T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

PANKREAS KANSERİNDE HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN VE TÜMÖRÜ İNFİLTRE EDEN LENFOSİTLERİN SAĞKALIM AÇISINDAN PROGNOSTİK ÖNEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Kadir ÇORBACI

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

PANKREAS KANSERİNDE HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN VE TÜMÖRÜ İNFİLTRE EDEN LENFOSİTLERİN SAĞKALIM AÇISINDAN PROGNOSTİK ÖNEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Kadir ÇORBACI

Prof. Dr. Meryem Günay Gürleyik

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın gerçekleştirilmesinde, sınırsız bilgi ve engin tecrübeleri ile gerekli her türlü imkanı sağlayan, tüm destek ve emekleri için tez danışmanım, yolumuzu aydınlatan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Günay GÜRLEYİK' e, engin bilgi, sabır ve tecrübeleri ile bize yol gösteren değerli hocam Op. Dr. Mehmet TALU' ya başta olmak üzere bilgi ve tecrübelerini bizlere aktaran değerli hocalarım Prof. Dr. Erkan ÖZKAN, Op. Dr. Metin Tilki, Doç. Dr. Cebrail AKYÜZ, Doç. Dr. Ali SÜRMELİOĞLU, Doç. Dr. Oğuzhan SUNAMAK, Doç. Dr. Hakan ÖZDEMİR, Doç. Dr. Sevcan ALKAN KAYAOĞLU, Doç. Dr. Münire KAYAHAN, Op. Dr. Doğan ERDOĞAN, Op. Dr. Gülten ÇİÇEK OKUYAN, Op. Dr. Süleyman TOKER, Op. Dr. Evren BESLER, Op. Dr. Ayşegül AKTAŞ, Op. Dr. Zehra ÜNAL ÖZDEMİR, Op. Dr. Cengiz ATEŞ' e ayrıca asistanlık eğitimimde bir dönem birlikte çalıştığım değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Ali UZUN, Prof. Dr. Ali AKTEKİN, Prof. Dr. Aysun ŞİMŞEK, Doç. Dr. Hasan ABUOĞLU, Op. Dr. İsmail Ege SUBAŞI, Doç. Dr. Hakan UZUNOĞLU' na, tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Fügen AKER ve Dr. Aylin GÖNÜLTAŞ' a,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum desteklerini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, abilerime ve ablalarıma

Servis ve ameliyathanelerde beraber çalıştığımız tüm hemşire, sekreter ve personellere,

Varlıklarıyla bana güç veren, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim değerli aileme,

Hayatımın her önemli anında yanımda olan desteğini esirgemeyen biricik eşim Büşra ve arkadaşlarıma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Kadir ÇORBACI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
TABLOLAR iv
ŞEKİLLER vi
KISALTMALAR vii
ÖZET viii
ABSTRACT ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1 PANKREAS KANSERİ 2
2.1.1 Epidemiyoloji 2
2.1.2 Risk Faktörleri 3
2.1.3 Klinik Belirti ve Bulgular 3
2.1.4 Tanı Yöntemleri 3
2.1.5 Pankreas Kanserinde Evreleme 6
2.1.6 Tedavi 7
2.1.6.1 Cerrahi: 7
2.1.6.2 Kemoterapi: 8
2.2 TÜMÖR İNFİLTRAN LENFOSİTLER(TILS) 9
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 10
3.1 ÇALIŞMA GRUBU OLUŞTURULMASI 10
3.1.1 Çalışma grubu ve veri tabanı 10
3.1.2 Verilerin Oluşturulması 11
3.2 HİSTOPATOLOJİK İNCELEME 11
3.2.1 Doku Örneklerinin Seçimi ,Hazırlanması ve Değerlendirilmesi 11
3.2.2 İmmünohistokimyasal Boyama 11
3.3 İMMUNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME 14
3.4 İSTATİKSEL ANALİZ 16
3.5 ÇIKAR ÇATIŞMASI 16
3.6 ETİK KURUL ONAYI 16

4. BULGULAR 18
5. TARTIŞMA 46
6. SONUÇLAR 51
7. KAYNAKLAR 52
8. ÖZGEÇMİŞ 60
EK 1: 61

TABLOLAR

Tablo 1: Pankreas Kanserinde AJCC TNM Evreleme Sistemi (8. Baskı) 7
Tablo 2: Demografik Özelliklerin Dağılımı 18
Tablo 3: Hastalık İle İlgili Prognostik Özelliklerinin Dağılımı 20
Tablo 4: Sağkalım Süresi (ay) ile Lenf Nodu Sayılarının İlişkisi 22
Tablo 5: Demografik ve Hastalık Özelliklerine Göre Sağkalım Süresinin (ay) Değerlendirilmesi..... 22
Tablo 6: Sağkalım Süresi (ay) ile CD Ölçümlerinin İlişkisi 23
Tablo 7: Yaşa Göre CD Ölçümlerinin Değerlendirilmesi..... 24
Tablo 8: Diferansiyasyon Derecesine Göre CD Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....26
Tablo 9: T Evresine Göre CD Ölçümlerinin Değerlendirilmesi 27
Tablo 10: N Evresine Göre CD Ölçümlerinin Değerlendirilmesi..... 29
Tablo 11: Tümör Çapına Göre CD Ölçümlerinin Değerlendirilmesi 30
Tablo 12: PD-L1 Durumuna Göre CD Ölçümlerinin Değerlendirilmesi..... 31
Tablo 13: Peripankreatik Yağlı Doku İnvazyonuna Göre CD Ölçümlerinin Değerlendirilmesi..... 32
Tablo 14: Lenf Nodu Sayısı ile CD Ölçümlerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi.....33
Tablo 15: Yaşa Göre Sağkalım Süresi ile CD Ölçümlerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi……34
Tablo 16: Diferansiyasyon Derecesine Göre Sağkalım Süresi ile CD Ölçümlerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi..... 35
Tablo 17: T Evresine Göre Sağkalım Süresi ile CD Ölçümlerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi..... 37
Tablo 18: N Evresine Göre Sağkalım Süresi ile CD Ölçümlerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi..... 38

Tablo 19: Tümör Çapına Göre Sağkalım Süresi ile CD Ölçümlerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi 39
Tablo 20: PDL1 Durumuna Göre Sağkalım Süresi ile CD Ölçümlerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi 40
Tablo 21: Peripankreatik Yağlı Doku İnvazyonuna Göre Sağkalım Süresi ile CD Ölçümlerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi……42
Tablo 22: Hastanede Yatış Süresi ve CEA Takibi…….43
Tablo 23: CEA Ölçümlerinin Değerlendirilmesi……....44
Tablo 24: CD Ölçümlerinin Dağılımı……44
Tablo 25: Ölçme Yöntemine Göre CD Ölçümlerinin Uyumu……45

ŞEKİLLER

Şekil 1: Pankreas Kanseri Tanı Algoritması 5
Şekil 2: CD3 Boyanmış Peritümöral Alan 15
Şekil 3: CD8 Boyanmış Peritümöral Alan 15
Şekil 4: PD-L1 Pozitif ve Negatif İntratümöral Alanlar..... 16
Şekil 5: Yaş ortalamalarının dağılımı..... 19
Şekil 6: Yaş dağılımı 19
Şekil 7: Cinsiyet dağılımı 20
Şekil 8: Sağkalım sürelerinin dağılımı 20

KISALTMALAR

AJCC : American Joint Committee on Cancer

PDAC : Pankreas Duktal Adenokarsinomu

ECM : Ekstrasellüler matriks

PD-1 : Programmed Death-1

PD-L1 : Programmed Death- Ligand 1

TIL : Tümör infiltre eden lenfosit

TME : Tümör mikro çevresi

TNM : Tümör Nod Metastaz

NCCN : Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü

ÖZET

Amaç: Pankreas kanseri, kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerindendir. Bunun sebebi 5 yıllık sağkalımın %10 'un altında olmasıdır. Cerrahi sağkalımı arttıran tek tedavi yöntemidir. Ancak hastalığın ileri evrede tespit edilmesi çok az hastanın cerrahiye uygun olmasına neden olur. Bu sebeple alternatif tedavi yöntemleri ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır. Tümör infiltran lenfositlerin (TIL) alt tiplerinin tümör ve mikroçevresindeki dağılımının prognozu tahmin etmede rolü olabileceğinin araştırılmasıyla T hücreli adaptif yanıt merkezli hedefe yönelik yeni tedavilerin geliştirilmesi gündeme gelmiştir. Çalışmamızda pankreas kanserinde tümör infiltran lenfositlerin peritümöral yayılımının, pankreas kanserinde bilinen prognostik veriler ve sağkalım ile ilişkisinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 2011-2021 yılları arasında pankreas kanseri nedeniyle ameliyat edilen ve takibi olan 60 hasta değerlendirildi. Bu hastaların demografik özellikleri, tümör histopatolojik özellikleri, peritümöral TIL sayısı ve intratümoral PD-1 ve PD-L1 pozitifliği değerlendirildi . Elde edilen veriler ile genel sağkalım(OS) arasındaki ilişki ve TNM evresine göre sağkalımı öngörmede üstünlüğünün olup olmadığı istatistiksel yöntemler ile araştırılacaktır.

Bulgular: Sağkalım süreleri ile klasik prognostik veriler arasından ileri yaş, tümör kötü diferansiyasyonu ve pozitif lenf nodu sayısı arasında ilişki bulunmuştur. CD3+ TIL sayısının patolojik t evresi arttıkça arttığı görülmüştür. Peripankreatik yağlı doku invazyonu görülen olgularda CD3+ ve CD8+ TIL sayısı daha yüksek bulunmuştur. PD-L1+ olan olgularda CD3+ TIL sayısı fazla olan olgularda sağkalım daha iyi bulunmuştur. PD-L1- olgularda CD8 P/T oranı az olan grupta sağkalım daha uzundu. Kötü diferansiye tümörü olan olgularda CD3 P/T ve CD8 P/T oranları az ise sağkalım daha uzundur. Otomatik ve manuel ölçümlerde CD3 P/T ve CD8 P/T oranları uyumlu bulunmuştur.

Sonuç: Pankreas kanserli hastalarda yaş, tümör diferansiyasyonu, N evresi yanı sıra, Peritümöral TIL sayısı ve alt tipinin tümör dokusunda PD-L1 varlığı ile birlikte değerlendirildiğinde sağkalım için prognostik önemi olabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Pankreas kanseri, CD3, CD8, PD-1, PD-L1, T lenfosit, Sağkalım

ABSTRACT

Aim: Pancreatic cancer is one of the leading causes of cancer-related deaths. This is because the 5-year survival is less than 10%. Surgery is the only treatment modality that improves survival. However, detection of the disease at an advanced stage causes very few patients to be suitable for surgery. For this reason, there are many studies on alternative treatment methods. With the investigation that the distribution of tumor infiltrating lymphocytes (TIL) subtypes in the tumor and its microenvironment may have a role in predicting prognosis, the development of new targeted therapies based on T-cell adaptive response has come to the fore. In our study, it was aimed to examine the relationship between the peritumoral spread of tumor infiltrating lymphocytes in pancreatic cancer and known prognostic data and survival in pancreatic cancer.

Materials and Methods: In our study, 60 patients who were operated and followed up for pancreatic cancer between 2011-2021 were evaluated. Demographic characteristics, tumor histopathological features, peritumoral TIL count and intratumoral PD-1 and PD-L1 positivity of these patients were evaluated. The relationship between the obtained data and overall survival (OS) and whether it has superiority in predicting survival according to TNM stage will be investigated by statistical methods.

Results: A correlation was found between survival times and classical prognostic data, advanced age, poor tumor differentiation, and positive lymph node count. It was observed that the number of CD3+ TILs increased as the pathological t stage increased. CD3+ and CD8+ TIL counts were found to be higher in patients with peripancreatic fatty tissue invasion. In patients with PD-L1+, survival was found to be better in patients with higher CD3+ TIL counts. In PD-L1- cases, survival was longer in the group with low CD8 P/T ratio. In patients with poorly differentiated tumors, if the CD3 P/T and CD8 P/T ratios are low, survival is longer. CD3 P/T and CD8 P/T ratios were found to be compatible in automatic and manual measurements.

Conclusion: It has been shown that in patients with pancreatic cancer, age, tumor differentiation, N stage, as well as Peritumoral TIL count and subtype, when evaluated together with the presence of PD-L1 in the tumor tissue, may have prognostic significance for survival.

Keywords: Pancreatic cancer, CD3, CD8, PD-1, PD-L1, T lymphocyte, Survival

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Pankreas kanseri Türkiye'de erkeklerde en sık görülen 10. kanser türüdür (1). Pankreas kanseri , rutin tarama programının olmaması ve klinik bulguların sessiz ilerlemesi nedeniyle genellikle ileri evrelerde tanı alır , bu yüzden prognozu oldukça kötü seyretmektedir.

Pankreas kanserinde cerrahi rezeksiyon sağkalımı önemli ölçüde uzatır. Ancak hastalık genellikle ileri evrelerde teşhis edildiği için küçük bir grup cerrahi olmaya uygundur (2). Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi başlıca tedavi yöntemlerimiz olup, hastalığın evresine göre seçilecek tedavi modaliteleri değişmektedir. Bu değişimin bir sebebi mevcut tedavi yöntemlerinin kötü prognozu düzeltememesidir. Bu sebeple ümit verici yeni tedavi çalışmaları yapılmaktadır. Uzak metastazı olmayan lokal ileri pankreas kanserlerinde cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi tedavileri yapılıp ameliyat başarısını arttırma ve dolayısıyla daha iyi bir sağkalıma ulaşılması hedeflenmiştir. Bu tedavilere ek olarak pankreas duktal adenokarsinomunda tıpkı diğer kanserlerde olduğu gibi immünoterapi, yapılan birçok çalışma ile gelecek için umut verici bir tedavi seçeneği adayıdır.

Pankreas duktal adenokarsinomunda (PDAC) hastalığın evresi ve histopatolojik özellikleri daha iyi anlaşıldıkça alt gruplarda hedefe yönelik tedavilerin gündeme gelmesine sebep olmuştur. Bu hedefe yönelik tedaviler ile sağkalım süresinin uzatılması hedeflenmiştir.

PDAC tanısı alan hastalarda, tedavi planlanırken ve prognozu belirlerken AJCC tarafından düzenlenmiş TNM sınıflandırması kullanılmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda aynı evredeki hastalarda hastalığın seyrinin, yayılımın ve nüks oranlarının farklı olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle prognozu değiştiren diğer faktörler araştırılmaya başlanmış ve yeni parametreler ile daha doğru bir prognoz tahmin edilmeye çalışılmıştır. Literatürde yer alan çalışmalarda TIL' ların sağkalım ile ilişkisini gösteren

çalışmalar mevcuttur (3-4). Bu çalışmalarda tümör mikroçevresinin (TME) araştırılmasıyla tümörü infiltre eden lenfositlerin(TIL) prognoz belirlemedeki yeri önem kazanmıştır. Ancak TIL'lar ile tümör arasındaki etkileşim mekanizması çok karmaşıktır ve hala belirsizdir (5). Özellikle kolorektal kanserler başta olmak üzere birçok farklı kanser türünde TIL-prognoz ilişkisi çalışmaları yapılmış ve TIL'ın önemini arttıran sonuçlar bulunmuştur (6).

Çalışmamızda opere PDAC hastalarında peritümöral TIL'ların tümörün histopatolojik özellikleri ve sağkalım ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PANKREAS KANSERİ

2.1.1. Epidemiyoloji

Pankreas kanseri GLOBOCAN 2020 verilerine göre dünyada her iki cinsiyet için kansere bağlı ölümlerde yedinci sırada gelmektedir. Yine GLOBOCAN 2020 verilerine göre ülkemizde kansere bağlı ölümlerde üçüncü sırada pankreas kanseri yer almaktadır. (7). Kanser İstatistikleri 2021 verilerine göre, Amerikan Kanser Derneği, Amerika Birleşik Devletleri'nde pankreas kanseri için yaklaşık 60430 yeni vaka ve 48220 ölüm bildirdi (8). Rezeke edilmemiş pankreas kanserinde 5 yıllık sağkalım oranı 1975 yılında % 0.8 iken 2011 yılında %0.9 idi. Pankreas kanseri, yüksek gelirli ülkeler ile düşük gelirli ve orta gelirli ülkeler arasında çok az farkla %2 ila %9 arasında değişen, zayıf bir 5 yıllık sağkalım oranına sahiptir (9).

2.1.2. Risk Faktörleri

Pankreas kanserinde değiştirilemez risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, artan yaş ve Afro -Amerikan etnik köken artan risk ile ilişkilidir (10). Değiştirilebilir risk faktörleri arasında ana faktör sigaradır. Sigara içenlerde risk yaklaşık iki kat artar. Alkol, sigara içenlerde ek bir risk faktörüdür, ancak sigara içmeyenlerde risk faktörü değildir (11). Obezite PDAC' ı arttıran bir risk faktörü olmasının yanında artmış mortalite ile ilişkilidir (12). Kırmızı et ve işlenmiş gıdaların tüketimi ile risk artarken, taze meyve ve folatın tüketimi koruyucudur (13,14). Nikel, kadmiyum ve fenil bileşenlerine mesleki maruziyet artan risk ile ilişkilidir (15).

Pankreas kanseri hastalarının %10'unda aile öyküsü olduğu için genetik faktörler önemli rol oynamaktadır (16). PDAC' ta 4 baskın gen tanımlanmıştır. Bunlar K-ras, CDKN2A, TP53, SMAD4 genleridir. BRCA2, PALB2, STK11, ATM gibi genlerdeki mutasyonlarda ailesel geçişli pankreas kanserinden sorumlu bulunmuştur (17,18).

2.1.3. Klinik Belirti ve Bulgular

PDAC' ta bulgular tümörün lokasyonuna göre yer değiştirir. Pankreas başındaki tümörlerde sarılık ve steatoreye neden olurken, gövde ve kuyruk tümörleri ise kilo kaybı ve ağrı ile bulgu verir (19). Pankreas kanserinde yeni gelişen diyabet görülebilir (20,21). Venöz tromboembolizm ile ilgili yapılmış bir meta-analizde pankreas kanserinde risk 6.1 kat artmış olarak bulunmuştur (22). Semptomlar değerlendirilirken çevre organ ve dokuları infiltre etmesi ve çok erken uzak metastaz yapma eğiliminde olduğu unutulmamalıdır (2).

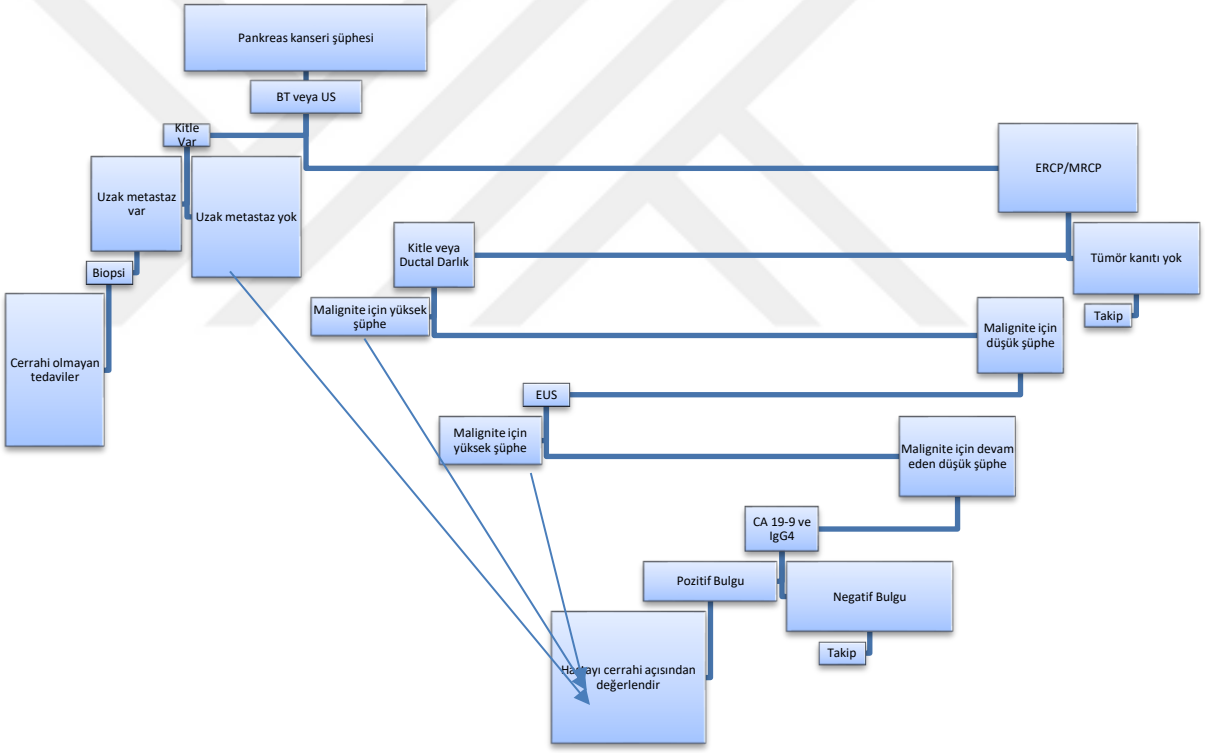
2.1.4. Tanı Yöntemleri

Pankreas kanseri tanısı klinik belirtiler nedeniyle batın BT çekilmesi ya da ultrasonografik incelemede kitleden şüphelenilmesi halinde bir sonraki adım olarak pankreas protokolünde çekilmiş tüm batın BT incelemesidir.

Pankreas kanserinin doğru teşhisi için önerilen ilk görüntüleme tekniği, %90 duyarlılığı olan çift fazlı pankreas kontrolü kullanılan bilgisayarlı tomografi (BT) anjiografidir (23). Pankreas tümörleri tipik olarak pankreas parankimine göre hipodens görülür. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) safra yollarının ayrıntılı değerlendirilmesini sağlayan ve karaciğerdeki lezyonların saptanmasında duyarlılığı daha yüksek duyarlılığa sahip alternatif bir yöntemdir (24). Endoskopik ultrasonografi (EUS) günümüzde pankreas lezyonlarının tespiti için en hassas görüntüleme yöntemi olarak kabul görmektedir (25). EUS özellikle küçük boyutlu tümörlerin tespit edilmesinde diğer görüntüleme yöntemlerinden daha duyarlı bulunmuştur (26,27). Endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografi sitolojik inceleme avantajıyla özellikle in situ karsinomların tanısında ön plana çıkar ; ancak akut pankreatit, kanama ve kolanjite neden olabilir (2). ERCP biliyer obstrüksiyon var ise endikedir. Ancak henüz BT çekilmemiş hastalarda stent yerleştirilmesinden kaçınılmaldır. Stent artefaktı nedeniyle tanı gecikmesine sebep olabilir. PET' in PDAC tanısındaki yeri literatürde tartışmalıdır. Özellikle kronik pankreatit ve otoimmün pankreatitin PDAC' tan ayrımında çift fazlı PET' in kullanılabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (28).

Yükselmiş serum CEA düzeyi pankreas kanserinde bağımsız kötü prognostik faktördür (29-31). Pankreas kanserinde postoperatif CEA yüksekliğinin erken nüks için önemli bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (32).

Şekil 1: Pankreas Kanseri Tanı Algoritması



2.1.5. Pankreas Kanserinde Evreleme

Pankreas kanserinde evreleme yapılması hem tedavi düzenlenmesi hem de sağkalım öngörüsü için önemlidir. Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) tarafından en son 2017 yılında 8. baskısı yayınlanmıştır.

AJCC Pankreas Kanseri TNM Evrelemesi (8.Baskı, 2017)

Primer Tümör

Tx Primer tümör değerlendirilemez

T0 Primer tümör kanıtı yok

Tis Karsinoma in-situ
T1 En büyük çapı ≤ 2 cm
- **T1a** Tümör çapı ≤0,5 cm.
- **T1b** Tümör çapı >0.5 cm ile ≤1 cm arasındadır
- **T1c** Tümör çapı 1-2 cm arasındadır

T2 Tümör çapı > 2 cm, ≤ 4 cm
T3 Tümör çapı > 4 cm
T4 Tümör SMA veya Çölyak Trunkusu içerir

Bölgesel Lenf Nodları

Nx Lenf nodu metastazı değerlendirilemez
N0 Lenf nodu metastazı yok
N1 Bölgesel lenf nodlarında 1-3 adet metastaz
N2 Bölgesel lenf nodlarında ≥4 metastaz

Uzak Metastaz

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak organ metastazı var

Tablo 1: Pankreas Kanserinde AJCC TNM Evreleme Sistemi (8. Baskı)	
EVRE	**TNM Sınıfı**
EVRE IA	**T1 N0 M0**
EVRE IB	**T2 N0 M0**
EVRE IIA	**T3 N0 M0**
EVRE IIB	**T1-3 N1 M0**
EVRE III	**T $_{\text{herhangi biri}}$ N2 M0 veya T4 N $_{\text{herhangi biri}}$ M0**
EVRE IV	**T $_{\text{herhangi biri}}$ N $_{\text{herhangi biri}}$ M1**

2.1.6. Tedavi

Pankreas kanseri için cerrahi ve kemoterapi olmak üzere iki ana tedavi seçeneği mevcuttur. Bu modalitelerin kullanımı hastalığın evresi, yerleşimi, hastanın yaşı ve genel durumu gibi birçok etkene bağlı olarak değişmektedir.

2.1.6.1. Cerrahi: Cerrahi rezeksiyon potansiyel küratif tek tedavidir. Tümörün yerleşimi ve yayılımına göre yapılabilecek cerrahi müdahaleler farklılık göstermektedir. Küratif cerrahi rezeksiyonda hedef negatif cerrahi sınırlar sağlayarak birlikte evreleme için en az 12 lenf nodunun ve tümörün çıkarılmasıdır (2). Pankreatikotoduodenektomi (Whipple prosedürü) pankreas başı, duodenum, jejunumun ilk 15 cm'lik kısmı, koledok, safra kesesi, midenin bir kısmı ile bölgesel lenf nodlarının çıkarılmasını ve gastrointestinal sistem devamlılığına uygun rekonstrüksiyonu içerir .

Whipple prosedürü pankreas başı ve unsinat prosesteki kanserler için uygulanır. Distal pankreatektomi pankreas gövde ve kuyruktaki lezyonlarda tercih edilen bir operasyondur. Distal pankreatektomi splenektomi ile beraber veya splenektomisiz olarak yapılabilir. Bazen tümörün yerleşimi ve boyutu nedeniyle cerrahi sınır negatifliği elde etmek için total pankreatektomi uygulanması gerekebilir.

Uluslararası Pankreas Cerrahisi Çalışma Grubu (ISGPS) tarafından pankreas kanserinde standart bir lenfadenektomi tanımında çıkarılması gereken lenf nodu istasyonları ; 5, 6, 8a, 12b1, 12b2, 12c, 13a, 13b, 14a, 14b, 17a, 17b olarak tariflenmiştir (33).

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCCN), Portal Ven(PV) ve Superior Mezenterik Ven(SMV) tümör ilişkisi var ise damar kontur düzensizliği olmadan $\leq 180^0$ temasının olmasını rezektabl olarak kabul eder. NCCN 'de borderline rezektabl damar ilişkileri tamamlanmıştır. Borderline tümörlerde neoadjuvan kemoterapi sonrası tekrar cerrahi açısından değerlendirme önerilir. NCCN' e göre SMV ve PV $>180^0$ temas, ven duvarında kontur düzensizliği veya vende tromboz olmasına rağmen rekonstrüksiyon uygun damar yapısı olan olgular borderline rezektabl olarak kabul edilirler (34).

2.1.6.2. Kemoterapi: Adjuvan veya neoadjuvan olarak uygulanabilir. Adjuvan kemoterapi, ameliyattan sonraki 28 ila 59. günler arasında uygulanmalıdır. Bu zamanlama, 28 günden önce veya 59 günden sonra uygulamaya göre daha iyi sağkalım sağlıyor gibi görünmektedir (35,36).

Neoadjuvan kemoterapinin amacı evreye göre değişkenlik göstermektedir. Borderline rezektabl tümörler için tümör boyutunu küçültmek ve mikrometastazları yok etmektir. Rezektabl tümörlerde ise amaç kemoterapi alabilen hasta sayısını arttırmaktır. Çünkü opere olan hastaların yarısı operasyon sonrası kemoterapi tedavisini çeşitli sebeplerle alamaz (37).

2.2 .TÜMÖR İNFİLTRAN LENFOSİTLER (TILs)

Tümör mikroçevresinde spesifik öldürücü lenfositlerin varlığı, tümör infiltre edici lenfositler olarak adlandırılır. Tümörler genellikle T ve B lenfositler, NK hücreler, makrofajlar, dendritik hücreler, nötrofiller, eozinofiller ve mast hücreleri gibi immün hücreler tarafından infiltre edilmektedirler. Bu hücreler salgıladıkları çeşitli maddeler ile tümöre karşı bir yanıt oluşturmaktadırlar. Bu hücrelerin tümöre karşı verdikleri yanıt tümör immünolojisinin temelini oluşturur. Tümör karşıtı yanıtı oluşturmadaki en önemli faktör sitotoksik T lenfositler önemli yer tutmaktadır. Tümör mikro çevresi tümörü çevreleyen fibroblast, stromal hücreler, immün hücreler ve adipositler gibi hücreleri içerir. CD3 molekülü T hücrelerinin belirteci olarak kabul edilen transmembran protein kompleksini kodlar (38). CD3-T lenfosit kompleksi immünkompetan T lenfositlerin aktivasyonunda rol aldığı için T hücre aracılı immün yanıtta merkezi rol oynar. CD8 molekülü sitotoksik T hücrelerinin antijene spesifik aktivasyonunda ve fonksiyonunda önemli bir rol oynar. CD8 + T lenfositler kanser hücrelerini tespit etme ve yok etme yeteneğine sahiptirler (39). B lenfosit, T lenfosit, NK hücreler gibi birçok hücrede ifade edilen PD-1'in PD-L1 ve PD-L2 olmak üzere 2 çeşit ligandı bulunur. PD-1, CD28:B7 süper ailesinin bir üyesidir. PD-1 eksprese eden bu hücrelere, ligandının bağlanması ile aşırı immün yanıt ve otoimmünizasyon engellenir. Bunun yanında PD-L1 CD80'e de bağlanarak T hücre aktivasyonunu engeller. IL 2 gibi sitokinlerin de salınımı engellenir. Kanser hücreleri üzerinde bulunan artmış PD-1'in ligandı ile aktivasyonu sonrası anerji veya apopitoz gelişerek immün sistemden kaçış gerçekleşir. Birçok tümörde gösterilen yüksek PD-L1 düzeyleri kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Pankreas duktal adenokarsinomunda da yüksek PD-L1 elspresyonu kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (40). Bir meta-analizde PD-L1 ekspresyonunun T evresi ile korele olabileceğini vurgulanmıştır (41).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 ÇALIŞMA GRUBU OLUŞTURULMASI

3.1.1. Çalışma grubu ve veri tabanı

Retrospektif olarak tasarlanan çalışamada 2011 ile 2021 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde arasında pankreas duktal adenokarsinomu nedeni ile cerrahi yapılmış ve genel cerrahi polikliniği tarafından takibi yapılan 100 hasta belirlendi. Hastaların klinik ve patolojik bilgilerine hastane bilgisayar kayıt sistemi ve/veya poliklinik kayıtlarından ulaşıldı. Rezeksiyon spesmenlerine ait patoloji raporları ve patoloji laboratuvarı arşivinden elde edilen tümörü temsil den Hematoksilen-eosin(H&E) boyalı preparatları bir patoloji uzmanı tarafından (A.G) incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, tümör tipi, patolojik tümör evresi (pT evre), lenf nodu metastaz (pN evre) durumu gibi klinikopatolojik özellikleri tanımlandı. . ≥ 18 yaş üstü hastalar, primer duktal adenokarsinom tanısı alan , R0 rezeksiyonlu olgular çalışmaya dahil edildi. Primer duktal adenokarsinom dışında tümör tanısı olan, operasyon öncesi neoadjuvan tedavi alan, izlemi yapılamayan ve/veya kayıtlarına ulaşılamayan, hastanemiz patoloji arşivinde tümör parafin blokları olmayan olgular ve operasyon sonrası 30 gün içerisinde ölen hastalar çalışmadan dışlandı. Sonuç olarak dahil edilme kriterlerini karşılayan 60 hastadan oluşan çalışma grubu oluşturuldu. Çalışmamızda pankreas duktal adenokarsinomunda patolojik evre, tümörün diferansiyasyon derecesi, perinöral invazyon, tümör çapı, pozitif lenf nodu sayısı gibi prognostik önemi olan klasik parametrelerle peritümöral CD3 ve peritümöral CD8 ölçümleri ile tümör dokusunda PD-1 ve PD-L1 ölçümlerinin kıyaslanması ve genel sağkalımla ilişkisi incelenerek prognostik öneminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3.1.2. Verilerin Oluşturulması

Seçilen hastaların hastane bilgisayar kayıt sistemindeki patoloji raporları ve klinik verileri ile tümör preparatları incelendi. Hastaların protokol numaraları ,yaş , cinsiyet , tümör lokalizasyonu ,tümör boyutu ,histolojik grade, pT evre, , perinöral invazyonun (PNI), lenfovasküler invazyon (LVI), N evre, sağ kalım durumları gibi klinikopatolojik bilgileri veri tabanına kaydedildi. Daha sonra bu kayıt altına alınan veriler ile T lenfositlerin CD3+, CD8+, tümör hücrelerinin PD1+, PD-L1+ boyanma oranları karşılaştırılarak; CD3+, CD8+ T lenfositlerinin, PD1+ ve PD-L1+ belirteçlerinin hastaların sağkalımı açısından olası prognostik değeri incelendi.

3.2. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

3.2.1. Doku Örneklerinin Seçimi ,Hazırlanması ve Değerlendirilmesi

Patoloji laboratuvarı arşivinden elde edilen, olguların rezeksiyon piyeslerine ait tümörü ve tümör çevresini teslim eden birden fazla H&E boyalı preparatlar konvansiyonel ışık mikroskobunda yeniden değerlendirildi. Değerlendirmeye uygun olmayan preparatların parafin bloklarından yeniden 4 mikron kalınlığında kesitler alınarak tekrar H&E ile boyandı. Bu preparatlar hastaların klinik sonuçlarına kör bir patoloji uzmanı tarafından (A.G) incelendi. Hiistolojik grade, pT evre, LVI, PNI ve N evre gibi parametreler yeniden gözden geçirildi ve orijinal patoloji raporu doğrulandı. Tümörlerin(duktal adenokarsinom) 8.basım WHO'ya göre patolojik evrelendirilmesi yapıldı.

İmmünohistokimyasal çalışma için, her olgunun H&E ile boyalı preparatları ışık mikroskobunda x20 objektifte ve x40 objektifte incelenerek mikroskopik kesitlerde tümör merkezinde ve tümörün invazif sınırında nekroz ve /veya hyalinizasyon, artefaktı, inflamasyon içermeyen değerlendirme için en uygun alanlar seçildi (42). Tümör invazif sınırında ki peritümöral T lenfositleri değerlendirmek için, invaziv sınır olarak tümör çevresinde 5 mm genişliğinde bölge seçildi. Lenfoid agregatlar değerlendirmeye alınmadı (43).

3.2.2. İmmünohistokimyasal Boyama

Seçilen tümöre ait formalin fikse parafin blok 20 dk önce -10°C ye ayarlanmış

histo-line Medite soğuk plaka üzerinde bekletildi. Leica Bond-Max model IHC/ISH tam otomatik boyama cihazına (Nussloch, Almanya) uygun barkod basımı yapılarak çalışmada kullanılacak olan pozitif şarjlı lamlar barkodlandı. Doku örneği içeren parafin blokdan 3 mikron kalınlığında kesitler alınarak 44°C de sabitlenmiş olan su banyosu aracılığıyla pozitif şarjlı lamlara alındı. Yapılacak olan her farklı çalışma için doku kesitlerinin altına pozitif kontrol dokusu alındı. Hazırlanan kesitler daha önceden ayarlanmış 80°C etüvde 20 dk fiziksel deparafinize edildi. Leica Bond-Max model IHC/ISH otomatik boyama cihazında (Nussloch, Almanya) DS9800 Polymer DAB IHC Detection Kit kullanılarak aşağıda belirtilen protokol ile çalışmalar tamamlandı. Çalışması biten preparatlar ikişer dakika %96 alkol ve ksilende işlem gördü. Lamel kapaması yapıldı.

CD3 LEİCA (LN10 CLONE) antikoru için önerilen uygulama protokolü

Teknik: LEİCA BOND-MAX IHC/ISH MODULE

Kontroller: TONSİL

Kit: DS9800 BOND POLYMER REFINE DETECTION

Protokol: Deparafinizasyon, 20 dk hücre iyileştirme (antijen retrieval 2-EDTA), perokside block 10 dk. Antikor (Primer) 30 dk. Post primer 8 dk. Polymer 8 dk. Dab 2 kere sırasıyla 0 ve 8 dk. Zıt boyama hematoksilen 11 dk.

CD8 LEİCA (4B11 CLONE) antikoru için önerilen uygulama protokolü;

Teknik: LEİCA BOND-MAX IHC/ISH MODULE

Kontroller: TONSİL

Kit: DS9800 BOND POLYMER REFINE DETECTION

Protokol: Deparafinizasyon, 20 dk hücre iyileştirme (antijen retrieval 1-citrat), perokside block 10 dk. Antikor (Primer) 30 dk. Post primer 8 dk. Polymer 8 dk. Dab 2 kere sırasıyla 0 ve 8 dk. Zıt boyama hematoksilen 11 dk.

PD-1 CELLMARQUE (NAT105 CLONE) antikoru için önerilen uygulama protokolü;

Teknik: LEİCA BOND-MAX IHC/ISH MODULE

Kontroller: TONSİL

Kit: DS9800 BOND POLYMER REFINE DETECTION

Protokol: Deparafinizasyon, 20 dk hücre iyileştirme (antijen retrieval 2-EDTA), perokside block 10 dk. Antikor (Primer) 30 dk. Post primer 8 dk. Polymer 8 dk. Dab 2 kere sırasıyla 0 ve 8 dk. Zıt boyama hematoksilen 11 dk.

PDL-1 LEİCA (73-10 CLONE) antikoru için önerilen uygulama protokolü;

Teknik: LEİCA BOND-MAX IHC/ISH MODULE

Kontroller: TONSİL

Kit: DS9800 BOND POLYMER REFINE DETECTION

Protokol: Deparafinizasyon, 20 dk hücre iyileştirme (antijen retrieval 2-EDTA), perokside block 10 dk. Antikor (Primer) 30 dk. Post primer 8 dk. Polymer 8 dk. Dab 2 kere sırasıyla 0 ve 8 dk. Zıt boyama hematoksilen 11 dk.

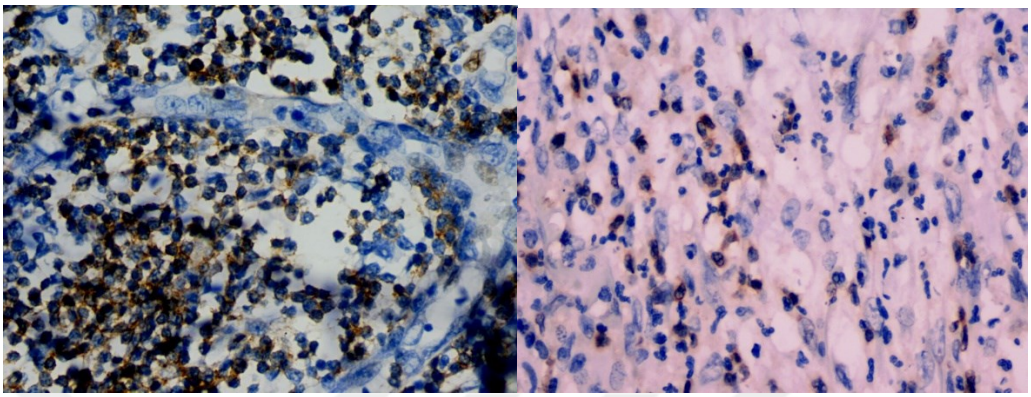
3.3. İMMUNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Tüm immünohistokimyasal boyalı preparatlar, olguların klinikopatolojik parametreleri ve sağ kalım durumları bilinmeden bir uzman patolog (A.G) tarafından incelendi.

CD3 ve CD8 : Tümörün invaziv sınırında peritümöral pozitif boyalı T lenfosit infiltrasyonunun yoğunluğunu ölçmek için bilgisayara bağlı bir kamera (EasyPath, Cameram-Argenit, Sürüm: 1.4.1.0, İstanbul, Türkiye) ve bir ışık mikroskobu (Olympus BX51 , Tokyo , Japonya) kullanılarak dijital görüntü analizi yapıldı. Preparatlar EasyScan dijital slayt tarayıcısı ile x40 objektifte Argenit EasyPath programı ile görüntülendi. Dijital slayt tarayıcısı seçilen bölgelerde hücre yoğunluğu için standart eşik oluşturmak amacıyla 0.175 mikrometre piksel değerine ayarlandı. Kalibrasyonun ardından her olgu için 1 mm^2 deki T lenfosit sayısını belirleyebilmek için x40 objektifte ardışık iki alan seçilerek toplam 1 mm^2 lik alan oluşturuldu. Daha sonra seçilen alanlardaki toplam T lenfositler (pozitif boyalı ve boyasız) ile CD3+ ve CD8+ boyalı T lenfositler öncesinde kontrolü yapılmış hücre sayma yöntemi ile ayrı ayrı otomatik ve bir patoloji uzmanı tarafından manuel olarak sayıldı.

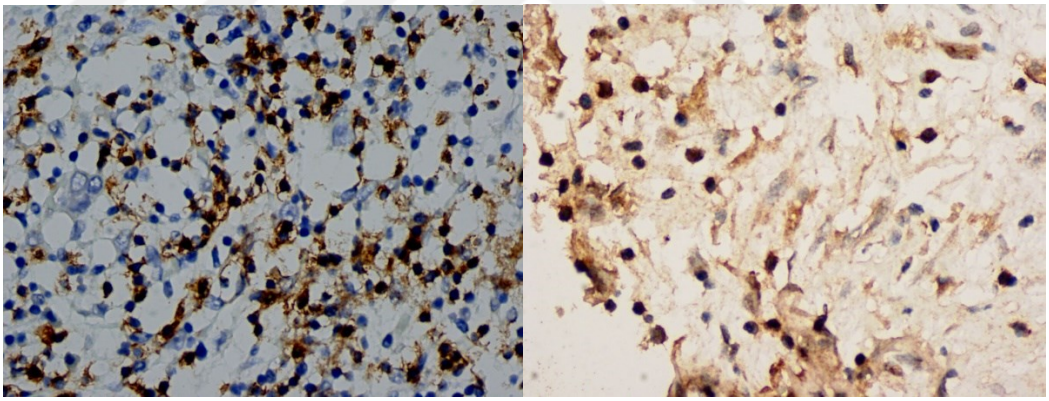
PD-1 ve PD-L1; İmmünohistokimyasal boyamanın değerlendirilmesinde plazma hücrelerinin boyanması internal kontrol, aynı preparata alınan tonsil dokusu eksternal pozitif kontrol olarak kabul edildi. İmmünohistokimya ile boyanan preparatlar ışık mikroskobunda (Olympus BX51 , Tokyo , Japonya) x20 objektifte incelendi. Tümör hücrelerinde membranöz boyanma değerlendirmeye alındı ve >%1 boyanma pozitif olarak kabul edildi (44,45).

Şekil 2: CD3 Boyanmış Peritümöral Alan



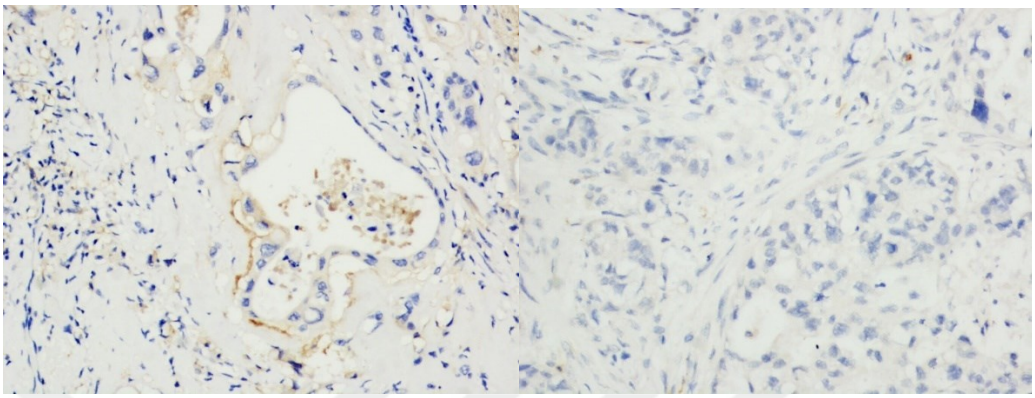
Olympus BX51 (Tokyo , Japonya) ile x40 Büyütmede çekilmiştir.(CD3 yoğunluğu fazla ve az olan iki preparat)

Şekil 3: CD8 Boyanmış Peritümöral Alan



Olympus BX51 (Tokyo , Japonya) ile x40 Büyütmede çekilmiştir.(CD8 yoğunluğu fazla ve az olan iki preparat)

Şekil 4: PD-L1 Pozitif ve Negatif İntratümöral Alanlar



Olympus BX51 (Tokyo , Japonya) ile x40 Büyütmede çekilmiştir.(Sırasıyla PD-L1 pozitif ve negatif intratümöral alan)

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 23 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum, çeyreklikler) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi, Çarpıklık-Basıklık testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman's Korelasyon Analizi kullanıldı. CD3 ve CD8 ölçümlerinin O ve M iki yöntem arasındaki uyumlarının değerlendirilmesinde Intraclass Korelasyon Katsayısı

(ICC:Intraclass Correlation Coefficient) kullanıldı. Preop ve postop CEA ölçümlerinin değerlendirilmesinde ise Wilcoxon Signed Ranks Test kullanıldı. Anlamlılık en az $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi yazan ,tez danışmanı ve tezin yazılma sürecine katkıda bulunanlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

3.6. ETİK KURUL ONAYI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurularak 06.09.2021 tarihinde HNEAH-KAEK 2021/220 karar no'su ile Etik Kurul onayı alınmıştır. (EK 1: Etik Kurul Onay Belgesi)

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmeye uygun görülüp immünohistokimyasal boya temini için bu destek kullanılmıştır. (Proje No :2021 / 177)

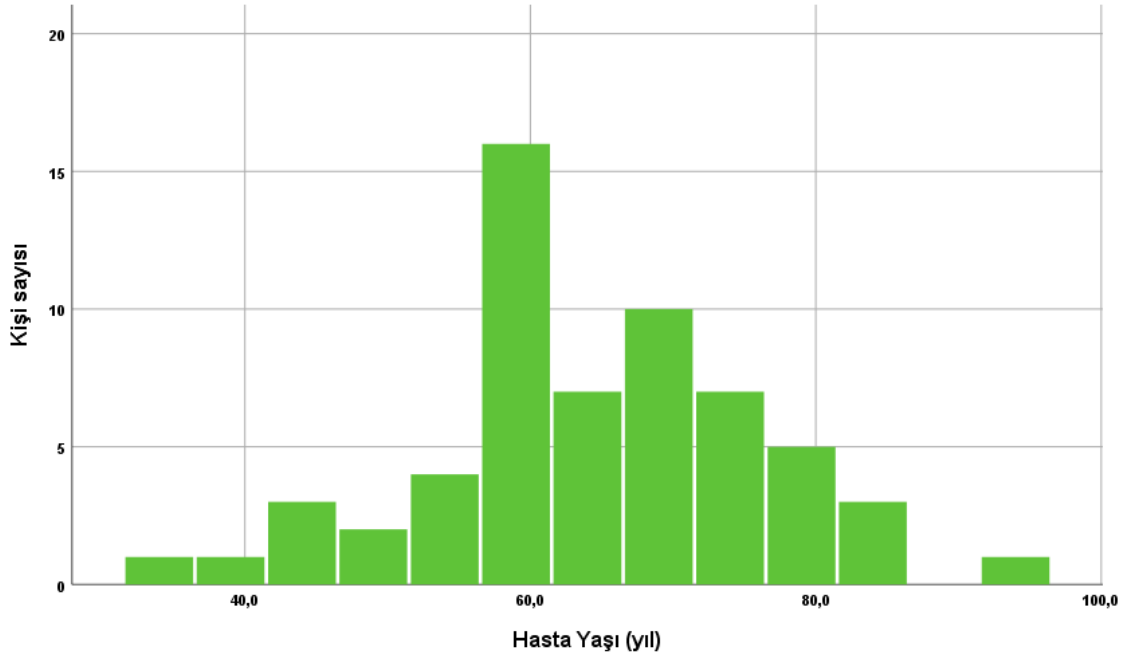
4. BULGULAR

Çalışmamız 2011-2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Genel Cerrahi Kliniği'nde opere edilmiş %41,7'si (n=25) kadın olan toplam 60 olgu ile yapılmıştır. Olguların %53.3 ü (n=32) 65 yaş altında, %46.7 si (n=28) 65 yaş üzerinde olup genel yaş ortalaması 64.52' dir (34-93).

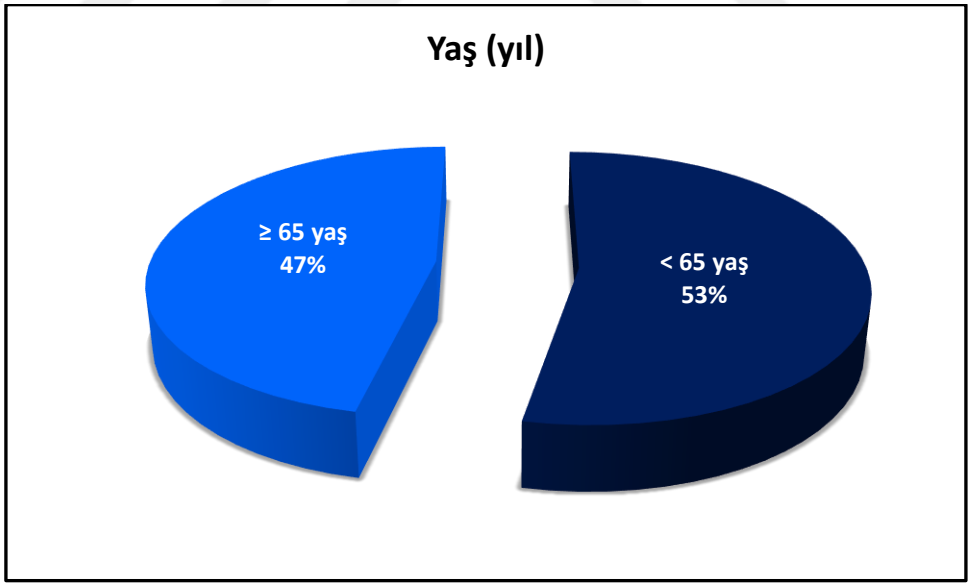
Sağkalım süreleri ortalama 18,10±14,15 aydır (4-60 ay).

Tablo 2: Demografik Özelliklerin Dağılımı

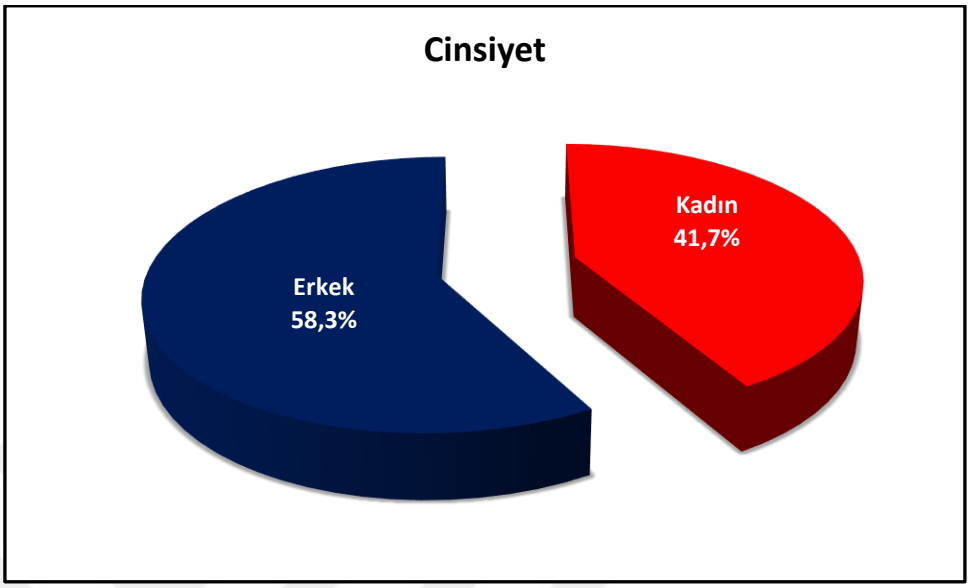
		n	%
Cinsiyet	**Kadın**	25	41,7
	Erkek	35	58,3
Yaş (yıl)	Medyan (Min-Max); Ort±Ss	63,5 (34-93)	64,52±11,55
	< 65 yaş	32	53,3
	≥ 65 yaş	28	46,7
Sağkalım süresi (ay)	Medyan (Min-Max); Ort±Ss	14 (4-60)	18,10±14,15



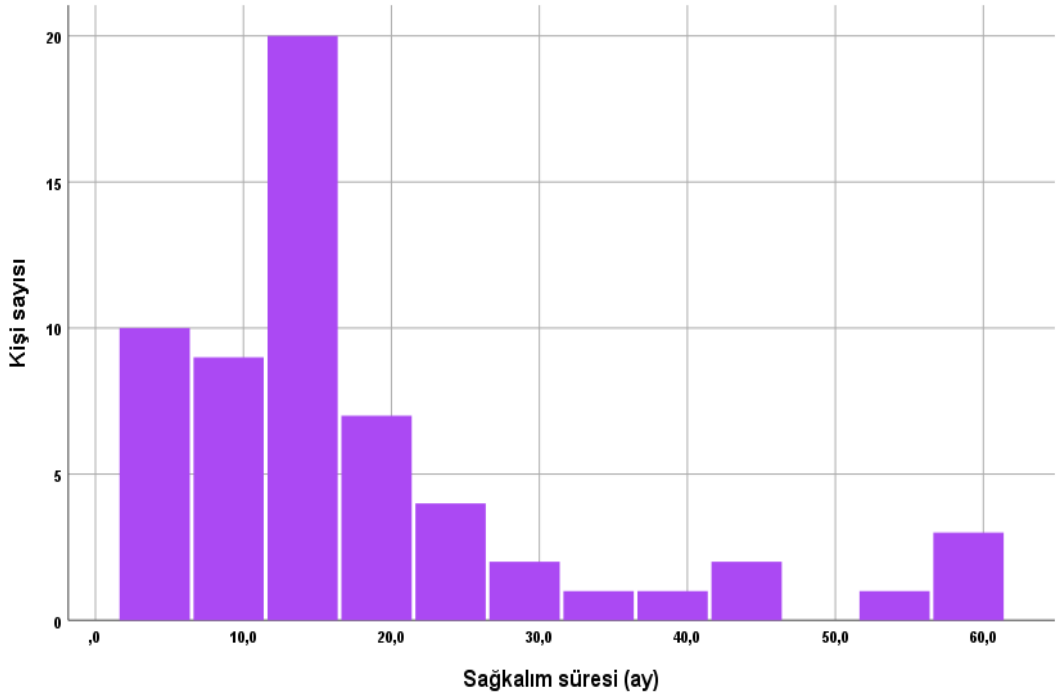
Şekil 5: Yaş ortalamalarının dağılımı



Şekil 6: Yaş dağılımı



Şekil 7: Cinsiyet dağılımı



Şekil 8: Sağkalım sürelerinin dağılımı

Olguların diferansiyasyon dereceleri incelendiğinde; %3,3'ünün (n=2) iyi diferansiye, %71,7'sinin (n=43) orta diferansiye, %25'inin (n=15) kötü diferansiye olduğu belirlenmiştir.

Patolojik evreleri %3,3'ünün (n=2) evre 1B, %20'sinin (n=12) evre 2A, %65'inin (n=39) evre 2B ve %11,7'sinin (n=7) evre 3'tür. T evreleri incelendiğinde; %1,7'sinin (n=1) evre 1, %11,7'sinin (n=7) evre 2 ve %86,7'sinin (n=52) evre 3'tür. N evreleri incelendiğinde; %23,3'ünün (n=14) evre 0, %65'inin (n=39) evre 1 ve %11,7'sinin (n=7) evre 2'dir.

Olguların %88,3'ünde (n=53) Perinöral invazyon, %83,3'ünde (n=50) Peripankreatik yağlı doku invazyonu, %75'inde (n=45) Koledok invazyonu, %58,3'ünde (n=35) Wirsung invazyonu, %63,3'ünde (n=38) Duodenum invazyonu, %36,7'sinde (n=22) Ampulla vateri invazyonu görülürken, %1,7'sinde (n=1) SMV ve %1,7'sinde (n=1) Portal ven invazyonu görülmektedir.

Tümör çapı ölçümleri 1,5 ile 6 cm arasında değişmekte olup, ortalama 3,53±1,00 cm ve medyan 3,5 cm'dir; % 45'i (n=27) 3,5 cm'nin altında iken, %55'i (n=33) 3,5 cm ve üzerindedir. Ameliyat sırasında çıkarılan toplam lenf nodu sayısı ortalama 19,48±8,67 dir (5-54). Pozitif lenf nodu sayısı 1 ile 15 arasında değişmektedir.

Tablo 3 : Hastalık İle İlgili Prognostik Özelliklerinin Dağılımı

		n	%
Diferansiyasyon	**İyi**	2	3,3
	Orta	43	71,7
	Kötü	15	25,0
Patolojik Evre	**Evre 1B**	2	3,3
	Evre 2A	12	20,0
	Evre 2B	39	65,0
	Evre 3	7	11,7
T evresi	**Evre 1**	1	1,7
	Evre 2	7	11,7
	Evre 3	52	86,7
N evresi	**Evre 0**	14	23,3
	Evre 1	39	65,0
	Evre 2	7	11,7
Perinöral İnvazyon	**Yok**	7	11,7
	Var	53	88,3

Tümör çapı (cm)	Medyan (Min-Max); Ort±Ss	3,5 (1,5-6)	3,53±1,00
	< 3.5 cm	27	45,0
	≥ 3.5 cm	33	55,0
Toplam lenf nodu sayısı	Medyan (Min-Max); Ort±Ss	18 (5-54)	19,48±8,67
Pozitif Lenf Nodu sayısı	Medyan (Min-Max); Ort±Ss	2,5 (0-15)	3,12±3,00
Negatif lenf Nodu sayısı	Medyan (Min-Max); Ort±Ss	14 (4-49)	16,40±8,54
Tümör lokalizasyonu	**Unsinat process**	5	8,3
	Baş	53	88,3
	Gövde	1	1,7
	Kuyruk	1	1,7
PD1	**Yok**	59	98,3
	Var	1	1,7
PDL1	**Yok**	53	88,3
	Var	7	11,7
Peripankreatik yağlı doku invazyonu	**Yok**	10	16,7
	Var	50	83,3
Koledok invazyonu	**Yok**	15	25,0
	Var	45	75,0
Wirsung invazyonu	**Yok**	25	41,7
	Var	35	58,3
Duodenum invazyonu	**Yok**	22	36,7
	Var	38	63,3
Ampulla vateri invazyonu	**Yok**	38	63,3
	Var	22	36,7
Damar invazyonu	**Yok**	58	96,7
	SMV	1	1,7
	Vporta	1	1,7

Tümör lokalizasyonları incelendiğinde; %8,3'ünün (n=5) Unsinat process, %88,3'ünün (n=53) baş, %1,7'sinin (n=1) gövde ve %1,7'sinin (n=1) kuyrukta olduğu belirlenmiştir.

Olguların %11,7'sinde (n=7) PD-L1 görülmektedir. Sadece 1 olgu PD-1 pozitif boyanmıştır.

Sağkalım Süresine İlişkin Değerlendirmeler

Tablo 4: Sağkalım Süresi (ay) ile Lenf Nodu Sayılarının İlişkisi

	Sağkalım Süresi (ay)	
	r	**p**
Toplam lenf nodu sayısı	-0,126	**0,336**
Pozitif Lenf Nodu sayısı	-0,267	**0,039***

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı *p<0,05

Olguların pozitif lenf nodu sayıları arttıkça sağkalım süreleri kısalmıştır (p<0,05). Olguların sağkalım süreleri ile toplam lenf nodu sayıları arasında ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 5: Demografik ve Hastalık Özelliklerine Göre Sağkalım Süresinin (ay) Değerlendirilmesi

		Sağkalım Süresi (ay)			
		n	**Medyan**	**Ort±Ss**	**p**
Yaş (yıl)	**< 65 yaş**	32	16	20,81±13,98	**0,010***
	≥ 65 yaş	28	12	15,00±13,95	
Diferansiyasyon	**Skor 1/2**	45	16	21,11±15,06	**0,001****
	Skor 3	15	9	9,07±3,86	
T evresi	**Evre 1/2**	8	15,5	14,50±6,63	**0,983**
	Evre 3	52	13,5	18,65±14,94	
N evresi	**Evre 0/ 1**	53	14	18,75±14,78	**0,526**
	Evre 2	7	15	13,14±6,69	
Tümör çapı (cm)	**< 3.5 cm**	27	14	19,30±15,15	**0,582**
	≥ 3.5 cm	33	14	17,12±13,44	
PDL1	**Yok**	53	14	17,42±13,20	**0,729**
	Var	7	14	23,29±20,60	
Peripankreatik yağlı doku invazyonu	**Yok**	10	16	20,60±14,29	**0,152**
	Var	50	12,5	17,60±14,22	

Mann Whitney U Test

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

65 yaş ve üzerindeki olguların sağkalım süreleri, 65 yaş altındaki olgulardan daha düşüktür (p<0,05).

Kötü diferansiye tümörü olan olguların sağkalım süreleri, iyi veya orta diferansiye tümörü olan olgulardan daha düşüktür (p<0,01).

Sağkalımı etkileyen faktörler arasında hasta grubumuzda sadece yaş, tümörün diferansiyasyon derecesi ve pozitif lenf nodu sayısı ile sağkalım arasında ilişki kurulmuştur. T evresi, N evresi, tümör çapı, PDL1 varlığı ve peripankreatik yağlı doku invazyonu görülme durumu ile sağkalım süreleri arasında ilişki kurulamamştır (p>0,05).

Tablo 6: Sağkalım Süresi (ay) ile CD Ölçümlerinin İlişkisi

	Sağkalım Süresi (ay)	
	r	**p**
O CD 3 P	-0,026	**0,846**
O CD 3 P/T	-0,154	**0,241**
O CD 8 P	-0,100	**0,448**
O CD 8 P/T	-0,176	**0,179**
O CD 8 / CD 3 P	-0,025	**0,852**
M CD 3 P	-0,080	**0,545**
M CD 3 P/T	-0,087	**0,508**
M CD 8 P	-0,236	**0,069**
M CD 8 P/T	-0,274	**0,034***
M CD 8 / CD3 P	-0,091	**0,491**

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı *p<0,05

O CD3: Otomatik sayılmış CD3

O CD8: Otomatik sayılmış CD8

M CD3: Manuel sayılmış CD3

M CD8: Manuel sayılmış CD8

P: Pozitif T lenfosit sayısı, T : Toplam T lenfosit sayısı

Olguların M CD 8 P/T oranı arttıkça sağkalım süresi kısalmıştır ($p<0,05$). Olguların sağkalım süreleri ile M CD 3 P, M CD 3 P/T, M CD 8 P ve M CD 8 / CD 3 P, O CD 3 P, O CD 3 P/T, O CD 8 P, O CD 8 P/T ve O CD 8 / CD 3 P ölçümleri arasında ilişki kurulamamıştır ($p>0,05$).

CD Ölçümlerine İlişkin Değerlendirmeler

Tablo 7: Yaşa Göre CD Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		Yaş		
		< 65 yaş (n=32)	**≥ 65 yaş (n=28)**	**p**
O CD 3 P	Medyan	414	423	**0,965**
	Ort±Ss	453,53±277,18	433,64±218,42	
O CD 3 P/T	Medyan	0,4	0,4	**0,563**
	Ort±Ss	0,39±0,17	0,42±0,16	
O CD 8 P	Medyan	351,5	373,5	**0,445**
	Ort±Ss	354,87±157,75	371,46±117,01	
O CD 8 P/T	Medyan	0,4	0,5	**0,450**
	Ort±Ss	0,42±0,15	0,44±0,10	
O CD 8 / CD 3 P	Medyan	0,8	1	**0,286**
	Ort±Ss	2,21±6,12	1,10±0,63	
M CD 3 P	Medyan	50,5	53	**0,801**
	Ort±Ss	58,59±30,59	62,79±40,17	
M CD 3 P/T	Medyan	0,6	0,6	**0,929**
	Ort±Ss	0,53±0,14	0,53±0,16	
M CD 8 P	Medyan	47,5	58	**0,216**
	Ort±Ss	50,25±19,20	58,18±25,97	

M CD 8 P/T	Medyan	0,5	0,6	**0,031***
	Ort±Ss	0,50±0,15	0,58±0,12	
M CD 8 / CD3 P	Medyan	0,9	1	**0,534**
	Ort±Ss	1,08±0,70	1,56±2,51	

Mann Whitney U Test *p<0,05

65 yaş ve üzerindeki olguların M CD 8 P/T ölçümleri, 65 yaş altındaki olgulardan daha yüksektir (p<0,05). Yaşa göre olguların M CD 3 P, M CD 3 P/T, M CD 8 P ve M CD 8 / CD 3 P, O CD 3 P, O CD 3 P/T, O CD 8 P, O CD 8 P/T ve O CD 8 / CD 3 P ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 8: Diferansiyasyon Derecesine Göre CD Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		Diferansiyasyon		
		İyi veya Orta (n=45)	**Kötü (n=15)**	**p**
O CD 3 P	Medyan	450	335	**0,177**
	Ort±Ss	469,09±258,79	369,73±210,05	
O CD 3 P/T	Medyan	0,4	0,5	**0,791**
	Ort±Ss	0,40±0,17	0,40±0,17	
O CD 8 P	Medyan	356	385	**0,858**
	Ort±Ss	367,47±143,90	348,07±128,14	
O CD 8 P/T	Medyan	0,4	0,5	**0,639**
	Ort±Ss	0,43±0,14	0,44±0,10	
O CD 8 / CD 3 P	Medyan	0,8	1	**0,511**
	Ort±Ss	1,14±0,96	3,34±8,85	

M CD 3 P	Medyan	54	47	**0,263**
	Ort±Ss	62,93±36,85	53,40±29,34	
M CD 3 P/T	Medyan	0,6	0,5	**0,918**
	Ort±Ss	0,53±0,15	0,54±0,13	
M CD 8 P	Medyan	50	50	**0,986**
	Ort±Ss	54,16±23,18	53,33±22,22	
M CD 8 P/T	Medyan	0,5	0,6	**0,122**
	Ort±Ss	0,53±0,13	0,57±0,17	
M CD 8 / CD3 P	Medyan	1	1,1	**0,437**
	Ort±Ss	1,32±2,02	1,27±0,77	

Mann Whitney U Test

Diferansiyasyon derecesi ile olguların M CD 3 P, M CD 3 P/T, M CD 8 P, M CD 8 P/T ve M CD 8 / CD 3 P , O CD 3 P, O CD 3 P/T, O CD 8 P, O CD 8 P/T ve O CD 8 / CD 3 P ölçümleri arasında ilişki kurulamamıştır (p>0,05).

Tablo 9: T Evresine Göre CD Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		T evresi		
		Evre 1/ 2 (n=8)	**Evre 3 (n=52)**	**p**
O CD 3 P	Medyan	323	423	**0,587**
	Ort±Ss	381,63±261,59	453,88±248,93	
O CD 3 P/T	Medyan	0,4	0,4	**0,664**
	Ort±Ss	0,38±0,22	0,41±0,16	

O CD 8 P	Medyan	250	368,5	**0,098**
	Ort±Ss	284,25±104,64	374,67±140,86	
O CD 8 P/T	Medyan	0,4	0,5	**0,086**
	Ort±Ss	0,36±0,11	0,44±0,13	
O CD 8 / CD 3 P	Medyan	0,9	0,8	**0,794**
	Ort±Ss	1,51±1,53	1,72±4,80	
M CD 3 P	Medyan	39,5	55	**0,045***
	Ort±Ss	41,25±17,17	63,52±36,33	
M CD 3 P/T	Medyan	0,4	0,6	**0,123**
	Ort±Ss	0,45±0,16	0,54±0,14	
M CD 8 P	Medyan	34	51	**0,047***
	Ort±Ss	40,37±19,61	56,04±22,66	
M CD 8 P/T	Medyan	0,5	0,6	**0,181**
	Ort±Ss	0,48±0,14	0,55±0,14	
M CD 8 / CD3 P	Medyan	0,8	1	**0,744**
	Ort±Ss	1,08±0,72	1,34±1,90	
Mann Whitney U Test		*p<0,05		

T evresine göre olguların M CD 3 P ve M CD 8 P ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,05). T evresi 3 olan olguların M CD 3 P ve M CD 8 P ölçümleri, T evresi 1 veya 2 olan olgulardan daha yüksektir. T evresi ile olguların M CD 3 P/T, M CD 8 P/T ve M CD 8 / CD 3 P , O CD 3 P, O CD 3 P/T, O CD 8 P, O CD 8 P/T ve O CD 8 / CD 3 P ölçümleri arasında ilişki kurulamamıştır (p>0,05).

Tablo 10: N Evresine Göre CD Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		N evresi		
		Evre 0/ 1 (n=53)	**Evre 2 (n=7)**	**p**
O CD 3 P	Medyan	423	422	**0,565**
	Ort±Ss	440,04±255,63	476,14±211,94	
O CD 3 P/T	Medyan	0,4	0,5	**0,414**
	Ort±Ss	0,40±0,17	0,46±0,16	
O CD 8 P	Medyan	367	348	**0,954**
	Ort±Ss	364,04±146,99	351,86±58,96	
O CD 8 P/T	Medyan	0,4	0,4	**0,621**
	Ort±Ss	0,43±0,13	0,46±0,09	
O CD 8 / CD 3 P	Medyan	0,8	0,8	**0,704**
	Ort±Ss	1,79±4,77	0,91±0,47	
M CD 3 P	Medyan	54	45	**0,345**
	Ort±Ss	62,25±36,6	47,71±17,68	
M CD 3 P/T	Medyan	0,5	0,6	**0,394**
	Ort±Ss	0,52±0,15	0,57±0,11	
M CD 8 P	Medyan	50	60	**0,695**
	Ort±Ss	53,74±23,36	55,57±19,01	
M CD 8 P/T	Medyan	0,6	0,5	**0,991**
	Ort±Ss	0,54±0,14	0,54±0,20	
M CD 8 / CD3 P	Medyan	1	1,3	**0,388**
	Ort±Ss	1,30±1,89	1,34±0,77	

Mann Whitney U Test

N evresi ile olguların CD3 ve CD8 ölçümleri arasında ilişki kurulamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 11: Tümör Çapına Göre CD Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		Tümör çapı (cm)		
		< 3.5 cm (n=27)	**≥ 3.5 cm (n=33)**	**p**
O CD 3 P	Medyan	450	422	**0,672**
	Ort±Ss	435,74±263,96	451,21±241,13	
O CD 3 P/T	Medyan	0,4	0,4	**0,418**
	Ort±Ss	0,39±0,18	0,42±0,16	
O CD 8 P	Medyan	355	370	**0,319**
	Ort±Ss	349,56±142,05	373,30±138,32	
O CD 8 P/T	Medyan	0,4	0,5	**0,179**
	Ort±Ss	0,41±0,13	0,45±0,12	
O CD 8 / CD 3 P	Medyan	0,8	0,8	**0,982**
	Ort±Ss	1,26±1,11	2,04±5,99	
M CD 3 P	Medyan	54	52	**0,688**
	Ort±Ss	58,85±36,48	61,94±34,50	
M CD 3 P/T	Medyan	0,6	0,6	**0,677**
	Ort±Ss	0,53±0,15	0,53±0,15	
M CD 8 P	Medyan	48	53	**0,629**
	Ort±Ss	53,67±25,04	54,18±21,11	
M CD 8 P/T	Medyan	0,5	0,6	**0,217**
	Ort±Ss	0,52±0,13	0,56±0,15	
M CD 8 / CD3 P	Medyan	1,1	1	**0,935**
	Ort±Ss	1,13±0,71	1,45±2,33	

Mann Whitney U Test

Tümör çapı ile olguların CD3 ve CD8 ölçümleri arasında ilişki kurulamamıştır (p>0,05).

Tablo 12: PD-L1 Durumuna Göre CD Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		PDL1		
		Yok (n=53)	**Var (n=7)**	**p**
O CD 3 P	Medyan	423	370	**0,863**
	Ort±Ss	448,00±259,56	415,86±166,29	
O CD 3 P/T	Medyan	0,4	0,4	**0,809**
	Ort±Ss	0,40±0,17	0,41±0,08	
O CD 8 P	Medyan	367	348	**0,222**
	Ort±Ss	370,60±141,88	302,14±107,62	
O CD 8 P/T	Medyan	0,4	0,4	**0,621**
	Ort±Ss	0,44±0,13	0,41±0,13	
O CD 8 / CD 3 P	Medyan	0,8	0,6	**0,351**
	Ort±Ss	1,81±4,77	0,78±0,34	
M CD 3 P	Medyan	52	54	**0,927**
	Ort±Ss	61,51±36,84	53,29±17,40	
M CD 3 P/T	Medyan	0,6	0,6	**0,730**
	Ort±Ss	0,52±0,15	0,56±0,09	
M CD 8 P	Medyan	52	48	**0,274**
	Ort±Ss	55,13±23,45	45,00±15,01	
M CD 8 P/T	Medyan	0,6	0,5	**0,687**
	Ort±Ss	0,54±0,14	0,54±0,16	
M CD 8 / CD3 P	Medyan	1	0,8	**0,504**
	Ort±Ss	1,35±1,89	0,97±0,60	

Mann Whitney U Test

PD-L1 pozitifliği ile CD3 ve CD8 ölçümleri arasında ilişki kurulamamıştır (p>0,05).

Tablo 13: Peripankreatik Yağlı Doku İnvazyonuna Göre CD Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		Peripankreatik yağlı doku invazyonu		
		Yok (n=10)	**Var (n=50)**	**p**
O CD 3 P	Medyan	375	422,5	**0,469**
	Ort±Ss	376,30±236,13	457,84±252,27	
O CD 3 P/T	Medyan	0,4	0,4	**0,592**
	Ort±Ss	0,37±0,21	0,41±0,16	
O CD 8 P	Medyan	250	383,5	**0,021***
	Ort±Ss	282,80±118,78	378,58±138,64	
O CD 8 P/T	Medyan	0,4	0,5	**0,267**
	Ort±Ss	0,39±0,15	0,44±0,12	
O CD 8 / CD 3 P	Medyan	0,8	0,8	**0,797**
	Ort±Ss	1,37±1,40	1,75±4,89	
M CD 3 P	Medyan	39,5	55	**0,031***
	Ort±Ss	42,10±14,94	64,24±36,90	
M CD 3 P/T	Medyan	0,6	0,5	**0,851**
	Ort±Ss	0,52±0,16	0,53±0,15	
M CD 8 P	Medyan	35	52,5	**0,039***
	Ort±Ss	41,90±23,54	56,36±22,06	
M CD 8 P/T	Medyan	0,5	0,6	**0,148**
	Ort±Ss	0,48±0,12	0,55±0,14	
M CD 8 / CD3 P	Medyan	0,9	1	**0,766**
	Ort±Ss	0,99±0,42	1,37±1,95	

Mann Whitney U Test *p<0,05

Peripankreatik yağlı doku invazyonu görülen olguların invazyon görülmeyen olgulara göre M CD3 P, M CD8 P, O CD8 P ölçümleri daha yüksektir (p<0,05).

Peripankreatik yağlı doku invazyonuna göre olguların O CD 3 P, O CD 3 P/T, O CD 8 P/T ve O CD 8 / CD 3 P, M CD 3 P/T, M CD 8 P/T ve M CD 8 / CD 3 P ölçümleri arasında ilişki kurulamamıştır (p>0,05).

Tablo 14: Lenf Nodu Sayısı ile CD Ölçümlerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi

		Lenf Nodu Sayısı	
		Toplam LN	**Pozitif LN**
O CD 3 P	**r**	-0,003	0,022
	p	**0,980**	**0,867**
O CD 3 P/T	**r**	0,084	0,059
	p	**0,525**	**0,652**
O CD 8 P	**r**	0,018	0,029
	p	**0,889**	**0,824**
O CD 8 P/T	**r**	-0,051	0,043
	p	**0,701**	**0,743**
O CD 8 / CD 3 P	**r**	0,017	-0,042
	p	**0,899**	**0,749**
M CD 3 P	**r**	0,023	-0,038
	p	**0,864**	**0,775**
M CD 3 P/T	**r**	0,051	-0,055
	p	**0,700**	**0,677**
M CD 8 P	**r**	0,043	-0,027
	p	**0,742**	**0,835**
M CD 8 P/T	**r**	0,014	-0,151
	p	**0,914**	**0,248**
M CD 8 / CD3 P	**r**	-0,057	0,046
	p	**0,664**	**0,730**

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı

Toplam Lenf Nodu Sayısı ile CD Ölçümlerinin İlişkisi

Olguların toplam lenf nodu sayısı ile CD3 ve CD8 ölçümleri arasında ilişki kurulamamıştır ($p>0,05$).

Pozitif Lenf Nodu Sayısı ile CD Ölçümlerinin İlişkisi

Olguların pozitif lenf nodu sayısı ile CD3 ve CD8 ölçümleri arasında ilişki kurulamamıştır (p>0,05).

Sağkalım Süresi ile CD Ölçümlerinin İlişkisine İlişkin Değerlendirmeler

Tablo 15: Yaşa Göre Sağkalım Süresi ile CD Ölçümlerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi

		Yaş	
		< 65 yaş (n=32)	**≥ 65 yaş (n=28)**
O CD 3 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,249	0,136
	p	**0,169**	**0,490**
O CD 3 P/T & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,312	0,006
	p	**0,082**	**0,978**
O CD 8 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,237	0,162
	p	**0,191**	**0,410**
O CD 8 P/T & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,291	-0,040
	p	**0,106**	**0,840**
O CD 8 / CD 3 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	0,133	-0,082
	p	**0,469**	**0,677**
M CD 3 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,195	0,043
	p	**0,285**	**0,829**
M CD 3 P/T & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,005	-0,173
	p	**0,978**	**0,378**
M CD 8 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,328	-0,018
	p	**0,067**	**0,927**
M CD 8 P/T & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,150	-0,320
	p	**0,413**	**0,097**
M CD 8 / CD3 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,083	-0,114

	p	**0,651**	**0,563**

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı

65 yaşın altındaki olgularda sağkalım süresi ile CD ölçümlerinin ilişkisi

65 yaşın altındaki olgularda; sağkalım süresi ile CD3 ve CD8 ölçümleri arasında ilişki kurulamamıştır (p>0,05).

65 yaş ve üzerindeki olgularda sağkalım süresi ile CD ölçümlerinin ilişkisi

65 yaş ve üzerindeki olgularda; sağkalım süresi ile CD3 ve CD8 ölçümleri arasında ilişki kurulamamıştır (p>0,05).

Tablo 16: Diferansiyasyon Derecesine Göre Sağkalım Süresi ile CD Ölçümlerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi

		Diferansiyasyon	
		İyi veya Orta (n=45)	**Kötü (n=15)**
O CD 3 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,150	-0,121
	p	**0,325**	**0,668**
O CD 3 P/T & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,178	-0,191
	p	**0,243**	**0,495**
O CD 8 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,119	-0,195
	p	**0,436**	**0,487**
O CD 8 P/T & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,175	-0,259
	p	**0,251**	**0,350**

O CD 8 / CD 3 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	0,047	0,001
	p	**0,759**	**1,000**
M CD 3 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,218	0,074
	p	**0,151**	**0,793**
M CD 3 P/T & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,019	-0,598
	p	**0,902**	**0,018***
M CD 8 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,287	-0,249
	p	**0,056**	**0,372**
M CD 8 P/T & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,110	-0,636
	p	**0,474**	**0,011***
M CD 8 / CD3 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,002	-0,198
	p	**0,990**	**0,479**

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı *p<0,05

İyi veya orta diferansiye tümörü olan olgularda sağkalım süresi ile CD ölçümlerinin ilişkisi

İyi veya orta diferansiye tümörü olan olgularda; sağkalım süresi ile CD3 ve CD8 ölçümleri arasında ilişki kurulamamıştır (p>0,05).

Kötü diferansiye tümörü olan olgularda sağkalım süresi ile CD ölçümlerinin ilişkisi

Kötü diferansiye tümörü olan olgularda; sağkalım süresi arttıkça, M CD 3 P/T ve M CD 8 P/T ölçümü azalmıştır (p<0,05). Kötü diferansiye tümörü olan olgularda; sağkalım süresi ile M CD 3 P, M CD 8 P ve M CD 8 / CD 3 P , O CD 3 P, O CD 3 P/T, O CD 8 P, O CD 8 P/T ve O CD 8 / CD 3 P ölçümleri arasında ilişki kurulamamıştır (p>0,05).

Tablo 17: T Evresine Göre Sağkalım Süresi ile CD Ölçümlerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi

		T evresi	
		Evre 1/ 2 (n=8)	**Evre 3 (n=52)**
O CD 3 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,476	-0,018
	p	**0,233**	**0,897**
O CD 3 P/T & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,357	-0,160
	p	**0,385**	**0,256**
O CD 8 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,714	-0,013
	p	**0,047***	**0,925**
O CD 8 P/T & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,595	-0,158
	p	**0,120**	**0,265**
O CD 8 / CD 3 P & Sağkalım süresi	**r**	0,048	0,008
(ay)	**p**	**0,911**	**0,957**
M CD 3 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,333	-0,049
	p	**0,420**	**0,729**
M CD 3 P/T & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,690	0,007
	p	**0,058**	**0,960**
M CD 8 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,766	-0,175
	p	**0,027***	**0,213**
M CD 8 P/T & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,333	-0,257
	p	**0,420**	**0,066**
M CD 8 / CD3 P & Sağkalım süresi	**r**	-0,405	-0,042
(ay)	**p**	**0,320**	**0,768**

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı *p<0,05

T evresi 1/2 olan olgularda sağkalım süresi ile CD ölçümlerinin ilişkisi

O CD 8 P ve M CD 8 P ölçümleri arttıkça sağkalım azalmıştır (p<0,05). T evresi 1/2 olan olgularda; sağkalım süresi ile O CD 3 P, O CD 3 P/T, O CD 8 P/T ve O CD 8 / CD 3 P, M CD 3

P, M CD 3 P/T, M CD 8 P/T ve M CD 8 / CD 3 P ölçümleri arasında ilişki kurulamamıştır (p>0,05).

T evresi 3 olan olgularda sağkalım süresi ile CD ölçümlerinin ilişkisi

T evresi 3 olan olgularda; sağkalım süresi ile CD3 ve CD8 ölçümleri arasında ilişki kurulamamıştır (p>0,05).

Tablo 18: N Evresine Göre Sağkalım Süresi ile CD Ölçümlerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi

		N evresi	
		Evre 0/ 1 (n=53)	**Evre 2 (n=7)**
O CD 3 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,077	0,577
	p	**0,583**	**0,175**
O CD 3 P/T & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,211	0,414
	p	**0,130**	**0,355**
O CD 8 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,082	-0,523
	p	**0,558**	**0,229**
O CD 8 P/T & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,234	0,523
	p	**0,091**	**0,229**
O CD 8 / CD 3 P & Sağkalım süresi	**r**	0,035	-0,667
(ay)	**p**	**0,804**	**0,102**
M CD 3 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,110	0,396
	p	**0,434**	**0,379**
M CD 3 P/T & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,078	-0,144
	p	**0,577**	**0,758**
M CD 8 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,220	-0,445
	p	**0,114**	**0,317**
M CD 8 P/T & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,315	0,036
	p	**0,022***	**0,939**
M CD 8 / CD3 P & Sağkalım süresi	**r**	-0,040	-0,505
(ay)	**p**	**0,777**	**0,248**

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı *p<0,05

N evresi 0/1 olan olgularda sağkalım süresi ile CD ölçümlerinin ilişkisi

N evresi 0 veya 1 olan olgularda M CD 8 P/T oranı az ise sağkalım daha uzundu (p<0,05). N evresi 0 veya 1 olan olgularda; sağkalım süresi ile M CD 3 P, M CD 3 P/T, M CD 8 P ve M CD 8 / CD 3 P , O CD 3 P, O CD 3 P/T, O CD 8 P, O CD 8 P/T ve O CD 8 / CD 3 P ölçümleri arasında ilişki kurulamamıştır (p>0,05).

N evresi 2 olan olgularda sağkalım süresi ile CD ölçümlerinin ilişkisi

N evresi 2 olan olgularda; sağkalım süresi ile CD3 ve CD8 ölçümleri arasında ilişki kurulamamıştır (p>0,05).

Tablo 19: Tümör Çapına Göre Sağkalım Süresi ile CD Ölçümlerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi

		Tümör çapı (cm)	
		< 3.5 cm (n=27)	**≥ 3.5 cm (n=33)**
O CD 3 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,131	0,160
	p	**0,514**	**0,375**
O CD 3 P/T & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,303	0,012
	p	**0,124**	**0,948**
O CD 8 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,092	-0,083
	p	**0,648**	**0,646**
O CD 8 P/T & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,221	-0,100
	p	**0,269**	**0,582**
O CD 8 / CD 3 P & Sağkalım süresi	**r**	0,117	-0,152
(ay)	**p**	**0,560**	**0,397**
M CD 3 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,118	-0,057
	p	**0,557**	**0,753**
M CD 3 P/T & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,031	-0,098
	p	**0,877**	**0,587**
M CD 8 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,175	-0,228
	p	**0,383**	**0,202**
M CD 8 P/T & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,191	-0,288

	p	**0,339**	**0,104**
M CD 8 / CD3 P & Sağkalım süresi	**r**	-0,063	-0,152
(ay)	**p**	**0,753**	**0,399**

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı

Tümör çapı 3.5 cm'nin altındaki olgularda sağkalım süresi ile CD ölçümlerinin ilişkisi

Tümör çapı 3.5 cm'nin altındaki olgularda; sağkalım süresi ile CD3 ve CD8 ölçümleri arasında ilişki kurulamamıştır (p>0,05).

Tümör çapı 3.5 cm'nin üzerindeki olgularda sağkalım süresi ile CD ölçümlerinin ilişkisi

Tümör çapı 3.5 cm'nin üzerindeki olgularda; sağkalım süresi ile CD3 ve CD8 ölçümleri arasında ilişki kurulamamıştır (p>0,05).

Tablo 20: PD-L1 Durumuna Göre Sağkalım Süresi ile CD Ölçümlerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi

		PDL1	
		Yok (n=53)	**Var (n=7)**
O CD 3 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,133	0,857
	p	**0,343**	**0,014***
O CD 3 P/T & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,204	0,250
	p	**0,143**	**0,589**
O CD 8 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,155	0,536
	p	**0,268**	**0,215**
O CD 8 P/T & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,198	0,179
	p	**0,154**	**0,702**
O CD 8 / CD 3 P & Sağkalım süresi	**r**	0,052	-0,393
(ay)	**p**	**0,712**	**0,383**

M CD 3 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,140	0,270
	p	**0,319**	**0,558**
M CD 3 P/T & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,188	0,821
	p	**0,177**	**0,023***
M CD 8 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,260	0,107
	p	**0,060**	**0,819**
M CD 8 P/T & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,319	-0,143
	p	**0,020***	**0,760**
M CD 8 / CD3 P & Sağkalım süresi	**r**	-0,054	-0,179
(ay)	**p**	**0,702**	**0,702**

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı *p<0,05

PD-L1 negatif olgularda sağkalım süresi ile CD ölçümlerinin ilişkisi

PD-L1 negatif olgularda; M CD 8 P/T oranı az olan grupta sağkalım daha uzundu (p<0,05). PD-L1 negatif olgularda sağkalım süresi ile M CD 3 P, M CD 3 P/T, M CD 8 P ve M CD 8 / CD 3 P , O CD 3 P, O CD 3 P/T, O CD 8 P, O CD 8 P/T ve O CD 8 / CD 3 P ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

PD-L1 pozitif olgularda sağkalım süresi ile CD ölçümlerinin ilişkisi

PD-L1 pozitif olgularda; O CD 3+ TIL sayısı fazla ise sağkalım daha uzundu(p<0,05). PD-L1 pozitif olgularda; M CD 3 P/T oranı fazla ise sağkalım uzundu (p<0,05). PDL1 pozitif olgularda; sağkalım süresi ile M CD 3 P, M CD 8 P, M CD 8 P/T ve M CD 8 / CD 3 P, O CD 3 P/T, O CD 8 P, O CD 8 P/T ve O CD 8 / CD 3 P ölçümleri arasında ilişki kurulamamıştır (p>0,05).

Tablo 21: Peripankreatik Yağlı Doku İnvazyonuna Göre Sağkalım Süresi ile CD Ölçümlerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi

		Peripankreatik yağlı doku invazyonu	
		Yok (n=10)	**Var (n=50)**
O CD 3 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,335	0,038
	p	**0,343**	**0,794**
O CD 3 P/T & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,409	-0,114
	p	**0,241**	**0,432**
O CD 8 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,652	-0,002
	p	**0,041***	**0,992**
O CD 8 P/T & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,726	-0,101
	p	**0,018***	**0,487**
O CD 8 / CD 3 P & Sağkalım süresi	**r**	0,043	-0,033
(ay)	**p**	**0,907**	**0,821**
M CD 3 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,585	0,019
	p	**0,075**	**0,897**
M CD 3 P/T & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,293	-0,078
	p	**0,412**	**0,589**
M CD 8 P & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,591	-0,162
	p	**0,072**	**0,262**
M CD 8 P/T & Sağkalım süresi (ay)	**r**	-0,596	-0,226
	p	**0,069**	**0,115**
M CD 8 / CD3 P & Sağkalım süresi	**r**	-0,268	-0,071
(ay)	**p**	**0,454**	**0,623**

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı *p<0,05

Peripankreatik yağlı doku invazyonu olmayan olgularda sağkalım süresi ile CD ölçümlerinin ilişkisi

Peripankreatik yağlı doku invazyonu olmayan olgularda; O CD 8 P ölçümleri ve O CD 8 P/T oranı az ise sağkalım daha uzundu ($p<0,05$). Peripankreatik yağlı doku invazyonu olmayan olgularda; sağkalım süresi ile M CD 3 P, M CD 3 P/T, M CD 8 P, M CD 8 P/T ve M CD 8 / CD 3 P , O CD 3 P, O CD 3 P/T ve O CD 8 / CD 3 P ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Peripankreatik yağlı doku invazyonu olan olgularda sağkalım süresi ile CD ölçümlerinin ilişkisi

Peripankreatik yağlı doku invazyonu olan olgularda; sağkalım süresi ile CD3 ve CD8 ölçümleri arasında ilişki kurulamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 22: Hastanede Yatış Süresi ve CEA Takibi

İlk operasyon sonrası toplam yatış süresi	Medyan (Min-Max); Ort±Ss	13,5 (7-39)	14,33±6,01
İlk operasyon sonrası YBÜ'de yatış süresi	Medyan (Min-Max); Ort±Ss	1 (0-7)	0,93±1,29
Operasyon öncesi CEA	Medyan (Min-Max); Ort±Ss	4,3 (1,1-66,4)	8,53±11,10
CEA postop kaçıncı gün yükselmiş	Medyan (Min-Max); Ort±Ss	301 (25-804)	333,82±182,34
Son CEA değeri	Medyan (Min-Max); Ort±Ss	6,2 (1,6-346,3)	25,89±70,80

İlk operasyon sonrası ortalama yatış süresi 14,33±6,01 gündür (7-39 gün).

İlk operasyon sonrası YBÜ'de yatış süresi ortalama 0,93±1,29 gündür (0-7 gün) .

Operasyon öncesi CEA ölçümleri 1,1 ile 66,4 arasında değişmekte idi. Son CEA ölçümleri 1,6 ile 346,3 arasında değişmekte idi. Postop CEA ölçümlerinin yükseldiği günler 25. ile 804.gün arasında değişmekte idi.

Tablo 23: CEA Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

	CEA			
	n	**Medyan**	**Ort±Ss**	**p**
Preop	34	4,3	5,65±5,51	**0,001****
Postop	34	6,2	25,89±70,80	

Wilcoxon Signed Ranks Test **p<0,01

Olguların preopa göre postop CEA ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05).

Tablo 24: CD Ölçümlerinin Dağılımı

	Medyan (Min-Max)	**Ort±Ss**
O CD 3 P	422,5 (8-1091)	444,25±249,60
O CD 3 T	1015,5 (456-2242)	1065,27±344,58
O CD 3 P/T	0,4 (0-0,7)	0,40±0,17
O CD8 P	361,5 (150-804)	362,62±139,32
O CD 8 T	847 (461-1395)	841,22±198,51
O CD 8 P/T	0,4 (0,2-0,7)	0,43±0,13
O CD 8 / CD 3	0,8 (0,4-35,3)	1,69±4,49
M CD 3 P	53 (2-200)	60,55±35,13
M CD 3 T	106,5 (20-300)	113,52±53,92
M CD3 P/T	0,6 (0,1-0,8)	0,53±0,15
M CD 8 P	50 (16-135)	53,95±22,76
M CD 8 T	94,5 (35-662)	107,63±79,87
M CD 8 P/T	0,6 (0,1-0,8)	0,54±0,14
M CD8 / CD3 P	1 (0,2-14)	1,31±1,79

CD ölçümlerinin dağılımı Tablo 24'de görülmektedir.

Tablo 25: Ölçme Yöntemine Göre CD Ölçümlerinin Uyumu

	O ve M yöntem uyumu	
	ICC (%95 CI)	**p**
CD 3 P	0,272 (-0,218 – 0,565)	**0,112**
CD 3 T	0,224 (-0,299 – 0,537)	**0,166**
CD 3 P/T	0,704 (0,505 – 0,823)	**0,001****
CD 8 P	0,313 (-0,150 – 0,590)	**0,076**
CD 8 T	0,078 (-0,543 – 0,449)	**0,377**
CD 8 P/T	0,744 (0,572 – 0,847)	**0,001****
CD 8 / CD 3 P	0,081 (-0,538 – 0,451)	**0,373**

ICC: İntraclass Correlation Coefficient **p<0,01

Otomatik ve Manuel yöntemlerle CD ölçümlerinin uyumları incelendiğinde;

CD3 P/ T ve CD8 P/T oranı için, O ile M yöntemler arasında uyum saptanmıştır (p<0,01). Diğer ölçümlerde , O ile M yöntemler arasında ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

5. TARTIŞMA

Amerika Bileşik Devletleri'nde kanser istatistikleri 2022 yılı verilerine göre pankreas kanseri, her iki cinsiyette de üçüncü ölüm nedenidir (8). Bu çalışmada pankreas kanserli hastalarda tümör çevresi dokuda CD3+ ve CD8+ T lenfositlerin dağılımının, hastaların klinikopatolojik özellikleri ve genel sağkalımla (OS) ilişkisinin ortaya koyulması amaçlandı. Pankreas kanserinde tümör infiltran lenfositlerin sağkalım ile ilişkisini göstermek için birçok çalışma yapılmıştır (3).

Pankreas kanseri dünyada kanser kaynaklı ölümlerin en sık yedinci nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da akciğer, kolorektal kanser ve meme kanserinden sonra dördüncü sıradadır (2). Pankreas Duktal Adenokarsinomunun en deneyimli merkezlerde bile multidisipliner yaklaşımla 5 yıllık sağ kalımı %8 civarındadır (46). Bu kötü prognoz pankreas kanserinde yeni tedavi seçeneklerinin araştırılmasını gündeme getirmiştir. İmmünoterapi bu tedavi seçeneklerinden biri olup literatürde çok sayıda çalışma mevcuttur. İmmünoterapide özellikle T hücrelerinin tümör hücrelerini ortadan kaldırmak için kullanılabileceği gösterilmiştir (47). Artan kanıtlar tümör mikro çevresinde tümörü infiltre eden lenfositlerin (TIL) birikiminin pankreas duktal adenokarsinomunda (PDAC) prognoz için önemli olduğunu göstermektedir (4). İmmün kontrol noktasına yönelik tedaviler T hücrelerini yeniler ve PD1-PDL1 kompleksi gibi tümöre özgü bağışıklık kontrol noktalarının kademeli aktivasyonunun neden olduğu bağışıklık kaçışını bloke etmesine izin verir (48).

Çalışmamızda olguların yaşları 34 ile 93 arasında değişmekte olup, ortalama 64,52±11,55 yıldır; %53,3'ü (n=32) 65 yaşın altında iken, %46,7'si (n=28) 65 yaş ve üzerindedir. Tahkolo ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama yaş 64 idi (43).

Çalışmamızda sağkalım süreleri 4 ile 60 ay arasında değişmekte olup, ortalama 18,10±14,15 ay olarak bulunmuştur. 2021 yılında yayınlanan bir derlemede medyan sağ kalım süresi 25-30 ay olarak verilmiştir (2). 96 hastalık başka bir kohortta ise median sağkalım süresi 14.9 ay olarak belirtilmiştir (46).

Çalışmamızda operasyon sonrası toplam yatış süreleri 7 ile 39 gün arasında değişmekte olup, ortalama 14,33±6,01 gün ve medyan değer 13,5 gündür. Açık cerrahi teknikle pankreatikoduodenektomi yapılmış 634 hastalık bir çalışmada hastanede kalış süresi medyan değeri 7 gün olarak bulunmuştur (49). Bizim hastanede kalış süremizin uzun olmasının bir sebebi hasta sayımızın az olması ve komplike olan vakaların yatış süresinin uzammasının ortalamayı yükseltmesi olabilir. Diğer bir gerekçe ise hasta grubunun sosyokültürel düzeyinin evde bakım şartlarını sağlayamamasının uzamış yatışa neden olması gösterilebilir.

Çalışmamızda postoperatif CEA yükselmesi ortalama 11.1±6.06 ay ve medyan değer 10. ay olarak bulunmuştur. Wu ve arkadaşlarının çalışmasında CEA nın operasyon sonrası yükselme medyan değeri 5.7 ay olarak bulunmuştur. Bu hastaların CEA yükselmesinden 1.4 ay sonra nükslerinin belgelendiği belirtilmiştir (50).

Çalışmamızda yaş ile sağkalım süreleri arasında ilişki kurulmuştur ($p<0,05$); 65 yaş ve üzerindeki olguların sağkalım süreleri, 65 yaş altındaki olgulardan daha düşüktür. Ayrıca kötü diferansiye tümörü olan hastaların orta veya iyi diferansiye tümörü olan hastalara göre daha kötü sağkalım süresine sahip olduğu gösterilmiştir. Lin ve arkadaşlarının çalışmasında ileri yaş, kötü diferansiyasyon ve metastatik lenf nodu sayısı sağkalım için kötü prognostik bulgular olarak gösterilmiştir (39).

Çalışmamızda sağkalım süreleri ile toplam lenf nodu sayıları arasında ilişki saptanmazken ($p>0,05$); sağkalım süreleri ile pozitif lenf nodu sayıları arasında ters ilişki kurulmuştur ($p<0,05$). 445 hastalık bir çalışmada hem toplam lenf nodunun sağ kalım ile ilişkisinin olmaması, hem de pozitif lenf nodu sayısı ile sağ kalım arasındaki negatif korelasyon açısından çalışmamızla uyumlu sonuçlar bildirilmiştir (51). Yine başka bir çalışmada pozitif lenf nodu sayısı arttıkça sağkalım süresinin olumsuz etkilendiği gösterilmiştir (52).

Çalışmamızda M CD 8 P/T oranı az ise sağkalım daha uzundu ($p<0,05$). Ayrıca 65 yaş ve üzerindeki olguların M CD 8 P/T ölçümleri, 65 yaş altındaki olgulardan daha yüksektir ($p<0,05$). 2019 yılında 57 hastalık bir çalışmada peritümöral CD3+ ve CD8+ T

lenfositlerin yüksek infiltrasyonu tek değişkenli analizlerde sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Bu 57 hastalık çalışmada CD3+ TIL ile infiltrasyonun klasik histopatolojik parametrelerden bağımsız olarak sağkalımı öngören bir faktör olduğu bulunmuştur (4).

Çalışmamızda T evresine göre olguların M CD 3+ TIL sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$); T evre 3 olguların M CD 3+ TIL sayısı, T evresi 1 veya 2 olan olgulardan daha yüksektir. T evresine göre olguların M CD 8+ TIL sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$); T evresi 3 olan olguların M CD 8+ TIL sayısı, T evresi 1 veya 2 olan olgulardan daha yüksektir. Çalışmamızda T evresi 1 ve 2 olan hastalarda M CD 8+ TIL sayısı az ise sağkalım uzundu ($p<0,05$). 2017 yılında yapılan 90 hastalık bir çalışmada tümör evresi ile peri tümöral CD8 infiltrasyonu arasında korelasyon tespit edilmiş olup; evre 1 hastalarda düşük peri tümöral CD8 infiltrasyonu görülürken ileri evre hastalarda yüksek peritümöral CD8 infiltrasyonu görülmüştür (53).

Çalışmamızda tümör çapı ile CD3 ve CD8 ölçümleri arasında ilişki kurulamamıştır ($p>0,05$). CD3+ ve CD8+ T lenfosit infiltrasyonunun yüksek olması olumlu prognoz göstergesidir (3).

Çalışmamızda N evresine göre olguların CD3 ve CD8 ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Ancak N evresi 0 ve 1 olan hastalarda M CD 8 P/T oranı az ise sağkalım daha uzundu ($p<0,05$). CD8 + T lenfosit infiltrasyonu ile sağkalım arasındaki ilişkiyi N evrelerine göre inceleyen bir çalışmaya literatür taramamızda rastlanmamıştır.

Çalışmamızda peripankreatik yağlı doku invazyonuna göre olguların M CD 3+ TIL sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$); Peripankreatik yağlı doku invazyonu görülen olguların M CD 3+ TIL sayısı daha yüksektir. Peripankreatik yağlı doku invazyonu görülen olguların M CD 8+ TIL sayısı daha yüksektir ($p<0,05$). Çalışmamızda peripankreatik yağlı doku invazyonu görülmeyen olgularda O CD 8+ TIL sayısı az ise sağkalım daha uzundu ($p<0,05$). Peripankreatik yağlı doku invazyonu görülmeyen olgularda O CD 8 P/T oranı az ise sağkalım daha uzundu

(p<0,05). Peripankreatik yağlı doku invazyonu ile sağkalım arasındaki ilişkiyi incelemiş herhangi bir çalışmaya literatür taramamızda rastlanmamıştır.

Çalışmamızda kötü diferansiye tümörü olan hastalarda M CD 3 P/T oranı az ise sağkalım uzun bulunmuştur (p<0,05). Bu durum diferansiyasyon derecesinin CD3 ten daha önemli bir prognostik gösterge olduğu sonucunu çıkarmamıza sebep olmuştur. M CD 8 P/T oranı azaldıkça sağkalım süresi uzamıştır (p<0,05). Tümör çevresi dokuda CD8 + T lenfositlerin yüksek infiltrasyonunun hastaların daha iyi sağkalım süreleri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (54,55).

Çalışmamızda PDL1 pozitif olgularda M CD 3 P/T oranı arttıkça sağkalım uzamıştır (p<0,05). 2021 yılında yayınlanmış bir makalede PDL 1 pozitif hastalarda CD8 ekspresyonunun yüksek olmasının olumlu sağkalım ile ilişkili olduğunu gösteren bulgulardan bahsedilmiştir (56). Çalışmamızda PDL1 pozitifliğine göre olguların CD3 ve CD8 ölçümleri arasında ilişki kurulamamıştır (p>0,05). CD8+ TIL yoğunluğu yüksek hastalarda PD-L1 pozitifliği bağımsız kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir (57). Çalışmamızda PD-L1 negatif olan olgularda M CD 8 P/T oranı azaldıkça sağkalım uzamıştır (p<0,05). Hwang ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek CD8 T lenfosit sayısı daha uzun sağkalım ile ilişkilendirilmiş ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (58).

PD-1/PD-L1 yolunun bloke edilmesi özefagus kanseri, meme kanseri ve gastrointestinal sistem kanserleri gibi çeşitli tümörlerde umut verici bir tedavi seçeneğidir. Tümör hücreleri tarafından indüklenen PD-L1 ekspresyonu, tümör hücrelerinin bağışıklık gözetiminden kaçmasına yardımcı olur (59). PD-L1 in yüksek ekspresyonu pankreas kanserinde kötü prognostik faktör olarak düşünülmüştür (57,60,61).

Pankreas duktal adenokarsinomunda immünoterapi çalışmaları istenen klinik etkinliği göstermemektedir. Bunun bir sebebi tümör mikro çevresinin (TME), immünoterapiye karşı tedavi direncinin kritik bir bileşeni olmasıdır (62).

Çalışmamızda CD ölçümlerinin otomatik ve manuel yapılması arasında CD3 ve CD8 sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir uyum saptanmamıştır. Ancak CD3 P/T

oranı ve CD8 P/T oranı otomatik ve manuel ölçümler için uyumlu bulunmuştur ($p<0,05$). Bu durum bize otomatik ölçüm programının geliştirilmeye ihtiyacı olduğu düşündürmüştür.

Çalışmamızın retrospektif olması, tek merkezli olması, hastaların hastalıksız sağkalımlarının(DFS) verilerdeki yetersizlik nedeniyle istatistiksel incelemeye dahil edilememesi, PD-1 pozitif hasta sayımızın yetersiz olması nedeniyle istatistiksel incelemeye dahil edilememesi çalışmamızın zayıf yönleri olarak değerlendirilmiştir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda peritümöral CD8 P/T oranı, sağkalım süresi uzadıkça azalmıştır. Bu ilişki T1 ve T2 tümörlü hasta gruplarında , N0 ve N1 evreli hasta gruplarında, PD-L1 görülen ve PD-L1 görülmeyen hasta gruplarında, peripankreatik yağlı doku invazyonu görülen ve peripankreatik yağlı doku invazyonu görülmeyen gruplarda ayrı ayrı incelenmiş ve uyumlu sonuçlar bulunmuştur.

Peritümöral CD3+ TIL sayısının pT evresi arttıkça arttığı görülmüştür. Ayrıca PD-L1+ olgularda CD3 P/T oranı arttıça sağkalımın uzadığı görülmüştür. Az diferansiye tümörü olan hastaların da sağkalımı uzun olanlarında CD3 P/T oranının az olduğu dikkat çekicidir.

Otomatik ölçümler ile uzman patolog ölçümleri arasında CD3 P/T oranı ve CD8 P/T oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı iyi düzeyde bir uyum saptanmıştır.

Çalışmamızda peritümöral CD3 ve CD8'in prognostik önemini destekleyici bulgular bulduk, ancak hasta sayımızın azlığı nedeniyle PD-1 görülen grup değerlendirmemiz eksik kalmıştır. Daha büyük hasta gruplarında peritümöral CD3 ve CD8' in PD-1 ve PD-L1 ilişkisini ortaya koyabilecek istatistiksel daha anlamlı verilere ulaşılacağını tahmin ediyoruz. Ayrıca pankreas kanserinde daha doğru prognoz tahmini için kabul görmüş kriterler; yaş, tümörün özellikleri ve TNM evresinin yanı sıra TIL dağılımı ve TME 'nin birlikte değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bu verilerin daha hızlı oluşmasını sağlamak için çalışmamızda olduğu gibi dijital patoloji inceleme yazılımlarının geliştirilmesi ve TME ve tümör ilişkisini aydınlatacak yeterli veriye ulaşmak ana hedef olmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Başara BB, Çağlar İS, Aygün A, Özdemir TA, Kulali B, Uzun SB, et al. Sağlık İstatistiği 2019. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü. 2021. 294 p.

2. Tonini V, Zanni M. Pancreatic cancer in 2021: What you need to know to win. *World J Gastroenterol* 2021;27(35):5851–5889.

3. Orhan A, Vogelsang RP, Andersen MB, Madsen MT, Hölmich ER, Raskov H, et al. The prognostic value of tumour-infiltrating lymphocytes in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2020;132:71–84.

4. Miksch RC, Schoenberg MB, Weniger M, Bösch F, Ormanns S, Mayer B, et al. Prognostic Impact of Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Neutrophils on Survival of Patients with Upfront Resection of Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)* 2019;11(1):39.

5. Hu L, Zhu M, Shen Y, Zhong Z, Wu B. The prognostic value of intratumoral and peritumoral tumor-infiltrating FoxP3+Treg cells in of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2021;19(1):300.

6. Majidpoor J, Mortezaee K. The efficacy of PD-1/PD-L1 blockade in cold cancers and future perspectives. *Clinical Immunology* 2021;226:108707.

7. Globocan Cancer Fact Sheets 2020..https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/13-Pancreas-fact-sheet.pdf

8. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7–33.

9. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol* 2018;24(43):4846–4861.

10. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol* 2019;10(1):10–27.

11. Rahman F, Cotterchio M, Cleary SP, Gallinger S. Association between Alcohol Consumption and Pancreatic Cancer Risk: A Case-Control Study. *PLoS One* 2015;10(4):e0124489.

12. de Gonzalez AB, Sweetland S, Spencer E. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2003;89(3):519–523.

13. Lightsey D. Comment on 'Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies.' *Br J Cancer* 2012;107(4):754–755.

14. Paluszkiewicz P, Smolińska K, Dębińska I, Turski WA. Main dietary compounds and pancreatic cancer risk. The quantitative analysis of case–control and cohort studies. *Cancer Epidemiol* 2012;36(1):60–67.

15. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol* 2015;44(1):186–198.

16. Jacobs EJ, Chanock SJ, Fuchs CS, LaCroix A, McWilliams RR, Steplowski E, et al. Family history of cancer and risk of pancreatic cancer: A pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Int J Cancer* 2010;127(6):1421–1428.

17. Gupta N, Yelamanchi R. Pancreatic adenocarcinoma: A review of recent paradigms and advances in epidemiology, clinical diagnosis and management. *World J Gastroenterol* 2021;27(23):3158–3181.

18. Grover S, Syngal S. Hereditary Pancreatic Cancer. *Gastroenterology* 2010;139(4):1076-1080.e2.

19. Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, de Miguel A, et al. Exocrine pancreatic cancer: Symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clinical and Translational Oncology* 2005;7(5):189–197.

20. CHARI S, LEIBSON C, RABE K, RANSOM J, DEANDRADE M, PETERSEN G. Probability of Pancreatic Cancer Following Diabetes: A Population-Based Study. *Gastroenterology* 2005;129(2):504–511.

21. Aggarwal G, Kamada P, Chari ST. Prevalence of Diabetes Mellitus in Pancreatic Cancer Compared to Common Cancers. *Pancreas* 2013;42(2):198–201.

22. IODICE S, GANDINI S, LÖHR M, LOWENFELS AB, MAISONNEUVE P. Venous thromboembolic events and organ-specific occult cancers: a review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2008;6(5):781–788.

23. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM, Lu DS, et al. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Radiology Reporting Template: Consensus Statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology* 2014;270(1):248–260.

24. Vachiranubhap B, Kim YH, Balci NC, Semelka RC. Magnetic Resonance Imaging of Adenocarcinoma of the Pancreas. *Topics in Magnetic Resonance Imaging* 2009;20(1):3–9.

25. Kitano M, Yoshida T, Itonaga M, Tamura T, Hatamaru K, Yamashita Y. Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2019;54(1):19–32.

26. Sakamoto H, Kitano M, Suetomi Y, Maekawa K, Takeyama Y, Kudo M. Utility of Contrast-Enhanced Endoscopic Ultrasonography for Diagnosis of Small Pancreatic Carcinomas. *Ultrasound Med Biol* 2008;34(4):525–532.

27. Wang W, Shpaner A, Krishna SG, Ross WA, Bhutani MS, Tamm EP, et al. Use of EUS-FNA in diagnosing pancreatic neoplasm without a definitive mass on CT. *Gastrointest Endosc* 2013;78(1):73–80.

28. Murakami K. FDG-PET for hepatobiliary and pancreatic cancer: Advances and current limitations. *World J Clin Oncol* 2011;2(5):229. Meng Q, Shi S, Liang C, Liang D, Xu W, Ji S, et al. Diagnostic and prognostic value of carcinoembryonic antigen in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2017;10:4591–4598.

29. Meng Q, Shi S, Liang C, Liang D, Xu W, Ji S, et al. Diagnostic and prognostic value of carcinoembryonic antigen in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2017;10:4591–4598.

30. Suzuki S, Shimoda M, Shimazaki J, Maruyama T, Oshiro Y, Nishida K, et al. Predictive Early Recurrence Factors of Preoperative Clinicophysiological Findings in Pancreatic Cancer. *Eur Surg Res* 2018;59(5–6):329–338.

31. Wu L, Huang P, Wang F, Li D, Xie E, Zhang Y, et al. Relationship between serum CA19-9 and CEA levels and prognosis of pancreatic cancer. *Ann Transl Med* 2015;3(21):328.

32. Li S, Zhang G, Lu Y, Zhao T, Gao C, Liu W, et al. Perioperative Serum Scoring Systems Predict Early Recurrence and Poor Prognosis of Resectable Pancreatic Cancer. *Front Oncol* 2022;12:841819.

33. Tol JAMG, Gouma DJ, Bassi C, Dervenis C, Montorsi M, Adham M, et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: A consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014;156(3):591–600.

34. NCCN Guidelines Version 2.2022 Pancreatic Adenocarcinoma

35. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *The Lancet* 2020;395(10242):2008–2020.

36. Ma SJ, Oladeru OT, Miccio JA, Iovoli AJ, Hermann GM, Singh AK. Association of Timing of Adjuvant Therapy With Survival in Patients With Resected Stage I to II Pancreatic Cancer. *JAMA Netw Open* 2019;2(8):e199126.

37. Janssen QP, O'Reilly EM, van Eijck CHJ, Groot Koerkamp B. Neoadjuvant Treatment in Patients With Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Front Oncol* 2020;10. doi:10.3389/fonc.2020.00041.

38. van der Merwe PA, Dushek O. Mechanisms for T cell receptor triggering. *Nat Rev Immunol* 2011;11(1):47–55.

39. Lin R, Han C, Wang W, Liu J, Qian W, Ding Z, et al. Analysis on survival and prognostic factors in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]* 2017;37(4):612–620.

40. Wang X, Li X, Wei X, Jiang H, Lan C, Yang S, et al. PD-L1 is a direct target of cancer-FOXP3 in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), and combined immunotherapy with antibodies against PD-L1 and CCL5 is effective in the treatment of PDAC. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5(1):38.

41. Gao H-L, Liu L, Qi Z-H, Xu H-X, Wang W-Q, Wu C-T, et al. The clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 expression in pancreatic cancer: A meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018;17(2):95–100.

42. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of Oncology* 2015;26(2):259–271.

43. Tahkola K, Leppänen J, Ahtiainen M, Väyrynen J, Haapasaari K-M, Karttunen T, et al. Immune cell score in pancreatic cancer—comparison of hotspot and whole-section techniques. *Virchows Archiv* 2019;474(6):691–699.

44. Başoğlu T, Akar KE, Bağcı P, Babacan NA, Öztürk MA, Öztürk FE, et al. Prognostic Value of Tissue-Resident Memory T Cells and Tumor Microenvironmental Features in Resected Pancreatic Adenocarcinoma. *Balkan Med J* 2021. doi:10.5152/balkanmedj.2021.21122.

45. Ribas A, Hu-Lieskovan S. What does PD-L1 positive or negative mean? *Journal of Experimental Medicine* 2016;213(13):2835–2840.

46. Morrison AH, Byrne KT, Vonderheide RH. Immunotherapy and Prevention of Pancreatic Cancer. *Trends Cancer* 2018;4(6):418–428.

47. Zhang Y, Zhang Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol* 2020;17(8):807–821.

48. Bai Z, Zhou Y, Ye Z, Xiong J, Lan H, Wang F. Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Colorectal Cancer: The Fundamental Indication and Application on Immunotherapy. *Front Immunol* 2022;12. doi:10.3389/fimmu.2021.808964.

49. Lee GC, Fong ZV, Ferrone CR, Thayer SP, Warshaw AL, Lillemoe KD, et al. High Performing Whipple Patients: Factors Associated with Short Length of Stay after Open Pancreaticoduodenectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2014;18(10):1760–1769.

50. Wu H, Guo J-C, Yang S-H, Tien Y-W, Kuo S-H. Postoperative Imaging and Tumor Marker Surveillance in Resected Pancreatic Cancer. *J Clin Med* 2019;8(8):1115.

51. Showalter TN, Winter KA, Berger AC, Regine WF, Abrams RA, Safran H, et al. The Influence of Total Nodes Examined, Number of Positive Nodes,

and Lymph Node Ratio on Survival After Surgical Resection and Adjuvant Chemoradiation for Pancreatic Cancer: A Secondary Analysis of RTOG 9704. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 2011;81(5):1328–1335.

52. Malleo G, Maggino L, Capelli P, Gulino F, Segattini S, Scarpa A, et al. Reappraisal of Nodal Staging and Study of Lymph Node Station Involvement in Pancreaticoduodenectomy with the Standard International Study Group of Pancreatic Surgery Definition of Lymphadenectomy for Cancer. *J Am Coll Surg* 2015;221(2):367-379e4.

53. Wang Z, Zhao J, Zhao H, A S, Liu Z, Zhang Y, et al. Infiltrating CD4/CD8 high T cells shows good prognostic impact in pancreatic cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2017;10(8):8820–8828.

54. Chang JH, Jiang Y, Pillarisetty VG. Role of immune cells in pancreatic cancer from bench to clinical application. *Medicine* 2016;95(49):e5541.

55. Miyahara Y, Takano S, Sogawa K, Tomizawa S, Furukawa K, Takayashiki T, et al. Prosaposin, tumor-secreted protein, promotes pancreatic cancer progression by decreasing tumor-infiltrating lymphocytes. *Cancer Sci* 2022;113(8):2548–2559.

56. Karamitopoulou E, Andreou A, Pahud de Mortanges A, Tinguely M, Gloor B, Perren A. PD-1/PD-L1–Associated Immunoarchitectural Patterns Stratify Pancreatic Cancer Patients into Prognostic/Predictive Subgroups. *Cancer Immunol Res* 2021;9(12):1439–1450.

57. Yamaki S, Yanagimoto H, Tsuta K, Ryota H, Kon M. PD-L1 expression in pancreatic ductal adenocarcinoma is a poor prognostic factor in patients with high CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes: highly sensitive detection using phosphor-integrated dot staining. *Int J Clin Oncol* 2017;22(4):726–733.

58. Hwang HK, Kim H-I, Kim SH, Choi J, Kang CM, Kim KS, et al. Prognostic impact of the tumor-infiltrating regulatory T-cell (Foxp3+)/activated cytotoxic T lymphocyte (granzyme B+) ratio on resected left-sided pancreatic cancer. *Oncol Lett* 2016;12(6):4477–4484.

59. Gao H-L, Liu L, Qi Z-H, Xu H-X, Wang W-Q, Wu C-T, et al. The clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 expression in pancreatic cancer: A meta-analysis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* 2018;17(2):95–100.

60. Li J, Yin L, Chen Y, An S, Xiong Y, Huang G, et al. PD-L1 correlated gene expression profiles and tumor infiltrating lymphocytes in pancreatic cancer. *Int J Med Sci* 2021;18(14):3150–3157.

61. Wu H, Wei Y, Jian M, Lu H, Song Q, Hao L, et al. Clinicopathological and Prognostic Significance of Immunoscore and PD-L1 in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Onco Targets Ther* 2021;Volume 14:39–

62. Smith C, Zheng W, Dong J, Wang Y, Lai J, Liu X, et al. Tumor microenvironment in pancreatic ductal adenocarcinoma: Implications in immunotherapy. *World J Gastroenterol* 2022;28(27):3297–3313.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı	:	KADİR ÇORBACI
Doğum Yeri ve Tarihi	:	HANÖNÜ / 20.03.1993
Uyruğu	:	TC
Medeni durumu	:	Evli
İletişim Adresi ve Telefonu	:	dr.kadircorbaci@gmail.com 05432769296
Yabancı Dili	:	İngilizce

II- Eğitim Bilgileri

SBÜ İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Genel Cerrahi Kliniği Asistan Doktor (12.03.2018-)

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (2011-2017)

Kastamonu Fen Lisesi (2007-2011)

III- Mesleki Deneyimi

SBÜ İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Genel Cerrahi Kliniği, Asistan Doktor (Mart 2018-)

Hanönü Toplum Sağlığı Merkezi, Pratisyen Hekim

(Kasım 2017- Mart 2018)