (τ) korelasyon katsayısı

Ki-kare analizi sonucunda T-evresi ile cerrahi sınır, tanıda uzak metastaz, progresyon durumu ve N-evresi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

• N-evresi ile diğer değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile değerlendirilmiş elde edilen sonuçlar Tablo 10.43'te verilmiştir.

Tablo 10.43. N-Evresi ile Diğer Değişkenler Arasındaki İlişkilerin Ki-Kare Testi Sonuçları

Değişken	χ^2	p değeri	Korelasyon Katsayısı	Korelasyon
Cinsiyet	0,79	0,67	0,11[a]	
Cerrahi Sınır	0,23	0,89	0,06[a]	
Tanıda Uzak Metastaz	2,35	0,31	0,22 [a]	
Progresyon Durumu	0,51	0,78	0,11 [a]	

[a] Cramer's V;

Ki-kare analizi sonucunda N-evresi ile cerrahi sınır, tanıda uzak metastaz ve progresyon durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

- Tanı anında evre grupları ile diğer değişkenler arasındaki ilişkiler ki-kare testi ile değerlendirilmiş elde edilen sonuçlar Tablo 10.44'te verilmiştir.

Tablo 10.44. Tanı Anında Evre Açısından Diğer Değişkenler Arasındaki İlişkilerin Ki-Kare Testi Sonuçları

Değişken	χ^2	p değeri	Korelasyon Katsayısı	p
Cinsiyet	6,97	0,22	0,36 [a]	
Cerrahi Sınır Durumu	1,98	0,85[a]	0,19[a]	>0,05
Progresyon Durumu	6,222	0,28	0,37[a]	

[#] Fisher–Freeman–Halton Exact; [a] Cramer's V

Ki-kare analizi sonucunda, tanı anında evre ile cerrahi sınır ve progresyon durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

- Cerrahi sınır durumu ile diğer değişkenler arasındaki ilişkiler ki-kare testi ile değerlendirilmiş elde edilen sonuçlar Tablo 10.45'te verilmiştir.

Tablo 10.45. Cerrahi Sınır Durumu ile Diğer Değişkenler Arasındaki İlişkilerin Ki-Kare Testi Sonuçları

Değişken	χ^2	p değeri	Korelasyon Katsayısı	p
Cinsiyet	1,06	0,30	0,12 [c]	
Progresyon Durumu	0,03	0,86	0,03 [c]	<0,05
Tanıda Uzak Metastaz	0,95	0,33	0,14 [a]	

[a] Cramer's V; [c] Phi φ korelasyon katsayısı

Ki-kare analizi sonucunda, cerrahi sınır durumu ile progresyon ve tanıda uzak metastaz durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

- Tanıda uzak metastaz durumu ile progresyon durumu arasındaki ilişki ki-kare testi ile değerlendirilmiş elde edilen sonuçlar Tablo 10.46'da verilmiştir.

Tablo 10.46. Tanıda Uzak Metastaz Durumu İle Progresyon Durumu Arasındaki İlişkilere Ait Ki-Kare Testi Sonuçları

Değişken	χ^2	p değeri	Korelasyon Katsayısı
Cinsiyet	0,02	0,89	0,29 [a]
Progresyon	3,21	0,07	0,26[a]

[a] Cramer's V korelasyon katsayısı

Ki-kare analizi sonucunda, tanıda uzak metastaz durumu ile progresyon durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

SAĞKALIM ANALİZLERİ

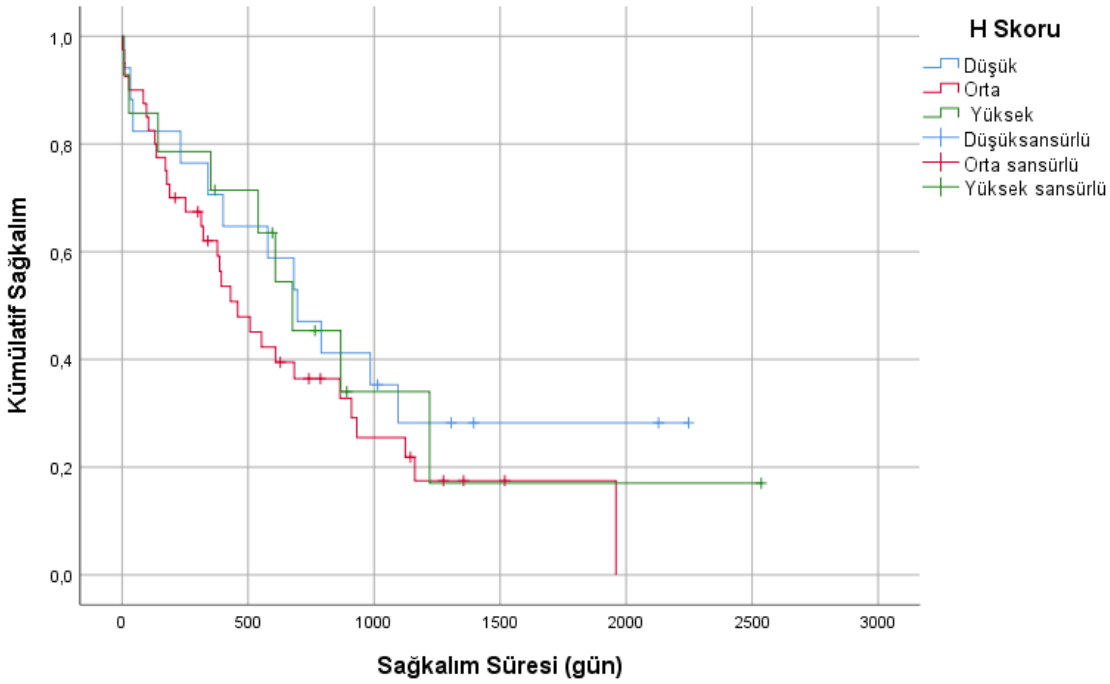
Çalışmada sağkalım analizinde tanı anından ölüme kadar geçen süre "genel sağkalım" olarak tanımlanmıştır. Sağkalım durumu, 0: sağkalım devam ediyor (censored) ve 1: olay gerçekleşti (failure) olarak kodlanmıştır. Kaplan–Meier yöntemi ile kümülatif genel sağkalım olasılıkları hesaplanmıştır. Çalışmamızda ortalama genel sağ kalım süresi 29,2 ay, hastalıksız sağ kalım süresi ise 6 ay olarak bulunmuş olup daha sonra H-skoru, IRS skoru, kompleks glandüler patern, TİL düzeyi, tümör tomurcuklanma derecesi ve tümör stroma oranı değişkenlerine göre sağkalım eğrileri elde edilmiştir. Gruplar arasındaki sağkalım farklılıkları log-rank testi ile incelenmiştir. Bu yaklaşımla, PDAK olgularında histopatolojik ve immünohistokimyasal parametrelerin genel sağkalım üzerindeki prognostik değerleri kapsamlı biçimde değerlendirilmiştir. Tablo 10.47'de genel sağkalım analizi sonuçları görülmektedir.

Tablo 10.47. Genel Sağkalım Analizi Sonuçları

H Skoru Grubu	Toplam (n)	Olay (n)	Sansür (%)	365. gün S(%)	730. gün S(%)	Medyan (gün) [95% GA]	Ortalama (gün) [95% GA]	Log-rank χ^2 (df, p)
0–<100 (Düşük)	17	12	29,4	70,6	47,1	696 [411–981]	994 [588–1399]	χ^2=1,60, p=0,45
100–200 (Orta)	40	30	25,0	62,0	36,4	459 [271–647]	711 [487–935]	
>200–300 (Yüksek)	14	9	35,7	71,4	45,4	676 [364–988]	934 [421–1448]	
Genel	71	51	28,2	–	–	608 [420–796]	878 [661–1095]	
IRS Skoru Grubu								
TROP-2 Düşük	11	7	36,4	72,7	45,5	790[350–1229]	1102 [560–1644]	χ^2=1,39 p=0,24
TROP-2 Yüksek	60	44	26,7	64,5	38,1	540 [332–747]	795 [577–1013]	
Genel	71	51	28,2	–	–	608[419–796]	877 [660–1094]	
Kompleks Glandüler Patern Skoru								
50 ve altı	49	37	24,5	69,2	39,8	609[429-789]	789[553-1026]	χ^2=0,71 p=0,40
50 üstü	22	14	36,4	58,4	43,3	508[148-868]	948[583-1312]	
Genel	71	51	28,2	–	–	608[420-796]	878[661-1095]	
TİL Düzeyi								
Düşük (<%10)	35	28	20,0	65,2	39,5	609[440-778]	706[487-925]	χ^2=2,22 p=0,33
Orta (%10-%50)	18	13	27,8	61,0	36,4	430[273-587]	747[390-1104]	
Yüksek (>%50)	18	10	44,4	66,2	47,4	682[0-1709]	1228[724-1732]	
Genel	71	51	28,2	–	–	608[420-796]	878[661-1095]	
Tümör Tomurcuklanması								
Düşük	29	18	37,9	69	47,1	696[302-1089]	921[602-1240]	χ^2=3,63 p=0,16
Orta	15	10	33,3	66,7	53,3	790[313-1267]	1076[567-1585]	
Yüksek	27	23	14,8	62,6	27,4	401[337-465]	619[370-868]	
Genel	71	51	28,2	–	–	608[420-796]	878[661-1095]	
Tümör Stroma Oranı								
Stromadan Fakir	39	26	33,3	63,9	40,4	609[470-747]	951[629-1274]	χ^2=0,37 p=0,54
Stromadan Zengin	32	25	21,9	64,8	37,2	508[309-706]	749[512-987]	

S: Tahmini Sağkalım Olasılığı

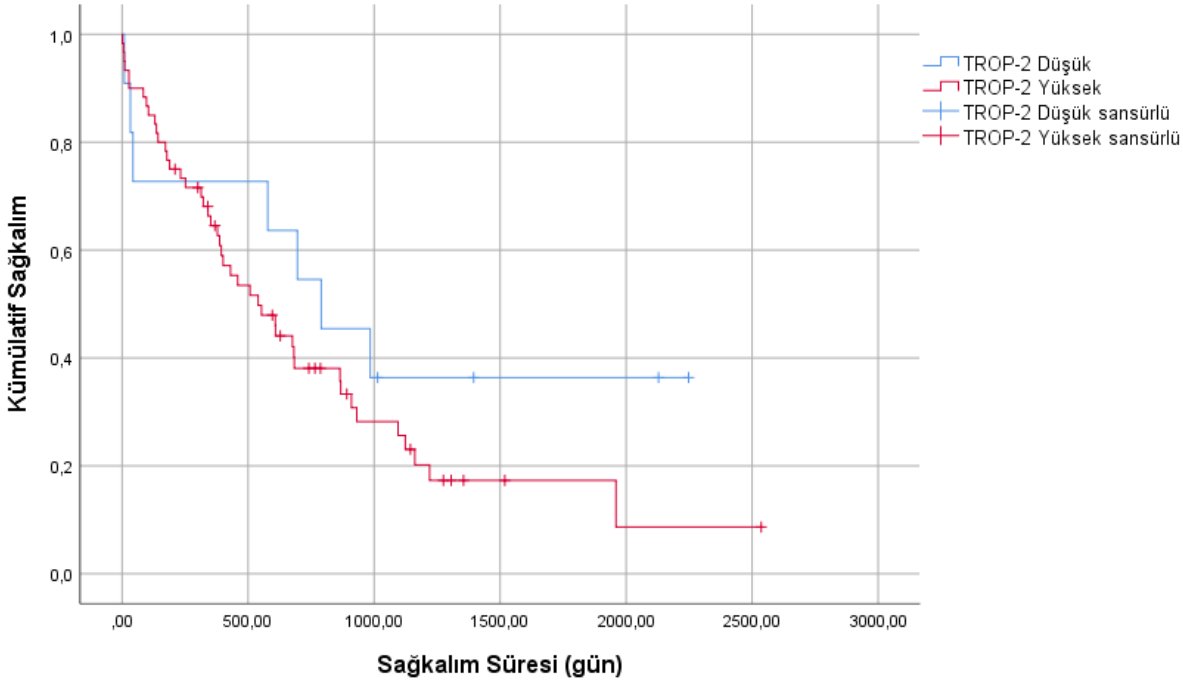
H-skoruna göre yapılan Kaplan–Meier eğrilerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (χ^2=1,60, p=0,45). Bununla birlikte, 365. gün (≈ 1. yıl) ve 730. gün (≈ 2. yıl) sağkalım olasılıkları ile ortalama ve medyan sağkalım süreleri incelendiğinde; 365. günde genel sağkalım oranı H-skoru açısından düşük grupta %70,6; orta grupta %62 ve yüksek grupta %71,6 iken, 730. günde düşük grupta %47,1; orta grupta %36,4; yüksek grupta %45,4'tür. Medyan sağkalım süreleri ise düşük grupta 696 gün (411–981), orta grupta 459 gün (271–647) yüksek grupta 676 gün (363–988) bulunmuştur. Ortalama sağkalım süreleri ise düşük grupta 993 gün (588–1399), orta grupta 710 gün (486–934) yüksek grupta 934 gün (420–1147) bulunmuştur. H-skoruna göre sağkalım eğrileri Şekil 10.30'da verilmiştir.



Şekil 10.30. H-Skoruna Göre Sağkalım Eğrileri

IRS değerine göre olgular TROP-2 düşük ve TROP-2 yüksek olarak sınıflandırıldığında, Kaplan–Meier analizi sonucunda genel sağkalım süreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (χ^2=1,39, p=0,24). Bununla birlikte, 365. Gün (≈ 1. yıl), 730. gün (≈ 2. yıl) sağkalım olasılıkları ile ortalama ve medyan sağkalım süreleri incelendiğinde; 365. günde genel sağkalım oranı, "TROP-2 yüksek" grubunda %64,5, "TROP-2 düşük" grubunda %72,7 iken, 730. günde bu oran "TROP-2 yüksek"

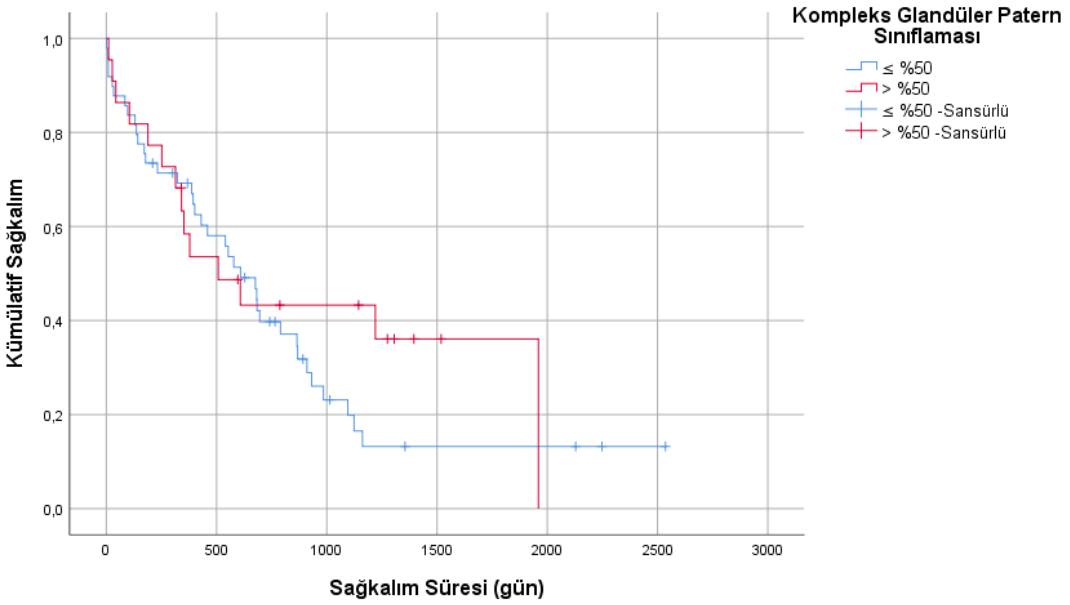
grubunda %38,1, “TROP-2 düşük” grubunda ise %45,5’tir. Medyan sağkalım süreleri IRS skoru açısından “TROP-2 düşük” grubunda 790 gün (350–1229), “TROP-2 yüksek” grubunda 540 gün (332–747), ortalama sağkalım süreleri ise “TROP-2 düşük” grubunda 1102 gün (560–1644), “TROP-2 yüksek” grubunda 795 gün (577–1013) olarak bulunmuştur. IRS skoru açısından sağkalım eğrileri Şekil 10.31’de verilmiştir.



Şekil 10.31. IRS-Skoru Açısından Sağkalım Eğrileri

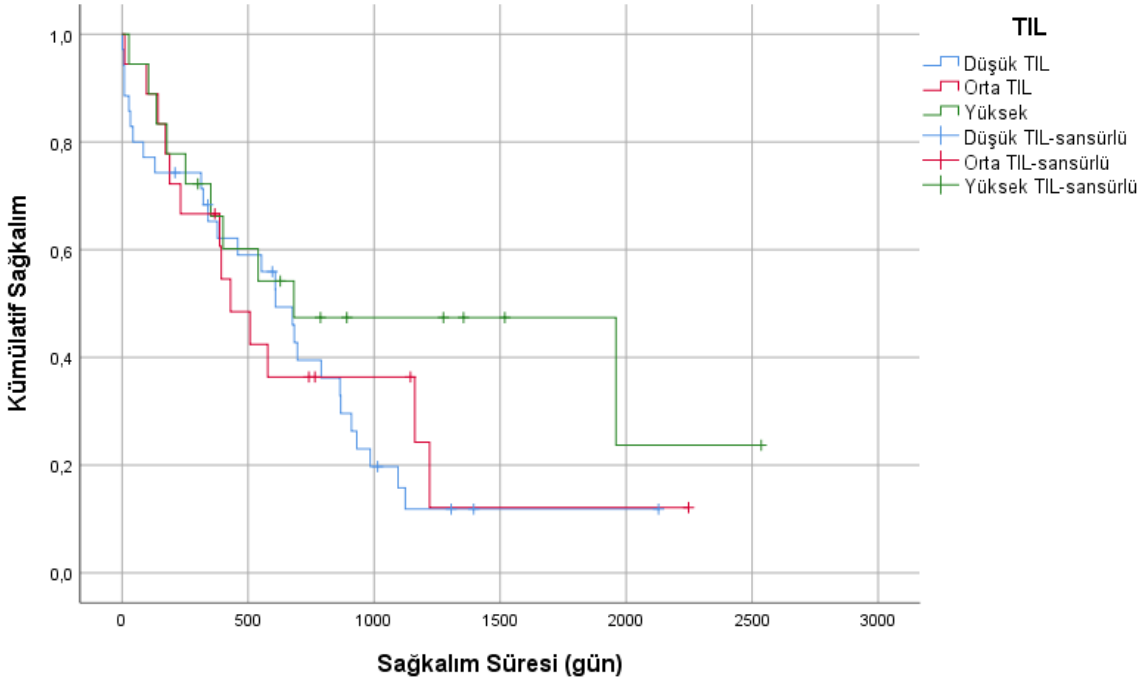
Kompleks glandüler patern grupları arasında Kaplan–Meier sağkalım eğrilerinin istatistiksel karşılaştırması sonucunda gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (χ^2=0,71, p=0,40). Bununla birlikte, 365. Gün (≈ 1. yıl), 730. gün (≈ 2. yıl) sağkalım olasılıkları ile ortalama ve medyan sağkalım süreleri incelendiğinde; 365. günde genel sağ kalım oranı kompleks glandüler patern yüzdesi %50 ve altında olan grupta %69,2, kompleks glandüler patern yüzdesi %50’den fazla olan grupta %58,4’ tür. İki yıllık sağ kalıma baktığımızda, 730. günde bu oran kompleks glandüler patern yüzdesi %50 ve altında olan grupta %39,8, kompleks glandüler patern yüzdesi %50’den fazla olan grupta %43,3’tür. Medyan genel sağ kalım süreleri, kompleks glandüler patern yüzdesi %50 ve altında olan grupta 609 gün (429–788), %50’den fazla olan grupta 508 gün (148–868), ortalama genel sağ kalım süreleri ise kompleks

glandüler patern yüzdesi %50 ve altında olan grupta 789 gün (553–1025), %50 üstü olan grupta 948 gün (583–1312) olarak saptanmıştır. Kompleks glandüler patern sınıflamasına göre sağkalım eğrileri Şekil 10.32'de verilmiştir.



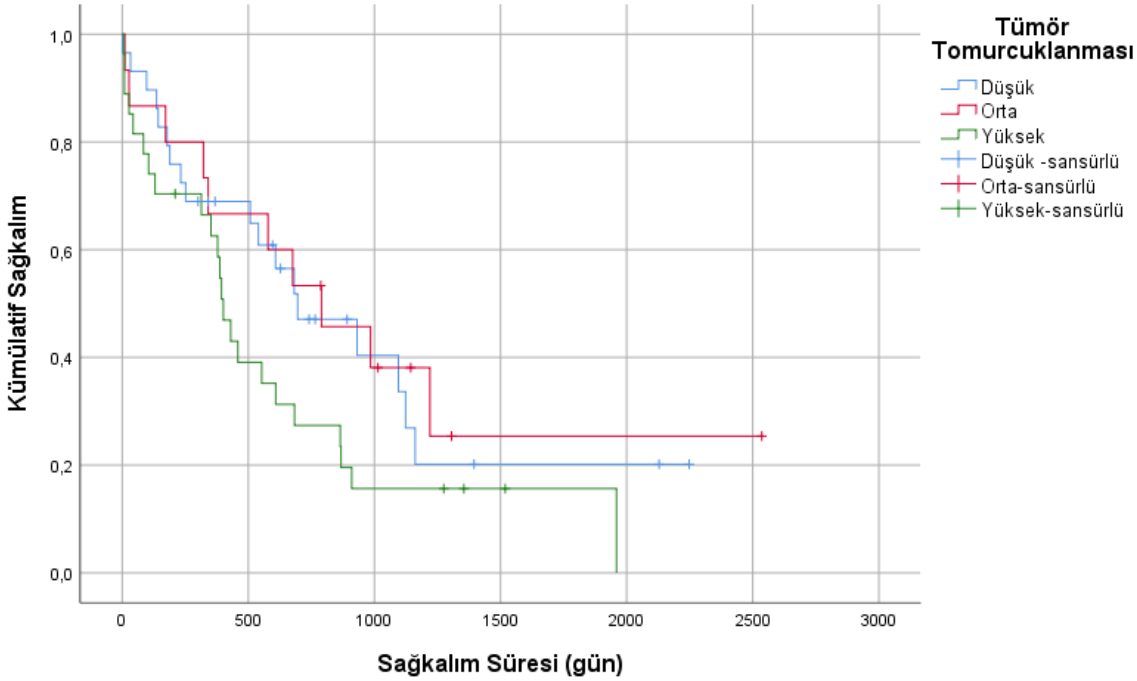
Şekil 10.32. Kompleks Glandüler Patern Sınıflamasına Göre Sağkalım Eğrileri

TİL düzeylerine göre Kaplan–Meier sağkalım eğrilerinin istatistiksel karşılaştırması sonucunda gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (χ^2=2,22, p=0,33). TİL düzeyine göre bakıldığında; genel sağ kalım oranı 365. günde (≈ 1. yıl) düşük grupta %65,2, orta grupta %61,0, yüksek grupta ise 66,2 iken; 730. günde (≈ 2. yıl) bu oran düşük grupta 39.5, orta grupta %36,4, yüksek grupta ise %47,4'tür. Medyan sağ kalım süreleri düşük grupta 609 gün (440–778), orta grupta 430 gün (273–587), yüksek grupta 682 gün (0–1709); ortalama sağkalım süreleri ise düşük grupta 706 gün (486–924), orta grupta 747 gün (390–1104), yüksek grupta 1228 gün (724–1731) olarak saptanmıştır. TİL düzeyine göre sağkalım eğrileri Şekil 10.33'te verilmiştir.



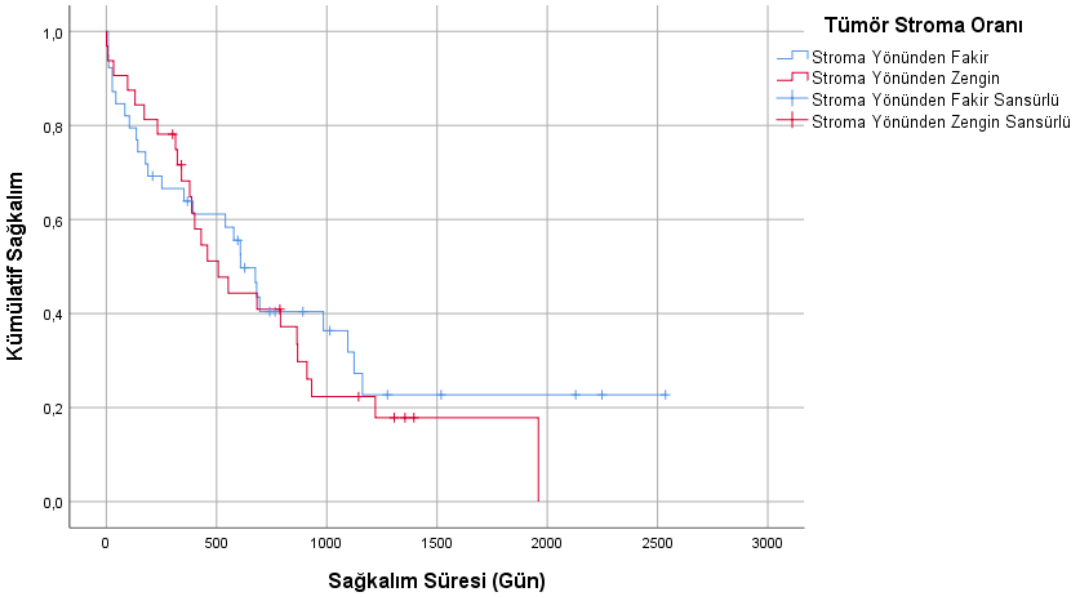
Şekil 10.33. TİL Düzeyine Göre Sağkalım Eğrileri

Tümör tomucuklama derecesine göre Kaplan–Meier sağkalım eğrilerinin istatistiksel karşılaştırması sonucunda gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (χ^2=3,63; p=0,16). Tümör tomurcuklanması açısından bakıldığında, 365. günde genel sağkalım oranı düşük grupta %69,0, orta grupta %66,7, yüksek grupta %62,6 iken; 730. günde bu oran düşük grupta %47,1, orta grupta %53,3, yüksek grupta ise %27,4'tür. Medyan genel sağ kalım süreleri düşük grupta 696 gün (302-1089), orta grupta 790 gün (313-1267), yüksek grupta 401 gün (337-465), ortalama genel sağkalım süreleri ise düşük grupta 921 gün (602-1240), orta grupta 1076 gün (567-1585) gün, yüksek grupta 619 gün (370-868) olarak bulunmuştur. Tümör tomurcuklanma derecelerine göre sağkalım Şekil 10.34'te verilmiştir.



Şekil 10.34. Tümör Tomurcuklanma Derecelerine Göre Sağkalım Eğrileri

TSO açısından Kaplan–Meier sağkalım eğrilerinin istatistiksel karşılaştırması sonucunda gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (χ^2=0,37; p=0,54). 365. günde genel sağkalım oranı "stromadan fakir" olgularda %63,9, "stromadan zengin" olgularda %64,8 iken; 730. günde bu oran "stromadan fakir" olgularda %40,4, "stromadan zengin" olgularda %37,2'dir. Medyan sağ kalım süreleri "stromadan fakir" olgularda 609 gün (470-747), "stromadan zengin" olgularda 508 gün (309-706); ortalama sağ kalım süreleri ise "stromadan fakir" olgularda 951 gün (629-1274), "stromadan zengin" olgularda 749 gün (512-987) olarak belirtilmiştir. TSO açısından sağkalım eğrileri Şekil 10.35'te verilmiştir.



Şekil 10.35. TSO Açısından Sağkalım Eğrileri

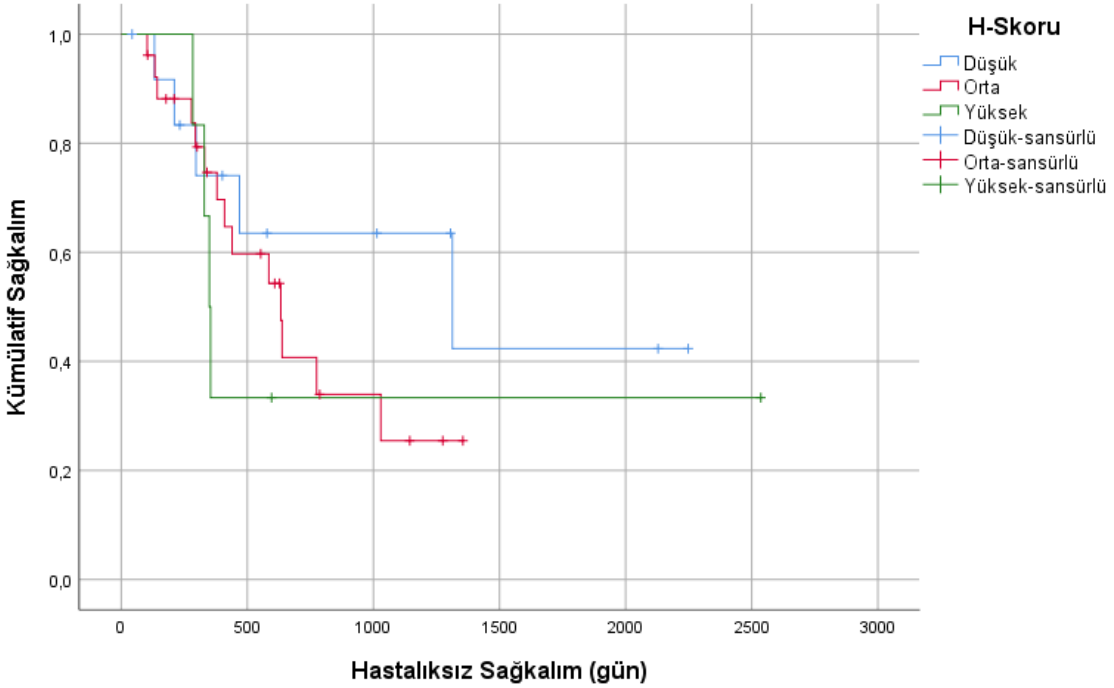
Çalışmada hastalıksız sağkalım analizinde, tanı anından progresyon zamanına kadar geçen süre "hastalıksız sağkalım" olarak tanımlanmıştır. Sağkalım durumu, 0: sağkalım devam ediyor (censored) ve 1: olay gerçekleşti (failure) olarak kodlanmıştır. Kaplan–Meier yöntemi ile kümülatif hastalıksız sağkalım olasılıkları hesaplanmış, H-skoru, IRS skoru, kompleks glandüler patern, TİL düzeyi, tümör tomurcuklanma derecesi ve tümör stroma oranı değişkenlerine göre sağkalım eğrileri elde edilmiştir. Gruplar arasındaki sağkalım farklılıkları log-rank testi ile incelenmiştir. Bu yaklaşımla, PDAK olgularında histopatolojik ve immünohistokimyasal parametrelerin, hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik değerleri kapsamlı biçimde değerlendirilmiştir. Tablo 10.48'de hastalıksız sağkalım analizi sonuçları görülmektedir.

Tablo 10.48. Hastalıksız Sağkalım Analiz Sonuçları

H-Skoru	Toplam (n)	Olay (n)	Sansür (%)	365. gün S(%)	730. gün S(%)	Medyan (gün) [95% GA]	Ortalama (gün) [95% GA]	Log-rank (χ^2, p)
Düşük	13	5	61,5	74,1	63,5	1313[0-2868]	1335[764-1906]	
Orta	26	14	46,2	74,7	40,7	633[399-867]	720[523-916]	χ^2=1,26 p=0,52
Yüksek	6	4	33,3	33,3	-	350[320-380]	1064[232-1897]	
Genel	45	23	48,9	-	-	633[285-981]	1127[773-1480]	
IRS Skoru								
Düşük	8	3	62,5	-	-	1313	1468 [812–2125]	
Yüksek	37	20	45,9	63,5	39,4	585 [260–909]	1050 [670–1430]	χ^2=1,58 p=0,21
Genel	45	23	48,9	-	-	633[288-980]	1126 [773-1479]	
Kompleks Glandüler Patern Sınıfı								
%50 ve altı	28	14	50,0	76,5	38,5	638[546-730]	1141[701-1581]	χ^2=0,35 p=0,55
%50 üstü	17	9	47,1	52,7	45,2	380[0-802]	742[455-1029]	
Genel	45	23	48,9	-	-	633[285-980]	1126[773-1480]	
TİL Düzeyi								
Düşük	23	14	31,9	66,8	29,1	633[340-925]	814[485-1143]	
Orta	10	6	40,0	68,6	30,5	440[0-1233]	999[413-1586]	χ^2=2,36 p=0,31
Yüksek	12	3	75,0	68,2	-	-[---]	1819[1143-2495]	
Genel	45	23	48,9			633[285-981]	1126[773-1480]	
Tümör Tomurcuklanması								
Düşük	19	11	42,1	70,5	37,6	638[163-1113]	905[508-1302]	
Orta	10	4	60,0	70,1	-	-[-]	1653[981-2324]	χ^2=1,46 p=0,48
Yüksek	16	8	50,0	62,3	28,5	585[208-962]	669[390-948]	
Genel	45	23	48,9			633[285-981]	1126[773-1480]	
Tümör Stroma Oranı								
Stromadan Fakir	24	11	54,2	61,5	48,3	775[0-1559]	1252[744-1759]	
Stromadan Zengin	21	12	42,9	74,2	35,0	585[303-866]	750[535-964]	χ^2=0,05 p=0,82
Genel	45	23	48,9			663[285-980]	1126[773-1479]	

S: Tahmini hastalıksız Sağkalım Olasılığı

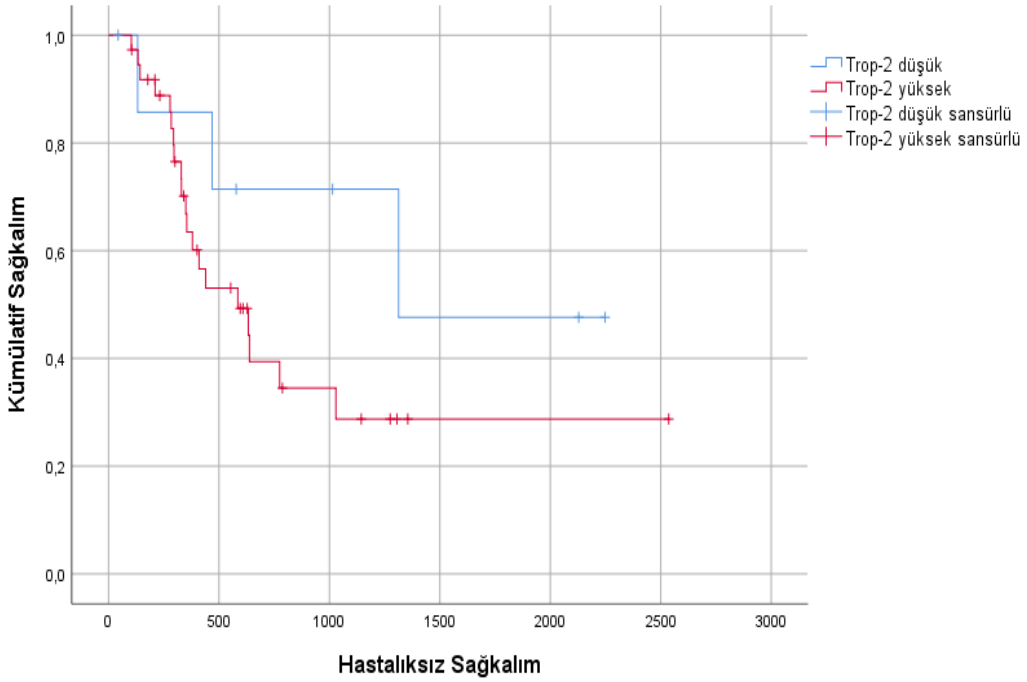
Kaplan–Meier analizi sonucunda, H-skoru grupları arasında hastalıksız sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır (χ^2=1,26, p=0,52). H-skoru açısından bakıldığında hastalıksız sağ kalım oranı 365. günde (≈ 1. yıl) düşük grupta %74,1, orta grupta %74,7, yüksek grupta %33,3 iken, 730. günde bu oran düşük grupta %63,5, orta grupta %40,7'dir. Yüksek H-skoruna sahip grupta ≈ 1. yıl. sonunda sağ kalan vaka bulunmadığından, 730. gün için bu oran verilememiştir. Medyan hastalıksız sağ kalım süreleri düşük grupta 1313 gün (0-2868), orta grupta 633 gün (399–867), yüksek grupta 350 gün (320-380) iken, ortalama hastalıksız sağ kalım süreleri düşük grupta 1335 gün (764-1906), orta grupta 720 gün (523-916), yüksek grupta 1064 gün (232-1897) olarak hesaplanmıştır. H-Skoru açısından hastalıksız sağkalım eğrileri Şekil 10.36'da verilmiştir.



Şekil 10.36. H-skoru Açısından Hastalıksız Sağkalım Eğrileri

IRS skoruna göre olgular "TROP-2 düşük" ve "TROP-2" yüksek olarak sınıflandırıldığında, Kaplan–Meier analizi sonucunda, hastalıksız sağkalım süreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (χ^2=1,58; p=0,21). Hastalıksız sağkalım oranları "TROP-2 yüksek" grupta 365. günde %63,5 iken bu oran 730. günde %39,4'tür.

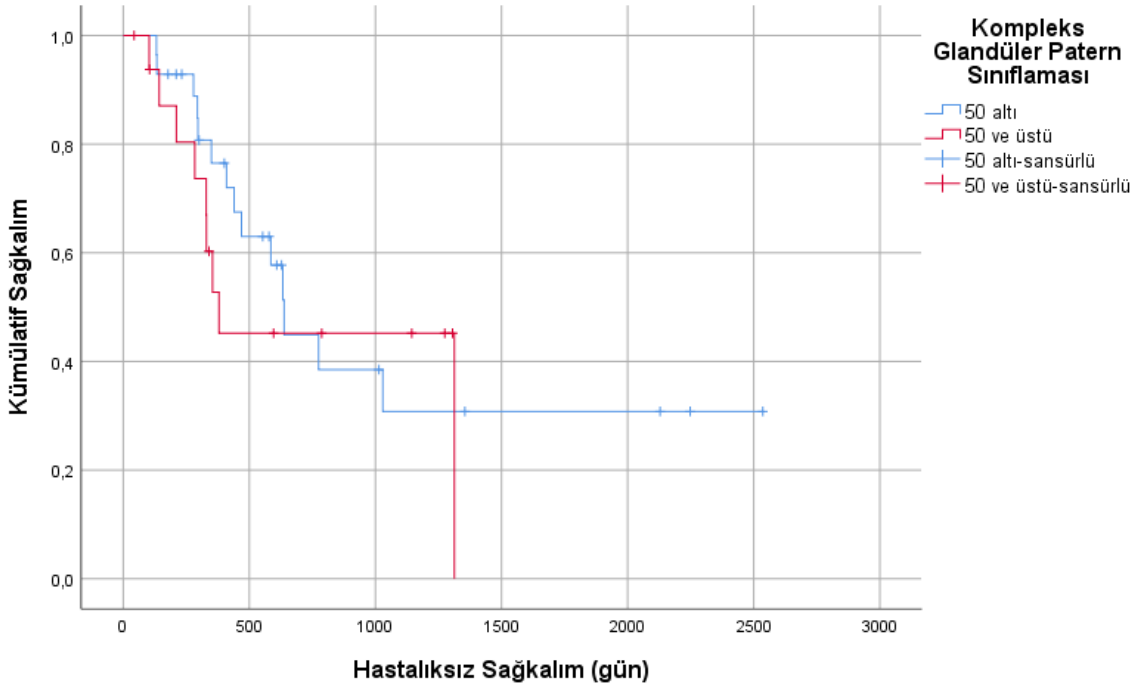
“TROP-2 düşük” grubunda vaka sayısı azlığı nedeniyle, 365. ve 730. günlerdeki hastalıksız sağkalım oranları sağlıklı olarak değerlendirilememiştir; ancak 469. günde bu oran %71,4 iken, 1113. günde %47,6’dır. IRS skoruna göre hastalıksız sağkalım eğrileri Şekil 10.37’de verilmiştir. Medyan hastalıksız sağ kalım süreleri “TROP-2 düşük” grupta 1313 gün, “TROP-2 yüksek grupta 585 gün (260-909), ortalama hastalıksız sağ kalım süreleri “TROP-2 düşük” grupta 1468 gün (812-2125), “TROP-2 yüksek grupta 1050 gün (670-1430) olarak hesaplanmıştır. IRS skoruna göre sağkalım eğrileri Şekil 10.37’de verilmiştir.



Şekil 10.37. IRS Skoruna Göre Hastalıksız Sağkalım Eğrileri

Kompleks glandüler patern grupları arasında Kaplan–Meier sağkalım eğrilerinin istatistiksel karşılaştırması sonucunda gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (χ^2=0,35, p=0,55). Hastalıksız sağ kalım oranları 365. günde kompleks glandüler patern yüzdesi %50 ve altında olan grupta %76,5, %50 üzerinde olan grupta %52,7 iken, 730. günde bu oran %50 ve altında olan grupta %38,5, %50 üzerinde olan grupta %45,2 olarak bulunmuştur. Medyan hastalıksız sağ kalım süreleri %50 ve

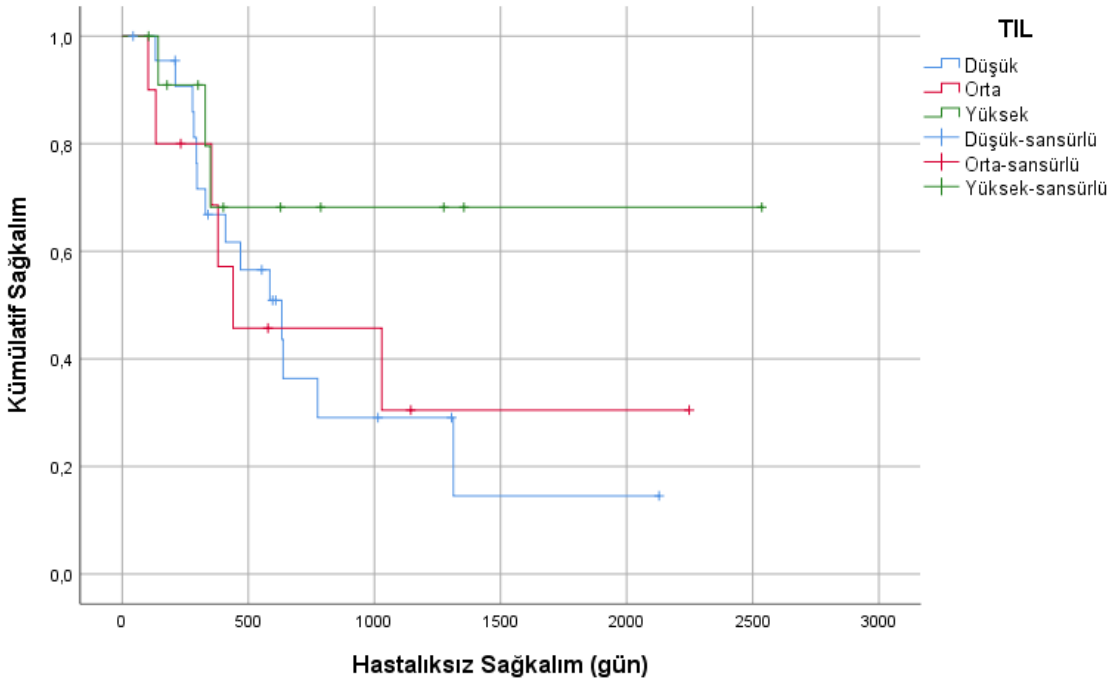
altında olan grupta 638 gün (546-730), %50 üzerinde olan grupta 380 gün (0-802), ortalama hastalıksız sağ kalım süreleri %50 ve altında olan grupta 1141 gün (701-1581), %50 üzerinde olan grupta 742 gün (455-1029) olarak saptanmıştır. Kompleks glandüler patern sınıflamasına göre hastalıksız sağkalım eğrileri Şekil 10.38'de verilmiştir.



Şekil 10.38: Kompleks Glandüler Patern Sınıflamasına Göre Hastalıksız Sağkalım Eğrileri

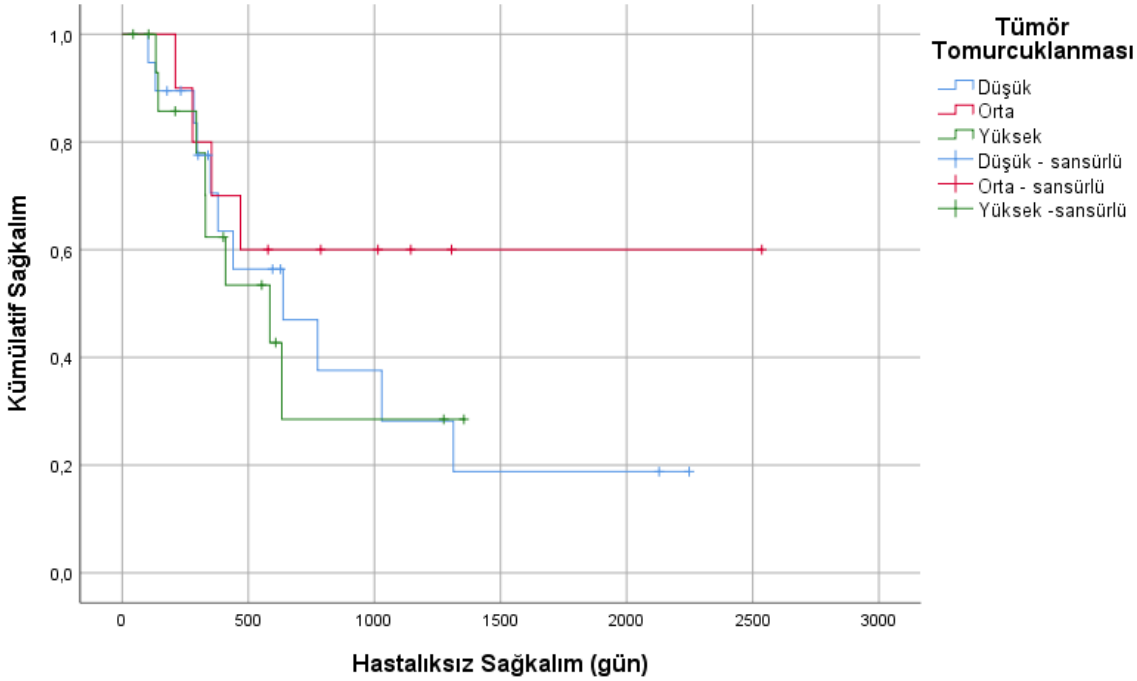
Kaplan–Meier analizi sonucunda, TİL düzeylerine göre hastalıksız sağkalım süreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (χ^2=2,36; p=0,31). Hastalıksız sağkalım oranları 365. günde düşük TİL grubunda %66,8, orta TİL grubunda %68,6, yüksek TİL grubunda %68,2 iken, 730. günde bu oran düşük TİL grubunda %29,1, orta TİL grubunda %30,5 olarak bulunmuştur. Medyan hastalıksız sağ kalım süreleri düşük TİL grubunda 633 gün (340-925), orta TİL grubunda 440 gün (0-1233), ortalama hastalıksız sağ kalım süreleri ise düşük TİL grubunda 814 gün (485-1143), orta TİL grubunda 999 gün (413-1586), yüksek TİL grubunda 1819 gün (1143-2495) olarak saptanmıştır. Yüksek TİL grubunda olayın gerçekleştiği vaka sayısının azlığı nedeniyle 730. gündeki hastalıksız sağ kalım oranı ve medyan hastalıksız sağ kalım

süresi hakkında sağlıklı yorum yapılamamıştır. TİL düzeylerine göre hastalıksız sağ kalım eğrileri Şekil 10.39'da verilmiştir.



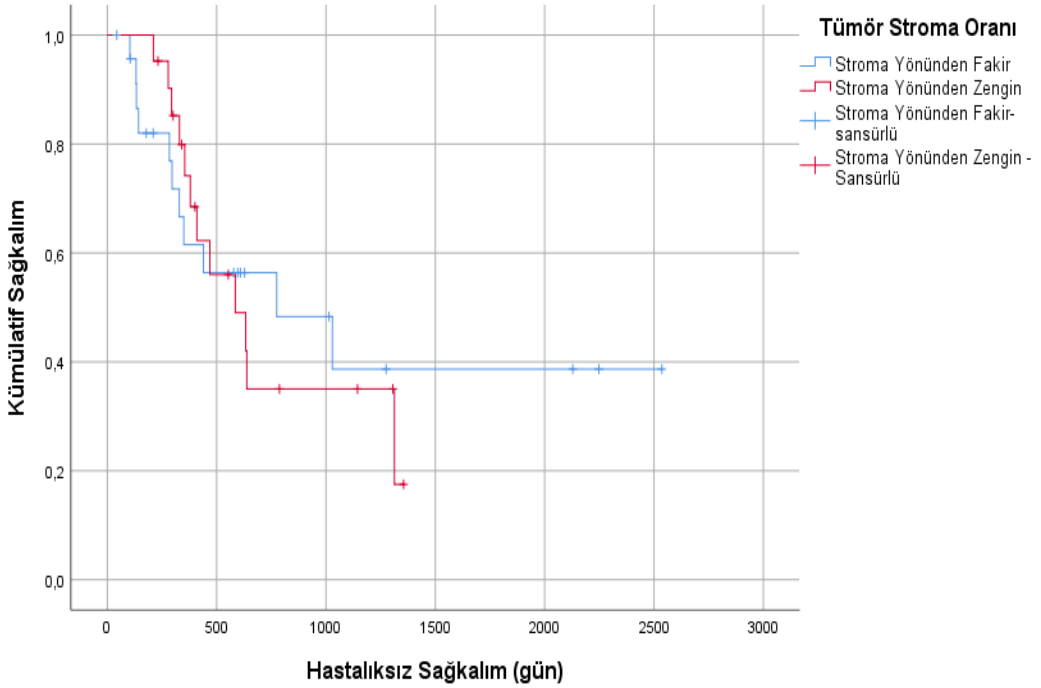
Şekil 10.39. TİL Düzeylerine Göre Hastalıksız Sağ Kalım Eğrileri

Kaplan–Meier analizi sonucunda, tümör tomurcuklanma derecelerine göre hastalıksız sağkalım süreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (χ^2=1,46; p=0,48). Hastalıksız sağkalım oranları 365. günde tümör tomurcuklanma derecesine göre düşük grupta %70,5, orta grupta %70,1, yüksek grupta %62,3 iken, 730. günde bu oran düşük grupta %37,6, yüksek grupta %28,5 olarak bulunmuştur. Orta derecede tümör tomurcuklanması gösteren grupta azalan vaka sayısı, bu kesitteki sağkalım tahminlerinin yorumlanabilirliğini sınırlamıştır. Medyan hastalıksız sağ kalım süreleri düşük grupta 638 gün (163-1113), yüksek grupta 585 gün (208-962), ortalama hastalıksız sağ kalım süreleri düşük grupta 905 gün (508-1302), orta grupta 1653 gün (981-2324), yüksek grupta 669 gün (39-948) olarak saptanmıştır. Orta derecede tümör tomurcuklanması gösteren grupta azalan vaka sayısı nedeniyle medyan hastalıksız sağ kalım süresi hesaplanamamıştır. Tümör tomurcuklanma derecesine göre hastalıksız sağkalım eğrileri Şekil 10.40'ta verilmiştir.



Şekil 10.40. Tümör Tomurcuklanma Derecesine Göre Hastalıksız Sağkalım Eğrileri

Kaplan–Meier analizi sonucunda, TSO gruplarına göre hastalıksız sağkalım süreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (χ^2=0,05; p=0,82). Hastalıksız sağ kalım oranları 365. günde stromadan fakir grupta %61,5, stromadan zengin grupta %74,2 iken, bu oran 730. günde stromadan fakir grupta %48,3, stromadan zengin grupta %35,0 olarak bulunmuştur. Medyan hastalıksız sağ kalım süreleri stromadan fakir grupta 775 gün (0–1559), stromadan zengin grupta 585 gün (303–866), ortalama hastalıksız sağ kalım süreleri ise stromadan fakir grupta 1252 gün (744–1759), stromadan zengin grupta 750 gün (535–964) olarak saptanmıştır. TSO'ya göre hastalıksız sağ kalım eğrileri Şekil 10.41'de verilmiştir.

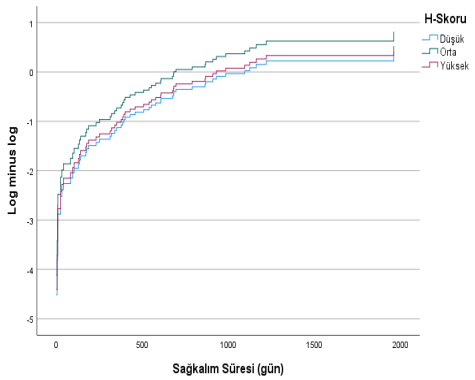


Şekil 10.41. TSO'ya Göre Hastalıksız Sağ Kalım Eğrileri

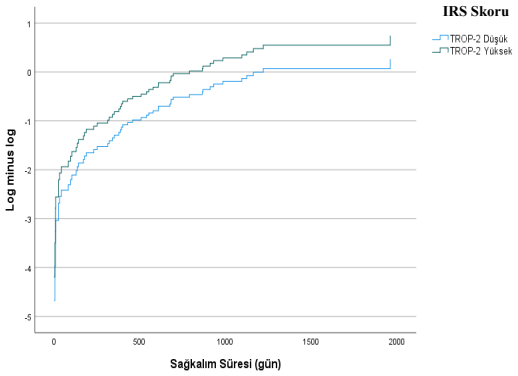
Tek değişkenli Cox regresyon modeline dahil edilen tüm prognostik değişkenler için orantılı tehlikeler ("proportional hazards") varsayımının geçerliliği log-log ("log-minus-log") sağkalım eğrileri ve test yöntemleri ile kontrol edilmiştir. Log-log sağkalım eğrileri, Cox regresyon analizinde orantılı tehlikeler varsayımının görsel olarak değerlendirilmesi için kullanılan yöntemlerden biridir. Eğer gruplara ait eğriler birbirine paralel seyrediyor ve belirgin şekilde kesişmiyorsa, bu durum orantılı tehlikeler varsayımının sağlandığını gösterir. Orantılı tehlikeler varsayımının test yöntemleri ile incelenmesi için üç farklı yöntem kullanılmıştır: (a) Schoenfeld artıkları testi, (b) zamanla doğrusal etkileşimi test eden zamana bağlı açıklayıcı değişken modeli (zaman fonksiyonu = t) ve (c) zamanla logaritmik etkileşimi test eden zamana bağlı açıklayıcı değişken modeli (zaman fonksiyonu = log(t)). Bu testler sonucunda elde edilen p değerinin 0.05'ten küçük olması varsayımın sağlanmadığını, 0.05'in üzerinde olması ise varsayımın sağlandığını göstermektedir. Schoenfeld artıkları testi rank dönüşümü kullanılarak hesaplanmıştır.

Sağkalım için elde edilen log-log sağkalım eğrileri verilmiştir. Eğriler incelendiğinde tüm değişkenler için log-log sağkalım eğrileri birbirine paralel

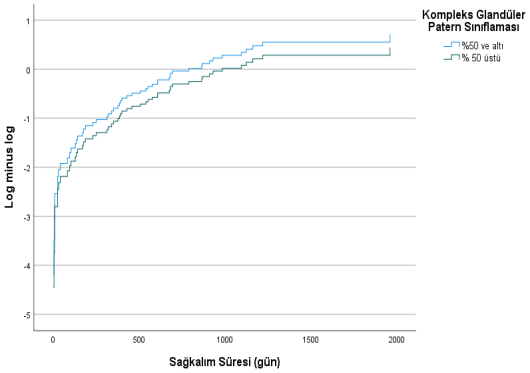
seyretmektedir. Bu da orantılı tehlikeler varsayımının bu değişkenler için sağlandığını göstermektedir. Buna ait sağ kalım eğrileri Şekil 10.42'de verilmiştir.



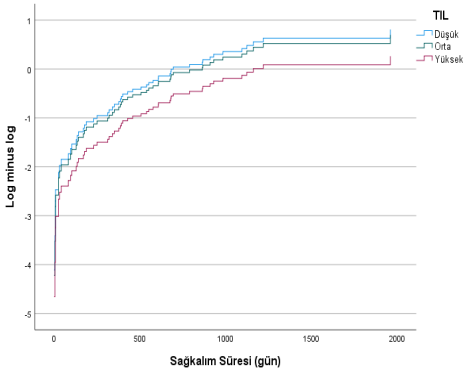
A. H-Skoru İçin Log-Log Sağkalım Eğrisi



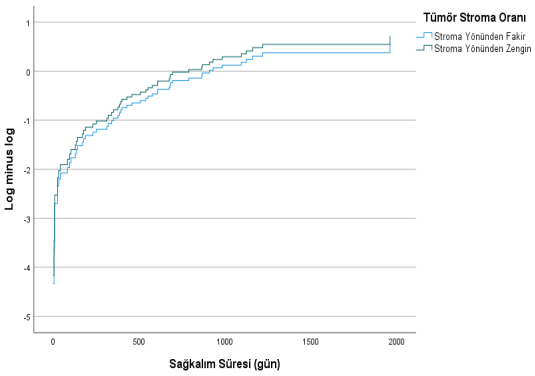
B. IRS Skoru İçin Log-Log Sağkalım Eğrisi



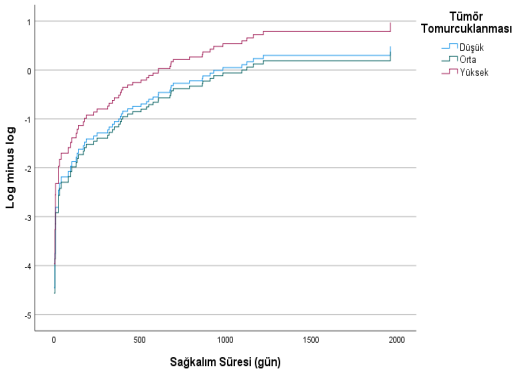
C. Kompleks Glandüler Patern Sınıflaması İçin Log-Log Sağkalım Eğrisi



D. TIL Düzeyi İçin Log-Log Sağkalım Eğrisi



E. TSO İçin Log-Log Sağkalım Eğrisi



F. Tümör Tomurcuklanması İçin Log-Log Sağkalım Eğrisi

Şekil 10.42. Orantılı Tehlikeler Varsayımı İçin Log-Log Sağkalım Eğrileri

Test yöntemleri kullanılarak elde edilen sonuçlar Tablo 10.49'de yer almaktadır. Yapılan testler sonucunda, orantılı tehlikeler varsayımının tüm değişkenler için karşılandığı görülmüştür.

Tablo 10.49. Sağkalım İçin Orantılı Tehlikeler Varsayımı Test Sonuçları

Değişken	Kategori	p-değeri [a]	p-değeri [b]	p-değeri [c]
H-skoru	Düşük (Referans)		-	-
	Orta	0.93	0.61	0.72
	Yüksek		0.62	0.86
IRS	"TROP-2 düşük" (Referans)	0.38	-	-
	"TROP-2 yüksek"		0.33	0.22
Kompleks Glandüler Patern Skoru	50 altı (Referans)	0.260	-	-
	50 ve üstü		0.52	0.71
Tümör Tomurcuklanması	Düşük (Referans)		-	-
	Orta	0.950	0.90	0.84
	Yüksek		0.88	0.84
TSO	<%50 (Referans)	0.260	-	-
	>=%50		0.21	0.36
TİL	Düşük (Referans)		-	-
	Orta	0.610	0.57	0.59
	Yüksek		0.46	0.87

a. Schoenfeld artıkları ile orantılı tehlikeler varsayımının testi
b. t zaman fonksiyonu ile zamana bağlı açıklayıcı değişken kullanarak orantılı tehlikeler varsayımının testi
c. log(t) zaman fonksiyonu ile zamana bağlı açıklayıcı değişken kullanarak orantılı tehlikeler varsayımının testi

Cox regresyon analizi, çalışmada değerlendirilen patolojik değişkenlerin genel ve hastalıksız sağkalım üzerindeki bağımsız etkilerini ortaya koymak amacıyla uygulanmıştır. Cox modeli, patolojik değişkenlerin sağkalım üzerindeki olası bağımsız etkilerini niceliksel olarak ortaya koymuş ve hangi parametrelerin prognostik potansiyel taşıyabileceğini göstermesi açısından önemli bilgiler sağlamıştır. Genel sağkalım için elde edilen tek değişkenli Cox regresyon modeli sonuçları Tablo

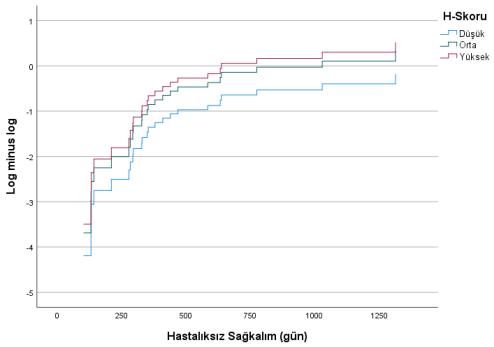
10.50'de verilmiştir. Tablo 10.50 incelendiğinde yapılan tek değişkenli Cox regresyon analizinde, sağkalımı etkileyen anlamlı bir prognostik faktör olmadığı saptanmıştır.

Tablo 10.50. Sağkalım İçin Cox Regresyon Modeli Sonuçları

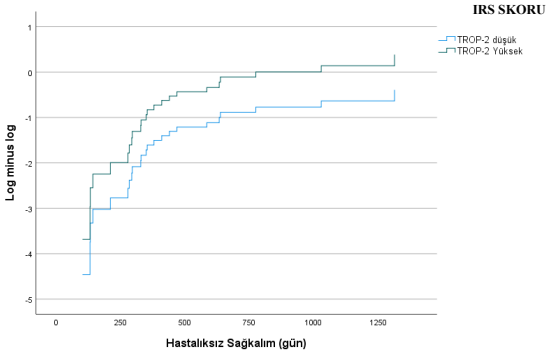
Değişken	Kategori	Hazard Oranı	%95 Güven Aralığı	p-değeri
H skoru	Düşük (Referans)	-	-	-
	Orta	1,49	0,76-2,93	0,24
	Yüksek	1,11	0,46-2,65	0,80
IRS Skoru	"TROP-2 düşük" (Referans)	-	-	-
	"TROP-2 yüksek"	1,61	0,72-3,61	0,24
Kompleks Glandüler Patern	≤50 altı (Referans)	-	-	-
	>50	0,76	0,41-1,42	0,40
Tümör Tomurcuklanma	Düşük (Referans)	-	-	-
	Orta	0,89	0,41-1,95	0,78
	Yüksek	1,63	0,87-3,02	0,12
Tümör Stroma Oranı	≤%50 (Referans)	-	-	-
	>%50	1,18	0,68-2,05	0,53
TİL	Düşük (Referans)	-	-	-
	Orta	0,89	0,46-1,73	0,73
	Yüksek	0,57	0,27-1,19	0,14

* $p<0.05$ katsayı istatistiksel olarak anlamlı

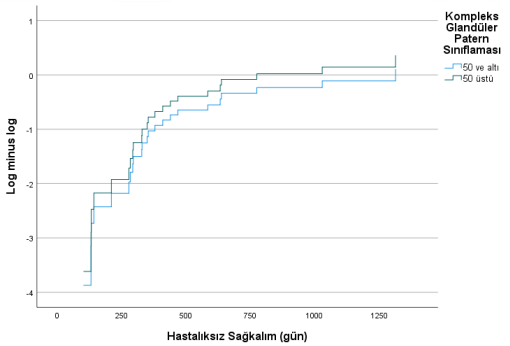
Hastalıksız sağkalım için elde edilen log-log sağkalım eğrileri Şekil 10.43'te verilmiştir. Eğriler incelendiğinde tüm değişkenler için log-log sağkalım eğrileri birbirine paralel seyretmektedir. Bu da orantılı tehlikeler varsayımının bu değişkenler için sağlandığını göstermektedir.



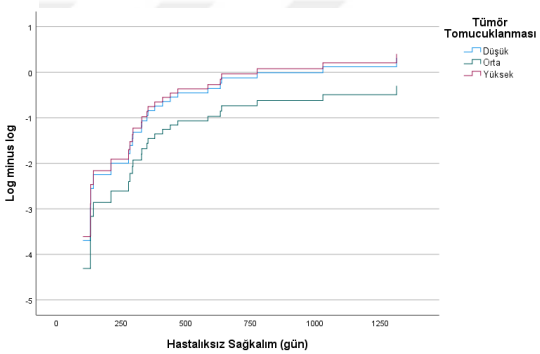
A. H-skoru İçin Log-Log Sağkalım Eğrileri



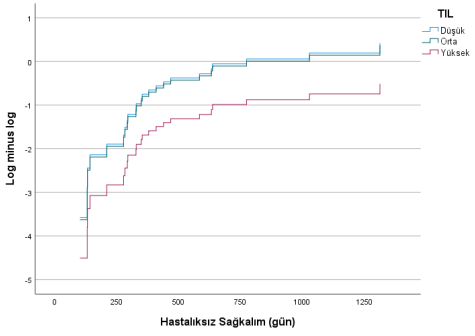
B. IRS Skoru İçin Log-Log Sağkalım Eğrileri



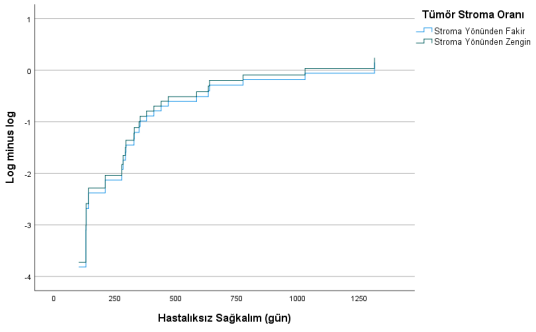
C. Kompleks Glandüler Patern Sınıflaması İçin Log-Log Sağkalım Eğrileri



D. Tümör Tomurcuklanması İçin Log-Log Sağkalım Eğrileri



E. TIL Düzeyi İçin Log-Log Sağkalım Eğrileri



F. TSO İçin Log-Log Sağkalım Eğrileri

Şekil 10.43. Hastalıksız Sağkalım İçin Orantılı Tehlikeler Varsayımı Log-Log Sağkalım Eğrileri

(a) Schoenfeld artıkları testi, (b) zamanla doğrusal etkileşimi test eden zamana bağlı açıklayıcı değişken modeli (zaman fonksiyonu = t) ve (c) zamanla logaritmik etkileşimi test eden zamana bağlı açıklayıcı değişken modeli (zaman fonksiyonu = log(t)) testleri sonucunda elde edilen p değerinin 0.05'ten küçük olması varsayımın ihlal edildiğini, 0.05'in üzerinde olması ise varsayımın sağlandığını göstermektedir. Test yöntemleri kullanılarak elde edilen sonuçlar Tablo 10.51'de yer almaktadır. Yapılan testler sonucunda, orantılı tehlikeler varsayımının tüm değişkenler için karşılandığı görülmüştür.

Tablo 10.51. Hastalıksız Sağkalım İçin Orantılı Tehlikeler Varsayımı Test Sonuçları

Değişken	Kategori	p-değeri[a]	p -değeri[b]	p-değeri[c]
H skoru	Düşük (Referans)		-	-
	Orta	0,63	0,61	0,49
	Yüksek		0,66	0,80
IRS	"TROP-2 düşük" (Referans)	0,92	-	-
	"TROP-2 yüksek"		0,70	0,86
Kompleks Glandüler Patern	≤50 (Referans)	0,25	-	-
	>50		0,55	0,30
Tümör Tomurcuklanması	Düşük (Referans)		-	-
	Orta	0,59	0,26	0,43
	Yüksek		0,48	0,67
Tümör Stroma	≤%50 (Referans)	0,06	-	-
	>%50		0,19	0,07
TİL	Düşük (Referans)		-	-
	Orta	0,40	0,48	0,28
	Yüksek		0,25	0,20

a. Schoenfeld artıkları ile orantılı tehlikeler varsayımının testi
b. t zaman fonksiyonu ile zamana bağlı açıklayıcı değişken kullanarak orantılı tehlikeler varsayımının testi
c. log(t) zaman fonksiyonu ile zamana bağlı açıklayıcı değişken kullanarak orantılı tehlikeler varsayımının testi

Hastalıksız sağkalım için elde edilen tek değişkenli Cox regresyon modeli sonuçları Tablo 10.52'de verilmiştir. Tablo 10.52 incelendiğinde yapılan tek

değişkenli Cox regresyon analizinde, hastalıksız sağkalımı etkileyen anlamlı bir prognostik faktör olmadığı saptanmıştır.

Tablo 10.52. Hastalıksız Sağkalım İçin Cox Regresyon Modeli Sonuçları

Değişken	Kategori	Hazard Oranı	%95 Güven Aralığı	p değeri
H skoru	Düşük (Referans)	-	-	-
	Orta	1,65	0,58-4,65	0,34
	Yüksek	2,01	0,53-7,56	0,30
IRS	Düşük (Referans)	-	-	-
	Yüksek	2,17	0,62-7,50	0,21
Kompleks Glandüler Patern	50 altı (Referans)	-	-	-
	50 ve üstü	1,29	0,55-2,99	0,55
Tümör Tomurcuklanması	Düşük (Referans)	-	-	-
	Orta	0,54	0,172-1,70	0,29
	Yüksek	1,09	0,437-2,73	0,85
Tümör Stroma	<%50 (Referans)	-	-	-
	>=%50	1,09	0,48-2,49	0,82
TİL	Düşük (Referans)	-	-	-
	Orta	0,95	0,36-2,48	0,91
	Yüksek	0,39	0,11-1,37	0,14

11. TARTIŞMA

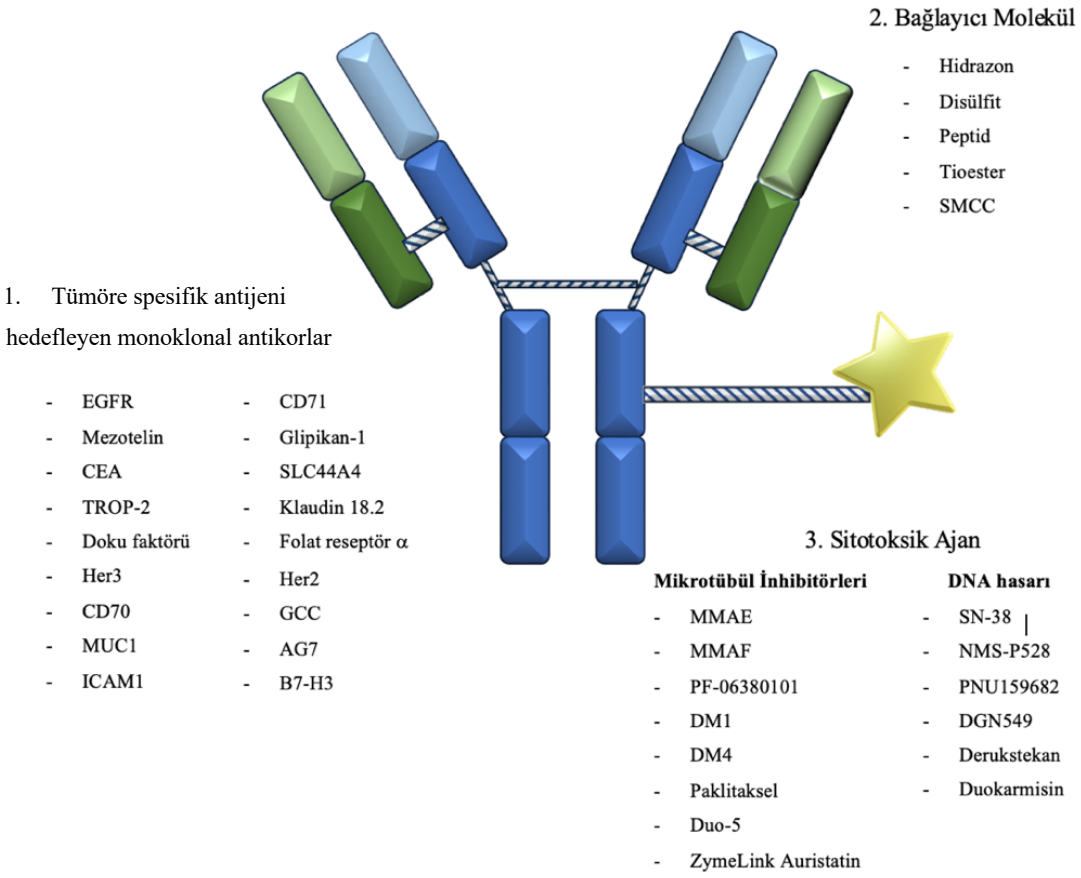
Pankreas kanseri dünyada kansere bağlı ölümlerin yedinci sebebi olarak gösterilmektedir. Son yıllarda pankreas kanseri insidansında artış görülmekte olup bu artışın devam edeceği düşünülmektedir. Bu nedenle pankreas kanserinin gelecekte özellikle batı ülkelerinde kansere bağlı ölümlerin en sık ikinci sebebi haline gelmesi beklenmektedir [21]. PDAK olgularının çoğu 55-85 yaş arasında tanı almaktadır ve erkek hastalarda daha sık görülmektedir [22, 78]. Çalışmamızdaki hastaların yaşları 39 ile 93 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 70,2±10,7 olarak saptanmıştır. Vakaların %68,5'ini erkek hastalar, %31,5'ini kadın hastalar oluşturmakta olup, bulgularımız literatürle uyumludur.

Çalışmamızda tümör boyutu 0,2 cm ile 7 cm arasında değişmektedir ve tümör çapının ortalama değeri 3,71±1,38 cm, medyan değeri ise 3,5 cm (2,6-4,5) olarak saptanmıştır. Güncel DSÖ verilerine göre rezeke edilebilir evrede yakalanan PDAK olgularında ortalama tümör çapı 3,5 cm'dir [33].

PDAK yüksek mortaliteyle seyreden bir gastrointestinal sistem malignitesidir. Cerrahi olarak rezeke edilebilecek evrede yakalanan ve adjuvan kemoterapi almış bu hastalarda beklenen ortalama genel sağ kalım süresinin 54,4 aya çıkabilmektedir [1]. Hastalıksız sağ kalım süresi ise bu hastalarda ortalama 21,6 ay kadardır [5]. Çalışmamızda ortalama genel sağ kalım süresi 29,2 ay, hastalıksız sağ kalım süresi ise 6 ay olarak bulunmuştur.

Erken tanıda güçlük, agresif seyir, mevcut tedavilerin sınırlı etkinliği ve son yıllarda artan insidansı nedeniyle klinik araştırmalarda öncelikli bir hedef haline gelmeye başlamıştır [79, 80]. Daha önce tanımlanmış olan genetik mutasyonlar yanı sıra, bazı transmembran glikoproteinlerin artmış ekspresyonunun da bu tümörde onkojenik yolakların aktivasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir [81, 82]. Ek olarak tümör mikroçevresinin de PDAK gelişiminde, seyrinde ve tedavi cevabında önemli olduğu bilinmektedir [83]. PDAK'ın tümör mikroçevresinde yüksek oranda bulunan proliferatif myofibroblast benzeri hücreler ve buna eşlik eden yoğun ekstrasellüler matriks birikimi desmoplastik reaksiyona neden olmaktadır. Desmoplazi gelişimi;

tümör için mekanik bir bariyer oluşumuna, hiposik bir tümör mikroçevresi gelişimine ve tümörün immüniteden kaçışına sebep olarak, terapötik ajanların tümör hücrelerine ulaşımını engelleyen faktörlerden biridir [84]. Bunların bir sonucu olarak, PDAK'ta standart kemoterapi rejimlerinin sınırlı etkinliği, yeni hedefe yönelik ve antikor bazlı tedavi araştırmalarını zorunlu kılmıştır. İmmünoterapi seçenekleri açısından bakıldığında günümüzde PDAK'ta FDA onaylı HER2 ve HER3 antijenlerini hedefleyen Zenocutuzumab monoklonal antikoru mevcuttur [85]. Daha önce bahsedildiği üzere ADC'ler spesifik bir monoklonak antikor, bağlayıcı molekül ve sitotiksik ajanın birleşiminden oluşur [86]. PDAK'ta FDA onaylı bir ADC tedavisi bulunmamakla birlikte, bu konuda hem klinik hem de pre-klinik çalışmalar devam etmektedir [87]. Bu çalışmalar, hedefledikleri antijenler ve ADC yapıları Şekil 11.1'de gösterilmiştir.



Şekil 11.1. PDAK'ı Hedefleyen ADC Çalışmaları ve Yapıları

TROP-2, ilk kez trofoblastların yüzeyinde yer alan bir antijen olarak tanımlanmıştır ve sonrasında pek çok solid organ tümöründe ekspresyonun arttığı, normal dokularda ise düşük derecede eksprese edildiği gösterilmiştir [88, 89]. Başta baş-boyun, tiroid, akciğer, özofagus, mide, kolon, rektum, pankreas, meme, böbrek, prostat, uterus, serviksin epitelyal tümörleri olmak üzere pek çok solid organ tümöründe artmış TROP-2 ekspresyonu tümör büyümesi, çoğalması, göçü ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir [90-103]. Bu durum TROP-2'yi yeni tedavi seçenekleri açısından umut verici bir hedef haline getirmiş ve böylece anti-TROP-2 ADC'leri geliştirilmiştir [89]. Günümüzdeki FDA onaylı olarak TROP-2'yi hedefleyen Sacituzumab Govitecan meme karsinomlarında ve üretalyal karsinomlarda kullanılmaktadır [104-106]. Gastrointestinal sistem maligniteleri açısından bakıldığında, TROP-2'nin hem prognostik bir belirteç hem de ADC yaklaşımları için

bir hedef olabileceği gösterilmiştir [107-110]. Özofagus adenokarsinomlarında TROP-2'nin normal dokuya göre artmış ekspresyonu gösterilmiştir ve bu nedenle SG'nin bu hastalarda yeni bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir [107]. Mide adenokarsinomlarında da TROP-2'nin artmış ekspresyonu gösterilmiş ve bu durum kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir [108, 111]. Tedavi seçenekleri açısından bakıldığında ise mide karsinomlarında bu konuda çalışmalar devam etmektedir [112]. Kolorektal karsinomlarda tümör hücrelerinde artmış TROP-2 ekspresyonu görülmüş ve bu durum farklı çalışmalarda agresif seyir ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir [109, 113]. SG tedavisinin kolorektal karsinomlarda etkinliği ile ilgili çalışmalar devam etmektedir [114]. TROP-2'nin pankreas kanserlerinin yaklaşık yarısından fazlasında artmış immünohistokimyasal ekspresyonu görülmüştür [66]. Ayrıca aralarında PDAK'ın da olduğu pek çok solid organ tümöründe TROP-2 ekspresyonunu gösterebilmek amacıyla immünoPET çalışmaları da yapılmış ve immünohistokimyasal inceleme ile korele sonuçlar elde edilmiştir. Bu yöntemler cerrahi öncesi PDAK'ta TROP-2 düzeyinin non-invaziv değerlendirmesi ve olası hedefe yönelik tedavi seçenekleri açısından önemlidir [115-117]. Ek olarak Cubas, R. ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada fare modellerinde TROP-2 VLP ("virus-like particle") immünizasyonu ile PDAK'ta tümörü infiltre eden CD8 ve CD4 pozitif T-lenfositler ve NK hücrelerinde artış görülmüş ve tümör büyümesinde belirgin azalma tespit edilmiş olup, bu durum TROP-2'yi immünoterapi yaklaşımları açısından da potansiyel bir hedef haline getirmiştir [118].

TROP-2 antikoru genellikle membranöz ve heterojen bir boyanma paterni göstermektedir [102]. H-skoru hesaplanması ile hem boyanma şiddeti hem de yüzdesi birlikte değerlendirilebilmekte, ayrı ayrı skorlanarak bir toplam değer elde edilmektedir [11]. TROP-2'nin solid tümörlerdeki heterojen boyanma paterni nedeniyle, ekspresyon düzeyinin belirlenmesinde H-skoru sıklıkla tercih edilen bir sistemdir [11, 105, 119-125]. Ancak solid tümörlerde TROP-2 ekspresyon düzeyinin belirlenmesinde IRS skorunu tercih eden çalışmalar da mevcuttur [66, 123, 126-129]. IRS değeri tümörün boyanma yüzde skoru ile boyanma şiddeti skorunun çarpımı ile hesaplanır [130] Çalışmamızda bu nedenle TROP-2 ekspresyon düzeylerinin belirlenebilmesi için hem H hem de IRS skorları ayrı ayrı hesaplanmıştır. PDAK'ta H ve IRS skorlarını derecelendirmede evrensel bir kesme değer bulunmamaktadır.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak PDAK'ta hem H-skoru hem de IRS değeri ile hesaplanan TROP-2 ekspresyonunda artış görülmüştür [11, 66, 67, 87]. H-skoruna göre TROP-2 ekspresyon düzeylerini değerlendiren Mas, L. ve ark.'nın çalışmasında H-skorları 100'den küçük olan vakalar "TROP-2 düşük", 101-200 arasında olan vakalar "TROP-2 orta" ve 200'den büyük olan vakalar "TROP-2 yüksek" olarak sınıflandırılmıştır. Böylece bu çalışmada vakaların %30'u "TROP-2 yüksek", %68'i TROP-2 orta, %2'si ise "TROP-2 düşük" olarak gruplandırılmıştır [11]. Çalışmamızda hesaplanan H-skorları bu kesme değerler kullanılarak derecelendirildiğinde vakaların %20,5'i "yüksek", %56,2'si "orta", %23,3'ü ise "düşük" H-skoru grubundadır. Mas, L. ve ark.'nın çalışmasında H-skorları ile değerlendirilen klinikopatolojik özellikler ve sağ kalım süreleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır [11]. Çalışmamızda H-skoru hem 0 ile 300 arasında hesaplanan değere göre, bir kesme değer kullanılmadan ve sürekli değişken olarak incelendiğinde, hem de yukarıda belirtilen kesme değerlere göre derecelendirildiğinde, korelasyon analizi sonucunda, ileri evre hastalık ile istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir ilişki tespit edilmiştir. Bu bulgu, hastalarda tanı anında evre ilerledikçe H-skorunun da artma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda hesaplanan H-skoru (0-300) ile kompleks glandüler patern yüzdesi arasında da korelasyon analizi sonucunda anlamlı ve pozitif bir ilişki bulunmuştur. Ancak yukarıda belirtilen kesme değerlere göre derecelendirildiğinde, H-skoru ile kompleks glandüler patern grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Bu durum PDAK'ta hem H-skoru hem de kompleks glandüler patern yüzdesi için evrensel kesme değerler bulunmamasıyla açıklanabilir. Literatürde PDAK'ta kompleks glandüler patern varlığını ve gland oluşturmayan tümör morfolojisini kötü prognoz ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur [7, 131, 132]. Ancak PDAK'ta TROP-2 ekspresyon düzeyi ile kompleks glandüler patern yüzdelerini kıyaslayan bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda Mas, L. ve ark.'nın çalışmasıyla uyumlu şekilde H-skoru ile genel ve hastalıksız sağ kalım süreleri ve değerlendirilen diğer klinikopatolojik değişkenler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak hem tanı anında evre, hem de kompleks glandüler patern yüzdeleri arasında pozitif ve anlamlı bir korelasyon bulunmuş olması PDAK'ta artmış TROP-2 ekspresyonun kötü prognoz ile ilişkilendirilebileceğini ve buna yönelik tedavi seçeneklerinin değerlendirilebileğini

düşündürmektedir. Ayrıca hedefe yönelik tedaviler açısından bakıldığında metastatik üçlü negatif meme karsinomlarında faz 3 çalışması sonuçlarına göre, hastaların %80 kadarında H-skoru açısından orta-yüksek derecede TROP-2 ekspresyonu görülmüş ve bu durum SG tedavisinin etkinliği ile ilişkilendirilmiştir. Buna göre SG tedavisi alan hastalarda, orta-yüksek derecede TROP-2 ekspresyonu görülen grupta, progresyonsuz ve genel sağ kalım süreleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [119]. Çalışmamızda H-skorlarına göre olgular gruplandırıldığında, hastaların %76,7 kadarında orta-kuvvetli düzeyde ekspresyon görülmüş olup, bu durum PDAK tanılı hastalarda TROP-2 hedefli tedavi seçeneklerinin klinik olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

PDAK'ta IRS skoru ile derecelendirilen TROP-2 ekspresyon düzeylerini klinik ve patolojik verilerle karşılaştıran çalışmalar da mevcuttur [66, 67]. Fong D. ve ark.'nın çalışmasında tümör hücrelerinde TROP-2'nin membranöz boyanması dikkate alınmış olup, IRS değerleri 4'ten fazla olan olgular "TROP-2 yüksek" olarak sınıflanmıştır ve bu grubun oranı %55 olarak verilmiştir [66]. Çalışmamızda tümör hücrelerinde membranöz TROP-2 işaretlenmesine göre IRS değerleri gruplandığında yüksek TROP-2 ekspresyonu izlenen vakaların oranı %84,9'dur. Fong D, ve ark.'nın çalışmasında, yüksek TROP-2 ekspresyonu görülen grupta, daha ileri T-evresi ve tanı evresi, daha sık lenf nodu metastazı ve daha kısa genel-hastalıksız sağ kalım süreleri belirtilmiştir [66]. PDAK'ta TROP-2'nin sitoplazmik ve stromal boyanmasına göre IRS skorlarını araştıran başka bir çalışmada ise, artmış sitoplazmik TROP-2 ekspresyonu lenf nodu metastazı ile, artmış stromal TROP-2 ekspresyonu ise PNİ, LVİ ve lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca artmış sitoplazmik TROP-2 ekspresyonu, çok değişkenli analiz sonucunda, azalmış genel sağ kalım süresiyle ilişkilendirilmiştir [67]. Çalışmamızda IRS değeri hesaplanırken, tümör hücrelerindeki membranöz işaretlenme dikkate alınmış olup, bir kesme değer kullanılmadan ve sürekli değişken (0-12) olarak incelendiğinde, H-skoruna benzer şekilde, tanı anında evre ve kompleks glandüler patern yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Ayrıca IRS değeri ile tanı anında evrenin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark da mevcuttur. IRS değeri literature uygun şekilde [66, 128, 133] "TROP-2 yüksek" ve "TROP-2 düşük" olmak üzere iki gruba ayrıldığında ise, IRS skorları ile LVİ varlığı, TİL düzeyi ve T-evresi

arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir ilişki bulunmuştur. IRS skoru ile genel ve hastalıksız sağ kalım süreleri ve değerlendirilen diğer klinikopatolojik değişkenler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda IRS değerine göre vakalar sınıflandırıldığında, sürekli değişken (0-12) olarak incelenmesine göre farklı sonuçlar elde edilmiş olması, PDAK'da IRS değeri için evrensel bir kesme değer belirlenmemiş olmasına bağlanabilir.

Kompleks glandüler patern birbirine bitişik, arada stroma içermeyen, "kötü biçimlenmiş-tam oluşmamış" bez yapıları ve/veya kribriform yapılanmanın izlendiği bir büyüme paternidir [52]. Akciğer adenokarsinomlarında kompleks-kribriform yapıların varlığı; yüksek mitotik aktivite, nekroz, LVİ ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir [134-140]. Bu nedenle IALSLC ("The International Association for the Study of Lung Cancer") akciğer adenokarsinomlarında kompleks glandüler paterni "yüksek dereceli patern" olarak tanımlamış olup, %20 ve üzerinde kompleks glandüler patern varlığı içeren tümörler histolojik olarak akciğerde "derece 3" kabul edilmektedir [52]. Güncel DSÖ klasifikasyonuna göre de akciğer adenokarsinomlarında %20 ve üzerinde kompleks glandüler patern varlığında tümörün yüksek dereceli olarak sınıflanması gerektiği belirtilmiştir [141, 142]. PDAK'da da kompleks glandüler paternin önemi çalışılmakta olan bir konudur ancak güncel DSÖ gastrointestinal sistem tümörleri sınıflamasında ayrı bir varyant olarak henüz tanımlanmamıştır [143]. N Kalimuthu S, ve ark.'nın çalışmasında PDAK olguları, %40 kesme değeri kullanılarak "gland oluşturan" ve gland oluşturmayan" tümörler olarak iki gruba ayrılmış olup, "gland oluşturmayan" grup kötü prognoz ve düşük ortalama sağ kalım süresi ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada "kompleks glandüler patern" morfolojisi ayrıca tanımlanmamıştır [132]. İlk olarak Kouchi Y, ve ark.'nın çalışmasında PDAK'ta kompleks glandüler patern terminolojisi kullanılmış olup, kompleks glandüler patern morfolojisine kribriform, birleşmiş ve/veya "kötü biçimlenmiş-tam oluşmamış" bez yapıları dahil edilmiştir. Bu çalışmada kompleks glandüler patern için kesme noktası %50 olarak alınmış olup, %50'den fazla kompleks glandüler morfolojiye sahip tümörler "kompleks glandüler PDAK" olarak sınıflandırılmıştır ve bu grup vakaların %8,8'ini oluşturmuştur [7]. Çalışmamızda da morfolojik olarak daha önce akciğer adenokarsinomları ve PDAK'ta tanımlanan özellikler kompleks glandüler patern olarak değerlendirilmiş ve buna göre vakaların

%31.5'ini kompleks glandüler PDAK, %68.5'ini ise kompleks glandüler olmayan PDAK oluşturmuştur. Kompleks glandüler patern yüzdesinin medyan değeri ise %20 (5-60) olarak hesaplanmıştır. Kouchi Y, ve ark.'nın çalışmasında kompleks glandüler PDAK grubunda arter invazyonu ve tümör nekrozu daha sık görülmüş olup, tümör tomurcuklanma derecesi de daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca hem hastalıksız hem de genel sağ kalım süreleri kompleks glandüler PDAK grubunda daha düşük olarak saptanmıştır [7]. Çalışmamızda PDAK'da kompleks glandüler patern yüzdeleri açısından belirtilen evrensel bir kesim noktası bulunmadığından, öncelikle her vaka için kompleks glandüler patern yüzdeleri hesaplanmış ve bu yüzdeler sürekli değişken olarak klinik, patolojik ve prognostik verilerle kıyaslanmıştır. Buna göre vakalarda kompleks glandüler patern yüzdesi ile PNİ ve nekroz durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur. Ayrıca tümör tomurcuklanma derecesi arttıkça kompleks glandüler patern yüzdesinde de artış yönünde istatistiksel açıdan anlamlı bir eğilim olduğu görülmüştür. Kouchi Y, ve ark.'nın çalışmasında da kompleks glandüler patern nekroz varlığı ve yüksek tümör tomurcuklanma derecesi ile ilişkilendirilmiştir, ancak PNİ ile kompleks glandüler patern arasında ilişki saptanmamıştır [7]. Ancak çalışmamızda vakalar %50 kesme değerine göre iki gruba ayrıldığında değerlendirilen klinik-patolojik parametreler ve sağ kalım açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Kouchi Y, ve ark.'nın çalışmasına kıyasla çalışmamızda "kompleks glandüler patern PDAK" yüzdesinin daha fazla olması bu farklılığa sebep olmuş olabilir. Çalışmamızda Kouchi Y, ve ark.'nın çalışması ile uyumlu bazı bulgular da mevcuttur. Bu nedenle, PDAK'ta kompleks glandüler patern yüzdeleri açısından evrensel bir kesme değer belirlemenin faydalı olacağı düşünülmektedir. Ayrıca yukarıda kompleks glandüler patern ile TROP-2 ekspresyon derecelerinin ilişkisi detaylı şekilde değerlendirilmiştir.

Tümör tomurcuklanması, ana tümör kitlesinden ayrılmış en çok 4 hücreden oluşan küçük hücre adacıklarıyla karakterize bir histomorfolojik patern olarak tanımlanır. Moleküler düzeyde epitelyal-mezenkimal geçiş ile yakından ilişkilidir. Tümör tomurcuklanmasının artışı; hücre adezyonunda azalma ve uzak yayılım kapasitesinde artış ile ilişkilendirilmektedir [51]. Güncel CAP protokolüne göre kolorektal adenokarsinomlarında patoloji raporunda belirtimesi gerekmektedir [144]. Kolorektal karsinom dışında özofagus skuamöz hücreli karsinomu ve adenokarsinomları, gastrik adenokarsinom, akciğer adenokarsinomu, meme

karsinomu ve ampuller adenokarsinom gibi pek çok tümörde yüksek tümör tomurcuklanması kötü sağkalım ve nodal/uzak metastazla ilişkilendirilmiş bağımsız bir kötü prognostik belirteçtir [145-151]. PDAK'ta tümör tomucuklanması ilk olarak E. Karamitopoulou, ve ark. tarafından araştırılmış olup, yüksek dereceli tümör tomucuklaması bağımsız bir kötü prognostik parameter olarak tanımlanmıştır [152]. Bunun dışında literatürde PDAK'ta yüksek tümör tomurcuklanmasını agresif klinikopatolojik özelliklerle ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur [8, 153-156]. Çalışmamızda vakaların %39,7'sinde düşük, %20,5'inde orta, %39,7'sinde yüksek derecede tümör tomucuklanması mevcuttur. Tümör tomurcuklanma derecesine göre karşılaştırıldığında kompleks glandüler patern yüzdesi, nekroz, LVİ ve PNİ varlığı açısından anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Buna göre çalışmamızda tümör tomurcuklanma derecesi arttıkça nekroz, LVİ ve PNİ varlığında da istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Literatürde de PDAK'ta yüksek tümör tomurcuklanma derecesini daha sık LVİ, PNİ durumu ile ilişkilendiren çalışmalar bulunmaktadır [8, 154]. Neoadjuvan tedavi almış hastaların değerlendirildiği bir çalışmada ise PNİ ile tümör tomurcuklanması arasında ilişki saptanmamışken, LVİ ile ilişki mevcuttur [155]. Çalışmamızda değerlendirilen diğer parametreler ile tümör tomurcuklanması arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Literatürde tümör tomurcuklanma derecesi ile N evresi arasında ilişki gösteren çalışmalar mevcuttur [8, 154, 156]. Genel ve hastalıksız sağ kalım sürelerine bakıldığında ise tümör tomurcuklanma derecesi ile sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Literatürde yüksek tümör tomurcuklanmasını düşük sağ kalım süreleriyle ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur [8, 152-156]. Ayrıca yukarıda tümör tomurcuklanma derecesi ile TROP-2 ekspresyon derecelerinin ilişkisi detaylı şekilde açıklanmıştır.

Tümör mikroçevresini tümör stroması, immün hücre infiltrasyonu, damar-sinir ağı oluşturur ve tümör biyolojisi-davranışını, prognozunu ve tedavi yanıtı etkileyen bir unsurdur. TİL invaziv tümör parankimi ve stromasında yer alan mononükleer hücre infiltrasyonu olarak tanımlanır ve tümör mikroçevresinin önemli bir parçasını oluşturur [157]. Tümörlerin antijenik bir yapıya sahip olduğu ve konak tarafından bu yabancı antijenik yapıya karşı immün cevap oluşturulabileceği bilinmektedir [158, 159]. Birçok kanser türünde immün hücre infiltrasyonu ile klinik sonuçlar arasındaki

ilişki araştırılmış olup, bu çalışmalar sonucunda yüksek lenfosit infiltrasyonu baş-boyun, meme, mesane, üretelyal, ovaryan, kolorektal, renal, prostatik, akciğer karsinomlarında ve melanomda iyi klinik sonuçlar ve daha yüksek sağ kalım süreleri ile ilişkilendirilmiştir [160]. Ayrıca TİL'in ve TİL'i oluşturan hücre alt tiplerinin immünoterapi ajanlarına yanıtı da etkilediği bilinmektedir [161]. Güncel olarak meme karsinomlarında ve melanomlarda CAP protokolüne göre TİL düzeyinin patoloji raporunda belirtilmesi gerekmektedir. Kolorektal adenokarsinomlarda ise "peritümöral (Crohn-benzeri) lenfositik yanıt" şelinde opsiyonel olarak rapora eklenebileceği belirtilmiştir. PDAK desmoplastik stroma varlığı, kanser ilişkili fibroblastlar ve salgılanan kemokin-sitokinler sebebiyle immüniteden korunmaya müsait bir mikroçevreye sahip olup, buna yönelik immünoterapi çalışmaları mevcuttur [162-165]. PDAK'ta TİL düzeyinin klinik ve prognostik önemi çalışılmaya devam eden bir konudur [9, 166-171]. PDAK'ta artmış TİL düzeyi çeşitli çalışmalarda iyi prognoz ve klinik özellikler ile ilişkilendirilmiştir [9, 169-171] Özellikle tümörde artmış CD8 ve CD3 pozitif T-lenfosit infiltrasyonu iyi prognoz ile, FoxP3 pozitif T-lenfosit infiltrasyonu kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir [9]. Çalışmamızda TİL düzeyi hastaların %50,7'sinde düşük, %24,7'sinde orta, %24,7'sinde ise yüksek bulunmuştur. TİL açısından klinikopatolojik parametreler ve sağ kalım süreleri değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca yukarıda TİL düzeyi ile TROP-2 ekspresyon derecelerinin ilişkisi detaylı şekilde açıklanmıştır.

TSO tümör alanındaki neoplastik hücre komponentinin stromal dokuya oranı ile hesaplanır. TSO ilk kez kolon kanserlerinde tanımlanmış olup, stromadan zengin tümörlerin (>%50 stromal komponent) kötü sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Daha sonra bu durum çok merkezli çalışmalar ve meta-analizlerle kolon/rektum, meme, özofagus, serviks, karaciğer, nazofarinks, over ve akciğer dahil farklı kanser türlerinde doğrulanmıştır [72, 172-191]. Tümör mikroçevresinin önemli bir komponenti olan tümör stroması; ekstrasellüler matriks, kanser ilişkili fibroblastlar, immün ve endotelyal hücreler tarafından oluşturulur [192]. Stromal hücrelerden salgılanan faktörler ekstrasellüler matriks düzenlenmesi ve hücre göçünü uyararak tümör progresyonuna katkı sağlayabilmektedir [60]. Stromal hücreler IGF ve CXCL12 gibi hayatta kalma sinyalleri sağlayarak ve kollajen, proteoglikanlar, glikoproteinler ve integrinler gibi hücre dışı elementleri oluşturarak tümör büyümesini destekleyen bir

çatı görevi görür [61]. Tümör mikroçevresinden salgılanan kemokinler ve büyüme faktörleri, tümör hücrelerinin mezenkimal bir fenotip kazanarak invaziv potansiyelinde artışa neden olan epitelyal-mezenkimal transizyonu da uyarır. Tüm bunlar tümör mikroçevresinin ve stromasının tümör progresyonunda, prognozunda ve tedavi yanıtındaki önemini göstermektedir [72]. Solid tümörlerde TSO'nun klinikopatolojik özelliklerinin ve sağ kalım sürelerinin araştırıldığı bir meta-analizde stromadan zengin tümörlerin daha agresif seyirli olduğu ve sağ kalım sürelerinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir [59]. Tümör evreleme sistemleri, hastaları prognostik faktörlere göre farklı risk gruplarına ayırmak ve tedavi yaklaşımlarına rehberlik etmek için gereklidir. Ancak, PDAK'ta tümör-lenf nodu-metastaz (TNM) evreleme sistemi bu konuda yetersiz kalmaktadır. Bu durum PDAK'ta, tümör hücrelerinin ve stromanın heterojenliğinden kaynaklanıyor olabilir [193]. PDAK genellikle fibroblastlar, vasküler yapılar, inflamatuar hücreler ve ekstrasellüler matriksten oluşan yoğun bir stroma ile karakterizedir. Bu stromal komponent toplam tümör volümünün önemli bir kısmını oluşturduğundan, stromanın sellüler heterojenitesini ve yapısını anlamak önemlidir [194]. Tümör stromasını immün supresyon, biyolojik agresif seyir, tümör büyümesi ve kötü prognoz ile ilişkilendiren çalışmalar olduğu gibi [195, 196], PDAK ilişkili fibroblastların tümör baskılayıcı özellik göstererek hastalığın progresyonunu ve metastaz gelişimini engellediğine yönelik çalışmalar da mevcuttur [197, 198]. Ayrıca tedavi yanıtı açısından bakıldığında PDAK'ta görülen desmoplastik stromanın kemoterapi ilaçlarına karşı fiziksel bir bariyer oluşturarak, tedaviye direnç gelişiminde rol aldığı gösterilmiştir [195, 199-201]. Bu nedenle tümörde stromanın hem oranını hem de hücresel heterojenitesi anlamak PDAK'ta hem hasta prognozunu hem de tedavi yanıtını değerlendirmek açısından önemlidir. Çalışmamızda vakalar bu nedenle TSO açısından da incelenmiş olup sonuçlar klinikopatolojik özellikler ve sağ kalım süreleri ile karşılaştırılmıştır. Literatürde TSO'yu değerlendiren farklı çalışmalara bakıldığında; Leppänen J. ve ark.'nın çalışmasında TSO ile klinikopatolojik değişkenler ve yaşam süreleri arasında bir ilişki gösterilmemiştir [202]. PDAK'ta yüksek stromal volümü iyi prognoz ve daha uzun sağ kalım ile ilişkilendiren çalışmalar [193, 194, 199-201, 203] olduğu gibi, bunun tam tersi sonuçlar gösteren çalışmalar da mevcuttur [195, 196]. Adjuvan tedavi alan PDAK olgularının araştırıldığı bir çalışmada ise, stromadan

zengin tümörlerde daha uzun hastalıksız ve genel sağ kalım düzeyleri görülmüştür [197]. Li B, ve ark.'nın çalışmasında geçmiş çalışmalardaki bu tutarsızlık tümörün tamamının değerlendirilememesiyle açıklanmış, ayrıca kesme değer olarak %50 oranının kullanılması önerilmiştir. Buna göre TSO'su 1'den fazla olan olgular stromadan fakir, 1 ve 1'den az olan olgular stromadan zengin olarak sınıflanmıştır [193]. Tümörün tamamının değerlendirildiği bu çalışmada, stromadan fakir tümörlerde nekroz ve cerrahi sınır pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık görülmüş olup sağ kalım süreleri daha kısa bulunmuştur [193]. Çalışmamızda Li B, ve ark.'nın kullandığı kesme değere göre ayrıldığında, vakaların %56,2'sini stromadan fakir, %43,8'ini stromadan zengin tümör grubunu oluşturmaktadır. Li B, ve ark.'nın çalışmasında değerlendirilen 400 vakanın 232 (%58)'si stromadan fakir, 168 (%42)'i stromadan zengin olarak sınıflanmış olup çalışmamıza benzer oranlar elde edilmiştir [193]. Çalışmamızda stromadan zengin tümörlerde lenfovasküler invazyon daha sık saptanmış olup, bu grubun daha ileri T evresi ile karakterize olduğu görülmüştür. Li b, ve ark.'nın çalışmasında ise TSO ile LVİ ve T-evresi arasında bir ilişki saptanmamıştır [193]. Çalışmamızda değerlendirilen diğer klinik-patolojik parametreler ve ortalama-hastalıksız sağ kalım süreleri açısından ise anlamlı fark bulunmamıştır. Sağ kalım süreleri açısından bir fark bulunmamış olsa da çalışmamızda artmış stroma oranı ileri T-evresi ve lenfovasküler invazyon varlığıyla ilişkili bulunmuş olup, bu durum PDAK'ta prognozu belirlemede TSO'nun önemli bir parametre olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca yukarıda TSO ile TROP-2 ekspresyon derecelerinin ilişkisi detaylı şekilde açıklanmıştır.

Literatürde tanı evresi, tümör boyutu, LVİ, PNİ, nekroz ve cerrahi sınır durumu gibi histolojik özelliklerin PDAK'ta prognoza etkisini araştıran pek çok çalışma mevcuttur. Genel olarak çalışmalarda PDAK'ta en güçlü prognostik değere sahip faktörün tanı evresi olduğu belirtilmiştir [7]. Çalışmamızda yukarıda belirtilen histopatolojik ve immünohistokimyasal özellikler dışında olgular tümör çapı, nekroz durumu, LVİ, PNİ, cerrahi sınır durumu, nüks-progresyon varlığı/yokluğu, tanıda metastaz durumu, T-evresi, N-evresi ve tanı evresi açısından da değerlendirilmiştir. Bu parametreler literatürde pek çok çalışmada [23, 204-212] yaşam süreleri ve prognoz açısından değerlendirildiğinden sağ kalım analizlerine dahil edilmemiştir. Çalışmamızda tümör çapı ile N-evresi, nekroz ve PNİ durumu arasında istatistiksel

olarak fark, bulunmuştur. Nekroz varlığı ile yüksek tümör tomurcuklanması, PNİ varlığı ve ileri tanı evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkili bulunmuştur. Tümör tomurcuklanması ve nekroz durumu arasındaki ilişki yukarıda detaylı şekilde açıklanmıştır. Hiraoka N, ve ark.'nın çalışmasında nekroz ile T-evresi arasında ilişki gösterilmiş ancak PNİ ile nekroz arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada ayrıca nekroz varlığı N-evresi, tanı evresi, metastaz varlığı ve venöz invazyon varlığı ile de ilişkili bulunmuştur [213]. Çalışmamızda ayrıca LVİ varlığı ile N-evresi, T-evresi ve tanı evresi, PNİ varlığı ile LVİ, T-evresi, N-evresi ve tanı evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Literatürde de bununla uyumlu çalışmalar mevcuttur [214-216]. Cerrahi sınır durumu açısından değerlendirildiğinde araştırılan diğer klinikopatolojik değişkenler ile istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Giuseppe Quero, ve ark.'nın çalışmasında ise cerrahi sınır pozitifliği ile tümör boyutu, lenf nodu metastazı varlığı, PNİ ve LVİ arasında ilişki gösterilmiştir [217].

Çalışmamızda araştırılan her bir parametrenin biyolojik ve prognostik açıdan bağımsız öneme sahip olması nedeniyle, bu analizler bağımsız hipotezler olarak değerlendirilmiştir. Dolayısıyla yapılan testler her bir değişkenin kendine özgü değerini sorgulayan planlı analizlerdir ve bu nedenle çoklu karşılaştırma düzeltmesi uygulanmamıştır. Literatürde de benzer şekilde, Rubin, Mark ve ark.'ı her testin kendi hipotezi kapsamında değerlendirildiği "*individual testing"* yaklaşımında düzeltmeye gerek olmadığını vurgulamaktadır [218]. Ayrıca Rothman ve ark.'ı, çoklu karşılaştırmalara yönelik otomatik düzeltmelerin, yanlış negatif sonuçları artırarak biyolojik açıdan anlamlı olabilecek ilişkilerin gözden kaçmasına yol açabileceğini belirtmektedir [219]. GraphPad istatistik rehberinde de, az sayıda ve önceden planlanmış karşılaştırmaların yapıldığı durumlarda düzeltmenin gerekli olmadığı ifade edilmektedir. Bu çerçevede, çalışmamızda her bir klinikopatolojik ve prognostik parametreye ilişkin bulgular ayrı ayrı belirtilmiştir.

Çalışmamızda bazı sınırlayıcı faktörler bulunmaktadır. Değerlendirilen 73 hastadan, 45 hastanın progresyon durumuna ait bilgilere, 71 hastanın ise genel sağ kalım sürelerine ait verilere ulaşılabilmiştir. Ayrıca PDAK'ta prognozun kötü olması ve hastalığa bağlı sağ kalım sürelerinin kısa olması nedeniyle sağ kalım analizlerindeki sonuçları kısıtlamış olabilir. Çalışmanın tek merkezli yapılmış olması nedeniyle vaka

sayısı 73 ile sınırlı kalmıştır; ancak PDAK olgularında hastaların çoğunun opere edilemeyecek evrede tanı aldığı düşünüldüğünde bu sayı yeterli görülebilir.

PDAK olgularında TROP-2 ekspresyonunun (H-skoru ve/veya İRS), kompleks glandüler patern yüzdesinin, tümör tomurcuklanma derecesinin, TİL düzeyinin ve TSO'nun çok merkezli, prospektif ve retrospektif çok merkezli çalışmalarla doğrulanması; ölçüm yöntemlerinin standardize edilmesi ve her biri için evrensel kesme değerlerinin tanımlanması, bu konuda bilgi birikimi oluşturarak klinik karar süreçlerine anlamlı katkı sağlayacaktır. Ayrıca çalışmamızda PDAK olgularında artmış TROP-2 ekspresyonu gösterilmiştir; bu bulgu TROP-2'nin hedefe yönelik tedavilerde biyobelirteç olarak kullanılma potansiyelini desteklemekte ve ileri araştırmalar için önemli veriler sunmaktadır.

.

12. SONUÇLAR

Bu çalışmada 2016-2024 Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında incelenmiş ve rezeksiyon materyalinden PDAK tanısı almış olguların histopatolojik özelliklerinin, tümör mikroçevresine ait özelliklerinin ve TROP-2 ekspresyon derecelerinin biribirileriyle ve sağ kalım süreleriyle ilişkileri sistematik olarak değerlendirilmiştir.

Olguların ortalama yaşı 70,2±10,7 olup erkek hastalar çoğunluktadır (%68,5). Tümör çapı 0,2 cm ile 7 cm arasında değişmekte olup, medyan değeri 3,5 cm'dir. Bu demografik ve tümöre ait temel özellikler literatürle uyumludur.

İmmünohistokimyasal özelliklere açısından TROP-2 ekspresyonu hem H-skoru (0–300) hem de IRS değeri (0–12) ile ölçülmüştür. H-skoru literature uygun şekilde derecelendirildiğinde; olguların %20,5'i "yüksek", %56,2'si "orta", %23,3'ü "düşük" ekspresyon grupunda yer almıştır. IRS skoruna göre vakalar derecelendirildiğinde; olguların %15,1'i "TROP-2 düşük", %84,9'u "TROP-2 yüksek" grubunda yer almıştır. Sürekli değişken olarak incelendiğinde hem H-skoru hem IRS değeri, tanı anında evre ve kompleks glandüler patern yüzdesi ile anlamlı ve pozitif korelasyon göstermiş; buna karşın incelenen diğer klinik-histopatolojik özellikler ve genel-hastalıksız sağkalım süreleri ile ilişki saptanmamıştır. IRS değerine göre vakalar derecelendirildiğinde (TROP-2 düşük"/ TROP-2 yüksek") LVİ durumu, T-evresi ve TİL düzeyi ile anlamlı ilişkiler görülmüştür. Bu bulgular PDAK'ta TROP-2 ekspresyonun biyolojik agresivite ile ilişkili olabileceğini göstermekle birlikte, tek başına prognostik belirteç olarak sınırlı olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca değerlendirilen olguların çoğunda artmış TROP-2 ekspresyonun gösterilmiş olması ADC tedavileri açısından da TROP-2'nin önemli bir belirteç olabileceğini göstermiştir.

Morfolojik paternler incelendiğinde, kompleks glandüler patern yüzdesinin medyan değeri %20 olup, derecelendirildiğinde, olguların %31,5'i "kompleks glandüler patern PDAK" olarak sınıflandırılmıştır. Kompleks glandüler patern yüzdesi arttıkça PNİ ve nekroz varlığı anlamlı şekilde artmış; tümör tomurcuklanma derecesi ile de artış yönünde anlamlı eğilim izlenmiştir. Tümür tomurcuklanma derecesinin

dağılımı düşük/orta/yüksek grupları için sırasıyla %39,7/%20,5/%39,7 olup, yüksek tümör tomurcuklanma derecesi; nekroz durumu, LVİ ve PNİ ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular hem nekroz varlığının hem de tümör tomurcuklanma derecesinin biyolojik agresiflik göstergesi olan bazı histolojik parametrelerle ilişkili olduğunu göstermektedir. Ancak, kompleks glandüler patern ve tümör tomurcuklanma derecesinin sağkalım üzerine bağımsız etkisi bu çalışmada gösterilememiştir.

Tümör mikroçevresi açısından değerlendirilen özelliklere bakıldığında; TSO bakımından olguların %56,2'si stromadan fakir, %43,8'i stromadan zengin grupta yer almıştır. Stromadan zengin tümörlerde LVİ daha sık ve T-evresi daha ileri saptanmıştır; ancak sağ kalım süreleri açısından anlamlı fark izlenmemiştir. TİL düzeyinin dağılımı düşük/orta/yüksek grupları için sırasıyla %50,7/%24,7/%24,7 olup, ile yukarıda belirtildiği üzere sadece IRS skoru arasında anlamlı fark bulunmuş; değerlendirilen diğer histopatolojik-klinik parametreler ve sağ kalım süreleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda ayrıca yukarıda belirtilen histopatolojik ve immünohistokimyasal özellikler dışında olgular nekroz durumu, LVİ, PNİ, cerrahi sınır durumu, nüks-progresyon varlığı/yokluğu, tanıda metastaz durumu, tümör çapı T-evresi, N-evresi ve tanı evresi açısından da değerlendirilmiş ve literatür ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Günlük uygulama açısından, PDAK'ta raporlamada TROP-2 ekspresyonu (H-skoru ve/veya IRS), kompleks glandüler patern yüzdesi, tümör tomurcuklanma derecesi, TİL ve TSO'nun standart biçimde belirtilmesi, gelecekte çok merkezli ve prospektif çalışmalarda doğrulanması, standardizasyonu ve her parametre için evrensel kesme değerlerin belirlenmesi faydalı olacaktır. Ayrıca bu çalışmada PDAK olgularında artmış TROP-2 ekspresyonu gösterilmiş olup, bu bulgu TROP-2'nin hedefe yönelik tedavilerde biyobelirteç olarak değerlendirilmesine yönelik ileri araştırmalara destekleyici bir temel sağlamaktadır.

13. KAYNAKLAR

1. Park, W., A. Chawla, and E.M. O'Reilly, *Pancreatic Cancer: A Review.* JAMA, 2021 Sep 7. **326**(9).
2. Younan, G., *Pancreas Solid Tumors.* Surgical Clinics of North America, 2020/06/01. **100**(3).
3. SK, K., et al., *Validation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th Edition Staging System for Patients with Pancreatic Adenocarcinoma: A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis - PubMed.* Annals of surgical oncology, 2017 Jul. **24**(7).
4. Tempero, M.A., et al., *NCCN Guidelines Insights: Pancreatic Adenocarcinoma, Version 1.2019.* Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2019-03-11. **17**(3).
5. Conroy, T., et al., *FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer.* New England Journal of Medicine, 2018-12-20. **379**(25).
6. J, H., et al., *Histologic characteristics enhance predictive value of American Joint Committee on Cancer staging in resectable pancreas cancer - PubMed.* Cancer, 09/15/2009. **115**(18).
7. Y, K., et al., *Complex glandular pattern is an aggressive morphology that predicts poor prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma - PubMed.* Annals of diagnostic pathology, 2023 Jun. **64**.
8. K, O.C., et al., *Tumor budding is an independent adverse prognostic factor in pancreatic ductal adenocarcinoma - PubMed.* The American journal of surgical pathology, 2015 Apr. **39**(4).
9. A, O., et al., *The prognostic value of tumour-infiltrating lymphocytes in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis - PubMed.* European journal of cancer (Oxford, England : 1990), 2020 Jun. **132**.
10. M, L., et al., *The tumor-stroma ratio and the immune microenvironment improve the prognostic prediction of pancreatic ductal adenocarcinoma - PubMed.* Discover oncology, 07/05/2023. **14**(1).
11. Mas, L., et al., *Trop-2 is a ubiquitous and promising target in pancreatic adenocarcinoma.* Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology, 2023. **47**(4): p. 102108.
12. RE, J., et al., *Human pancreas development - PubMed.* Development (Cambridge, England), 09/15/2015. **142**(18).
13. Henry, B.M., et al., *Development of the human pancreas and its vasculature — An integrated review covering anatomical, embryological, histological, and molecular aspects.* Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger, 2019. **221**: p. 115-124.
14. Çağlar, V., Y. Gönül, and A. Songur, *Pankreas Anatomisi ve Varyasyonları.* Uluslararası Klinik Araştırmalar Dergisi, 2016. **2**(2): p. 77-82.

15. Mahadevan, V., *Anatomy of the pancreas and spleen.* Surgery (Oxford), 2016/06/01. **34**(6).
16. Leung, P.S., *Overview of the Pancreas.* Advances in Experimental Medicine and Biology, 2010.
17. *Histology of the exocrine pancreas.* Microscopy Research and Technique, 1997. **37**(5-6).
18. Mescher, A.L., *Junqueira's basic histology: text and atlas (--2023)*. 2023: McGraw-Hill Education/Medical.
19. Mills, S.E., *Histology for Pathologists*. 2012: Wolters Kluwer Health.
20. Guyton, A.C. and J.E. Hall, *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 2011: Elsevier.
21. EM, S., B. RE, and G. M, *Pancreatic Cancer: Changing Epidemiology and New Approaches to Risk Assessment, Early Detection, and Prevention - PubMed.* Gastroenterology, 2023 Apr. **164**(5).
22. Chiaro, M.D., et al., *Early detection and prevention of pancreatic cancer: Is it really possible today?* World Journal of Gastroenterology : WJG, 2014 Sep 14. **20**(34).
23. A, M., et al., *Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes - PubMed.* World journal of gastroenterology, 11/21/2018. **24**(43).
24. Conroy, T., et al., *Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up.* Annals of Oncology, 2023/11/01. **34**(11).
25. T, E. and F. TL, *Pancreatic cancer precursor lesions - Can immunotherapy prevent progression into pancreatic ductal adenocarcinoma? - PubMed.* Cancer letters, 03/22/2025. **619**.
26. C, L., et al., *Malignant epithelial/exocrine tumors of the pancreas - PubMed.* Pathologica, 2020 Sep. **112**(3).
27. FV, O., et al., *Tumor Microenvironment in Pancreatic Intraepithelial Neoplasia - PubMed.* Cancers, 12/08/2021. **13**(24).
28. Graham, S., et al., *From precursor to cancer: decoding the intrinsic and extrinsic pathways of pancreatic intraepithelial neoplasia progression.* Carcinogenesis, 2024/11/22. **45**(11).
29. Wilde, R.F.d., et al., *Reporting precursors to invasive pancreatic cancer: pancreatic intraepithelial neoplasia, intraductal neoplasms and mucinous cystic neoplasm.* Diagnostic Histopathology, 2012/01/01. **18**(1).
30. TB, G., P. WG, and A. PJ, *Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts - PubMed.* Gastroenterology, 2024 Aug. **167**(3).
31. B, J., S. P, and M. S, *Pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms: Current diagnosis and management - PubMed.* World journal of gastrointestinal oncology, 12/15/2021. **13**(12).
32. S, C., B. O, and B. WR, *Pancreatic Cystic Neoplasms - PubMed.* Gastroenterology clinics of North America, 2022 Sep. **51**(3).
33. *WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours: WHO Classification of Tumours, Volume 1*. 2019: World Health Organization.

34. G, P., et al., *Intraductal tubulopapillary neoplasm (ITPN) of the pancreas: a distinct entity among pancreatic tumors - PubMed.* Histopathology, 2022 Sep. **81**(3).
35. Mizrahi, J.D., et al., *Pancreatic cancer.* The Lancet, 2020/06/27. **395**(10242).
36. Haeberle, L. and I. Esposito, *Pathology of pancreatic cancer.* Translational Gastroenterology and Hepatology, 2019/06/27. **4**(0).
37. Boyd, C.A., et al., *415 Patients with Adenosquamous Carcinoma of the Pancreas: A Population-Based Analysis of Prognosis and Survival.* Journal of Surgical Research, 2012/05/01. **174**(1).
38. D, P., et al., *Adenosquamous carcinoma of the pancreas: two case reports and review of the literature - PubMed.* Journal of medical case reports, 10/30/2022. **16**(1).
39. A, P.S. and M.B. DP, *Colloid carcinoma of the pancreas: a rare entity - PubMed.* Revista espanola de enfermedades digestivas, 06/12/2025.
40. CH, C., Y. HZ, and L. HN, *Colloid Carcinoma of the Pancreas with a Series of Radiological and Pathological Studies for Diagnosis: A Case Report - PubMed.* Diagnostics (Basel, Switzerland), 01/22/2022. **12**(2).
41. M, L., et al., *Hepatoid adenocarcinoma-Clinicopathological features and molecular characteristics - PubMed.* Cancer letters, 04/10/2023. **559**.
42. Kuo, P.-C., et al., *Hepatoid carcinoma of the pancreas.* World Journal of Surgical Oncology, 2015 May 20. **13**(1).
43. K, O., et al., *Case Report: Medullary carcinoma of the pancreas with MLH1 promoter hypermethylation, induced deficient mismatch repair, successfully treated with an immune checkpoint inhibitor - PubMed.* Frontiers in oncology, 03/27/2025. **15**.
44. DJ, C., et al., *Primary Pancreatic Signet Ring Cell Carcinoma: A Case Report and Review of the Literature - PubMed.* Journal of pancreatic cancer, 01/21/2021. **7**(1).
45. SJ, L., et al., *Cytological, histological, and molecular characteristics of pure invasive micropapillary carcinoma of pancreas: A case report - PubMed.* Medicine, 06/12/2020. **99**(24).
46. H, I., et al., *Comprehensive review of undifferentiated carcinoma of the pancreas: from epidemiology to treatment - PubMed.* Japanese journal of clinical oncology, 08/30/2023. **53**(9).
47. J, L., et al., *Carcinosarcoma of the pancreas: comprehensive clinicopathological and molecular characterization - PubMed.* HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association, 2020 Nov. **22**(11).
48. Bartsch, D.K., et al., *Familial pancreatic cancer—current knowledge.* Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 2012 9:8, 2012-06-05. **9**(8).
49. Sivapalan, L., et al., *The molecular landscape of pancreatic ductal adenocarcinoma.* Pancreatology, 2022/11/01. **22**(7).

50. Yachida, S., et al., *Evolution and dynamics of pancreatic cancer progression.* Oncogene 2013 32:45, 2013-02-18. **32**(45).
51. A, L., et al., *Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016 - PubMed.* Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc, 2017 Sep. **30**(9).
52. AL, M., et al., *A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee - PubMed.* Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, 2020 Oct. **15**(10).
53. R, W., et al., *Emerging measurements for tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer - PubMed.* Japanese journal of clinical oncology, 06/01/2024. **54**(6).
54. B, L., et al., *Tumor-infiltrating lymphocytes: Warriors fight against tumors powerfully - PubMed.* Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie, 2020 Dec. **132**.
55. R, S., et al., *The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014 - PubMed.* Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology, 2015 Feb. **26**(2).
56. Pujani, M., et al., *Evaluation of Tumor infiltrating lymphocytes in breast carcinoma and their correlation with molecular subtypes, tumor grade and stage.* Breast Disease, 2020-04-09. **39**(2).
57. Denkert, C., et al., *Standardized evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: results of the ring studies of the international immuno-oncology biomarker working group.* Modern Pathology 2016 29:10, 2016-07-01. **29**(10).
58. C, V., et al., *Tumor Infiltrating Lymphocytes across Breast Cancer Subtypes: Current Issues for Biomarker Assessment - PubMed.* Cancers, 01/26/2023. **15**(3).
59. Wu, J., et al., *Association between tumor-stroma ratio and prognosis in solid tumor patients: a systematic review and meta-analysis.* Oncotarget, 2016-09-20. **7**(42).
60. Arneth, B. and B. Arneth, *Tumor Microenvironment.* Medicina 2020, Vol. 56, Page 15, 2019-12-30. **56**(1).
61. Pietras, K. and A. Östman, *Hallmarks of cancer: Interactions with the tumor stroma.* Experimental Cell Research, 2010/05/01. **316**(8).
62. Qiu, S., et al., *Targeting Trop-2 in cancer: Recent research progress and clinical application.* Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer, 2023. **1878**(4): p. 188902.
63. Drago, J.Z., et al., *Unlocking the potential of antibody–drug conjugates for cancer therapy.* Nature Reviews Clinical Oncology 2021 18:6, 2021-02-08. **18**(6).

64. K, S. and U. A, *Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress - PubMed.* Nature reviews. Cancer, 2008 Jun. **8**(6).
65. JD, B., et al., *Cleavable linkers in antibody-drug conjugates - PubMed.* Chemical Society reviews, 08/12/2019. **48**(16).
66. D, F., et al., *High expression of TROP2 correlates with poor prognosis in pancreatic cancer - PubMed.* British journal of cancer, 10/21/2008. **99**(8).
67. Mao, Y., et al., *The tumor-inhibitory effectiveness of a novel anti-Trop2 Fab conjugate in pancreatic cancer.* Oncotarget, 2016-04-01. **7**(17).
68. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences | Jacob Cohen |*. 2013/05/13.
69. Field, A., *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*. 2013: SAGE Publications.
70. Rea, L.M. and R.A. Parker, *Designing and Conducting Survey Research: A Comprehensive Guide*. 2012: Wiley.
71. *Practical Nonparametric Statistics 3Rd Ed*. 2006: Wiley India Pvt. Limited.
72. Sullivan, L., et al., *Tumor Stroma Ratio and Its Significance in Locally Advanced Colorectal Cancer.* Current Oncology, 2022 May 3. **29**(5).
73. Z, W., et al., *Deep Learning-Based H-Score Quantification of Immunohistochemistry-Stained Images - PubMed.* Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc, 2024 Feb. **37**(2).
74. N, F. and R. J, *Different approaches for interpretation and reporting of immunohistochemistry analysis results in the bone tissue - a review - PubMed.* Diagnostic pathology, 11/29/2014. **9**(1).
75. S, F., et al., *TROP2 in colorectal carcinoma: associations with histopathology, molecular phenotype, and patient prognosis - PubMed.* The journal of pathology. Clinical research, 2024 Sep. **10**(5).
76. Evans, J.D., *Straightforward Statistics for the Behavioral Sciences*. 1996: Brooks/Cole Publishing Company.
77. Mukaka, M.M., *Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research.* Malawi Med J, 2012. **24**(3): p. 69-71.
78. JX, H., et al., *Pancreatic cancer: A review of epidemiology, trend, and risk factors - PubMed.* World journal of gastroenterology, 07/21/2021. **27**(27).
79. SR, C., et al., *Risk factors for early-onset pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic literature review - PubMed.* European journal of cancer (Oxford, England : 1990), 2024 Feb. **198**.
80. V, M., et al., *Targeting of promising transmembrane proteins for diagnosis and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma - PubMed.* Theranostics, 08/25/2021. **11**(18).
81. CM, G., et al., *Epidermal Growth Factor Receptor and Its Role in Pancreatic Cancer Treatment Mediated by Nanoparticles - PubMed.* International journal of nanomedicine, 12/09/2019. **14**.

82. I, A., et al., *A systematic assessment of statistics, risk factors, and underlying features involved in pancreatic cancer - PubMed.* Cancer epidemiology, 2019 Feb. **58**.
83. AJ, A. and C. EA, *Advances in the Genetics and Biology of Pancreatic Cancer - PubMed.* Cancer journal (Sudbury, Mass.), 2017 Nov/Dec. **23**(6).
84. Olaoba, O.T., et al., *Targeted Therapy for Highly Desmoplastic and Immunosuppressive Tumor Microenvironment of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.* Cancers 2024, Vol. 16, Page 1470, 2024-04-11. **16**(8).
85. S, C., et al., *Antibodies to watch in 2025 - PubMed.* mAbs, 2025 Dec. **17**(1).
86. Wang, R., et al., *Antibody–Drug Conjugates (ADCs): current and future biopharmaceuticals.* Journal of Hematology & Oncology 2025 18:1, 2025-04-30. **18**(1).
87. NL, W., et al., *Antibody drug conjugates: hitting the mark in pancreatic cancer? - PubMed.* Journal of experimental & clinical cancer research : CR, 10/25/2023. **42**(1).
88. M, L., et al., *Human trophoblast cell-surface antigens defined by monoclonal antibodies - PubMed.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1981 Aug. **78**(8).
89. DM, G., S. R, and S. RM, *The emergence of trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) as a novel cancer target - PubMed.* Oncotarget, 06/22/2018. **9**(48).
90. Ambrogi, F., et al., *Trop-2 Is a Determinant of Breast Cancer Survival.* PLOS ONE, 13 May 2014. **9**(5).
91. J, V., et al., *Cervical carcinomas overexpress human trophoblast cell-surface marker (Trop-2) and are highly sensitive to immunotherapy with hRS7, a humanized monoclonal anti-Trop-2 antibody - PubMed.* American journal of obstetrics and gynecology, 2011 Dec. **205**(6).
92. J, V., et al., *High-grade, chemotherapy-resistant primary ovarian carcinoma cell lines overexpress human trophoblast cell-surface marker (Trop-2) and are highly sensitive to immunotherapy with hRS7, a humanized monoclonal anti-Trop-2 antibody - PubMed.* Gynecologic oncology, 2011 Jul. **122**(1).
93. M, T., et al., *Trop-2 is up-regulated in invasive prostate cancer and displaces FAK from focal contacts - PubMed.* Oncotarget, 06/10/2015. **6**(16).
94. A, S., et al., *TROP-2 expression in papillary thyroid carcinoma: Potential Diagnostic Utility - PubMed.* Diagnostic cytopathology, 2016 Jan. **44**(1).
95. AD, S., et al., *Gene expression profiles in primary ovarian serous papillary tumors and normal ovarian epithelium: identification of candidate molecular markers for ovarian cancer diagnosis and therapy - PubMed.* International journal of cancer, 10/20/2004. **112**(1).
96. WD, M., B.-W. M, and K. EA, *A case of metastatic lobular carcinoma with overexpression of Trop-2: Implications for the consideration of novel therapeutics - PubMed.* The breast journal, 2017 Nov. **23**(6).

97. Liu, T., et al., *Overexpression of TROP2 Predicts Poor Prognosis of Patients with Cervical Cancer and Promotes the Proliferation and Invasion of Cervical Cancer Cells by Regulating ERK Signaling Pathway.* PLOS ONE, 27 Eyl 2013. **8**(9).
98. H, L., et al., *Significantly upregulated TACSTD2 and Cyclin D1 correlate with poor prognosis of invasive ductal breast cancer - PubMed.* Experimental and molecular pathology, 2013 Feb. **94**(1).
99. E, G., et al., *The Trop-2 signalling network in cancer growth - PubMed.* Oncogene, 03/21/2013. **32**(12).
100. P, Z., Y. HZ, and C. JH, *Clinical investigation of TROP-2 as an independent biomarker and potential therapeutic target in colon cancer - PubMed.* Molecular medicine reports, 2015 Sep. **12**(3).
101. A, J., et al., *Expression and clinical significance of the Trop-2 gene in advanced non-small cell lung carcinoma - PubMed.* Oncology letters, 2013 Aug. **6**(2).
102. Zeng, P., et al., *Impact of TROP2 expression on prognosis in solid tumors: A Systematic Review and Meta-analysis.* Scientific Reports 2016 6:1, 2016-09-20. **6**(1).
103. P, X., et al., *Prognostic role and clinical significance of trophoblast cell surface antigen 2 in various carcinomas - PubMed.* Cancer management and research, 12/12/2017. **9**.
104. Y, L., et al., *TROPHY-U-01, a phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors: updated safety and efficacy outcomes - PubMed.* Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology, 2024 Apr. **35**(4).
105. Rugo, H.S., et al., *Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial.* The Lancet, 2023/10/21. **402**(10411).
106. A, B., et al., *Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer - PubMed.* The New England journal of medicine, 04/22/2021. **384**(16).
107. S, H., et al., *Trophoblast Cell Surface Antigen 2 (TROP2) as a Predictive Bio-Marker for the Therapeutic Efficacy of Sacituzumab Govitecan in Adenocarcinoma of the Esophagus - PubMed.* Cancers, 09/30/2022. **14**(19).
108. W, Z., et al., *Trop2 is overexpressed in gastric cancer and predicts poor prognosis - PubMed.* Oncotarget, 02/02/2016. **7**(5).
109. J, Š., et al., *TROP2 Represents a Negative Prognostic Factor in Colorectal Adenocarcinoma and Its Expression Is Associated with Features of Epithelial-Mesenchymal Transition and Invasiveness - PubMed.* Cancers, 08/26/2022. **14**(17).
110. S, N., et al., *TROP2 correlates with microvessel density and poor prognosis in hilar cholangiocarcinoma - PubMed.* Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract, 2013 Feb. **17**(2).

111. S, K., et al., *Clinicopathologic significance of TROP2 and phospho-TROP2 in gastric cancer - PubMed.* Molecular and clinical oncology, 2021 May. **14**(5).
112. TM, C., et al., *Sacituzumab Govitecan (IMMU-132), an Anti-Trop-2/SN-38 Antibody-Drug Conjugate: Characterization and Efficacy in Pancreatic, Gastric, and Other Cancers - PubMed.* Bioconjugate chemistry, 05/20/2015. **26**(5).
113. E, L., S. D, and F. M, *The Impact of Trophoblast Cell-Surface Antigen 2 Expression on the Survival of Patients with Gastrointestinal Tumors: A Systematic Review - PubMed.* Journal of personalized medicine, 09/28/2023. **13**(10).
114. Köhler, B.C., et al., *TROPHIT1—a randomized, open-label, multicenter, phase II/III trial of sacituzumab govitecan compared to standard of care in metastatic colorectal cancer patients.* ESMO Gastrointestinal Oncology, 2025/03/01. **7**.
115. EC, P., et al., *Pretargeted Trop-2 ImmunoPET for Rapid, Selective Detection of Pancreatic Tumors - PubMed.* Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research, 07/01/2025. **31**(13).
116. W, H., et al., *ImmunoPET imaging of Trop2 in patients with solid tumours - PubMed.* EMBO molecular medicine, 2024 May. **16**(5).
117. H, C., et al., *68Ga-MY6349 PET/CT imaging to assess Trop2 expression in multiple types of cancer - PubMed.* The Journal of clinical investigation, 11/07/2024. **135**(1).
118. Cubas, R., et al., *Chimeric Trop2 Virus-like Particles: A Potential Immunotherapeutic Approach Against Pancreatic Cancer.* Journal of Immunotherapy, April 2011. **34**(3).
119. Bardia, A., et al., *Biomarker analyses in the phase III ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer.* Annals of Oncology, 2021/09/01. **32**(9).
120. Loriot, Y., et al., *Sacituzumab Govitecan Demonstrates Efficacy across Tumor Trop-2 Expression Levels in Patients with Advanced Urothelial Cancer.* Clinical Cancer Research, 2024/08/01. **30**(15).
121. Wang, J., et al., *Phase 1a study of ESG401, a Trop2 antibody-drug conjugate, in patients with locally advanced/metastatic solid tumors.* Cell Reports Medicine, 2024/09/17. **5**(9).
122. Bychkov, A., et al., *TROP-2 immunohistochemistry: a highly accurate method in the differential diagnosis of papillary thyroid carcinoma.* Pathology, 2016/08/01. **48**(5).
123. Foersch, S., et al., *TROP2 in colorectal carcinoma: associations with histopathology, molecular phenotype, and patient prognosis.* The Journal of Pathology: Clinical Research, 2024 Aug 23. **10**(5).
124. G, C., et al., *Inter-Assay Variability of TROP2 Immunohistochemistry in Triple-Negative Breast Cancer - PubMed.* Molecular diagnosis & therapy, 09/06/2025.
125. Coelho, R.C., et al., *Trop-2 Is Highly Expressed in Early Luminal-Like Breast Cancer.* Journal of Histochemistry & Cytochemistry, 2023-10. **71**(10).

126. Höhn, A.K., et al., *Trop2 Expression in Correlation to the Molecular Subtype in Vulvar Squamous Cell Carcinomas.* Pathobiology, 2025 Jan 21. **92**(3).
127. Kılınc, E., P. Gunes, and A. Doganer, *TROP2 is a Good Indicator for Infiltrative Nature of Carcinoma Rather than Diagnosing Malignancy in Thyroid.* Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery, 2020 Nov 16. **74**(Suppl 2).
128. D, F., et al., *TROP2: a novel prognostic marker in squamous cell carcinoma of the oral cavity - PubMed.* Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc, 2008 Feb. **21**(2).
129. Linxweiler, M., et al., *Targeted Therapy in Salivary Gland Cancer: Prevalence of a Selected Panel of Actionable Molecular Alterations in a German Tertiary Referral Center Patient Cohort.* Molecular Diagnosis & Therapy 2024 29:1, 2024-11-01. **29**(1).
130. Kaemmerer, D., et al., *Comparing of IRS and Her2 as immunohistochemical scoring schemes in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.* International journal of clinical and experimental pathology, 2012. **5**: p. 187-94.
131. Schlitter, A.M., et al., *Molecular, morphological and survival analysis of 177 resected pancreatic ductal adenocarcinomas (PDACs): Identification of prognostic subtypes.* Scientific Reports 2017 7:1, 2017-02-01. **7**(1).
132. S, N.K., et al., *Morphological classification of pancreatic ductal adenocarcinoma that predicts molecular subtypes and correlates with clinical outcome - PubMed.* Gut, 2020 Feb. **69**(2).
133. Gastl, G., et al., *Ep-CAM overexpression in breast cancer as a predictor of survival.* The Lancet, 2000/12/09. **356**(9246).
134. A, W., et al., *Prognostic impact and clinicopathological correlations of the cribriform pattern in pulmonary adenocarcinoma - PubMed.* Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, 2015 Apr. **10**(4).
135. Xu, L., F. Tavora, and A. Burke, *Histologic Features Associated With Metastatic Potential in Invasive Adenocarcinomas of the Lung.* The American Journal of Surgical Pathology, July 2013. **37**(7).
136. JM, M., et al., *Histological features of malignancy correlate with growth patterns and patient outcome in lung adenocarcinoma - PubMed.* Histopathology, 2017 Sep. **71**(3).
137. AL, M., et al., *Cribriform and fused glands are patterns of high-grade pulmonary adenocarcinoma - PubMed.* Human pathology, 2014 Feb. **45**(2).
138. Kuang, M., et al., *Clinical Significance of Complex Glandular Patterns in Lung Adenocarcinoma: Clinicopathologic and Molecular Study in a Large Series of Cases.* American Journal of Clinical Pathology, 2018/05/31. **150**(1).
139. K, K., et al., *The cribriform pattern identifies a subset of acinar predominant tumors with poor prognosis in patients with stage I lung adenocarcinoma: a conceptual proposal to classify cribriform predominant tumors as a distinct histologic subtype - PubMed.* Modern

pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc, 2014 May. **27**(5).

140. K, K., et al., *Cribriform Subtype is an Independent Predictor of Recurrence and Survival After Adjustment for the Eighth Edition of TNM Staging System in Patients With Resected Lung Adenocarcinoma - PubMed.* Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, 2019 Feb. **14**(2).
141. Bossé, Y., et al., *A Simplified Version of the IASLC Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinomas With Improved Prognosis Discrimination.* The American Journal of Surgical Pathology, June 2023. **47**(6).
142. AG, N., et al., *The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015 - PubMed.* Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, 2022 Mar. **17**(3).
143. K, S., et al., *Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Its Variants: Pearls and Perils - PubMed.* Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc, 2020 Sep-Oct. **40**(5).
144. Cho, S.-J. and S. Kakar, *Tumor Budding in Colorectal Carcinoma: Translating a Morphologic Score Into Clinically Meaningful Results.* Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2018/08/01. **142**(8).
145. Miyata, H., et al., *Tumor budding in tumor invasive front predicts prognosis and survival of patients with esophageal squamous cell carcinomas receiving neoadjuvant chemotherapy.* Cancer, 2009/07/15. **115**(14).
146. Koike, M., et al., *Multivariate Analysis of the Pathologic Features of Esophageal Squamous Cell Cancer: Tumor Budding Is a Significant Independent Prognostic Factor.* Annals of Surgical Oncology 2008 15:7, 2008-04-12. **15**(7).
147. Brown, M., et al., *Tumour budding and a low host inflammatory response are associated with a poor prognosis in oesophageal and gastro-oesophageal junction cancers.* Histopathology, 2010/06/01. **56**(7).
148. Gabbert, H.E., et al., *Tumor-cell dissociation at the invasion front: A new prognostic parameter in gastric cancer patients.* International Journal of Cancer, 1992/01/21. **50**(2).
149. Yamaguchi, Y., et al., *Histopathologic Features of the Tumor Budding in Adenocarcinoma of the Lung: Tumor Budding As an Index to Predict the Potential Aggressiveness.* Journal of Thoracic Oncology, 2010/09/01. **5**(9).
150. Liang, F., et al., *The prognostic value of tumor budding in invasive breast cancer.* Pathology - Research and Practice, 2013/05/01. **209**(5).
151. Ohike, N., et al., *Tumor Budding as a Strong Prognostic Indicator in Invasive Ampullary Adenocarcinomas.* The American Journal of Surgical Pathology, October 2010. **34**(10).
152. Karamitopoulou, E., et al., *Tumour budding is a strong and independent prognostic factor in pancreatic cancer.* European Journal of Cancer, 2013/03/01. **49**(5).

153. E, P., et al., *Tumor budding as a prognostic factor in pancreatic ductal adenocarcinoma.* Virchows Archiv : an International Journal of Pathology, 2019/11/30. **476**(4).
154. Argon, A., Ö. Öz, and T.A. Kebat, *Evaluation and prognostic significance of tumor budding in pancreatic ductal adenocarcinomas.* Indian Journal of Pathology and Microbiology, 2023. **66**(1): p. 38-43.
155. E, I., et al., *Prognostic significance of tumor budding in patients with pancreatic invasive ductal carcinoma who received neoadjuvant therapy - PubMed.* Heliyon, 12/19/2023. **10**(1).
156. P, L., et al., *Tumour buds determine prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma - PubMed.* British journal of cancer, 2018 May. **118**(11).
157. Hendry, S., et al., *Assessing tumor infiltrating lymphocytes in solid tumors: a practical review for pathologists and proposal for a standardized method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the host immune response, TILs in invasive breast carcinoma and ductal carcinoma in situ, metastatic tumor deposits and areas for further research.* Advances in anatomic pathology, 2017 Sep. **24**(5).
158. PG, C., et al., *Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy - PubMed.* Nature reviews. Cancer, 2014 Feb. **14**(2).
159. Gajewski, T.F., et al., *Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment.* Nature Immunology 2013 14:10, 2013-09-18. **14**(10).
160. Fridman, W.H., et al., *The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome.* Nature Reviews Cancer 2012 12:4, 2012-03-15. **12**(4).
161. ST, P., et al., *Tumor-infiltrating lymphocytes in the immunotherapy era - PubMed.* Cellular & molecular immunology, 2021 Apr. **18**(4).
162. Menezes, S., et al., *Cancer-associated fibroblasts in pancreatic cancer: new subtypes, new markers, new targets.* The Journal of Pathology, 2022 Jun 7. **257**(4).
163. Qiang, L., et al., *TGFβ blockade in pancreatic cancer enhances sensitivity to combination chemotherapy.* Gastroenterology, 2023 May 30. **165**(4).
164. Chen, I.X., et al., *Blocking CXCR4 alleviates desmoplasia, increases T-lymphocyte infiltration, and improves immunotherapy in metastatic breast cancer.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2019-3-5. **116**(10).
165. Feig, C., et al., *Targeting CXCL12 from FAP-expressing carcinoma-associated fibroblasts synergizes with anti–PD-L1 immunotherapy in pancreatic cancer.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2013-12-10. **110**(50).
166. A, F., et al., *CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes together with CD4+ tumor-infiltrating lymphocytes and dendritic cells improve the prognosis of patients with pancreatic adenocarcinoma - PubMed.* Pancreas, 2004 Jan. **28**(1).
167. R, N., et al., *Prognostic Significance of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Treated With Neoadjuvant Chemotherapy - PubMed.* Pancreas, 2017 Oct. **46**(9).

168. Y, I., et al., *Reliable evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes in pancreatic cancer tissue biopsies - PubMed.* Oncotarget, 02/01/2019. **10**(10).
169. PA, H., et al., *Impact of Intratumoral Inflammation on Survival After Pancreatic Cancer Resection - PubMed.* Pancreas, 2016 Jan. **45**(1).
170. K, S., et al., *Tumor cell expression of immune inhibitory molecules and tumor-infiltrating lymphocyte count predict cancer-specific survival in pancreatic and ampullary cancer - PubMed.* International journal of cancer, 08/01/2017. **141**(3).
171. T, L., et al., *The predictive value and role of stromal tumor-infiltrating lymphocytes in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) - PubMed.* Cancer biology & therapy, 04/03/2018. **19**(4).
172. Wang, F., et al., *Tumor-Stroma Ratio Is an Independent Prognostic Factor for Distant Metastasis in Squamous Cell Lung Cancer Following Resection.* Can Respir J, 2025. **2025**: p. 9963742.
173. Wang, K., et al., *Tumor-stroma ratio is an independent predictor for survival in esophageal squamous cell carcinoma.* J Thorac Oncol, 2012. **7**(9): p. 1457-61.
174. Park, J.H., et al., *The relationship between tumour stroma percentage, the tumour microenvironment and survival in patients with primary operable colorectal cancer.* Ann Oncol, 2014. **25**(3): p. 644-651.
175. Moorman, A.M., et al., *The prognostic value of tumour-stroma ratio in triple-negative breast cancer.* Eur J Surg Oncol, 2012. **38**(4): p. 307-13.
176. Lv, Z., et al., *Tumor-stroma ratio is a prognostic factor for survival in hepatocellular carcinoma patients after liver resection or transplantation.* Surgery, 2015. **158**(1): p. 142-50.
177. Gujam, F.J., et al., *The relationship between the tumour stroma percentage, clinicopathological characteristics and outcome in patients with operable ductal breast cancer.* Br J Cancer, 2014. **111**(1): p. 157-65.
178. Liu, J., et al., *Tumor-stroma ratio is an independent predictor for survival in early cervical carcinoma.* Gynecol Oncol, 2014. **132**(1): p. 81-6.
179. Courrech Staal, E.F., et al., *The stromal part of adenocarcinomas of the oesophagus: does it conceal targets for therapy?* Eur J Cancer, 2010. **46**(4): p. 720-8.
180. Roeke, T., et al., *The prognostic value of the tumour-stroma ratio in primary operable invasive cancer of the breast: a validation study.* Breast Cancer Res Treat, 2017. **166**(2): p. 435-445.
181. Dekker, T.J., et al., *Prognostic significance of the tumor-stroma ratio: validation study in node-negative premenopausal breast cancer patients from the EORTC perioperative chemotherapy (POP) trial (10854).* Breast Cancer Res Treat, 2013. **139**(2): p. 371-9.
182. de Kruijf, E.M., et al., *Tumor-stroma ratio in the primary tumor is a prognostic factor in early breast cancer patients, especially in triple-negative carcinoma patients.* Breast Cancer Res Treat, 2011. **125**(3): p. 687-96.

183. Mesker, W.E., et al., *Presence of a high amount of stroma and downregulation of SMAD4 predict for worse survival for stage I-II colon cancer patients.* Cell Oncol, 2009. **31**(3): p. 169-78.
184. West, N.P., et al., *The proportion of tumour cells is an independent predictor for survival in colorectal cancer patients.* Br J Cancer, 2010. **102**(10): p. 1519-23.
185. Mesker, W.E., et al., *The carcinoma-stromal ratio of colon carcinoma is an independent factor for survival compared to lymph node status and tumor stage.* Cell Oncol, 2007. **29**(5): p. 387-98.
186. van Pelt, G.W., et al., *Scoring the tumor-stroma ratio in colon cancer: procedure and recommendations.* Virchows Arch, 2018. **473**(4): p. 405-412.
187. Chen, Y., et al., *Prognostic Significance of the Tumor-Stroma Ratio in Epithelial Ovarian Cancer.* Biomed Res Int, 2015. **2015**: p. 589301.
188. Zhang, X.L., et al., *The tumor-stroma ratio is an independent predictor for survival in nasopharyngeal cancer.* Oncol Res Treat, 2014. **37**(9): p. 480-4.
189. Huijbers, A., et al., *The proportion of tumor-stroma as a strong prognosticator for stage II and III colon cancer patients: validation in the VICTOR trial.* Ann Oncol, 2013. **24**(1): p. 179-85.
190. Zhang, T., et al., *Tumor-stroma ratio is an independent predictor for survival in NSCLC.* Int J Clin Exp Pathol, 2015. **8**(9): p. 11348-55.
191. Wang, Z., et al., *[Tumor-stroma ratio is an independent prognostic factor of non-small cell lung cancer].* Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2013. **16**(4): p. 191-6.
192. C, F., et al., *The pancreas cancer microenvironment - PubMed.* Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research, 08/15/2012. **18**(16).
193. Li, B., et al., *Frontiers | Pros and Cons: High Proportion of Stromal Component Indicates Better Prognosis in Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma—A Research Based on the Evaluation of Whole-Mount Histological Slides.* Frontiers in Oncology, 2020/08/21. **10**.
194. Amaral, M.J., et al., *Tumor Stroma Area and Other Prognostic Factors in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Patients Submitted to Surgery.* Diagnostics 2023, Vol. 13, Page 655, 2023-02-09. **13**(4).
195. Whatcott, C.J., et al., *Desmoplasia in Primary Tumors and Metastatic Lesions of Pancreatic Cancer.* Clinical Cancer Research, 2015/08/01. **21**(15).
196. S, S., et al., *The Strain Ratio as Obtained by Endoscopic Ultrasonography Elastography Correlates With the Stroma Proportion and the Prognosis of Local Pancreatic Cancer - PubMed.* Annals of surgery, 2020 Mar. **271**(3).
197. KM, B., et al., *The prognostic value of stroma in pancreatic cancer in patients receiving adjuvant therapy - PubMed.* HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association, 2015 Apr. **17**(4).

198. Özdemir, Berna C., et al., *Depletion of Carcinoma-Associated Fibroblasts and Fibrosis Induces Immunosuppression and Accelerates Pancreas Cancer with Reduced Survival.* Cancer Cell, 2014/06/16. **25**(6).
199. I, H., et al., *Co-clinical Assessment of Tumor Cellularity in Pancreatic Cancer - PubMed.* Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research, 03/15/2017. **23**(6).
200. Jiang, H., et al., *Pancreatic ductal adenocarcinoma progression is restrained by stromal matrix.* The Journal of Clinical Investigation, 2020/09/01. **130**(9).
201. Torphy, R.J., et al., *Stromal Content Is Correlated With Tissue Site, Contrast Retention, and Survival in Pancreatic Adenocarcinoma.* JCO Precision Oncology, 2018-1(2).
202. J, L., et al., *Tenascin C, Fibronectin, and Tumor-Stroma Ratio in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma - PubMed.* Pancreas, 2019 Jan. **48**(1).
203. Wang, L.M., et al., *The prognostic role of desmoplastic stroma in pancreatic ductal adenocarcinoma.* Oncotarget, 2015 Dec 26. **7**(4).
204. CJ, Y. and C. JL, *Prognostic factors in ductal pancreatic cancer - PubMed.* Langenbeck's archives of surgery, 1998 Apr. **383**(2).
205. P, H., *Pathology and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma - PubMed.* Langenbeck's archives of surgery, 1998 Apr. **383**(2).
206. A, H., et al., *Extrapancreatic extension is a better adverse prognostic factor than tumor size in patients with localized pancreatic ductal adenocarcinoma treated with chemoradiotherapy - comparison of T category between the American Joint Committee on Cancer and Japan Pancreas Society - PubMed.* HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association, 2023 Oct. **25**(10).
207. Tian, X., et al., *Prognostic factors for disease-free survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma after surgery: a single center experience.* Journal of Pancreatology, March 2019. **2**(1).
208. SK, Ö. and E. E, *Do the Well Known Prognostic Parameters in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Really Reflect Survival? - PubMed.* Turk patoloji dergisi, 2018. **34**(2).
209. T, F., et al., *Evaluation of the prognostic factors and significance of lymph node status in invasive ductal carcinoma of the body or tail of the pancreas - PubMed.* Pancreas, 2010 Jan. **39**(1).
210. Mitsunaga, S., et al., *Important prognostic histological parameters for patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas.* Cancer Science, 2005/12/01. **96**(12).
211. H, O., et al., *The prognostic significance of lymph node metastasis and intrapancreatic perineural invasion in pancreatic cancer after curative resection - PubMed.* Surgery today, 1999. **29**(1).
212. O, S., et al., *Pancreatic Cancer Surgery: The New R-status Counts - PubMed.* Annals of surgery, 2017 Mar. **265**(3).

213. N, H., et al., *Tumour necrosis is a postoperative prognostic marker for pancreatic cancer patients with a high interobserver reproducibility in histological evaluation - PubMed.* British journal of cancer, 09/28/2010. **103**(7).
214. XL, L., et al., *Correlation between perineural invasion and clinicopathological characteristics in pancreatic cancer - PubMed.* World journal of gastrointestinal oncology, 09/15/2025. **17**(9).
215. Felsenstein, M., et al., *Perineural Invasion in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC): A Saboteur of Curative Intended Therapies?* Journal of Clinical Medicine 2022, Vol. 11, Page 2367, 2022-04-23. **11**(9).
216. Takahashi, H., et al., *Transcriptomic Profile of Lymphovascular Invasion, a Known Risk Factor of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Metastasis.* Cancers 2020, Vol. 12, Page 2033, 2020-07-24. **12**(8).
217. Quero, G., et al., *Resection Margin Status and Long-Term Outcomes after Pancreaticoduodenectomy for Ductal Adenocarcinoma: A Tertiary Referral Center Analysis.* Cancers, 2024 Jun 26. **16**(13).
218. Rubin, M., *When to adjust alpha during multiple testing: A consideration of disjunction, conjunction, and individual testing.* 2021/07/06.
219. Rothman, K., *No Adjustments Are Needed for Multiple Comparisons.* Epidemiology, 1990.

14. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Pelin Seçken

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu:

Askerlik durumu: -

İletişim adresi ve telefonu:

Yabancı Dili: İngilizce, İspanyolca

II- Eğitimi

Mezun olduğu üniversite / fakülte : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (2010-2016).

III- Ünvanları

Asistan Dr.

IV- Mesleki Deneyimi

Tekirdağ Çerkezköy Toplum Sağlığı Merkezi, Pratisyen Hekim (10/2016-03/2017)

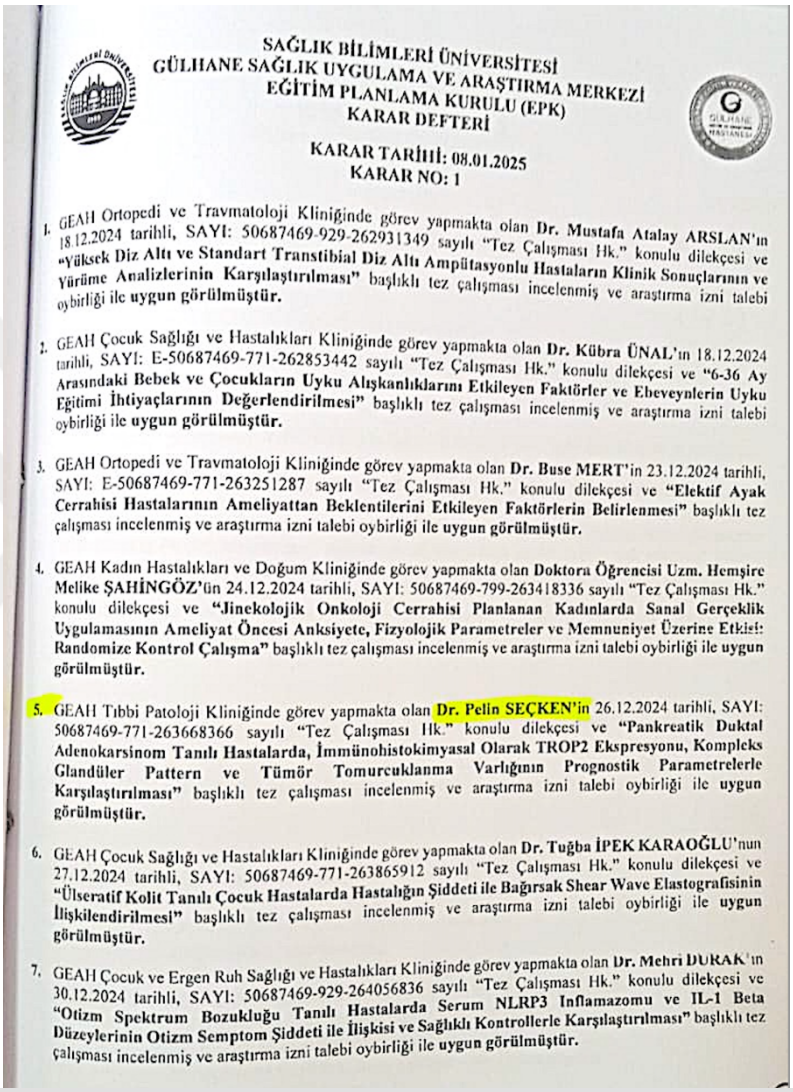
T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt E.A.H, Asistan Dr. (03/2017-08/2017)

Tekirdağ Çerkezköy Toplum Sağlığı Merkezi, Pratisyen Hekim (08/2017-09/2018)

T.C. Sağlık Bakanlığı Gülhane E.A.H, Asistan Dr. (12/2020 -)

15. EKLER

EK-1: TEZ KONUSU ONAY FORMU



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
EĞİTİM PLANLAMA KURULU (EPK)
KARAR DEFTERİ

KARAR TARİHİ: 08.01.2025
KARAR NO: 1

1. GEAH Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde görev yapmakta olan **Dr. Mustafa Atalay ARSLAN**'ın 18.12.2024 tarihli, SAYI: 50687469-929-262931349 sayılı "Tez Çalışması Hk." konulu dilekçesi ve **"Yüksek Diz Altı ve Standart Transtibial Diz Altı Ampütasyonlu Hastaların Klinik Sonuçlarının ve Yürüme Analizlerinin Karşılaştırılması"** başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür.**

2. GEAH Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde görev yapmakta olan **Dr. Kübra ÜNAL**'ın 18.12.2024 tarihli, SAYI: E-50687469-771-262853442 sayılı "Tez Çalışması Hk." konulu dilekçesi ve **"6-36 Ay Arasındaki Bebek ve Çocukların Uyku Alışkanlıklarını Etkileyen Faktörler ve Ebeveynlerin Uyku Eğitimi İhtiyaçlarının Değerlendirilmesi"** başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür.**

3. GEAH Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde görev yapmakta olan **Dr. Buse MERT**'in 23.12.2024 tarihli, SAYI: E-50687469-771-263251287 sayılı "Tez Çalışması Hk." konulu dilekçesi ve **"Elektif Ayak Cerrahisi Hastalarının Ameliyattan Beklentilerini Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi"** başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür.**

4. GEAH Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde görev yapmakta olan **Doktora Öğrencisi Uzm. Hemşire Melike ŞAHİNGÖZ**'ün 24.12.2024 tarihli, SAYI: 50687469-799-263418336 sayılı "Tez Çalışması Hk." konulu dilekçesi ve **"Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Planlanan Kadınlarda Sanal Gerçeklik Uygulamasının Ameliyat Öncesi Anksiyete, Fizyolojik Parametreler ve Memnuniyet Üzerine Etkisi: Randomize Kontrol Çalışma"** başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür.**

5. GEAH Tıbbi Patoloji Kliniğinde görev yapmakta olan **Dr. Pelin SEÇKEN**'in 26.12.2024 tarihli, SAYI: 50687469-771-263668366 sayılı "Tez Çalışması Hk." konulu dilekçesi ve **"Pankreatik Duktal Adenokarsinom Tanılı Hastalarda, İmmünohistokimyasal Olarak TROP2 Ekspresyonu, Kompleks Glandüler Pattern ve Tümör Tomurcuklanma Varlığının Prognostik Parametrelerle Karşılaştırılması"** başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür.**

6. GEAH Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde görev yapmakta olan **Dr. Tuğba İPEK KARAOĞLU**'nun 27.12.2024 tarihli, SAYI: 50687469-771-263865912 sayılı "Tez Çalışması Hk." konulu dilekçesi ve **"Ülseratif Kolit Tanılı Çocuk Hastalarda Hastalığın Şiddeti ile Bağırsak Shear Wave Elastografisinin İlişkilendirilmesi"** başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür.**

7. GEAH Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde görev yapmakta olan **Dr. Mehri DURAK**'ın 30.12.2024 tarihli, SAYI: 50687469-929-264056836 sayılı "Tez Çalışması Hk." konulu dilekçesi ve **"Otizm Spektrum Bozukluğu Tanılı Hastalarda Serum NLRP3 Inflamazomu ve IL-1 Beta Düzeylerinin Otizm Semptom Şiddeti ile İlişkisi ve Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması"** başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür.**

EK-2: ETİK KURUL KARARI

MÜDAHALE OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pankreas duktal adenokarsinom tanılı hastalarda, immünohistokimyasal olarak TROP2 ekspresyonu, kompleks glandüler pattern ve tümör tomurcuklanma varlığının prognostik parametrelerle karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2025/21

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Müdahale Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Aşağı Eğlence Mah. General Doktor Tevfik Sağlam Cad. No:1, Keçiören, Ankara
	TELEFON	0(312) 304 12 86
	FAKS	0(312) 304 12 88
	E-POSTA	geahbilimseletikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Egemen AKINCIOĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Patoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gülhane EAH Tıbbi Patoloji Kliniği			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı bilimsel araştırma	☒		
		Diğer ise belirtiniz			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

ı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI

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

MÜDAHALE OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pankreas duktal adenokarsinom tanılı hastalarda, immünohistokimyasal olarak TROP2 ekspresyonu, kompleks glandüler pattern ve tümör tomurcuklanma varlığının prognostik parametrelerle karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2025/21

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No**: 2025/21	**Tarih:** 06.02.2025	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili sorumlu araştırmacı Dr. Öğr. Üyesi Egemen AKINCIOĞLU ve yardımcı araştırmacı Ass. Dr. Pelin SEÇKEN'e ait belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş **ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına** toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.		

MÜDAHALE OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		SBÜ GEAH Müdahale Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI							
Unvanı/Adı/Soyadı	**Uzmanlık Alanı**	**Kurumu**	**Cinsiyet**		**Araştırma ile ilişki**		**Katılım ***		**İmza**
Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI	Göğüs Hst.	Gülhane EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Gülden YILMAZ TEHLİ	Enfeksiyon Hst.	Gülhane EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Özhan ÖZDEMİR	Kadın Doğum	Gülhane EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Gökhan ARSLAN	Kalp Damar Cerrahisi	Gülhane EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Aydan ÖRSÇELİK	Spor Hekimliği	Gülhane EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. G. Berktuğ BAHADIR	Çocuk Cerrahisi	Gülhane EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Aydın ÖZKAN	Ağız Diş ve Çene Cerrahisi	SBÜ Gülhane Diş H. F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Aysun TEKELİ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Gülhane EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Saliha Ayşenur ÇAM ÖZÜNLÜ	Tıbbi Farmakoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Aslıhan Burcu KILIÇ	Biyomedikal	Gülhane EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Çiğdem Filiz EKER	Hukuk	Serbest Avukat	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Necmeddin TEKİN	İmam-Sivil Üye	Ankara Atatürk Sanatoryum EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

\dı/Soyadı: Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI

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

EK-3: İNTİHAL RAPORU

PANKREATİK DUKTAL ADENOKARSİNOM TANILI HASTALARDA İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK TROP-2 EKSPRESYONU, KOMPLEKS GLANDÜLER PATERN VE TÜMÖR TOMURCUKLANMA VARLIĞININ PROGNOSTİK PARAMETRELERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Gönderim Tarihi: 22-Eki-2025 03:06ÖS (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 2788922611
Dosya adı: TEZ_PELI_N_23.10.2025.docx (13M)
Kelime sayısı: 28246

Karakter sayısı: 183594

Yazar PELİN SEÇKEN

ORİJİNALLİK RAPORU

%8	%6	%5	%2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
2	Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi Öğrenci Ödevi	%1
3	DENİZ, Metin, HORZUM, M. Barış, AYAS, Tuncay and KOÇ, Mustafa. "An Examination of Elementary School Students' Parental Style and Parental Internet Style with Respect to Various Variables", Bartın Üniversitesi Eğitim Fakültesi, 2016. Yayın	<%1
4	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<%1
5	guncelpatoloji.org İnternet Kaynağı	<%1