

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PANKREAS KANSERLİ HASTALARDA TÜMÖRDE BRCA1, BRCA2 VE
ATM EKSPRESYONUNUN KEMOTERAPİ YANITI VE SAĞKALIM İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Araş. Grv. Dr. Furkan CEYLAN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2020

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PANKREAS KANSERLİ HASTALARDA TÜMÖRDE BRCA1, BRCA2 VE
ATM EKSPRESYONUNUN KEMOTERAPİ YANITI VE SAĞKALIM İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Araş. Grv. Dr. Furkan CEYLAN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ömer DİZDAR

ANKARA
2020

TEŞEKKÜR

Tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ömer DİZDAR'a çalışmanın her aşamasında sağladığı destek ve yakın ilgi için,

Sayın Prof. Dr. Aytekin AKYOL'a çalışmanın projelendirilmesi ve değerlendirilmesinde sağladığı destek için,

Sayın Uzm. Dr. Deniz Can GÜVEN başta olmak üzere tüm Onkoloji Bilim Dalı uzman doktorlarına çalışmamın her aşamasındaki özverili yardımları için,

İlkokul birinci sınıftan itibaren asistanlık eğitimimin sonuna kadar üzerimde emeği olan bütün değerli hocalarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan canım annem Naile CEYLAN, babam İsmail CEYLAN ve kardeşim Eren Göktuğ CEYLAN'a sağladıkları maddi-manevi destek için

İçtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Furkan CEYLAN

ANKARA, 2020

ÖZET

Ceylan, F. Pankreas kanserli hastalarda tümörde BRCA1, BRCA2 ve ATM ekspresyonunun kemoterapi yanıtı ve sağkalım ile ilişkisinin değerlendirilmesi . Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2020. Bu çalışmada opere pankreas kanserli hastalarda tümör dokusunda immunohistokimya ile BRCA1, BRCA2, ATM ekspresyonlarının belirlenmesi ve bunun prognoz ve platin içeren tedavilerin etkinliği ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi'nde 2005-2017 yılları arasında pankreas kanseri nedeniyle opere olmuş, tanıda metastazı olmayan, 18 yaş ve üzerinde olan 130 hasta dahil edildi. Hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri ve tümör dokularında BRCA1, ATM ve TP53 ekspresyonları değerlendirildi. BRCA2 ekspresyonu teknik nedenlerle değerlendirilemedi. Hastaların %42'sinde (n=46) BRCA1 ekspresyonu düşüktü, %23'ünde (n=25) ATM ekspresyon kaybı, %62'sinde (n=66) anormal TP53 ekspresyonu gözlemlendi. Düşük ve yüksek BRCA1 ekspresyonu olanlarda genel sağkalım (GSK) ve hastalıksız sağkalım (HSK) benzerdi (GSK:23,1 vs 16,2 ay, p=0,17, HSK:16,8 vs 10,6 ay, p=0,12). ATM'de ekspresyon kaybı olanlarda ve olmayanlarda GSK (19 vs 21,9 ay, p=0,92) ve HSK (11,4 vs 14,9 ay, p= 0,84) benzerdi. Anormal TP53 ekspresyonu olan hastalarda GSK (23,1 vs 15,5 ay, p=,034) ve HSK'nin (14,1 vs 9,2 ay, p=,025) daha uzun olduğu gözlemlendi. BRCA1 ekspresyonu düşük olanlarda veya ATM ekspresyon kaybı gözlenenlerde platin içeren adjuvan tedavi alan hastalarla, platin içermeyen adjuvan tedavi alanların hastalıksız ve genel sağkalım süreleri benzerdi. Çok değişkenli analizde GSK için bağımsız prognostik faktörler evre, post-op CA19-9 yüksekliği, tanıda tromboz varlığı, diyabet ve anormal TP53 ekspresyonu olarak bulundu. Hastalıksız sağkalım için bağımsız prognostik faktörler evre, post-op CA19-9 yüksekliği, vasküler invazyon, diyabet ve anormal TP53 ekspresyonu olarak bulundu. Sonuç olarak opere pankreas kanserli hastalarda BRCA1 ve ATM'nin İHK ile değerlendirilmesi prognozu tayin etmede ve tedavi seçiminde yararlı bir yöntem değildir. P53'ün İHK ile değerlendirilmesi prognozu öngörmede faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Pankreas kanseri, BRCA1, ATM, TP53

ABSTRACT

Ceylan F. Evaluation of relationship between BRCA1, BRCA2 and ATM expression and chemotherapy response and survival in patients with pancreatic cancer. Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2020. In this study, we aimed to evaluate the expression of BRCA1, BRCA2, ATM in tumor tissue with immunohistochemistry (IHC) in patients with resected pancreatic cancer and association with prognosis and effectiveness of platinum-based treatments. One hundred thirty patients over the age of 18 with resected non-metastatic pancreatic cancer in Hacettepe University Hospital between 2005 and 2017 were included in the study. Demographic and clinicopathological features of the patients and IHC expression of BRCA1, ATM and TP53 in tumor tissues were evaluated. BRCA2 expression could not be evaluated because of the technical reasons. 46 patients (42%) had low BRCA1 expression, 25 patients (23%) had loss of ATM expression, 66 patients (62%) had abnormal TP53 expression. According to the expression of BRCA1 and ATM, there was no difference in OS and DFS between the groups (BRCA1 expression low vs high; OS:23,1 vs 16,2 mo p=0,17, DFS:16,8 vs 10,6 mo, p=0,12 ; ATM expression negative vs positive; OS:19 vs 21,9 mo, p=0,92, DFS: 11,4 vs 14,9 mo, p= 0,84). Patients with abnormal TP53 expression had longer OS (23,1 vs 15,5 mo, p=0,034) and DFS (14,1 vs 9,2 mo, p=0,025) compared to those with normal expression. Among patients with low BRCA1 or no ATM expression, there was no difference in OS and DFS between the patients who received or did not receive platinum agents. Multivariate analysis showed that disease stage, high post-op CA19-9 level, presence of thrombosis, diabetes and abnormal TP53 expression were independently associated with overall survival, whereas disease stage, high post-op CA19-9 level, presence of vascular invasion, diabetes and abnormal TP53 were associated with disease free survival. In conclusion, expression of BRCA1 and ATM with IHC in patients with resected pancreatic cancer is not useful in determining the prognosis and choosing the treatment. Evaluation of TP53 with IHC might have prognostic value.

Key Words: Pancreatic cancer, BRCA1, ATM, P53

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER	xi
RESİMLER	xii
1-) GİRİŞ	1
2-) GENEL BİLGİLER	3
2.1 Pankreas Kanseri Genel Bilgiler	3
2.2 Epidemiyoloji	3
2.3 Risk Faktörleri	3
2.4 Patogenez	5
2.5 Lokal Yayılım ve Uzak Metastaz	13
2.6 Semptom ve Bulgular	14
2.7 Tanı	15
2.8 Evreleme	16
2.9 Prognoz	17
2.10 Operabilite	17
2.11 Tümör Markerları	17
2.12. Tedavi	18
2.12.1 Cerrahi Tedavi	18
2.12.2 Kemoterapi	19
2.12.3 Kemoradyoterapi	21
3-) MATERYAL-METOD	23
3.1 Hastaların Belirlenmesi	23
3.2 İmmunhistokimya ile Boyanma	23
3.3 İmmunhistokimya ile Boyanmanın Değerlendirilmesi	25
3.4 İstatistik	28

3.5 Etik Kurul Onayı	28
4-) BULGULAR	29
4.1 Demografik Veriler	29
4.2 Tümör Özellikleri	30
4.3 Sağkalım Sonuçları	32
4.4 İmmunhistokimya ile Değerlendirme Sonuçları	36
5-) TARTIŞMA	50
6-) SONUÇ VE ÖNERİLER	58
7-) KAYNAKLAR	59
8-) EKLER	
Ek-1: Etik Kurul Onayı	

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CA	Çölyak Arter
CHA	Common Hepatik Arter
DFS	<i>Disease-Free Survival</i> (Hastalıksız Sağkalım)
DSB	<i>Double-Strand Break</i> (Çift sarmal kırığı)
DM	Diabetes Mellitus
dMMR	<i>Mis-Match Repair- Deficient</i>
EUS	Endoskopik Ultrasonografi
FAMMS	Familial atipik multiple mole melanoma sendromu
GSK	Genel Sağkalım
H.E	Hematoksilen eozin
HR	Homolog Rekombinasyon
HSK	Hastalıksız Sağkalım
İGF-1	<i>İnsülin Like Growth Factor-1</i>
İHK	İmmünohistokimya
İMV	Inferior Mezenterik Ven
İPMN	Intraduktal Papiller Müsinöz Neoplazi
MMR	<i>Mis-Match Repair</i>
MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
MSI	<i>Microsatellite instability</i>
MSI-H	<i>Microsatellite instability - High</i>
NGS	<i>Next-generation sequencing</i>
NHEJ	<i>Non- Homologous End Joining</i> (Non-Homolog Uç Uca birleştirme)
PARP	<i>Poly (ADP-ribose) polymerase</i>
PDAC	Pankreas Duktus Adenokarsinomu
PET-BT	Pozitron Emisyon Tomografisi
PV	Portal Ven
SMA	Superior Mezenterik Arter
SMV	Superior Mezenterik Ven

SSB	<i>Single-Strand Break</i> (Tek sarmal kırığı)
TMA	<i>Tissue Microarray</i>
TSG	Tümör Süpresör Gen
VKI	Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR

Tablo		Sayfa
2.3.1	Pankreas Kanseri Gelişimi İçin Predispozan Faktörler	4
3.3.1	İmmunhistokimya ile Değerlendirme	28
4.1.1	Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri	29
4.1.2	Diyabetin Hasta ve Tümör Özelliklerine Göre Değerlendirilmesi	30
4.2.1.	Hastalara Ait Tümör Özellikleri	31
4.3.1	Hasta Özelliklerine Göre Sağkalım	33
4.3.2	Hastalara Ait Tümör Özelliklerine Göre Sağkalım	35
4.4.1	BRCA1, ATM ve TP53 Ekspresyon Sıklığı	36
4.4.2	BRCA1 ve ATM Ekspresyonlarının Tümör Özelliklerine Göre Değerlendirilmesi	37
4.4.3	TP53 Ekspresyon Durumu	38
4.4.4	BRCA1,ATM ve P53 ekspresyonuna Göre Sağkalım Analizleri	39
4.4.5	BRCA1 Ekspresyon Değerlendirmesinde H skoru < 10 olan Hastaların Özellikleri	47
4.4.6	Hastalısız Sağkalım ile İlgili Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Analiz Sonuçları	48
4.4.7	Genel Sağkalım ile İlgili Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Analiz Sonuçları	49

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 2.4.1 Pankreas kanseri türleri ve görülen mutasyonlar	6
Şekil 2.4.2 DNA hasar onarım mekanizmaları	8
Şekil 2.4.3 DNA'da çift sarmal ve tek sarmal kırıklarında hasar onarım yolağı	9
Şekil 2.4.4 Homolog Rekombinasyon ve Non-homolog Uç uca birleştirme ile çift sarmal kırık onarımı	10
Şekil 2.4.5 DNA hasar tamirinde ATM – ATR aracılı hasar onarımı ve kontrolü	12
Şekil 4.3.1 Opere pankreas kanserli hastalara ait genel sağkalım grafiğı	32
Şekil 4.3.2 Opere pankreas kanserli hastalara ait hastalıksız sağkalım grafiğı	33
Şekil 4.4.1 BRCA1'e göre hastalıksız sağkalım grafiğı	39
Şekil 4.4.2 BRCA1'e göre genel sağkalım grafiğı	40
Şekil 4.4.3 TP53 ekspresyon durumuna göre hastalıksız sağkalım grafiğı	41
Şekil 4.4.4 TP53 ekspresyon durumuna göre genel sağkalım grafiğı	41
Şekil 4.4.5 BRCA1 ekspresyon kaybı olanlarda platin içeren tedaviye göre hastalıksız sağkalım grafiğı	42
Şekil 4.4.6 BRCA1 ekspresyon kaybı olanlarda platin içeren tedaviye göre genel sağkalım grafiğı	43
Şekil 4.4.7 ATM ekspresyon kaybı olanlarda platin içeren tedaviye göre hastalıksız sağkalım grafiğı	44
Şekil 4.4.8 ATM ekspresyon kaybı olanlarda platin içeren tedaviye göre genel sağkalım grafiğı	44
Şekil 4.4.9 Anormal TP53 ekspresyonu olanlarda platin içeren tedaviye göre hastalıksız sağkalım grafiğı	45
Şekil 4.4.10 Anormal TP53 ekspresyonu olanlarda platin içeren tedaviye göre genel sağkalım grafiğı	45

RESİMLER

Resim		Sayfa
Resim 3.2.1	Hematoksilen eozin ile boyalı doku mikrodizininin kesit örneği	24
Resim 3.3.1	İmmünhistokimyada ATM boyanma özelliklerine göre tümör dokuları	25
Resim 3.3.2	İmmünhistokimyada BRCA1 boyanma özelliklerine göre tümör dokuları	26
Resim 3.3.3	İmmünhistokimyada TP53 boyanma özelliklerine göre tümör dokuları	27

1. GİRİŞ

Pankreas kanseri dünyada görülme sıklığı açısından en sık 12., kanser ilişkili mortalitede ise 4. sırada yer almaktadır.(1) Dünyada her yıl yaklaşık 280.000 kişiye pankreas kanseri tanısı konmakta, bunların büyük bir kısmı da (%60'a varan oranda) gelişmiş ülkelerde tanı almaktadır. 2018 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 55,440 yeni pankreas kanseri vakası tanımlanmışken, 44,330 vakanın öldüğü saptanmıştır. (1) Beş yıllık sağkalım oranı tüm pankreas kanserlerinde %8 civarındadır. (1-5) Tedavide kullanılmaya başlanan yeni ilaçlar ve palyatif bakımın iyileşmesi nedeniyle pankreas kanseri sağkalım süresinde son yıllarda olumlu değişiklikler olmuştur.

Pankreas kanserlerinde en sık K-RAS, P16, P53 ve SMAD4 gen mutasyonları gözlenmektedir. Pankreas kanserlerinin %12-16'sında kalıtsal mutasyon gösterilmiştir. Bunlardan bazıları STK11, BRCA2, P-16/CDKN2A, PALB2, MSH2, MLH1 ve ATM gen mutasyonlarıdır. DNA tamir bozukluğu (DTB) genlerinde mutasyon görülme oranı %5-10 arasındadır. En çok bilinen ve üzerine en çok araştırma yapılan BRCA1, BRCA2 ve ATM'dir.(6, 7)

Günümüzde pankreas kanserlerinin adjuvan tedavisinde gemsitabin, 5-fluorourasil, kapesitabin gibi anti-metabolitlerin yanı sıra oksaliplatin ve irinotekan gibi doğrudan DNA hasarına neden olan ilaçlar standart olarak uygulanmaktadır. Hangi hastaların bu tedavilerden daha fazla yarar göreceğini gösteren prediktif belirteç yoktur. Özellikle DNA hasarına neden olan platin analogları, alkilleyiciler ve topoizomeraz inhibitörlerinin etkinliğinin, DNA tamir mekanizmalarında bozukluk olan tümörlerde daha yüksek olduğu, meme ve over kanserli hastalarda bilinmektedir. (8-10) Ancak DNA hasar onarımında bozukluk olan pankreas kanserli hastalarda bu ilaçların etkinliği konusunda veriler kısıtlıdır.

DNA tamir genlerindeki mutasyonlar genetik analizlerle saptanabilir. Daha önce BRCA1, BRCA2 ve ATM'deki mutasyonlarının prognostik etkileri araştırılmış, ancak protein ekspresyonlarının prognostik değerleri çok fazla araştırılmamıştır. Genetik testlerin yapılması, maliyet ve ulaşılabilirlik açısından her hastada mümkün olmayabilir. Ayrıca DNA'da mutasyon gözlenmese dahi, DNA'dan son ürün oluşuncaya kadar yer alan basamaklarda ortaya çıkacak değişiklikler de DNA hasar

yanıtında bozukluğa neden olacaktır. Dolayısıyla sadece ilgili genlerin DNA'sına bakılarak DNA tamir yollarının değerlendirilmesi yeterli değildir. Bu genlerin kodladığı proteinlerin immünohistokimya (İHK) ile belirlenmesi, daha ucuz ve pratik bir yol olup her yerde uygulanabilir. Bu proteinlerin ekspresyonunda eksiklik olması, DNA'dan protein sentezine kadar herhangi bir aşamada defekt olup olmadığı ile ilgili bilgi vermektedir. Eğer İHK ile belirlenen ekspresyon sonuçları ile tedavi yanıtı arasında ilişki saptanırsa, komplike ve pahalı genetik testlere gerek kalmadan, uygun tedavi için hasta seçimi konusunda prediktif belirteç olarak kullanılabilir.

Bu çalışmada pankreas kanserli hastalarda tümörde İHK ile analiz edilen BRCA1, BRCA2, ATM ve TP53 ekspresyonunun kemoterapi etkinliği ve sağ kalım ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Pankreas Kanseri Genel Bilgiler

Pankreas retroperiton yerleşimli, endokrin hücre adacıkları ve ekzokrin gland ve duktal yapılardan oluşan, sindirim sisteminin önemli bir organıdır. Yapısında yer alan bu hücrelerin diferansiyasyon kabiliyetlerini yitirmesi, proliferasyon kabiliyeti kazanması ve apoptoziste yer alan yolların inhibisyonuyla pankreas kanserleri ortaya çıkmaktadır. Pankreas kanserlerinin büyük bir kısmı duktal yapılardan ve ekzokrin glandlardan köken almaktadır. En sık görülen ve mortalitesi en yüksek tipi duktuslardan köken alan duktus adenokarsinomudur. Bundan sonraki kısımlarda geçen “pankreas kanseri” ifadesi, kolaylık olması için “pankreas duktus adenokarsinomu” yerine kullanılmıştır.

2.2 Epidemiyoloji

Pankreas kanseri yeni ortaya çıkan her yüz kanserden üçünü oluşturmaktadır. (1, 3) Amerika Birleşik Devletleri’nde en sık görülen kanserler sıralamasında 12. sırada, kansere bağlı ölümlerde 4. sırada yer almaktadır.(1) 2018 yılında ABD’de 55.440 kişi pankreas kanseri tanısı almış, 44.330 kişi pankreas kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir.(1) Tüm dünyada her yıl 280.000 yeni pankreas kanseri vakası saptanırken, pankreas kanseri kaynaklı mortalite sayıları da insidans oranına yakın seyretmektedir. Yılda her 100.000 kişilik popülasyonda 4.1 kişiye yeni pankreas kanseri tanısı konmaktadır.(11) Tüm pankreas kanserlerinin %60’ı gelişmiş ülkelerde görülmektedir. Japonya, Çekya, Finlandiya ve Macaristan gibi ülkelerde insidans 13.5/100.00 kişi iken, Afrika ve Doğu - Orta Asya’da insidans oranı 1/100.000’dir. Ortalama görülme yaşı 72 olup, 65 yaş ve üzerinde tanı alan hastalar tüm hastaların %66’sını oluştururken, 45 yaşın altında tanı alanların oranı %2.6’dır.(12)

2.3 Risk Faktörleri

Pankreas kanserine neden olan risk faktörleri genetik ya da çevresel, önlenemez ya da önlenemez risk faktörleri olarak sınıflandırılabilir. Önlenemez risk

faktörleri arasında sigara, obezite, alkol kullanımı, diabetes mellitus (DM) gösterilebilirken, önlenemez risk faktörleri arasında ırk, cinsiyet ve genetik predispozisyon oluşturacak ailevi sendromlar yer almaktadır. Bunlar Peutz-Jeghers sendromu, Li Fraumeni sendromu, BRCA gen mutasyonları, ataksi-telenjipektazi, FAMMS sendromu (*Familial atipik multiple mole melanoma sendromu*), herediter pankreatit sendromlarıdır (Tablo 2.3.1).

Tablo 2.3.1 : Pankreas kanseri gelişimi için predispozan faktörler

RİSK FAKTÖRÜ	RÖLATİF RİSK ARTIŞI
Yüksek Risk (>10 kat)	
<i>Familial atypical multiple-mole melanoma sendromu</i>	13-47 kat
Herediter pankreatit	50-83 kat
Peutz-Jeghers Sendromu	132 kat
≥3 akrabada pankreas kanseri öyküsü	14-32 kat
Orta Derecede Risk (5-10 kat)	
2 birinci derece akrabada pankreas kanseri öyküsü	4-6.4 kat
Kistik fibrozis	5.3 kat
Kronik pankreatit	2-19 kat
BRCA2 gen mutasyonu taşıyıcılığı	3.5-10 kat
PALB2 gen mutasyonu taşıyıcılığı	6 kat
Düşük Risk (<5 kat)	
Sigara	1.5-3 kat
Alkol	1-1.2 kat
Obezite	1-1.7 kat
Diyabet	1.3-2.6 kat
1 birinci derece akrabada pankreas kanseri öyküsü	3 kat
BRCA1 gen mutasyonu taşıyıcılığı	1-2 kat
Ailesel adenomatöz polipozis	4 kat
Li- Fraumeni Sendromu	2 kat
Lynch Sendromu	2-8 kat

Pankreas kanserli hastaların %10'unda ailede kanser hikayesi mevcuttur. Ailede pankreas kanseri öyküsü olması, bireylerde hastalık görülme riskini önemli

ölçüde artırır.(13, 14) Birinci derece akrabalarının 1, 2 ya da daha fazlasında pankreas kanseri görülenlerde, pankreas kanseri görülme riski normale göre sırayla 3.4 , 6.4 ve 14-32 kat artmıştır.(15-17)

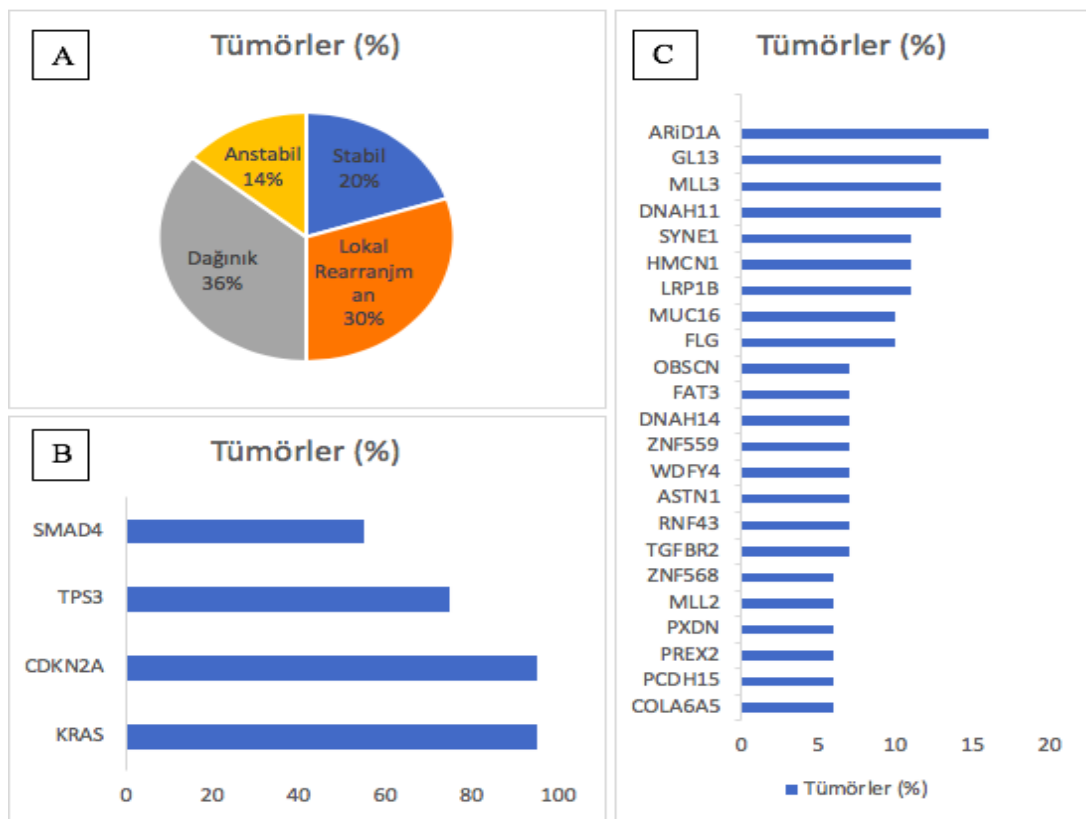
BRCA2 mutasyonu taşıyanlar tüm ailesel pankreas kanserlerinin %5-17 sini oluşturmaktadırlar. BRCA2 mutasyonu olanlarda pankreas kanseri gelişme riski 3.5-10 kat kadar artmıştır. BRCA1 mutasyonu pankreas kanseri geliştirme riskini 2 kat artırırken, PALB2 mutasyonu 6 kat artırır.(3, 4, 18) Pankreas kanseri gelişim riski mismatch repair (MMR) genlerde germline mutasyon gözlenen Lynch sendromunda 2-8 kat, STK11 geninde germline mutasyon gözlenen Peutz-Jeghers sendromunda 132 kat, CDKN2A mutasyonunun gözlendiği FAMMS sendromunda 13-47 kat, CFTR gen mutasyonunun gözlendiği kistik fibroziste 5.3 kat artmıştır.(4, 18) Bununla birlikte, çoğu ailesel pankreas kanseri için genetik temel bilinmemektedir.

2.4 Pankreas kanseri patogenezi

Pankreas kanserinde en sık (>%90) K-RAS onkogen mutasyonu gözlenir. K-RAS 12. kromozomun kısa kolunda yer alır, sinyal iletiminde görev alan membrana bağlı proteinleri kodlar. KRAS mutasyonu PI3K, MAPK ve RAF genlerinin otonomik aktivasyonuna yol açar, apoptozisin inhibe edilmesine, hücre döngüsünün aktivasyonuna, migrasyon, anjiyogenez, ve kontrolsüz proliferasyona neden olur.(18-22) Yapılan çalışmalarda pankreas kanserinin öncül lezyonlarında (intraduktal papiller müsinöz kistik neoplazi (IPMN), müsinöz kistik neoplazi ve pankreatik intraepitelyal neoplazi (PAİN)) mutasyonun gösterilmiş olması karsinogenezde erken aşamada rol aldığını düşündürmüştü, fare modelinde de kanıtlanmıştır.(23, 24) Pankreas kanserinde ayrıca AKT1 onkogen mutasyonunun PTEN/PI3K/AKT yolağını fosforile ederek hücre siklus arrestini ve apoptozisi engellediği ve anjiyogeneze katkıda bulunduğu gösterilmiştir. (19-21, 25, 26)

Pankreas kanserlerinde TP53, CDKN2A ve SMAD4 %50-80, ARID1A, MLL3 ve TGFBR2 yaklaşık %10 oranında mutant olarak gözlenmiştir.(27) DNA'daki bu genlerin sayı ve yapısında insersiyon, delesyon gibi nedenlerle değişiklik olması, bu genlerdeki değişiklikleri yorumlamada güçlük oluşturmuştur. Bu nedenle pankreas kanserleri, yapısal değişikliklerin sayısı ve yerine göre 4 alt

gruba ayrılmıştır. Genomunda yapısal varyasyon sayısı 50'nin altında olanlara stabil genom, varyasyon sayısı 50-200 arasında olanlara dağınık genom, varyasyon sayısı 200'ün üzerinde olanlara anstabil genom ve çok sayıda değişikliğin 1-3 kromozom içerisinde gözlemlendiği varyasyona ise lokal rearranjman gösteren genom denilmektedir (Şekil 2.4.1). Anstabil genoma sahip tümörlerin DNA hasar onarımında bozukluk olduğu düşünülür ve bu grup tümörlerin platin içeren tedavilere ve poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitörlerine duyarlı oldukları daha önce gösterilmiştir.



Şekil 2.4.1: Pankreas kanseri türleri ve görülen mutasyonlar. A-) Genomda sayı ve lokalizasyonda yapısal değişikliğe göre pankreas kanseri alt türleri, B-) Pankreas kanserinde başlıca görülen mutasyonlar, C-) Daha seyrek oranda görülen mutasyonlar

Tümör supresör genler (TSG) sağlıklı hücrede aktif olarak etki gösterirler ve hücre proliferasyonunu engelleme, hücre siklusunu durdurma, apoptozisi uyarma gibi görevleri vardır. Mutasyon sonucunda TSG'ler inaktive olabilmektedir. CDKN2A en sık mutasyonun gözlemlendiği TSG'dir. (%80-95) CDKN2A hücre siklusunda görev alır, mutasyonu sonucunda hücre siklusunda ilerleme tetiklenir.(18-21, 26, 28)

TP53, DNA hasarı olan hücrelerde hücre siklusunu durdurur, hatalı eşleşmelerin onarılması/çıkarılması için proteinlerin ekspresyonunu uyarır, hatanın düzeltilmediği hücrelerde apoptozisi indükler. Tüm pankreas kanserlerinin %50-75'inde mutasyonu gözlenir.(19-21, 28)

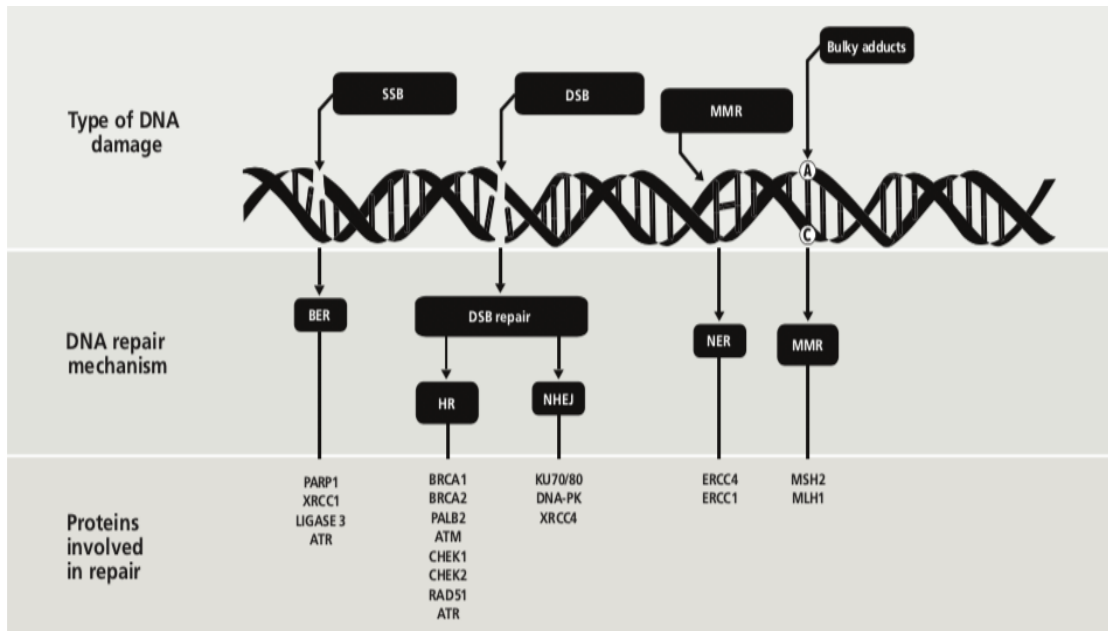
SMAD4 (DPC4)'ün inaktivasyonu TGF-Beta yolağı üzerinden hücre siklusunu aktive eder. Pankreas kanserlerinin %50 sinden fazlasında görülür ve uzak metastaz gelişimi açısından kötü prognozla ilişkilidir.(19-22, 29, 30)

Pankreas kanserli hastalarında retinoblastom (Rb) ve STK11 genlerinde de mutasyon gösterilmiştir. IGF-1'in aşırı ekspresyonu birçok yolak üzerinden pankreas kanseri oluşumunda rol oynarken, CDKN1A ve CDKN1B mutasyonu G1-S geçişinde disregülasyon üzerinden kanser gelişimine neden olur. EGFR, TGF-Beta mutasyonu MAPK yolağını aktifleştirir ve ERBB2'nin artmış ekspresyonuna neden olur.

DNA hasar yanıtında görevli genlerde mutasyon, tüm pankreas kanserlerinin %12-17'sinde gözlenir. Bu alt gruba ait tümörlerin patogenezi diğer kanserlerden farklıdır. DNA hasar onarımında bozukluk ilk kez Cleaver tarafından tanımlanmıştır. Cleaver, Xeroderma pigmentozumlu hastalarda UV ilişkili cilt kanserine yatkınlık olduğunu tanımlamış, ilerleyen dönemde bu yatkınlığa neden olan mekanizmanın nükleotid eksizyon onarımındaki bozukluk olduğunu göstermiştir. Daha sonra Lynch sendromunda mikrosatellit instabilite (MSI) durumu saptanmış, bu duruma MMR genlerinde defektin neden olduğu gösterilmiştir. Ardından 1994 yılında BRCA1 geni keşfedilmiş, bu genin homolog rekombinasyonda (HR) görev aldığı, ailevi meme, over ve gastrointestinal sistem kanserlerine, erkeklerde prostat kanserine yatkınlık oluşturduğu keşfedilmiştir. BRCA1 sonrası BRCA2 keşfedilmiş, BRCA1 ve BRCA2 üzerine çalışmalar yoğunlaştırılmıştır. Başlangıçta pankreas kanserlerinde BRCA1 ve BRCA2 germline mutasyon sıklığı %5'in altında öngörülürken, yapılan geniş ölçekli çalışmalarda görülme oranının %6-7 oranında olduğu, özellikle de Askenazi Yahudilerinde görülme sıklığının %20'ye kadar ulaştığı gösterilmiştir. Ailesel pankreas kanserleri incelenirken DNA tamirinde görev alan MMR genlerinde, CDKN2A ve herediter pankreatit genlerinde de mutasyon gösterilmiştir. *Next-generation sequencing* (NGS) ile pankreas kanserli hastalarda DNA hasar onarımında

görevli 25 genin (ATM, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, PALB2, PMS2, BARD1, CHEK2, MUTYH ve NBN) değerlendirildiği çalışmada, bu genlerin herhangi birinde mutasyon gözlenme oranı %12 bulunmuştur.(31)

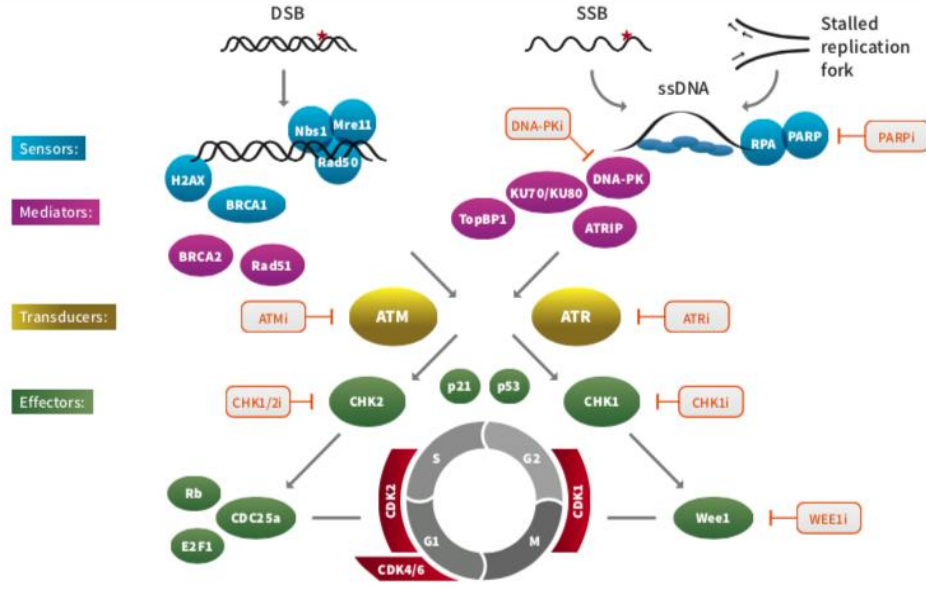
DNA hasar onarımında; çift sarmal kırığı (DSB) onarımı homolog rekombinasyon ya da non-homolog uç uca birleştirme (NHEJ) ile, tek sarmal kırıklarının (SSB) onarımı baz eksizyon onarımı ile, replikasyon sırasında ortaya çıkan yanlış eşleşmeler ise nükleotid eksizyon onarımı ve MMR mekanizmalarıyla olur (Şekil 2.4.2).



Şekil 2.4.2: DNA Hasar Onarım Mekanizmaları(32)

DNA hasar yanıtında tek sarmal ve çift sarmal kırıklarının onarım mekanizmaları iyi bilinmektedir. Bu süreçte sensör, transducer, mediatör ve efektör yapılar yer almaktadır. BRCA1, BRCA2, ATM, RAD51, FANCC ve PALB2'nin yer aldığı genlerin somatik mutasyonlarında da DNA hasar tamirinde bozukluk oluşturduğu gösterilmiştir (Şekil 2.4.3). Bu mutasyonların klinik etkileri ve DNA hasar onarımını inhibe edici tedavilere cevabı araştırılmaktadır. Bailey ve arkadaşlarının pankreas kanserli hastalarda yaptığı tüm genom sekans analizinde, DTB ilişkili genlerde mutasyon görülme sıklığı %12-17 saptanmıştır(33) Waddell ve arkadaşları ise DNA hasar onarımında yer alan genleri yapısal değişikliklerin sayısı ve yerine göre dört gruba ayırmıştır. Bunlar stabil, dağınık, anstabil ve lokal rearranjman

gösteren genomlardır. Bu çalışmada BRCA1, BRCA2, PALB2 gibi çok bilinen DTB’de rol oynayan genetik mutasyonların yanında ATM, FANCM, XRCC4 ve XRCC6 gibi daha az bilinen genetik mutasyonlar da saptanmıştır.(34) ATM, ATR ve DNA Serin / Protein kinaz DNA hasar onarımında önemli rol üstlenmektedir.(35)



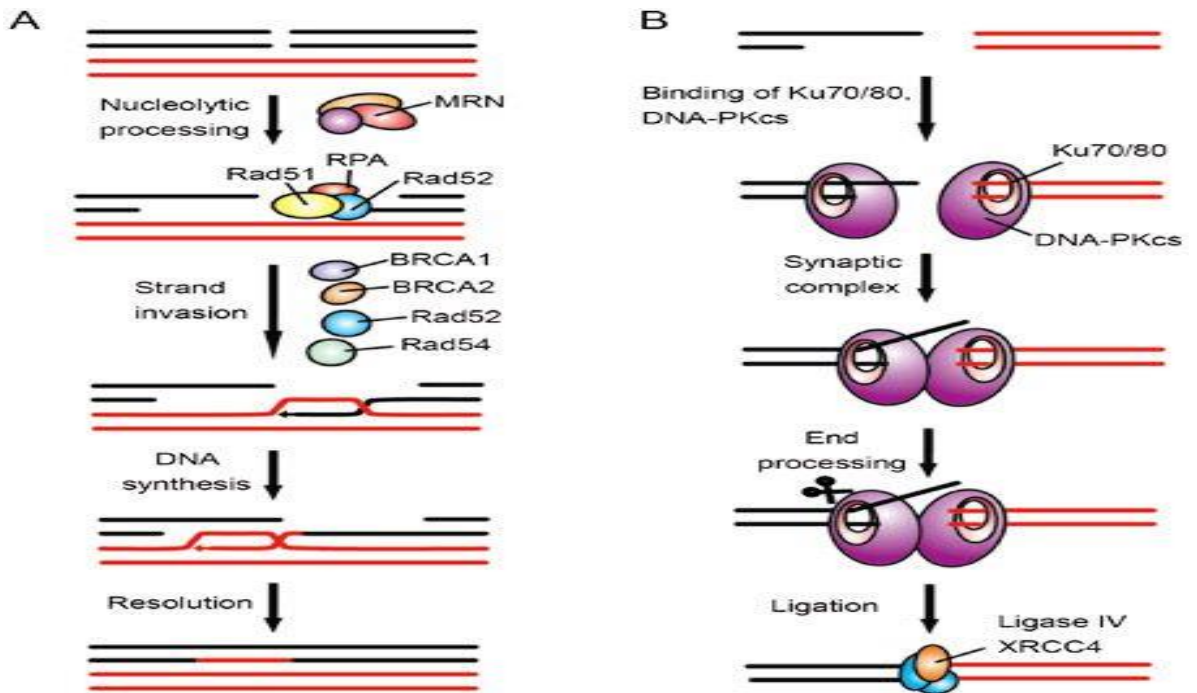
Şekil 2.4.3: DNA’da çift sarmal ve tek sarmal kırıklarında hasar onarım yolu

Bu saptanan mutasyonlar tüm DNA tamir bozukluklarının yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Gen düzeyinde mutasyon ile DNA hasar onarımında bozukluk ortaya çıkabileceği gibi gen sonrası protein oluşumuna kadar geçen süreçteki bozukluk da DNA hasar onarımında defekt ile sonuçlanabilir. Hipermetilasyon ile BRCA ve PALB2, UCHL1, NPTX2, SARP2, CLDN5, REPRIMO (RPRM), LHX1, WNT7A, FOXE1, TJP2, CDH3, ST14, ve p16/ CDKN2A’nın susturulması örnek olarak verilebilir. (19, 36)

Çift sarmal kırıkları iyonize radyasyon gibi eksojen etkenlere bağlı ortaya çıkabileceği gibi, reaktif oksijen radikalleri gibi endojen etkenlere bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Fakat en sık DNA replikasyonu sırasında ortaya çıkar. Çift sarmal kırıklarının hatalı onarımı genomik stabiliteyi bozar ve kanser duyarlılığını artırabilir.

Çift sarmal kırıklarının onarımı DNA hasar onarım mekanizmalarından iki mekanizma ile gerçekleştirilir. Bunlar NHEJ ve HR'dir (Şekil 2.4.4). Non-homolog uç uca birleştirme, birkaç nükleotidin eklenip çıkarılabildiği hızlı onarım mekanizmasıdır. Burada açığa çıkan serbest uçlar Ku70/80 heterodimerik yapıdaki proteinler tarafından tanınır, DNA bağımlı protein kinaz katalitik subüniti tarafından düzenlenir, XRCC4-ligaz IV heterodimer tarafından DNA zinciri tamamlanır.

Homolog Rekombinasyon NHEJ ye göre daha yavaştır ancak kardeş kromatidler aracılığıyla düzenlendiği için daha yüksek doğrulukta çift sarmal kırıklarının onarımını sağlar. Bu DNA onarım yoluna, tek iplikçikli DNA uçlarını tanıyan RAD52 de dahil olmak üzere RAD51 ile ilişkili proteinler aracılık eder ve kısa nükleaz aracılı rezeksiyonla sonuçlanır. Daha sonra RAD51, BRCA1 ve BRCA2'nin de bulunduğu proteinlerle nükleoprotein filamanını oluşturur ve nükleotidin kardeş kromatidlere uygun olarak uzamasını sağlar. DNA ligazlar ile onarım tamamlanır.



Şekil 2.4.4: Homolog Rekombinasyon ve Non-homolog Uç uca birleştirme ile çift sarmal kırık onarımı. A-) HR: DNA uçları ilk önce MRN (Mre11 / Rad50 / Nbs1) kompleksinin aracılığıyla tek iplikçikli DNA oluşturulur. Rad51, Rad52 ve RPA bu serbest uçlarla birleşerek nükleoprotein

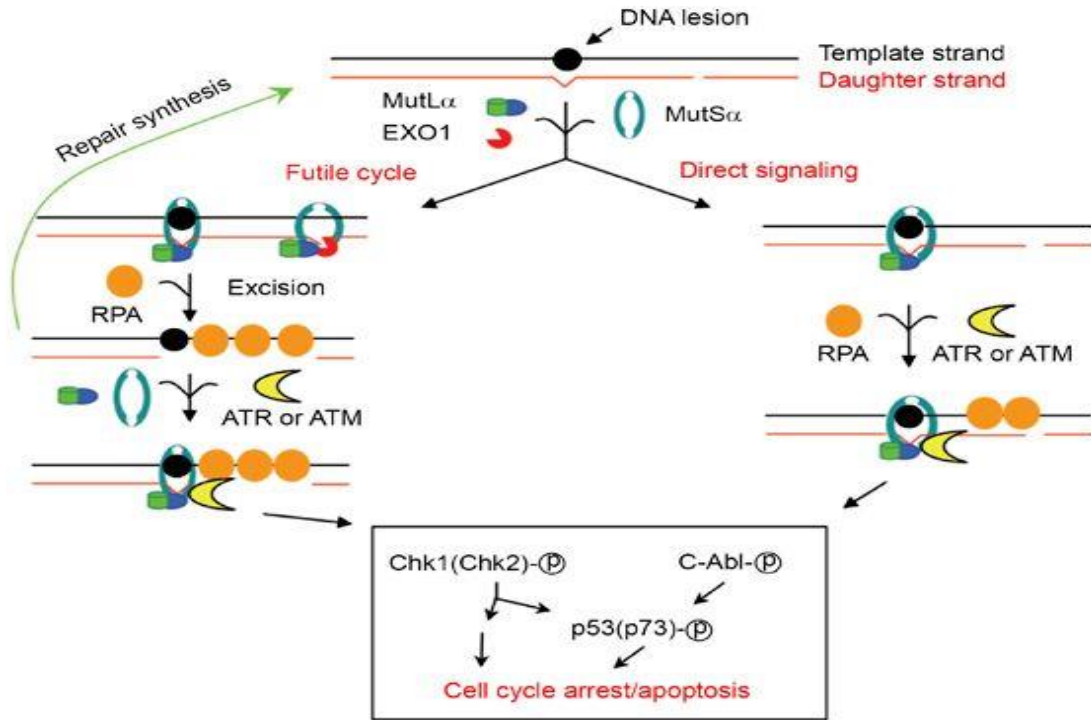
filamanını oluşturur ve nükleotidin kardeş kromatidlere uygun olarak uzamasını sağlar. DNA ligazlar ile onarım tamamlanır. B-) NHEJ: Açığa çıkan serbest DNA uçları Ku70/80 heterodimerik yapıdaki proteinler tarafından tanınır, DNA bağımlı protein kinaz katalitik subüniti tarafından düzenlenir, XRCC4-ligaz IV heterodimer tarafından DNA zinciri tamamlanır. (37)

BRCA1 ve BRCA2 büyük ve kompleks yapıda genlerdir. Bu genler ve protein ürünleri tüm hücrelerde bulunur ve temel hücresel işlevlerde rol oynarlar. BRCA1 ve BRCA2, DNA hasar onarımında ve hücre çoğalması sırasında kontrol noktalarında görev alırlar. Her iki genin protein ürünleri genomun sağlamlığını sağlar.

BRCA1 homolog rekombinasyon sırasında DNA'da hasarı algılayan sensörler ile DNA'daki hasarı düzeltecek efektör yapılar arasında sinyal mediatörü görevi görür.(38) DNA hasarı ortaya çıkınca BRCA1, ATM, ATR ve CHK2 tarafından fosforile edilerek aktive edilir. Aktive BRCA1 hem ATM, RAD51 proteinleri ile hem de RAD50, MRE11, NBS1 ile protein kompleksi yapısı oluşturur ve DSB onarımında görev alır.

BRCA2, öncelikle DSB onarımını tetiklemek için RAD51 ile etkileşime girerek çalışır.(39) Homolog rekombinasyon yolu bozulmuşsa, DSB'ler karsinogenez için daha fazla öne sürülen genomik dengesizliğe yol açar. Bu proteinler özellikle DSB'nin düzenlenmesinde rol oynarlar.

ATM proteini DNA hasar yanıtında kritik roller üstlenen merkezi bir sinyal proteini. ATM proteini DNA hasarı sonucu zincir kırıkları meydana gelince, DNA replikasyonunun başlamasını geciktirir. (Şekil 2.4.5) ATM disfonksiyonu hücre siklus kontrol noktalarında (G1, S ve G2 / M) düzensizliklere yol açar. Ayrıca ATM, NBS1 proteinini fosforile eder, bu da MRE11 ve RAD50 ile ilişkilidir. Bu iki protein DSB'de hem HR'de hem de NHEJ ile onarımda görev alır. ATM gen mutasyonu genomik olarak instabiliteye neden olur ve kansere predispozan durum oluşturur.



Şekil 2.4.5: DNA hasar tamirinde ATM – ATR aracılı hasar onarımı ve kontrolü (40)

DNA mismatch repair genlerinden MSH2, MLH1 gibi genlerde mutasyon sonucunda Lynch sendromu gözlenir. Lynch sendromunda gastrointestinal sistem kanserlerinin sıklığı artmıştır. Pankreas kanserlerinde MMR gen mutasyon sıklığı %4 civarındadır.(41, 42) Pankreas kanserlerinde MMR gen mutasyonu gözlenen hastalarda pembrolizumabın etkin olduğunu gösteren çalışmalar da vardır.(43)

BRCA1, BRCA2, ATM'deki mutasyonlar yeni jenerasyon sekanslama (NGS), tüm genom sekanslama (WGS) ile gösterileceği gibi İHK ile de gösterilebilir. Bu mutasyonların İHK ile gösterildiği çalışmalar literatürde mevcuttur. Seröz over kanserlerinde İHK ile değerlendirmenin BRCA1 genindeki germline, somatik mutasyonu ve epigenetik değişikliği öngörmede pozitif prediktif değeri %80'in üzerinde, negatif prediktif değeri %95'in üzerine bulunmuştur.(44, 45) Pankreas kanserinde BRCA ekspresyonu ile genetik mutasyon ilişkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır. ATM ekspresyonu kaybı olan kanserlerde genetik mutasyon görülme oranı kolon kanserinde %25, pankreas kanserinde yapılan çalışmada %20 olarak saptanmıştır.(46, 47) Pankreas kanserinde anormal TP53 ekspresyonu ile genetik mutasyonun yüksek oranda korele olduğu gösterilmiştir.(48) Daha önce immünohistokimiyada BRCA1 ve BRCA2 ekspresyonu epitelyal over kanserleri,

meme kanserleri ve prostat kanserlerinde prognostik biyomarker olarak araştırılmıştır.(49-51) Literatürde pankreas kanserlerinde BRCA1 ve BRCA2 ekspresyonunun prognostik etkisini gösteren çalışmalar sınırlıdır. DNA hasar yanıtında görev alan genlerde en sık mutasyon gözlenen proteinlerinin birlikte değerlendirildiğinde platin içeren tedavinin DTB'deki sağkalım üzerine etkisi daha net değerlendirilebilecektir. Ayrıca immunohistokimya, çoğu patolog için kolaylıkla uygulanabilen, kolay ve ucuz ve ulaşılabilir bir testtir. BRCA1 İHK'de pankreas kanser hücrelerinin sitoplazma ve nükleusunda gösterilmişken, BRCA2 sadece sitoplazmalarında gösterilmiştir. Yapılan tek çalışmada pankreas kanserinde sitoplazmik BRCA1 ekspresyonu ile sağkalım arasında ilişki saptanmamış, BRCA1 nükleer ekspresyon oranının yüksek olması, ileri evre hastalık, uzak metastaz varlığı ve kısa sağkalımın korele olduğu saptanmıştır.(52) Ancak ekspresyon kaybı olanlarda platin içeren tedavilerin etkinliği değerlendirilmemiştir.

2.5 Lokal yayılım ve Uzak metastaz

Pankreas kanserleri % 60 oranda pankreas başında, %15 oranda gövdede, %5 oranda pankreas kuyrukta, %20 oranında ise diffüz olarak lokalizasyon gösterir. Pankreas başı yerleşimli tümörler biliyer obstrüksiyon, ağrı ve sarılığa neden oldukları için gövde ve kuyruk tümörlerine göre daha erken evrelerde tanı alır.

Pankreas kanseri lokal invazyon yoluyla yayılabileceği gibi, perinöral, lenfatik ve vasküler yolla uzak metastaz yapabilir. Lokal invazyon yoluyla retroperitoneuma, karaciğere, duodenuma, ana biliyer duktusa, lenf nodlarına ve çevre vasküler yapılara invazyon gösterebilir. Pankreas kanserinde metastazın en sık görüldüğü organlar sırayla karaciğer, akciğer, peritondur. Daha nadir olarak beyin, kemik, apendix, prostat, mide, kalp, tiroid ve kas dokusuna metastazlar da gösterilmiştir.(53-59)

Pankreas kanserinde operabiliteyi en çok etkileyen ve prognozu belirleyen durumlardan biri vasküler yapılara olan komşuluk ve invazyon durumudur. Pankreasın baş kısmını besleyen superior ve inferior pankreatikoduodenal arter, Çölyak arter (CA) ve Superior mezenterik arter'den (SMA) köken alır. Bu bölgenin drenajı ise superior mezenterik ven (SMV), inferior mezenterik ven (IMV), Portal ven (PV) ve Vena Cava inferior (VCI) aracılığıyla sağlanır. Pankreasın gövde ve kuyruğunu ise CA'dan köken

alan splenik arter ve SMA'nın dalları beslerken, drenajını splenik ven sağlar. En sık tutulan arter ve venöz yapılar SMA ve SMV'dir.(60)

Lenfatik invazyon, özellikle de lenf nodu tutulumu en önemli prognostik faktörlerden biridir. Tümör hücreleri lenfatik sisteme geçtikten sonra migrasyon sağlarlar ve yayılım gösterirler. Pankreası drene eden lenfatik kanallar 4 farklı bölgeye drene olurlar. Bunlar pankreasın anterior, posterior, inferior ve superiorunda yer alırlar. Bu lenf nodları CA, SMA, SMV, Ana hepatik arter (CHA) gibi ana vasküler yapıların etrafında yer alırlar. Pankreas kanseri nedeniyle opere edilen vakaların %75'inden fazlasında lenf nodu tutulumu görülür.(61-66)

Perinöral invazyon (PNI) sinir hücreleri etrafında ya da sinir kılıfı yapısında malign hücrelerin yer alması olarak tanımlanır. Pankreas başında yer alan tümörler daha çok superior mezenterik ganglion, çölyak plexus ve dallarına invazyon gösterirken, gövde ve kuyruk tümörleri çölyak ve splenik plexus yapılarına invazyon gösterir. Perinöral invazyon evre I tümörlerde %70-75 oranında görülürken, ileri evre kanserlerin tamamında görülmektedir. Yapılan çalışmalarda perinöral invazyonun kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. 193 hastanın dahil olduğu opere pankreas kanserli hasta grubunda lenf nodu negatif hastalarda PNI olmayanların 5 yıllık sağ kalım oranları %75 iken, PNI olanlarda bu oran %29'dur. Lenf nodu pozitif olan grupta ise PNI olmayan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %17 iken, PNI olanlarda %10'dur.(67)

2.6 Semptom ve Bulgular

Pankreas kanseri olan hastaların en sık başvuru nedeni karın ağrısı, sarılık ve kilo kaybıdır. Başlangıç semptomu tümörün lokalizasyonuna bağlıdır. Sarılık, steatore ve kilo kaybı pankreas başı yerleşimli tümörlerde daha sık ve daha erken dönemlerde görülür. Pankreas başı tümörlerinin büyümesi biliyer sistemde obstrüksiyona yol açarak, idrar renginde koyulaşma, gaita renginde açılma, sarılık, kaşıntı ya da kolanjit tablosuna neden olabilir. Ayrıca kitlenin bölgesel basısına bağlı olarak karın ağrısı, iştahsızlık, gastrik ya da duodenal obstrüksiyon bulguları gözlenebilir. Ayrıca ekzokrin pankreas yetmezliğine bağlı olarak malabsorbsiyon, steatore, kilo kaybı ve asit tablosuna neden olabilir. Hastaların %85'i tanıdan önce 2 yıl içerisinde DM ya da

glikoz intoleransı tanısı almıştır. Tanı anında hastaların %34-51'inde kilo kaybı, %64-75'inde sarılık, %39-55'inde karın ağrısı, %20'sinde sırt ağrısı, %13'ünde bulantı kusma görülürken, asemptomatik olanların oranı %4-8'dir.(61, 68, 69)

2.7 Tanı

Pankreas kanseri tanısı öncelikli olarak radyolojik görüntüleme ile konur. Ek testler hastanın klinik durumu ve risk faktörlerine göre istenir. Görüntülemeler, laboratuvar tetkikleri ve biyopsiler ile tanı netleştirilir, evrelendirilir ve operabilitesi değerlendirilir.

Öncelikli olarak multifaz kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirilme önerilir. Bilgisayarlı tomografi %74-98 doğrulukla pankreas kanserini saptayabilir. Pankreas kanserini saptamada BT'nin sensitivitesi %77-97, spesifitesi %85-100'dür. Ancak BT vasküler invazyon ya da biliyer obstrüksiyona yol açmayan kitleleri saptayamayabilir. BT'nin vasküler invazyonu saptamadaki sensitivitesi %55-97 ve spesifitesi %91-100 iken, rezektabiliteyi ön görmede sensitivite %76-92 ve spesifitesi %82-100'dür.(3, 70-76) BT'nin invazyon/obstrüksiyon göstermeyen küçük lezyonları saptamadaki kısıtlılığından dolayı rezektabil olarak değerlendirilip cerrahiye giden hastaların %10-30'u intraoperatif anrezektabil saptanmaktadır.(3, 70, 73-75, 77-79)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), BT'nin kontrendike olduğu durumlarda kullanılabilir. Kanser-pankreatit ayırımı MRG'de daha iyi yapılır, BT'ye göre daha küçük lezyonları saptar, kitlenin pankreatik ve vasküler yapılarla komşuluğunu daha iyi değerlendirir. Pankreas adenokarsinomunda MRG'nin sensitivitesi %84-98, spesifitesi %82-88'dir. Rezektabiliteyi öngörmede ise sensitivitesi %82-88, spesifitesi %78 saptanmıştır.(72, 75-78)

Endoskopik Ultrasonografi (EUS), BT ya da MRG'ye ek olarak istenebilir. 2 cm'den küçük lezyonları tanımlamada, lenf nodu tutulumunu değerlendirmede ve vasküler invazyonu değerlendirmede (SMA hariç) diğer görüntüleme tetkiklerine üstündür. Ayrıca işlem sırasında ince iğne biyopsisi almaya ve çölyak pleksus blokajı yapmaya olanak sağlar. Endoskopik ultrasonografi ile hastaların %86-96'sına tanı

konabilirken, EUS'un sensitivitesi %85-100, spesifitesi %98'dir. Endoskopik ultrasonda komplikasyon oranı %2'nin altında gözlenirken, majör komplikasyon görülme oranı 1/2500'dür.(72, 75, 80, 81)

PET-BT, MRG ya da BT'ye ilave olarak evrelemede kullanılabilir. Sensitivitesi %85-100, spesifitesi %67-99 arasındadır. 1 cm'den küçük tümörlerde yalancı negatif sonuç verebilir.(75, 82-84)

Görüntülemede operabl olarak saptanan pankreas kanserli hastalar biyopsi önerilmeden doğrudan cerrahiye gönderilirken, neoadjuvan tedavi planlanan ya da metastatik hastalara tedavi öncesinde biyopsi yapılması gerekmektedir. Primer kitleden biyopsi EUS ya da BT eşliğinde yapılmaktadır. EUS evrelemeye yardımcı olması ve peritoneal ekim riski olmaması nedeniyle BT eşliğinde yapılan biyopsiye göre öncelikli olarak tercih edilir. Endoskopik ultrason ile primer pankreas kitlesi gözlenmese bile fırça ile yıkama sitoloji örneği alınabilir.(80, 81) BT eşliğinde ince iğne biyopsi özellikle metastatik alandan örnek alınmasında kullanılabilir.

Her ne kadar CA19-9 gibi tümörle ilişkili belirteçler tanıda yardımcı olsa da, sensitivite ve spesifiteleri düşüktür. İleri evre hastalıkta, özellikle karaciğer metastazı olan hastalarda yararlı prognostik bilgi sağlayabileceği gösterilmiştir.(85)

2.8 Evrelendirme

Evreleme klasik olarak *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*'nin tanımladığı TNM evrelendirme sistemine göre evrelendirilir. T1-T2 ayrımı 2 cm'den büyük olup olmamasına göre ayrılır. Yapılan çalışmalarda tümör boyutu küçük olan pankreas kanserlerinde genel sağ kalımının daha iyi olduğu gösterilmiştir. 4 cm den büyük tümörler T3 iken, arter invazyonu gösteren tümörler T4 olarak belirlenmiştir. Bölgede 4 ten az sayıda metastatik lenf nodu pozitifliği N1, 4 veya daha fazla lenf nodu pozitifliği N2 olarak tanımlanmıştır. Lenf nodu pozitifliği kötü prognostik belirteçtir ve evrelendirmede 2b ve üzerinde yer alır.(86)

Pankreas kanseri ayrıca yayılıma göre sınırlı, lokal hastalık, lokal ileri hastalık ve ileri evre hastalık olarak ayrılır. Sınırlı hastalıkta tümör pankreasta sınırlıdır ve

vasküler komşuluğu yoktur. Lokal hastalık, uzak metastazı olmayan retroperitoneumda bölgesel olarak yayılmış tümördür. Vasküler komşuluk ve invazyonuna bağlı olarak borderline ya da lokal ileri olarak ayrılır. Uzak metastazı olan adenokarsinomlar ise ileri evre hastalık olarak evrelendirilir.

2.9 Prognoz

Yapılan geniş ölçekli çalışmalarda opere edilen pankreas kanserlerinde 1 yıllık sağ kalım oranı %65, 2 yıllık sağ kalım oranı %37, 5 yıllık sağ kalım oranı %10-27, 10 yıllık sağ kalım oranı %5-14 arasındadır.(61, 87, 88)

İyi prognostik kriterler; tümör boyutunun 2-3 cm'nin altında olması, lenf nodu tutulumunun olmaması, tümörün iyi diferansiye olması, marjin negatifliği, perinöral-vasküler invazyonun olmaması, CA19-9'un düşük olması, KOAH ve diyabetin eşlik etmiyor olması, 65 yaş altında olmak, adjuvan tedavi alabilecek durumda olmak, intraoperatif kan transfüzyon ihtiyacının olmaması, post-operatif dönemde pnömoni-sepsis gelişmemiş olması, biliyer kaçağın olmaması olarak sıralanabilir.(3, 70, 87-92)

2.10 Operabilite

Tek potansiyel küratif tedavi yöntemi cerrahidir. Başlangıç değerlendirmesinde operabilite açısından değerlendirilmesi hayati önem taşır. Operabilite açısından değerlendirme çoğu zaman trifazik kontrastlı BT ile yapılır. Tümörün bölgesel invazyonu ya da uzak metastaz varlığına göre rezektabil, borderline rezektabil ve lokal ileri olarak ayrılır. Uzak metastazı olmayan, çevre arterlere (SMA,CA,CHA) komşuluğu olmayan ve venöz yapılara komşuluğu 180 derece ve altında olan tümörler rezektabil olarak kabul edilir. Çevre arterlere komşuluğu 180 derece ve altında olanlar ya da venöz yapılara 180 derece ve üzerinde komşuluğu olan tümörler ya da venöz invazyonu olup rekonstrüksiyona izin veren tümörler borderline rezektabil olarak sınıflandırılır. Venöz yapılarda rekonstrüksiyona izin vermeyecek şekilde invazyona neden olan ya da arter yapıların çevresinde 180 derece ve daha fazla komşuluğu olan ya da arter invazyonu gösteren tümörler lokal ileri olarak kabul edilirler.

2.11 Tümör Markerları:

Pankreas kanserinde pre-operatif dönemde ve post-operatif dönemde takip aşamasında en sık kullanılan tümör belirteci CA19-9'dur. Pre-operatif dönemde CA19-9'un düşük olması, post-operatif dönemde düşüş gözlenmesi, iyi prognostik kriterlerdir.(93, 94) Post-operatif dönemde CA19-9 düzeyi ile prognoz ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada CA19-9 180 ve üzerinde olan hastalarda genel sağkalım (GSK) 9 ay iken, 180'in altında olanlarda GSK 21 ay olarak gözlenmiştir.(95) CA19-9 düzeyi Lewis-antijeni negatif olan bireylerde düşük saptanırken, kolanjit-kolestaz gibi tablolarda yalancı yüksek olarak da saptanabilmektedir.

2.12 Tedavi

2.12.1 Cerrahi

Pankreas kanserinde cerrahi, tek potansiyel küratif tedavidir. Pankreas kanserli hastalarda genel sağkalım, erken evrede opere olmuş hastalarda 20- 24 ay iken, opere olamayan lokal ileri evredeki hastalarda 10-12 aydır.(96) Cerrahi sonrası mikroskopik (R1) ya da makroskopik (R2) rezidü tümör varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir. Pankreas başı yerleşimli tümörler için çoğu zaman klasik whipple prosedürü uygulanır. Bu cerrahide pankreas baş kesimi, biliyer duktusun distali, duodenumun büyük bir bölümü ve proksimal jejunum enblok olarak çıkarılır. Vakaların büyük bir kısmında pilor koruyucu cerrahi uygulanır. Cerrahi sırasında en az 12-15 lenf nodu çıkarılması önerilir. 15 lenf nodu çıkarılan hastalarda lenf nodu pozitifliği saptanma oranı bir çalışmada %90 olarak saptanmıştır. Pankreatikoduodenektomi yapılan hastalarda N1 lenf nodu diseksiyonu ile genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunun (N1+N2) karşılaştırıldığı çalışmada genişletilmiş diseksiyonun GSK avantajı sağlamadığı gösterilmiştir.(97-99) Lenf nodu tutulumu saptanmayanlarda GSK 25,3 ay civarındayken, lenf nodu pozitifliği olanlarda 16,5 ay bulunmuştur. Spesmendeki metastatik lenf nodu oranı arttıkça genel sağ kalım oranı azalmaktadır. Perioperatif morbidite %40-50 , mortalite oranı ise %1'dir.(100) Tanıda kolanjit tablosu varsa, ameliyat yakın dönemde yapılmayacaksa veya neoadjuvan tedavi planı varsa pre-operatif biliyer drenaj uygulanması önerilir.(3, 70, 71, 100)

Pankreas kuyruk tümörlerinde distal pankreatektomi+splenektomi+ bölgesel lenf nodu diseksiyonu uygulanır. Tüm cerrahilerin %6-9'unu oluşturur. Bunun nedeni kuyruk tümörlerinin daha geç evrede ve anrezektabil aşamada tanı almasındandır. Total pankreatektomi ise multifokal tümörlerde ya da pankreas koruyucu cerrahi ile negatif marjin elde edilemeyen vakalarda uygulanır.

2.12.2 Adjuvan Kemoterapi

Pankreas kanserlerinde cerrahi sonrası rekürrens oranları çok yüksektir. Yaşayan hastaların 2 yıl sonunda %60'ında, 5 yıl sonunda %80'inde hastalık nüksü görülmektedir. En sık görülen nüks bölgeleri; cerrahi bölge, karaciğer, periton ve akciğerdir. Lokal nüks %10 civarında görülmekte olup lokal ve uzak nüksün birlikte saptanma oranı %30-40'tır.(101, 102)

Adjuvan tedavide kemoterapinin genel sağkalım avantajı üzerine etkisi, ilk olarak ESPAC-1, CONKO-001 ESPAC-3 çalışmalarında gösterilmiştir. Bu çalışmalarda tek ajan 5-Fluorourasil (5-FU) ve gemsitabinin GSK avantajı gösterilmiştir. İlerleyen dönemde metastatik pankreas kanserlerinde etkinliği gösterilmiş kombinasyon tedavileri araştırılmış, kombinasyon tedavilerinin tek ajan tedavilere göre daha uzun sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir.

289 hastanın dahil edildiği, randomize kontrollü ESPAC-1 çalışmasında adjuvan kemoterapi (5-FU) (n=147) ile post-operatif tedavisiz izlem (n=142) karşılaştırılmış, 5-FU alan grupta GSK avantajı gösterilmiştir. (20,1 ay vs 15,5 ay, p=0,009) Bu çalışmada tedavi grubunda R0 rezeksiyon oranı düşük olması, hastaların ancak yarısına 6 siklus tedavi verilebilmesine rağmen kemoterapinin GSK avantajı sağladığı gösterilmiştir. (103)

Diğer bir randomize kontrollü çalışma olan CONKO 001 çalışmasında daha önce ileri evre pankreas kanserinde en etkin tedavi olan tek ajan gemsitabinin opere pankreas kanserinde, adjuvan tedavide etkinliği post-operatif tedavisiz izlem ile karşılaştırılmış, tek ajan gemsitabinin GSK (22,8 ay vs 20,2 ay, p=0.01) ve hastalısız sağkalım (HSK) (13,4 ay vs 6,7 ay, p<0,001) katkısı sağladığı gösterilmiştir.(104)

ESPAC-3 çalışmasında ise gemsitabin ve 5-FU tedavilerinin GSK ve HSK'leri benzer bulunmuştur (GSK; 23,6 vs. 23 ay, HSK; 14,3 vs. 14,1 ay). Ancak 5-FU kolunda ciddi advers olay oranlarının (özellikle stomatit ve diyare) çok daha sık (%14 vs %7,5 p<0,001) olduğu gösterilmiştir. (105)

Gemsitabin ile gemsitabin + erlotinib kombinasyonunun karşılaştırıldığı ve R0 rezeksiyon yapılan 436 hastanın dahil edildiği CONKO-005 çalışmasında kombinasyonun tek ajan gemsitabine ek GSK (24.5 ay vs 26.5 ay p=0,61) ve HSK (11.4 vs 11.4 ay 95% CI, 0,76-1,15 p=0.26) katkısı gösterilememiştir.(106)

ESPAC-4 çalışmasında(107) ise gemsitabin + kapesitabin kombinasyonu ile tek ajan gemsitabin karşılaştırılmış, kombinasyon kolunda genel sağ kalımın daha uzun olduğu gösterilmiştir (28 ay vs 25.5 ay HR:0,82 95% CI 0,68-0,98 p=0,032). Kombinasyon kolunda grad 3-4 nötropeni (%38 vs %24 p <0,001) ve diyare (%5 vs %2 p=0,008) yan etkileri daha çok gözlenmiştir. ESPAC-4 çalışması sonrası standart adjuvan tedavi gemsitabin + kapesitabin olarak kabul edilmiştir.

Fransa ve Kanada merkezli yapılan randomize kontrollü Prodiges-24 çalışmasında genel durumu iyi, performans statusu uygun hastalarda mFOLFİRİNOX (fluorourasil, irinotekan, oksaliptatin) protokolü ile tek ajan gemsitabin tedavisi karşılaştırılmış, mFOLFİRİNOX'un gemsitabine GSK (54,4 ay vs 35,0 ay HR:0,64 95% CI 0,48-0,86 p=0,003) ve HSK (21,6 ay vs 12,8 ay HR:0,58 95% CI 0,46-0,73 p<0,001) avantajı sağladığı gösterilmiştir. Ancak grad 3-4 advers olaylar (en sık bulantı, mukozit, diyare, nöropati) mFOLFİRİNOX grubunda %75,9 oranında gözlenirken, gemsitabin grubunda (en sık trombositopeni) %52,9'dur. Bu çalışmadan sonra performans statusu iyi olan hastalarda standart adjuvan tedavi mFOLFİRİNOX kabul edilmiştir.(108)

Tüm bu çalışmalar, DNA hasar tamir mekanizmalarında olası bozukluk değerlendirilmeden, patolojik olarak doğrulanmış pankreas kanserli hastalarda değerlendirilmiştir.

Mismatch repair genlerinde meydana gelen mutasyonların sağkalım ve tedavi yanıtında farklılık oluşturduğu farklı kanserlerde ortaya konmuştur. Mismatch repair genlerinde İHK ile ekspresyon kaybının (hMSI ya da dMMR) gösterildiği

tümörlerden non-metastatik endometriyum kanserlerinde genel sağkalımın, kolon kanserlerinde ise genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve nüks sonrası sağkalımın daha uzun olduğu gözlenmiştir.(109-113) Kolon kanserli hastalarda MMR genlerinde ekspresyon kaybı olan hastaların floropirimidin içeren tedavilere dirençli olduğu gösterilmiştir.(114, 115)

Tümör dokusunda BRCA1, BRCA2 ekspresyon kaybı gösterilen farklı kanser türlerinde hastalığın seyrinde farklılık ve DNA'ya doğrudan hasar veren tedavilere iyi yanıt ortak özellik olarak karşımıza çıkmaktadır. BRCA1 ekspresyon kaybının gözleendiği uterin seröz kanserler ve kötü diferansiye seröz over kanserlerinde ekspresyon kaybı gözlenenlerin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımlarının daha uzun olduğu ve platin içeren tedavilere iyi yanıt verdiği gösterilmiştir.(116, 117) BRCA2 ekspresyon kaybı olan prostat kanserli hastalarda , hastalığın daha agresif seyrettiği, genel sağkalımının daha kötü olduğu gösterilmiştir.(118) Meme kanserlerinde BRCA ekspresyon kaybı olan hastaların genel sağkalımının diğer hastalarla aynı olduğu, ancak daha sonra yapılan çalışmalarda hem neoadjuvan tedavide hem adjuvan tedavide BRCA ekspresyon kaybı olan hastalarda DNA'ya doğrudan hasar veren kemoterapilere (Örn: Platin içeren tedaviler, taksanlar) iyi yanıt verdikleri gösterilmiştir.(119) Mide kanserli hastalarda BRCA1 ve BRCA2 ekspresyon kaybı ile ileri evre hastalık ve perinöral invazyon ilişkisi saptanmış. Ekspresyon kaybı gözlenenlerde genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım farkı gözlenmemiş, platin içeren tedaviler ve taksanların sağkalım yararı sağladığı gösterilmiştir.(120, 121)

2.12.3 Kemoradyoterapi

Rezektabil ve borderline rezektabil tümörlerde kemoradyoterapi (KRT) neoadjuvan ya da adjuvan tedavide kullanılabilirler. Neoadjuvan kemoradyoterapinin R0 rezeksiyon oranını artırdığı çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak bu süre zarfında tümör dokusunda progresyon gözlenmesi, buna bağlı olarak hastanın operasyon şansını yitirmesi ya da radyoterapiye bağlı gelişen fibrozis nedeniyle kitlenin eksizyonunda cerrahi zorluk ortaya çıkması gibi doğabilecek olumsuz durumlar da göz önünde bulundurulmalıdır. Tercihen KRT verilecek olan hastalara öncesinde 2-6 kür neoadjuvan kemoterapi verilmesi önerilmektedir. Rezektabil tümörlerde KRT

bitiminden birkaç hafta sonra, borderline rezektabil tümörlerde ise 4-8 hafta sonra cerrahi önerilmektedir. Borderline rezektabil tümörlerde önerilen cerrahi tarihinin daha geç olmasının sebebi KRT'ye bağlı olası cerrahi sınır negatifliğini sağlamak için tümör dokusunun küçülmesine zaman tanıma amacıdır.(122-124)

Adjuvan kemoradyoterapinin genel sağ kalım üzerine olan etkisi ile ilgili literatürde farklı sonuçlar vardır. Ancak pankreas kanserlerinde yüksek nüks oranları nedeniyle nüks ile ilişkilendirilen risk faktörlerini taşıyan hastalara (R1 rezeksiyon uygulanan, lenf nodu pozitif) kemoradyoterapi uygulanmaktadır.

Kemoradyoterapinin etkinliği ilk olarak *Gastrointestinal Tumor Study Group* (GITSG) tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Kırk üç hastanın dahil edildiği bu çalışmada, adjuvan konkomitan kemoradyoterapi (RT + 5-FU) ile tedavisiz izlem karşılaştırılmış, tedavi grubunda GSK (20 ay vs 11 ay, $p=0,03$) ve HSK (11 ay vs 9 ay, $p=0,01$) katkısı gösterilmiştir.(2)

European organization for research and treatment of cancer (EORTC) tarafından düzenlenen pankreas adenokarsinomları ve periampuller bölge tümörlerinde adjuvan kemoradyoterapinin etkinliğinin değerlendirildiği bir başka randomize kontrollü çalışmada kemoradyoterapinin GSK (24,5 vs 19 ay $p=0,208$) ve *progression free survival* (PFS) (17,4 ay vs 16 ay) katkısı sağladığı gösterilememiştir.(125)

Konkomitan kemoradyoterapinin (RT + 5-FU) etkinlik ve güvenliğinin değerlendirildiği ve 289 hastanın dahil edildiği ESPAC-1 çalışmasında çalışmada, kemoradyoterapi verilen hastalarda GSK avantajı gösterilememiştir. (GSK: 15,9 vs 17,9 ay $p=0,05$)(103)

3.1 MATERYAL-METOD

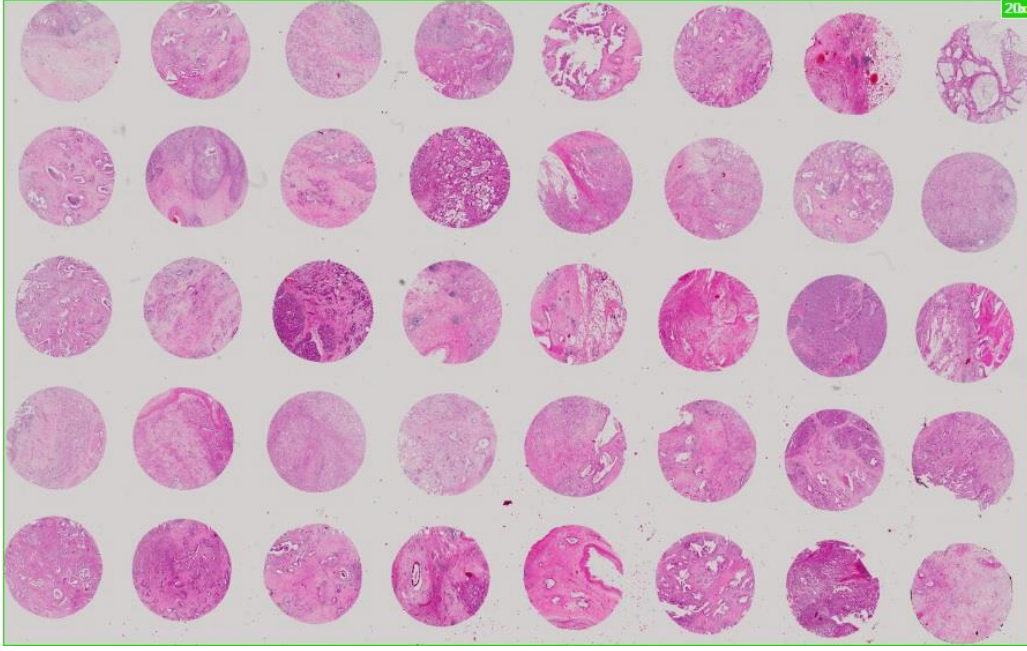
3.1 Hastaların Belirlenmesi

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde 2005-2017 yılları arasında, geride makroskopik tümör dokusu bırakmayacak şekilde opere edilen (R0 ve R1), sonrasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Medikal Onkoloji Bölümü'ne tedavi amaçlı başvuran ya da danışılan, 18 yaş ve üzeri pankreas kanserli hastalar dahil edildi. Tanı sırasında metastazektomi yapılan hastalar ve sistemde bilgileri tam olmayan hastalar dışlandı. Hastalara ait demografik ve klinik veriler, laboratuvar sonuçları, uygulanan kemoterapiler, hastaların tedaviye yanıtları ve sağ kalım süreleri dosyalarından elde edilerek kaydedildi. Rezektabilite kriterleri olarak National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 1.2020 kılavuzunda yer alan kriterler kullanıldı.(126) Tanı sırasında ya da tanıdan 3 ay öncesine kadar yapılan görüntülemelerde derin bacak venleri, pulmoner arter, portal ven, superior ve inferior mezenterik venlerde trombüs saptanması tanıda tromboz varlığı olarak tanımlandı. Görüntülemelerde ve cerrahi spesimende damar duvarında invazyonun olması vasküler invazyon olarak kabul edildi.

3.2 İmmunhistokimya ile Boyanma

Hastalara ait tümör dokuları, *tissue microarray* (TMA) ve İHK yöntemleri kullanılarak değerlendirildi. Hastaların hematoksil-eozin (H.E) ile boyalı kesitleri ışık mikroskopunda yeniden incelendi. Her vaka için tümörün yer aldığı alanlar kalem ile çizilerek işaretlendi. Tümörlü alanları çizilmiş bu H.E boyalı kesitler ile hastaların parafin blokları eşleştirildi. *Tissue microarray* için parafin bloklardan 4 mm kalınlığında kesitler alındı. Birer kesit H.E ile, diğer kesitler İHK ile boyamalarda kullanıldı.

Olgular her bir TMA bloğunda 5 sıra, her bir sırada 8 doku silindiri bulunacak şekilde hazırlanmış haritalara göre yerleştirildi. Her TMA bloğunun ilk sırasındaki doku silindirinin etrafı çini mürekkebi ile işaretlendi. Bu şekilde bir blokta toplam 40 doku silindiri elde edildi. (Resim 3.2.1)



Resim 3.2.1: Hematoksilen eozin ile boyalı doku mikrodizininin kesit örneğinin Olympus VS 120 sisteminde taranmış ve OlyVIA yazılımında görüntülenmiş resmi.

Tissue microarray için parafin bloklardan alınan 4 mm kalınlığında kesitler, ksilen içinde parafinden arındırıldıktan sonra kademeli olarak alkol ve %3 H₂O₂ ile rehidrate edildi. Antijen geri elde edilmesi için 15 dakika boyunca bir basınçlı ısıtıcıda Tris-HCl tamponu (pH:7.5) (ATM) veya sitrat tamponu (pH:6.0) (TP53) ile ısıtıldı. Daha sonra TMA lamaları, 1 saat boyunca oda sıcaklığında, nemlendirilmiş bir odada primer antikorlarla inkübe edildi. Anti-ATM antikorunu olarak 1:50 dilüsyonda (ab32420, Abcam, Cambridge, MA), anti- BRCA1 antikorunu olarak 1:600 dilüsyonda (MS110,product number OP92; Calbiochem), anti-BRCA2 antikorunu olarak 1:100 dilüsyonda (US Abcam, ab27976) kullanıldı. Tespit reaktifleri olarak HRP Tespit Sistemi (PowerVision poly-HRP anti-rabbit IgG, Leica Biosystems, Newcastle-upon-Tyne, UK) ve DAB (3,3-diaminobenzidin) substrat kiti kullanıldı. Daha sonra hematoksilin ile boyandı.

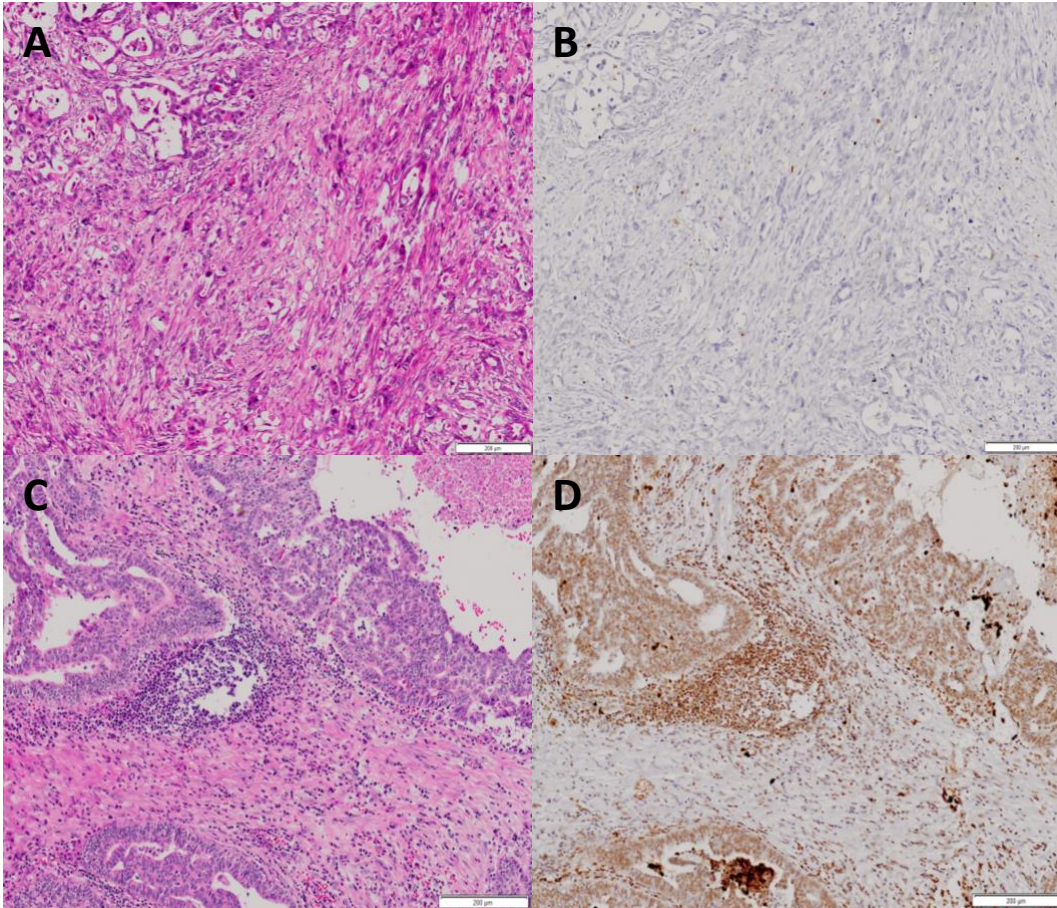
Elde edilen TMA'lar anti-p53 antikorunu ile immünperoksidaz etiketleme yapıldı. Antijen elde edilmesi CC1 ile gerçekleştirildi. Primer antikor ile kesitler 16 dk. boyunca 37 santigrat derecede inkübe edildi. Boyanma tespitinde DAB kullanıldı.

Bölümleme veya etiketleme işlemi sırasında doku çekirdeklerinin kaybı nedeniyle başarılı bir şekilde değerlendirilemeyen dokular çalışma dışı bırakıldı.

3.3 İmmunhistokimya ile Boyanmanın Değerlendirilmesi

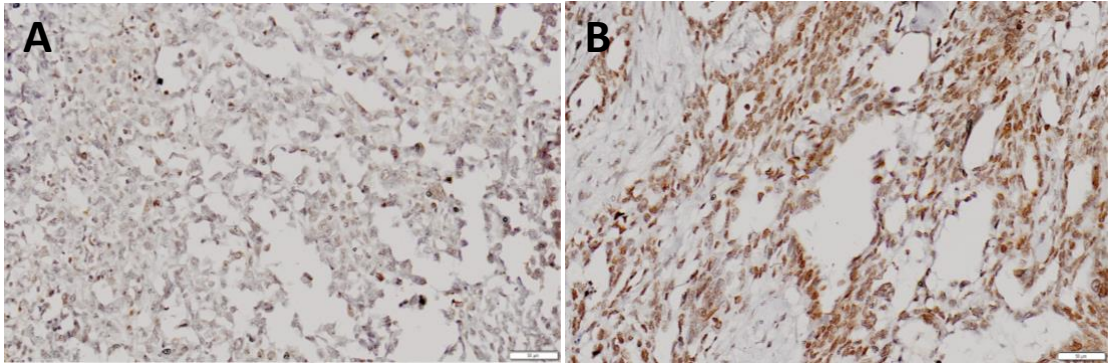
İmmunhistokimya ile ekspresyon değerlendirmeleri, klinik verilerden haberi olmayan bir patolog tarafından gerçekleştirildi.

İmmunhistokimyada ATM'ye ait sitoplazmik boyanma H skoru kullanılarak semikantitatif bir yöntemle değerlendirildi. H skoru tümör hücrelerinin boyanma yoğunluğu ve boyanan tümör hücrelerinin yüzdesinin çarpımından elde edildi. Boyanma yoğunluğunun değerlendirilmesinde boyanma olmaması 0, zayıf boyanma olması +1, orta yoğunlukta boyanma +2, yoğun boyanma olması +3 olarak değerlendirildi. H skoru 0 ile 300 arasında değer aldı. ATM ekspresyon kaybı H skorunun 10'dan az olması olarak tanımlandı.(46) ATM ile boyanma özelliklerine göre örnek tümör dokuları resim 3.3.1'de gösterildi.



Resim 3.3.1: ATM boyanma özelliklerine göre pankreas tümör dokuları. H.E ile boyanmış tümör dokusu ve ATM'de immünhistokimyasal ekspresyon kaybı (A ve B; TMA P3A-E8). ATM ekspresyon kaybı olmayan doku, H.E. boyaması ve ATM ile immünhistokimyasal boyanma (C ve D; TMA P3A-D7). Scale bar 200 µm.

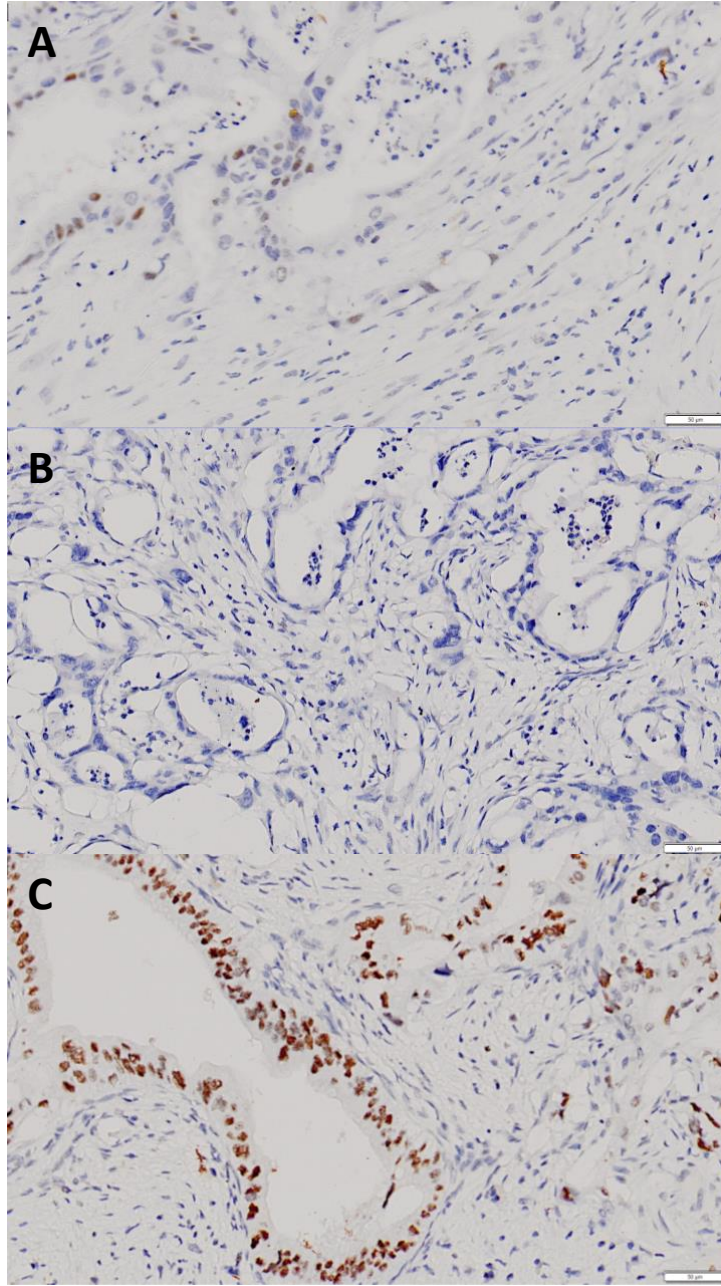
BRCA1 ve BRCA2'nin immunhistokimya ile değerlendirilmesi, ATM ile benzer şekilde semikantitatif yöntemle, H skoru kullanılarak yapıldı. BRCA1 ve BRCA2'nin değerlendirilmesinde H skoru; 10 ve 10'dan büyük olanlar "ekspresyon kaybı yok", 10'dan küçük olanlar "ekspresyon kaybı var" olarak değerlendirildi.(44, 45, 117, 127, 128) BRCA1 ile boyanma özelliklerine göre örnek tümör dokuları resim 3.3.2'de gösterildi.



Resim 3.3.2: BRCA1 boyanma özelliklerine göre örnek tümör dokuları A-) BRCA1 ekspresyon kaybı olan tümör dokusu (H skoru < 10), B-) BRCA1 ekspresyon kaybı olmayan tümör dokusu (H skoru > 10) Scale bar 50 µm.

Ayrıca BRCA1 için H skoru 80'in altında olanlar "düşük ekspresyon", 80 ve üzerinde olanlar "yüksek ekspresyon" olarak değerlendirildi. BRCA2 ekspresyonu teknik nedenlerle değerlendirilemedi.

TP53'ün İHK ile değerlendirilmesi, hücrelerin boyanma oranları kullanılarak kantitatif yöntemle yapıldı. TP53 proteini anstabil (yarı ömrü kısa) bir protein olup İHK'de normalde saptanamaz. Mutant TP53 proteininin ise yarı ömrü uzundur ve İHK'de yoğun ve çok sayıda hücrede boyandığı gözlenir. TP53'ün degradasyonu, hücresel stres gibi nedenlere bağlı olarak azalabilir, stabil mutant olmayan formu birikerek yoğun boyanabilir. Ancak genel kabul edilen yoğun ve çok sayıda hücrede boyanma olmasının mutasyon ile korele olduğu yönündedir. TP53 ekspresyonunun hiç olmaması ise missense mutasyon ya da nükleotid delesyonları sonucu non-immünreaktif protein oluşumu ile açıklanmaktadır. Bu çalışmada TP53 ile hücrelerin diffüz boyanması (hücrelerin %50'den fazlasında boyanma olması) ve TP53 ile boyanmanın hiç olmaması TP53'ün anormal ekspresyonu olarak kabul edildi.(48) TP53 ile boyanma özelliklerine göre örnek tümör dokuları resim 3.3.3'de gösterildi.



Resim 3.3.3: TP53 boyanma özelliklerine göre örnek tümör dokuları A-) Normal TP53 ekspresyonu gözlenen tümör dokusu (%1-49), B-) TP53 ekspresyonu gözlenmeyen tümör dokusu (%0) C-) Anormal TP53 ekspresyonu gözlenen tümör dokusu (>%50) Scale bar 50 µm.

Tümör dokularının immunhistokimya ile BRCA1, ATM ve TP53 boyanma özelliklerine göre değerlendirme kriterleri tablo 3.3.1’de özetlendi.

Tablo 3.3.1 : İmmunhistokimya ile değerlendirme

	Boyama Özellikleri	Klinik Anlamı
BRCA1	H Skoru ≥ 80	Yüksek BRCA1 Ekspresyonu
	H Skoru < 80	Düşük BRCA1 Ekspresyonu
ATM	H Skoru ≥ 10	Ekspresyon kaybı yok
	H Skoru < 10	Ekspresyon kaybı var
P53	%0	Anormal P53 ekspresyonu
	% 1-49	Normal P53 ekspresyonu
	\geq %50	Anormal P53 ekspresyonu

3.4 İstatistik:

Alınan sonuçlar ile hastaların demografik özellikleri SPSS 22.0 kullanılarak analiz edildi. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında normal dağılan veriler için Student T testi, normal dağılmayan veriler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadıklarına histogram, varyasyon katsayısı, basıklık-sivrilik ve çarpıklık-asimetri değerlendirmesi, Detrended plot dağılımı, Kolmogrov-Smirnov veya Shapiro-Wilks testlerinin genel değerlendirilmesi sonucunda karar verildi. Oranların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Genel sağkalım ve hastalısız sağkalım analizi Kaplan Meier testi ile yapıp gruplar arası sağkalım farkları log-rank testi ile araştırıldı. Sağkalım için çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak sağkalımı öngörmeye bağımsız faktörler Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.5 Etik Kurul Onayı

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik kurul onayı alındı (Tarih: 27.03.2018 karar no: GO 18/323-10) (Tarih: 21.01.2020 karar no: 2020/02-42). Projede kullanılacak sarf malzemelerin temini için Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Biriminden hızlı destek projesi desteği alındı. (Proje No: THD-2019-18146).

4. BULGULAR

4.1 Demografik Veriler

Çalışmaya cerrahi esnasında metastazı olmayan ve verileri dosyalarından eksiksiz elde edilen 130 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların %66'sı (86) erkekti ve hastaların ortanca yaşı 61 (29-88) idi. Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 4.1.1'de gösterildi.

Tablo 4.1.1. : Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri	
Yaş, Medyan (Min-Maks) y	61 (29-88)
Cinsiyet	
Erkek	86 (%66)
Kadın	44 (%34)
Tanı öncesi kilo kaybı (6 ayda > %10)	
Var	64 (%49)
Yok	21 (%16)
Tanı öncesi hiperbilirubinemi	
Var	97 (%75)
Yok	33 (%25)
Tanı öncesi diyabet tanısı	
Var	51 (%39)
Yok	79 (%61)
Tanı esnasında tromboz	
Var	25/130 (%19)
Yok	105/130 (%81)
Cerrahi	
Whipple prosedürü	115 (%89)
Distal pankreatektomi	15 (%11)
Rezeksiyon türü	
R0 rezeksiyon	92 (%71)
R1 rezeksiyon	38 (%29)
Pre-operatif CA 19-9, Medyan, IQR	287 U/ ml (51-1179)
Post-Operatif CA 19-9, Medyan, IQR	38 U/ ml (12-117)
Adjuvan Kemoterapi	
Gemsitabin + Sisplatin	44 (%35)
Tek ajan Gemsitabin	40 (%30)
Gemsitabin + Kapesitabin	7 (%5)
Tek ajan Kapesitabin	5 (%4)
Diğer	8 (%6)
Kemoradyoterapi	
Gemsitabin + radyoterapi	49 (%74)
5-Fluorurasil/kapesitabin + radyoterapi	17 (%26)

IQR= Interquartile range

Hasta ve tümör özelliklerine göre diyabetin görülme sıklığında fark gözlenmedi (Tablo 4.1.2).

Tablo 4.1.2 : Diyabetin Hasta ve Tümör Özelliklerine Göre Değerlendirilmesi				
		Diabetes Mellitus		P
		DM var	DM yok	
Evre T	T1	4 (%29)	10 (%71)	0,66
	T2	26 (%39)	40 (%61)	
	T3	18 (%41)	26 (%59)	
	T4	3 (%60)	2 (%40)	
Evre N	N0	17 (%31)	38 (%69)	0,14
	N1	24 (%50)	24 (%50)	
	N2	10 (%39)	16 (%61)	
Evre	1	13 (%36)	23 (%64)	0,82
	2	27 (%42)	37 (%58)	
	3	11 (%38)	18 (%62)	
Diferansiyasyon	İyi	13 (%41)	19 (%59)	0,81
	Orta	25 (%41)	36 (%59)	
	Kötü	12 (%48)	13 (%52)	
Tümör Lokalizasyonu	Baş-boyun	38 (%36)	67 (%64)	0,25
	Gövde	5 (%50)	5 (%50)	
	Kuyruk	8 (%57)	6 (%43)	
Operabilite	Rezektabil	41 (%42)	56 (%58)	0,39
	Borderline rezektabil	9 (%65)	17 (%65)	
	Rezektabil değil	1 (%17)	5 (%83)	
Vasküler İnvazyon	Var	8 (%36)	14 (%64)	0,74
	Yok	43 (%40)	64 (%60)	
Tromboz	Var	7 (%28)	18 (%72)	0,19
	Yok	44 (%42)	60 (%58)	
Aile hikayesi	Var	14 (%45)	17 (%55)	0,46
	Yok	37 (%38)	61 (%62)	
Post-Op CA 19-9	> 100 U/ml	17 (%30)	39 (%70)	0,26
	≤ 100 U/ml	10 (%44)	13 (%56)	

4.2 Tümör Özellikleri

Tümör özellikleri tablo 4.2.1’de gösterildi. Tümörlerin çoğu pankreas baş-boyun yerleşimli (%81), orta-kötü diferansiye histolojide (%72) idi. Lenf nodu metastazı tümörlerin %57’sinde saptandı. Tanı anında 22 hastada (%17) vasküler invazyon gözlemlendi. Vasküler invazyon en sık SMV’de (%55) görüldü. NCCN rezektabilite

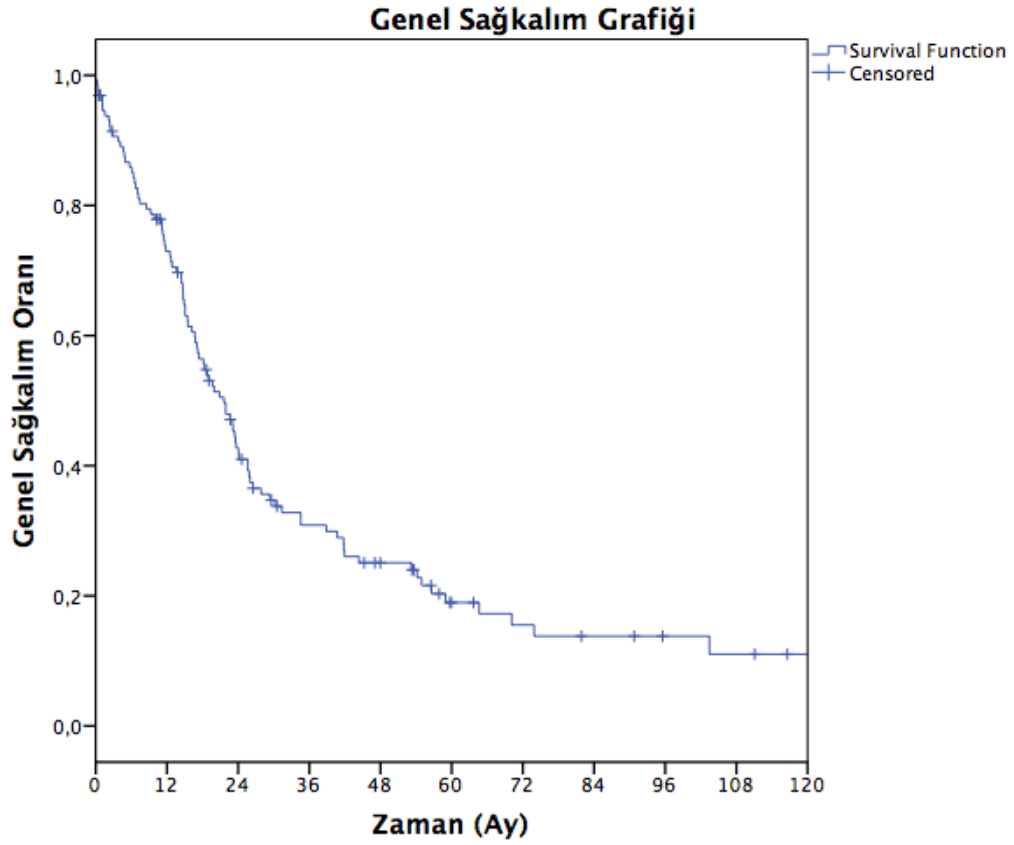
kriterlerine göre tümörler retrospektif olarak incelendiğinde %75'inin tanı anında rezektabil, %20'sinin borderline rezektabil olduğu, %5'inin rezektabil olmadığı değerlendirildi.

Tablo 4.2.1 : Hastalara Ait Tümör Özellikleri

Tümör Lokalizasyonu	
Baş-Boyun	105 (%81)
Gövde	10 (%8)
Kuyruk	15 (%11)
Diferansiyasyon	
İyi	33 (%28)
Orta	61 (%51)
Kötü	25 (%21)
T Evre	
T1	14 (%11)
T2	66 (%51)
T3	45 (%34)
T4	5 (%4)
N Evre	
N0	56 (%43)
N1	48 (%37)
N2	26 (%20)
Evre	
Evre 1	36 (%28)
Evre 2	65 (%50)
Evre 3	29 (%22)
Operabilite	
Rezektabil	98 (%75)
Borderline Rezektabil	26 (%20)
Rezektabil değil	6 (%5)
Vasküler İnvazyon	
Var	22 (%17)
Yok	108 (%83)
Vasküler İnvazyon	
Superior Mezenterik Ven	12/22 (%55)
Portal Ven	4/22 (%18)
Common Hepatik Arter	2/22 (%9)
Superior Mezenterik Arter	1/22 (%4,5)
Coeliac Arter	1/22 (%4,5)
Coeliac Arter & Superior Mezenterik Ven	1/22 (%4,5)
Common Hepatik Arter & Portal Ven	1/22 (%4,5)

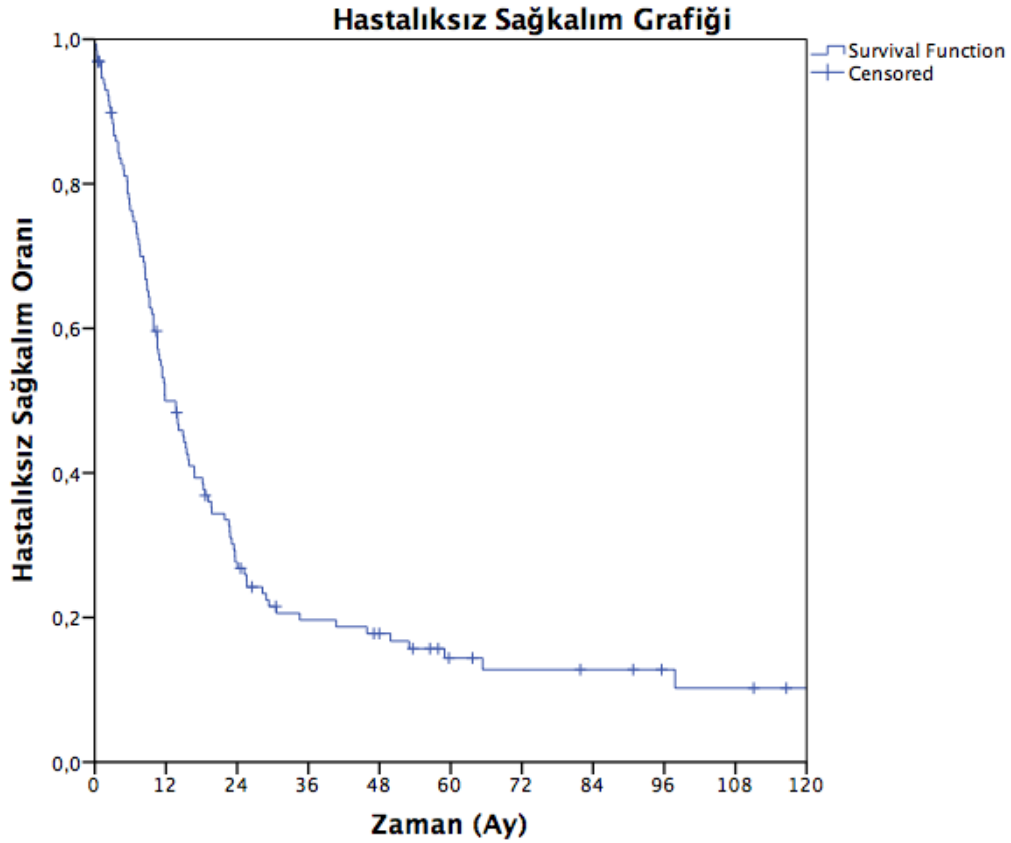
4.3 Sağkalım Sonuçları

Çalışmaya katılan hastaların ortanca GSK süresi 21,6 ay, 2 yıllık GSK % 43, 5 yıllık GSK % 19 bulundu (şekil 4.3.1).



şekil 4.3.1: Opere pankreas kanserli hastalara ait genel sağkalım grafiği

Ortanca HSK süresi 11,8 ay, 2 yıllık HSK oranı % 28, 5 yıllık HSK oranı % 15 bulundu (şekil 4.3.2).



Şekil 4.3.2: Opere pankreas kanserli hastalara ait hastaliksız sağkalım grafiği

Hasta ve tümör özelliklerine göre hastaliksız ve genel sağkalım sonuçları tablo 4.3.1 ve tablo 4.3.2’de gösterildi.

Tablo 4.3.1 : Hasta özelliklerine göre hastaliksız ve genel sağkalım sonuçları					
		Hastaliksız	P	Genel	P
		Sağkalım		Sağkalım	
Yaş	<65	15,1 ay		23,7 ay	
	≥65	9,2 ay	0,044	17,1 ay	0,011
Cinsiyet	Erkek	11,8 ay		19,7 ay	
	Kadın	13,9 ay	0,713	25,6 ay	0,363
Kilo kaybı	Var	11,8 ay		17,2 ay	
	Yok	15,1 ay	0,301	24,1 ay	0,072

Tablo 4.3.1 : Hasta özelliklerine göre hastalıksız ve genel sağkalım sonuçları (Devamı)

		Hastalıksız Sağkalım	P	Genel Sağkalım	P
Hiperbilirubinemi	Var	11,8 ay		20,9 ay	
	Yok	13,9 ay	0,672	21,9 ay	0,957
Diyabet Tanısı	Var	15,5 ay		25,6 ay	
	Yok	11,4 ay	0,044	18,3 ay	0,092
Tromboz	Var	8,8 ay		11,8 ay	
	Yok	14,9 ay	0,036	23,4 ay	0,008
Cerrahi	R0	13,6 ay		23,5 ay	
	R1	11,6 ay	0,156	18,2 ay	0,131
Kemoradyoterapi	Var	15,9 ay		23,7 ay	
	Yok	9,9 ay	0,137	15,5 ay	0,015
Post-op CA 19-9 düzeyi	> 100 U/ml	7,7 ay		15,5 ay	
	≤ 100 U/ml	16,8 ay	<0,001	30,2 ay	0,022

Tanı esnasında ileri yaş (≥ 65), tromboz varlığı, post-op CA19-9 yüksekliği, lenf nodu metastazının olması, vasküler invazyonun olması, tümörün borderline rezektabl yada rezektabl olmaması kısa HSK ile, diyabet varlığı uzun HSK ile ilişkili bulundu.

Tanı esnasında ileri yaş (≥ 65), tromboz varlığı, post-op CA19-9 yüksekliği, lenf nodu metastazı varlığı, tümörün borderline rezektabl yada rezektabl olmaması ve vasküler invazyon varlığının kısa GSK ile ilişkili olduğu bulundu. Kilo kaybı ve diyabet varlığının GSK ile zayıf korelasyon gösterdiği bulundu ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p değerleri sırasıyla 0,072 ve 0,092). Adjuvan kemoterapi hastaların %80'inde uygulanmıştı. Pankreas kanserinde adjuvan kemoterapi standart tedavi olarak uygulandığı ve adjuvan tedavi verilmeyen hastalar genel durumu, ECOG performans statusu uygun olmadığı için tedavi verilemeyen hastalardan oluştuğu için kemoterapi alan ve almayan hastalar arasında sağkalım açısından karşılaştırma yapılmadı. Kemoradyoterapi alan hastaların GSK süresinin almayan hastalardan daha

uzun olduğu bulundu. (23,7 vs 15,5 ay, p=0,015). Ancak kemoradyoterapi almayan grupta post-operatif erken dönemde ölümler daha fazla olduğu için, ve kemoradyoterapi sıklıkla adjuvan kemoterapiden sonra daha geç dönemde (post-op 5.-6. aylarda) uygulandığı için, ilk 6 ay içerisinde ölen hastalar analizden çıkarılarak sağkalım analizi tekrarlandı. Bu analizde kemoradyoterapi alan ve almayan hastaların GSK süreleri benzer bulundu (25,9 vs 23,1 ay, p=0,399).

Tablo 4.3.2 : Hastalara ait tümör özelliklerine göre sağkalım sonuçları				
	Hastalısız Sağkalım	P	Genel Sağkalım	P
Tümör Yerleşimi				
Baş-Boyun	11,8 ay		23,1 ay	
Gövde	11,1 ay	0,81	16,7 ay	0,471
Kuyruk	13,9 ay		22,6 ay	
Evre T				
T1	11,3 ay		23,1 ay	
T2	13,6 ay		23,5 ay	
T3	11,8 ay	0,249	21,9 ay	0,282
T4	8,2 ay		15 ay	
Evre N				
N0	16,8 ay		26 ay	
N1	10,9 ay	0,003	20,8 ay	< 0,001
N2	8,8 ay		12,5 ay	
Evre				
I	18,1 ay		34,5 ay	
II	11,6 ay	0,002	23 ay	< 0,001
III	8,7 ay		14,7 ay	
Rezektabilite				
Rezektabl	13,9 ay		23,7 ay	
Borderline Rezektabl	10,5 ay	0,015	14,9 ay	0,005
Rezektabl değil	8,2 ay		14,7 ay	
Vasküler Tutulum				
Var	9,0 ay	0,002	14,6 ay	0,009
Yok	14,9 ay		23,4 ay	

4.4 İmmunhistokimya ile Değerlendirme Sonuçları

BRCA1, ATM ve TP53 proteinlerinin İHK ile ekspresyon oranları tablo 4.4.1’de, BRCA1 ve ATM ekspresyonlarının tümör özelliklerine göre değerlendirilmesi tablo 4.4.2’de gösterildi.

Tablo 4.4.1 : BRCA1, ATM ve TP53 ekspresyon sıklığı		
		Görülme Sıklığı
BRCA1 Ekspresyonu (n=109)	Yüksek	63 (%58)
	Düşük	46 (%42)
ATM ekspresyonu (n=108)	Var	83 (%77)
	Yok	25 (%23)
TP53 ekspresyonu (n=107)	Anormal Ekspresyon	66 (%62)
	Normal Ekspresyon	41 (%38)

Hastaların klinik, demografik ve klinikopatolojik özellikleri açısından BRCA1 ekspresyonu düşük ve yüksek, ATM ekspresyon kaybı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.4.2).

Tablo 4.4.2 : BRCA1 ve ATM ekspresyonlarının tümör özelliklerine göre değerlendirilmesi							
		BRCA1 Ekspresyonu			ATM Ekspresyonu		
		Var	Yok	P	Var	Yok	P
Evre T	T1	11 (%100)	0	0,39	8 (%73)	3 (%27)	0,86
	T2	49 (%91)	5 (%9)		41 (%76)	13 (%24)	
	T3	40 (%98)	1 (%2)		32 (%78)	9 (%22)	
	T4	3 (%100)	0		2 (%100)	0	
Evre N	N0	41 (%96)	2 (%4)	0,67	31 (%74)	11 (%26)	0,60
	N1	43 (%96)	2 (%4)		36 (%82)	8 (%18)	
	N2	19 (%91)	2 (%9)		16 (%73)	6 (%27)	
Evre	I	25 (%96)	1 (%4)	0,42	18 (%72)	7 (%28)	0,73
	II	57 (%95)	3 (%5)		47 (%80)	12 (%20)	
	III	21 (%91)	2 (%9)		18 (%75)	6 (%25)	
Diferansiyasyon	İyi	28 (%94)	2 (%6)	0,67	22 (%71)	9 (%29)	0,38
	Orta	53 (%96)	2 (%4)		41 (%76)	13 (%24)	
	Kötü	22 (%92)	2 (%8)		20 (%87)	3 (%13)	
Tümör Lokalizasyonu	Baş-Boyun	83 (%97)	3 (%3)	0,061	67 (%78)	19 (%22)	0,29
	Gövde	7 (%78)	2 (%22)		8 (%89)	1 (%11)	
	Kuyruk	13 (%93)	1 (%7)		8 (%62)	5 (%38)	
Operabilite	Rezektabil	78 (%93)	6 (%7)	0,39	62 (%75)	21 (%25)	0,45
	Borderline Rezektabil	21 (%100)	0		17 (%81)	4 (%19)	
	Lokal İleri	4 (%100)	0		4 (%100)	0	
Vasküler İnvazyon	Var	17 (%100)	0	0,59	14 (%82)	3 (%18)	0,76
	Yok	86 (%94)	6 (%6)		69 (%76)	22 (%24)	
Tromboz	Var	19 (%90)	2 (%10)	0,33	16 (%70)	7 (%30)	0,35
	Yok	84 (%96)	4 (%4)		67 (%79)	18 (%21)	

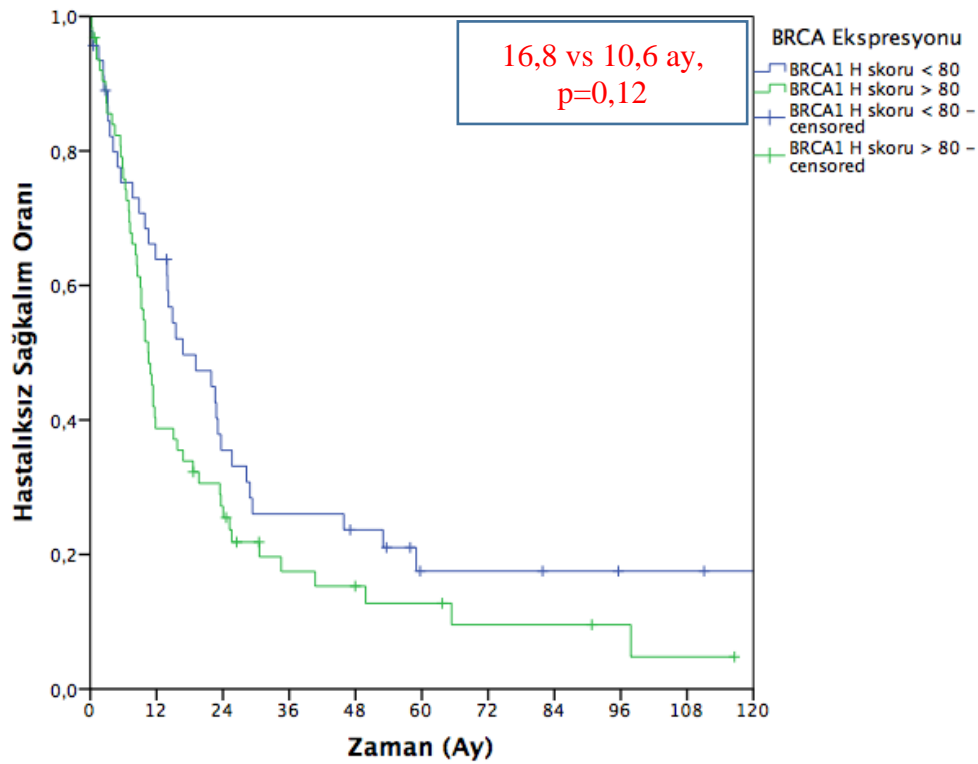
TP53 ekspresyonunun hastaların klinik ve demografik özelliklerine göre değerlendirilmesi tablo 4.4.3'de gösterildi. Normal ekspresyon gözlenen ve anormal ekspresyon gözlenen hastalar arasında hasta özelliklerine göre fark gözlenmezken, anormal ekspresyonun görülme oranının evre 1 hastalıkta, evre 3 hastalığa göre daha fazla olduğu görüldü (%76 vs %41, p=0,014).

Tablo 4.4.3 : TP53 ekspresyon durumu				
		TP53		P
		Anormal Ekspresyon	Normal Ekspresyon	
Evre T	T1	9 (%82)	2 (%18)	0,35
	T2	30 (%58)	22 (%42)	
	T3	26 (%63)	15 (%37)	
	T4	1 (%33)	2 (%67)	
Evre N	N0	31 (%74)	11 (%26)	0,072
	N1	26 (%58)	19 (%42)	
	N2	9 (%45)	11 (%55)	
Evre	1	19 (%76)	6 (%24)	0,007
	2	38 (%63)	22 (%37)	
	3	9 (%41)	13 (%59)	
Diferansiyasyon	İyi	17 (%59)	12 (%41)	0,80
	Orta	35 (%65)	19 (%35)	
	Kötü	14 (%58)	10 (%42)	
Tümör Lokalizasyonu	Baş-boyun	53 (%63)	31 (%37)	0,20
	Gövde	7 (%78)	2 (%22)	
	Kuyruk	6 (%43)	8 (%57)	
Operabilite	Rezektabil	54 (%66)	28 (%34)	0,13
	Borderline rezektabil	9 (%43)	12 (%57)	
	Lokal ileri	3 (%75)	1 (%25)	
Vasküler İnvazyon	Var	9 (%53)	8 (%47)	0,42
	Yok	57 (%63)	33 (%37)	
Tromboz	Var	11 (%52)	10 (%48)	0,33
	Yok	55 (%64)	31 (%36)	
Aile hikayesi	Var	18 (%64)	10 (%36)	0,74
	Yok	48 (%61)	31 (%39)	

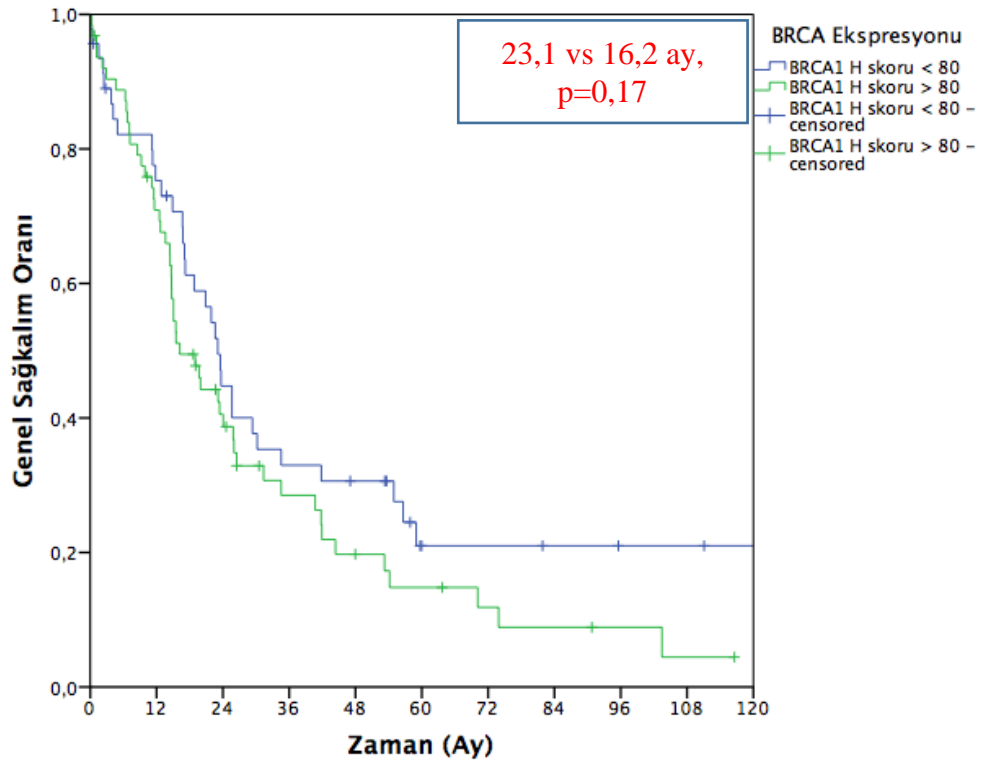
Tablo 4.4.4: BRCA1,ATM ve P53 Ekspresyonuna göre Sağkalım Analizleri

		Hastaliksız Sağkalım		Genel Sağkalım	
		Sağkalım	P	Sağkalım	P
BRCA1 Ekspresyonu	Yüksek	10,6 ay	0,12	16,2 ay	0,17
	Düşük	16,8 ay		23,1 ay	
ATM Ekspresyonu	Var	11,4 ay	0,84	19,0 ay	0,92
	Yok	14,9 ay		21,9 ay	
P53 Ekspresyonu	Normal	9,2 ay	0,034	15,5 ay	,025
	Anormal	14,1 ay		23,1 ay	

Tablo 4.4.4'te de gösterildiği üzere BRCA1 ve ATM ekspresyonu ile GSK ve HSK arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi. BRCA1 ekspresyonu kaybı için H skorunun eşik değeri olarak 10 alındığında, ekspresyon kaybı olan hasta sayısı az olduğu için, daha önce literatürde kullanılan 80 değeri eşik değer alınarak sağkalım analizleri yapıldı.(52) BRCA1 H skoru 80'in altında olan olgularda, 80 ve üstünde olanlara göre HSK (sırasıyla 16,8 vs 10,6 ay, p=0,12) (Şekil 4.4.1) ve GSK (23,1 vs 16,2 ay, p=0,17) (Şekil 4.4.2) daha uzun bulundu ancak fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

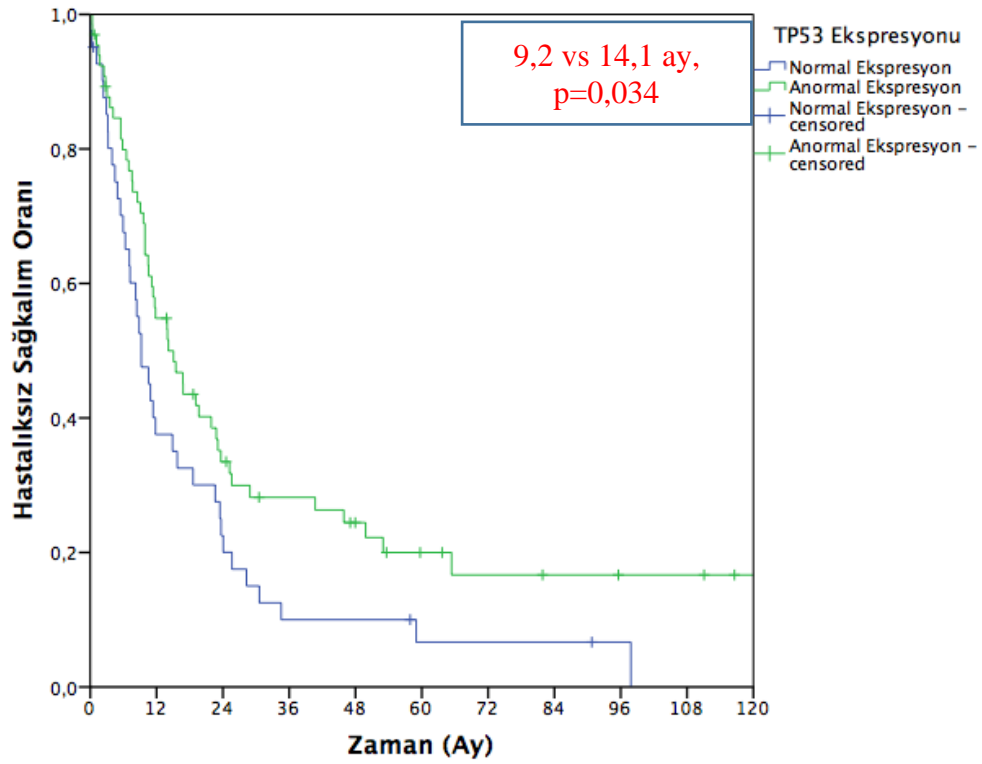


Şekil 4.4.1: BRCA1 ekspresyonuna göre hastaliksız sağkalım grafiği

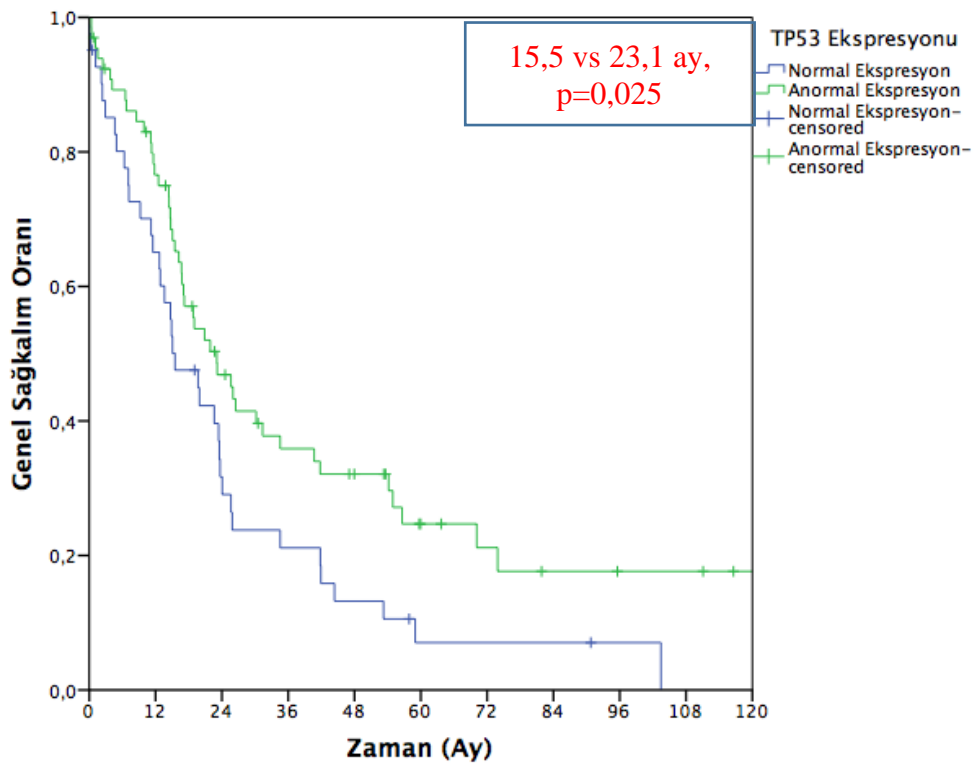


Şekil 4.4.2: BRCA1 ekspresyonuna göre genel sağkalım grafiği

TP53 ekspresyonu değerlendirildiğinde, TP53 ekspresyonu normal olanların, anormal ekspresyon gösterenlere göre nüks riskinin 1,57 kat ($p=0,036$), ölüm riskinin 1,6 kat ($p=0,027$) fazla olduğu saptandı (Şekil 4.4.3) ve (Şekil 4.4.4).

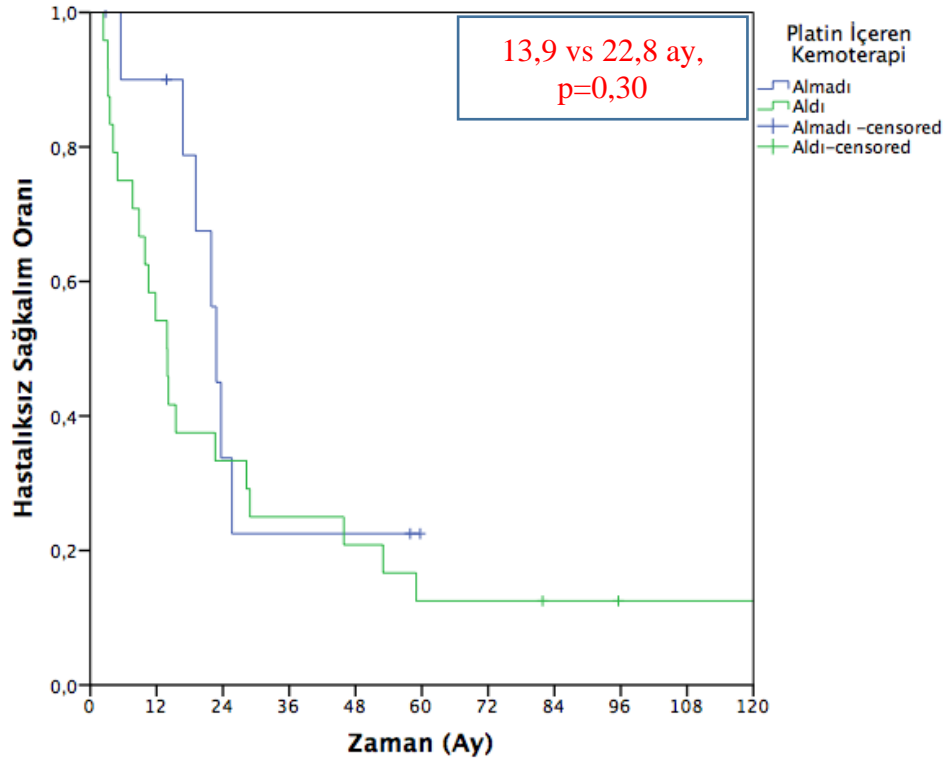


Şekil 4.4.3: TP53 ekspresyon durumuna göre hastaliksız sağkalım grafiği

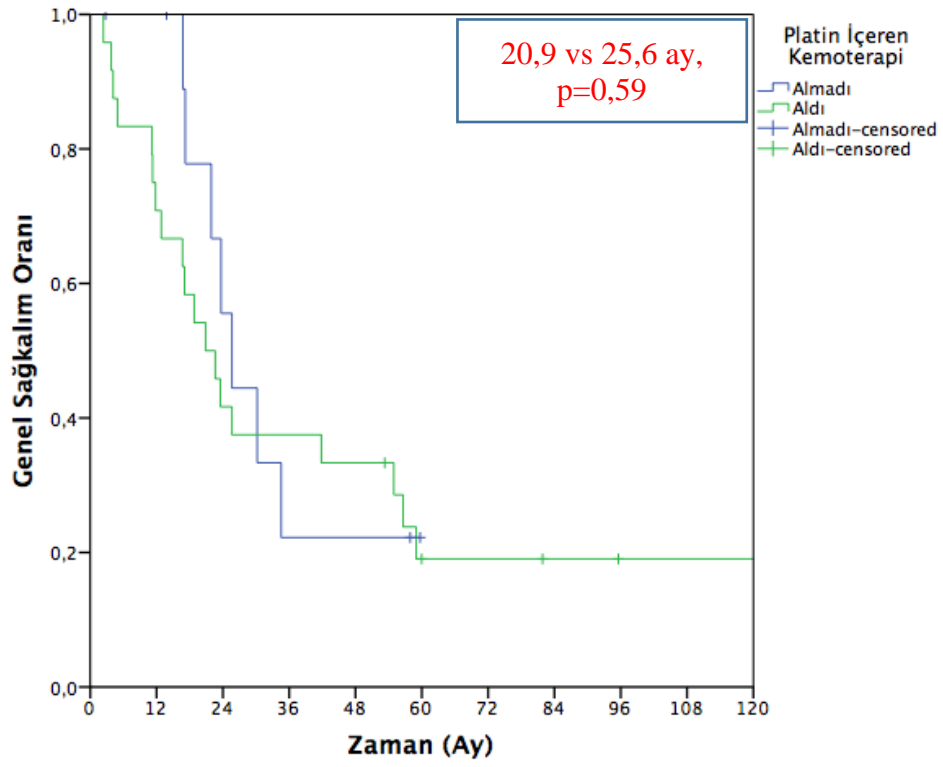


Şekil 4.4.4: TP53 ekspresyon durumuna göre genel sağkalım grafiği

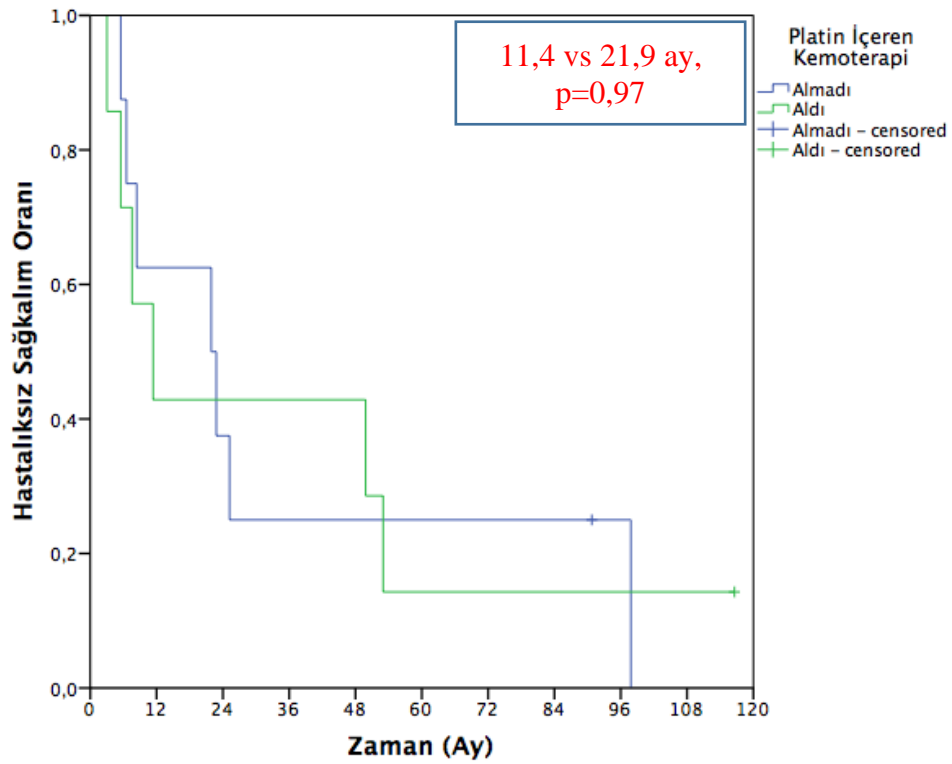
BRCA1 ekspresyonu düşük olanlarda, ATM ekspresyon kaybı olanlarda ve anormal TP53 ekspresyonu gözlenenlerde platin içeren adjuvan tedavi alanlar ile almayanlar arasında HSK ve GSK açısından fark gözlenmedi (Şekil 4.4.5 – Şekil 4.4.10).



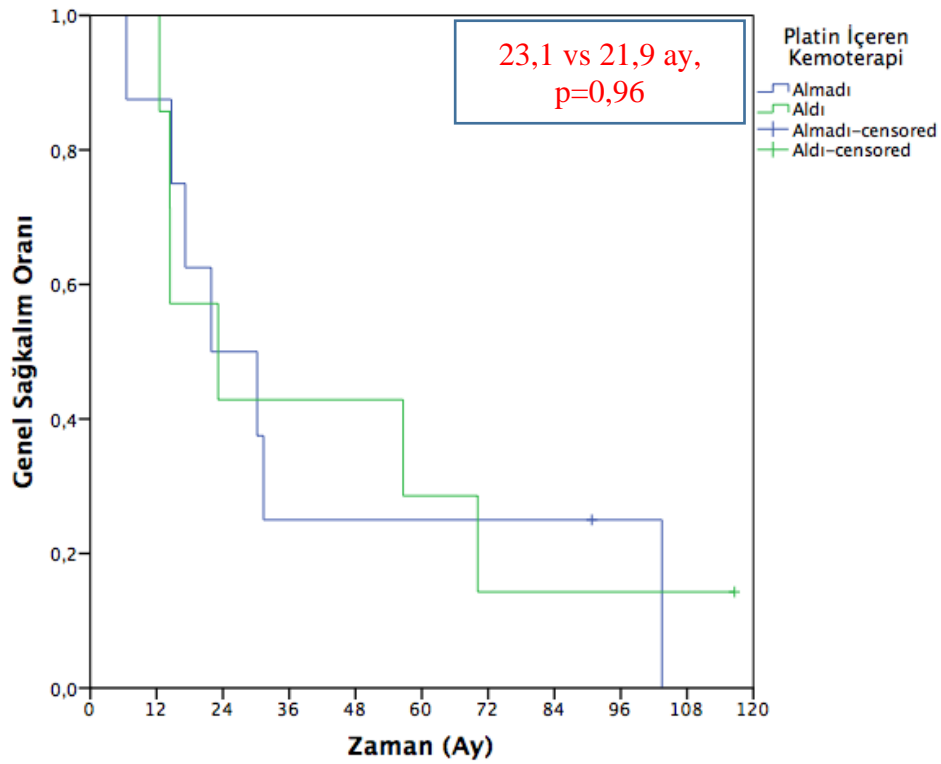
Şekil 4.4.5: BRCA1 ekspresyon kaybı olanlarda platin içeren tedaviye göre hastaliksız sağkalım grafiği



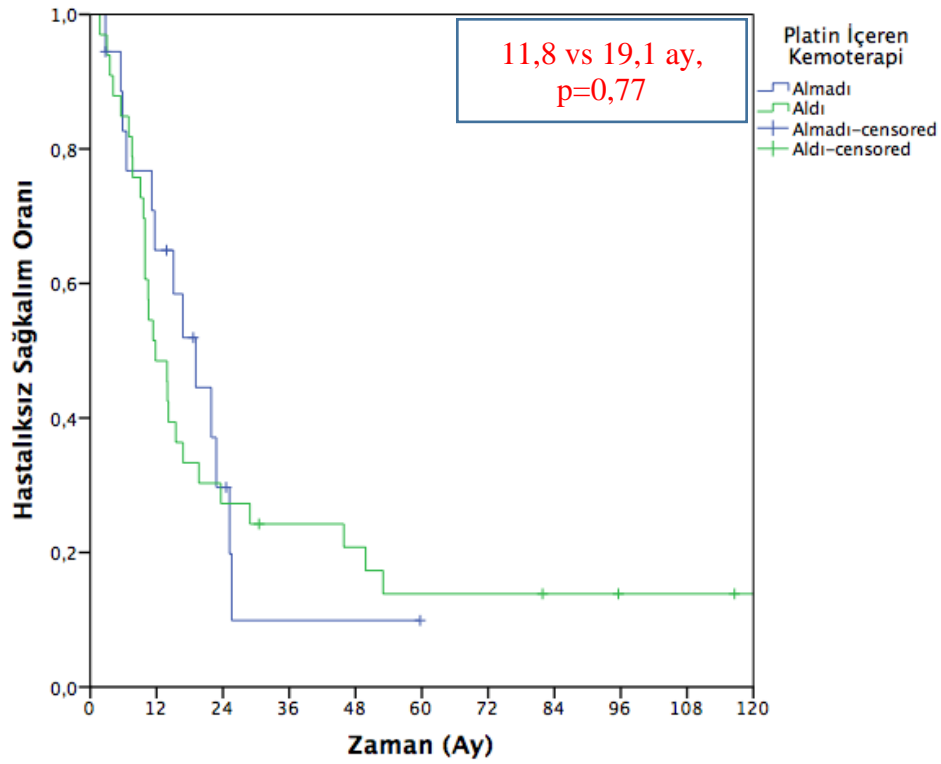
Şekil 4.4.6: BRCA1 ekspresyon kaybı olanlarda platin içeren tedaviye göre genel sağkalım grafiği



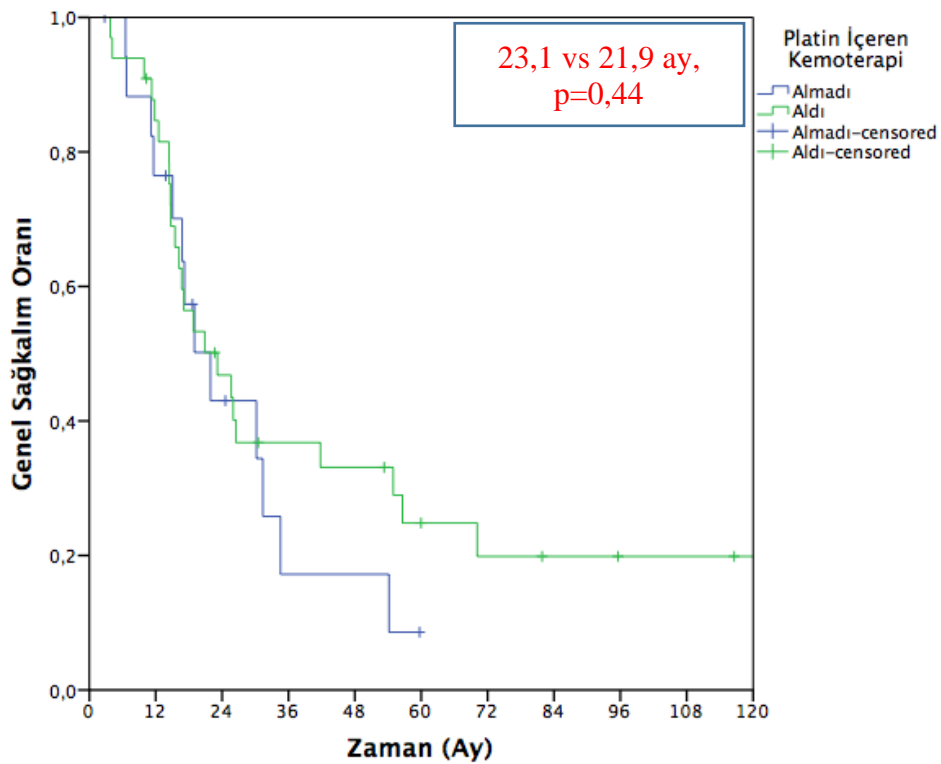
Şekil 4.4.7: ATM ekspresyon kaybı olanlarda platin içeren tedaviye göre hastaliksız sağkalım grafiği



Şekil 4.4.8: ATM ekspresyon kaybı olanlarda platin içeren tedaviye göre genel sağkalım grafiği



Şekil 4.4.9: Anormal TP53 ekspresyonu olanlarda platin içeren tedaviye göre hastaliksız sağkalım grafiği



Şekil 4.4.10: Anormal TP53 ekspresyonu olanlarda platin içeren tedaviye göre genel sağkalım grafiği

BRCA1 ekspresyon değerlendirmesinde H skoru 10'un altında olan 6 hasta vardı. Bu hastalar ve tümör dokularına ait özellikleri Tablo 4.4.5'te özetlenmiştir. Hastaların 3 tanesi platin içeren kemoterapi alırken, 2 tanesi platin içeren tedavi almadı. Bir hastanın adjuvan kemoterapi almadığı görüldü. Hastaların yarısında ailede kanser hikayesi vardı. İki kızında meme kanseri olduğu bilinen bir hastaya yaş ve ECOG performans durumu nedeniyle tedavi verilmediği görülmüştür. Hasta 23 ay takip edilmiş, izleminde nüks gözlenmemiş, sonrasında takipten çıkmıştır. Hastanın tümöründe anormal TP53 ekspresyonu olduğu görülmüştür.

Platin içeren tedavi alan 3 hastanın ilkinin babasında akciğer kanseri olduğu, pankreas kanserinde adjuvan tedavi aldığı sırasında 2. primer mide kanseri tanısı aldığı görülmüştür. Hasta cerrahi sonrası 59 ay yaşamış ve izleminde nüks gözlenmemiştir. Platin içeren tedavi alan ikinci hastanın pankreas kanseri öncesinde meme kanseri tanısı aldığı gözlenmiş, cerrahiden 53 ay sonra hastada lokal nüks saptanmış, 57 ay sonra da ölmüştür. Hastanın tümör dokusunda anormal TP53 ekspresyonu saptanmıştır. Platin içeren tedavi alan 3. Hastanın izleminin 10. ayında karaciğerinde nüks saptanmış, hasta 17 ay sonra ölmüştür. Tümör dokusunda anormal TP53 ekspresyonu olduğu gözlenmiştir.

Platin içeren tedavi almayan 2 hastadan ilkinin pankreas kanseri ile eş zamanlı baş-boyun kanseri tanısı aldığı görüldü. Hastanın 14 ay sonra öldüğü ve izleminde nüks olmadığı gözlenmiştir. Tümöründe ATM ekspresyon kaybı ve TP53 anormal ekspresyonu gözlenmiştir. Platin içeren tedavi almayan diğer hastanın annesinde meme kanseri, babasında prostat kanseri olup cerrahi sonrası 3 ay takip edildiği, izleminde nüksün olmadığı gözlenmiştir. Tümör dokusunda ATM ekspresyon kaybı ve anormal TP53 ekspresyonu gözlenmiştir.

	Yaş, cinsiyet	Ek Hastalık	Aile Hikayesi	Adjuvan kemoterapi	ATM Ekspresyonu	TP53 Ekspresyonu	HSK (Ay)	GSK (Ay)	Son durum
Hasta #1	48, E	Yok	Yok	Gemcitabin Sisplatin	Yok	Anormal	9,9	16,7	Eksitus
Hasta #2	53, K	Meme kanseri	Yok	Gemcitabin Sisplatin	Var	Anormal	53,0	56,6	Eksitus
Hasta #3	65, E	Mide Kanseri	Var	Gemcitabin Sisplatin	Yok	Normal	59,0	59,0	Eksitus
Hasta #4	59, E	Baş-Boyun kanseri	Yok	Gemcitabin	Yok	Anormal	13,8	13,8	Eksitus
Hasta #5	66, E	Yok	Var	Gemcitabin	Yok	Anormal	2,8	2,8	Takip Dışı
Hasta #6	78, E	Renal hücreli kanser	Var	Almadı	Var	Anormal	23,1	23,1	Takip Dışı

Hastaliksız sağkalıma yönelik tek değişkenli analizde; ileri yaş, tümörün borderline rezektabl yada anrezektabl olması, vasküler invazyon varlığı, ileri evre hastalık, lenf nodu tutulumu, tanıda tromboz varlığı ve post-op CA19-9 yüksekliği daha kısa HSK süresi ile, DM ve anormal TP53 ekspresyon varlığı uzun HSK süresi ile ilişkili bulundu.

Hastaliksız sağkalım için çok değişkenli analizde; Vasküler invazyon varlığı (HR:3,20 %95 CI 1,51-6,77, p=0,002), ileri evre hastalık (HR:3,07 %95 CI 1,26-7,49, p=0,014), ve post-op CA19-9 yüksekliği (HR:2,39 %95CI 1,33-4,30, p=0,003) daha kısa HSK süresi ile, TP53 anormal ekspresyonu (HR:0,54 %95 CI 0,31-0,92, p=0,023) ve diyabet varlığı (HR:0,46 %95 CI 0,25-0,83, p=0,010) daha uzun HSK süresi ile ilişkili bulundu.

Tablo 4.4.6: Hastaliksız Sağkalım ile İlgili Tek değişkenli ve Çok değişkenli Analiz Sonuçları

	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	HR	%95 CI	P	HR	%95 CI	P
Yaş ≥ 65	1,49	(1,01-2,21)	,046			
R1 vs R0 rezeksiyon	1,34	(0,90-2,00)	,16			
Rezektabilite	2,60	(1,12-6,04)	,027			
Vasküler İnvazyon	2,07	(1,28-3,34)	,003	3,20	(1,51-6,77)	,002
Lenf nodu tutulumu	2,34	(1,41-3,90)	,001			
Evre 3 vs 1	2,61	(1,51-4,52)	,001	3,07	(1,26-7,49)	,014
Evre 2 vs 1	1,50	(0,93-2,42)	,095	2,21	(1,01-4,86)	,048
Tanıda Tromboz	1,61	(1,03-2,53)	,038			
CA 19-9 >100 U/ ml	2,69	(1,58-4,58)	<,001	2,39	(1,33-4,30)	,003
Anormal TP53 Ekspresyonu	0,63	(0,42-0,97)	,036	0,54	(0,31-0,92)	,023
Diyabet	0,66	(0,44-0,99)	,046	0,46	(0,25-0,83)	,010
Düşük BRCA1 Ekspresyon	0,72	(0,47-1,10)	,12			
ATM Ekspresyon Kaybı	1,05	(0,64-1,72)	,84			

Genel sağkalıma yönelik tek değişkenli analizde; ileri yaş, tümörün borderline rezektabl yada anrezektabl olması, vasküler invazyon varlığı, ileri evre hastalık, tanıda tromboz varlığı, post-op CA19-9 yüksekliği daha kısa GSK süresi ile, DM ve anormal TP53 ekspresyon varlığı daha uzun GSK süresi ile ilişkili bulundu.

Genel sağkalım için çok değişkenli analizde ileri evre hastalık (HR:3,86 %95 CI 1,54-9,70, p=,004), post-op CA 19-9 yüksekliği (HR:3,17 %95CI 1,72-5,84, p<,001) ve tanıda tromboz varlığı (HR:2,16 %95 CI 1,15-4,05, p=,017) daha kısa GSK süresi ile, anormal p53 ekspresyonu (HR:0,52 %95 CI 0,30-0,92, p=,026) ve diyabet varlığı (HR:0,50 %95 CI 0,27-0,93, p=,028) ise daha uzun GSK süresi ile ilişkili bulundu.

Tablo 4.4.7: Genel Sağlık ile İlgili Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	HR	%95 CI	P	HR	%95 CI	P
Yaş >= 65	1,70	(1,13-2,56)	,012			
R1/R0 rezeksiyon	1,38	(0,91-2,10)	,133			
Rezektabilite	3,05	(1,29-7,21)	,011			
Vasküler İnvazyon	1,92	(1,17-3,16)	,010			
Lenf nodu tutulumu	3,1	(1,82-5,28)	<0,001			
Evre 3 vs 1	3,53	(1,98-6,31)	<,001	3,86	(1,54-9,70)	,004
Evre 2 vs 1	1,55	(0,94-2,56)	,089	2,24	(0,97-5,17)	,058
Tanıda Tromboz	1,85	(1,17-2,94)	,009	2,16	(1,15-4,05)	,017
CA 19-9 >100 U/ ml	2,65	(1,53-4,61)	,001	3,17	(1,72-5,84)	<,001
Anormal TP53 Ekspresyonu	0,61	(0,40-0,94)	,027	0,52	(0,30-0,92)	,026
Diyabet	0,70	(0,46-1,06)	,094	0,50	(0,27-0,93)	,028
Aile Hikayesi	0,93	(0,58-1,47)	,75			
BRCA1 Ekspresyon Kaybı	0,74	(0,47-1,14)	,17			
ATM Ekspresyon Kaybı	0,97	(0,59-1,60)	,92			

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada opere pankreas kanserli hastalarda tümör dokusunda İHK ile BRCA1, ATM ve TP53 protein ekspresyonları değerlendirilerek, bu belirteçlerin hastalığın prognozu ve platin içeren tedavilere yanıtı ile ilişkisi araştırıldı. BRCA1, ATM ve TP53 ekspresyonlarının hastaların klinik, demografik ve tümör özelliklerine göre belirgin farklılık göstermediği saptandı. BRCA1 ekspresyonu ile HSK ve GSK arasında ilişki olduğu yönünde bir eğilim görülse de bu ilişki istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmadı. TP53 ekspresyonu anormal olanlarda HSK ve GSK sürelerinin daha uzun olduğu gözlemlendi. Düşük BRCA1 ekspresyonu olanlar ve ATM'de ekspresyon kaybı olanlarda platin içeren tedavi alanlar ile almayanlar arasında HSK ve GSK farkı gözlenmedi.

Çalışmamızda GSK 21,6 ay, HSK 11,8 ay olarak bulundu. Sağkalım oranlarının ESPAC-3(105) ve ESPAC-4(107) çalışmalarındaki sonuçlarla benzer olduğu, ancak Prodige-24 çalışmasına(108) göre daha kısa olduğu gözlenmektedir. Prodige-24 çalışmasına ECOG performans durumu 0-1 olan, kardiyak komorbiditesi olmayan, CA19-9 düzeyi 180'in altında olan hastaların dahil edildiği görüldü. Çalışmamızdaki hasta grubunda komorbiditenin daha fazla, ECOG performans durumunun daha kötü ve CA19-9 düzeylerinin yüksek olduğu gözlemlendi. Çalışmamızdaki sağkalım verilerinin literatürdeki gerçek yaşam verileri ile benzer olduğu gözlenmektedir.(129)

BRCA1, DNA hasar tamirinde, özellikle çift sarmal kırıklarının homolog rekombinasyon ile tamirinde görev alan gendir. Pankreas kanserli hastalarda BRCA1 germline mutasyon sıklığı %1-2'dir.(130) Ancak Lucas ve ark.(131) tarafından yapılan çalışmada Askenazi Yahudilerinde bu oranın daha yüksek olduğu (%10) saptanmıştır. Pankreas dışı kanserlerde BRCA1 gen mutasyonu ile İHK'de sitoplazmik ekspresyon kaybı arasında yüksek korelasyon olduğu gösterilmiştir.

Pankreas kanserinde BRCA1 ekspresyonunun değerlendirildiği tek çalışmada genetik mutasyon ile ekspresyon kaybı arasındaki korelasyon değerlendirilmemiş, ekspresyon durumu H skoru ile sınır değer 80 kabul edilerek değerlendirilmiştir. Bu çalışmada BRCA1 ekspresyonu ile sağkalım arasında ilişki gösterilememiştir.(132) BRCA1'in İHK ile değerlendirilmesinde standart değerlendirme modeli yoktur.

BRCA1 ekspresyonu daha önce meme, over, endometriyum ve prostat kanserinde İHK ile değerlendirilmiştir. Çalışmalarda boyanma yoğunluğu, boyanan hücrelerin yüzdesi ve H skoru ile değerlendirme yapıldığı gözlenmektedir. H skoru ile değerlendirme daha kapsayıcı bir model olduğu için çalışmalarda daha çok H skoru kullanılmıştır. H skoru için sınır değer çoğu çalışmada 10 kabul edilmiştir. Pankreas kanserinde BRCA1 ekspresyonunun değerlendirildiği tek çalışmada ise sınır değer 80 kabul edilmiştir.(52) Wang ve ark. nın yaptığı çalışmada BRCA1'in sitoplazmik ve nükleer ekspresyonu değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, daha önce diğer kanser türlerinde genetik mutasyon ve epigenetik değişiklik ile sitoplazmik ekspresyon arasında yüksek korelasyon gösterdiği kanıtlandığı için BRCA1'in sitoplazmik ekspresyonu değerlendirilmiştir.(52) BRCA1'in değerlendirildiği çalışmalarda ekspresyon kayıp oranlarının %45'e kadar çıktığı gözlenmiştir.(133) Çalışmamızda BRCA1'in İHK ile değerlendirilmesinde sınır değer 10 kabul edildiğinde hastaların %6'sında (n=6), 80 kabul edildiğinde %42'sinde (n=46) ekspresyon kaybı bulunmuştur. Ekspresyon kayıp oranı Wang ve ark. nın yaptığı çalışmaya göre düşük bulunmuştur. Ekspresyon kayıp oranının düşük olmasında tümör heterojenitesi, çalışmaların yapıldığı toplumların farklı olması ve tümör dokusunun elde edilmesinde ya da boyanma sürecinde yaşanan teknik problemlerin neden olabileceği düşünüldü.

Golan ve ark.(134, 135) tarafından yapılan 2 farklı çalışmada erken evre ve ileri evre pankreas kanserli hastalarda BRCA mutant hastalar ile BRCA *wild type* hastalar arasında sağkalım farkı gözlenmemiştir. Blair ve ark. nın erken evre pankreas kanserli hastalarda yaptığı çalışmada ise BRCA mutant hastaların sağkalımlarının daha kısa olduğu gösterilmiştir. Wang ve ark.(52) nın yaptığı, pankreas kanserinde İHK ile BRCA ekspresyonunun değerlendirildiği çalışmada ekspresyon kaybı olan ve olmayanlar hastalar arasında sağkalım farkı gözlenmemiştir. Çalışmamızda düşük BRCA1 ekspresyonu olanlarda daha uzun HSK ve GSK süreleri olsa da, sağkalım farkı istatistiksel olarak ortaya konamamıştır. Daha fazla hasta dahil edilerek bu farkın ortaya konabileceği düşünülmektedir. Her ne kadar çalışmamızda BRCA1 ekspresyon kaybı olanların sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu yönünde bir sinyal olsa da BRCA1

ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi net değildir. Ayrıca çalışmamızda hastaların performans durumu değerlendirilmemiştir.

DNA hasar onarımında bozukluk olan hastalarda platin içeren tedavilerin etkinliği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda meme kanserli hastalarda BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlarına göre sağkalım farkı gözlenmezken, BRCA mutant hastalarda platin içeren tedavinin sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir.(8, 136, 137) BRCA mutant yüksek gradeli over kanserli hastalarda platin analoglarının HSK ve GSK avantajı sağladığı gösterilmiştir.(138-140) Benzer şekilde mide kanseri ve uterin seröz kanserli BRCA mutant hastalarda da platin içeren tedavilerle uzun sağkalım elde edilmiştir.(116, 141) Pankreas kanserinde ise Lowery ve ark. (142) gemsitabin tedavisine yanıtızsız BRCA mutant pankreas kanserli hastada gemsitabin + sisplatin kombinasyonunun etkili olduğunu göstermişlerdir. BRCA mutant pankreas kanserli hastalarda platin içeren tedavinin sağkalım avantajı gösterdiği ilk Golan ve ark.(134) tarafından gösterilmiş, daha sonra yapılan çalışmalarda da platin içeren tedavinin sağkalım avantajı sağladığını destekleyen sonuçlar elde edilmiştir.(143) Çalışmamızda BRCA1 ekspresyon kaybı gözlenen hastalarda platin içeren tedavinin sağkalım avantajı sağladığı gösterilememiştir. Ancak platin içeren tedavilerin yararının gösterilememesinde ekspresyon değerlendirilmesi sırasında kullanılan değerlendirme modelinin ve H skoru için sınır değerinin doğrulanmış olmamasına bağlı olabileceği, pankreas kanserinin diğer kanserlere göre kemoterapiye daha dirençli olması, sağkalım sürelerinin kısa olması neden olarak gösterilebilir. Daha önce pankreas kanserinde yapılan çalışmalarda BRCA1 ve BRCA2'nin genetik değerlendirilmesi birlikte yapılmış olup, BRCA1 ve/veya BRCA2'deki mutasyonu olan hastaların platin içeren tedavilerle yanıtı birlikte değerlendirilmiştir. Çalışmamızda İHK ile BRCA2 değerlendirilememiştir. BRCA1 ekspresyon kaybı gözlenmeyen hastalar içerisinde BRCA2 ekspresyon kaybı olan hastaların olması, sağkalım farkını ortaya koyamamamızda etken olabilir. Bu hasta grubunda BRCA1 ekspresyonunun, tedavi yanıtını predikte etmede yararlı olmadığını düşündürmektedir.

Platin içeren tedavi alan hastalardan 2'sinin (2/3) sağkalımının uzun olduğu, diğer hastanın ise post-op CA19-9 değerinin 100'ün üzerinde olduğu ve diğer hastalara göre erken dönemde nüks olduğu gözlenmiştir. BRCA1 ekspresyonu için H

skoru 10'un altında olanların, sınır değeri 80'in altında ekspresyon kaybı kabul edilenlere göre BRCA1 mutasyonunu tahmin etmede pozitif prediktif değerinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir. İmmunhistokimya ile değerlendirmede H skoru için sınır değerin 10 kabul edilmesi ile platin içeren tedavi ile sağkalım avantajını daha iyi ortaya konabileceği düşünülmüştür.

Platin analogları dışında DNA hasar tamir mekanizmasını hedef alan tedaviler 3 gruba ayrılmaktadır. DNA hasar tamirinde sensör görevi gören yapıları hedef alan tedaviler (Örn: PARP inhibitörleri), sinyal proteinlerini hedefleyen ajanlar (Örn: DNA-PK, ATM, ATR) ve hücre döngüsüne etkileyen ajanlardır (Örn: WEE-1 ve CHK1 inhibitörleri). Günümüzde, özellikle PARP inhibitörleri üzerine yoğun çalışmalar yapılmaktadır. PARP enzimi özellikle baz eksizyon onarımında ve tek sarmal kırıklarının onarımında kilit rol üstlenmektedir. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olan tümörler varlıklarını devam ettirmek için PARP enzimine bağımlıdır. PARP inhibitörleri sentetik letalite ile klinik fayda sağlanmaktadır. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olan kanserde PARP inhibitörlerinin etkinliği Bryant ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir.(111) Pankreas kanserinde, rucaparibin lokal ileri ve metastatik pankreas kanserli hastalarda etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada %16 oranında objektif yanıt oluşturması, PARP inhibitörlerinin BRCA mutant hastalarda etkinliğini göstermiştir.(144) Daha sonra yapılan çalışmalarda olaparib, veliparib ve talazoparib ile %20 civarında objektif yanıt oranları elde edilmiştir.(145-147) POLO çalışmasında BRCA mutasyonu olan metastatik pankreas kanserlerinde idame tedavide olaparibin etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiş, olaparib ile progresyonsuz sağkalım (PSK) katkısı sağlanmış (7,4 vs 3,8 ay, HR: 0,53 95% CI 0.35-0.82 p=0,004) ancak GSK katkısı (18,9 vs 18,1 ay HR: 0,91 95% CI 0,56-1,46 p=0,68) gösterilememiştir. (148)

ATM geni çift sarmal kırıklarının homolog rekombinasyon ile tamirinde düzenleyici rol oynamaktadır. ATM gen mutasyonu hematolojik malignitelerde çok daha sık görülmekle birlikte pankreas kanseri gibi solid tümörlerde de görülmektedir. ATM'nin BRCA1 ve BRCA2'deki gibi İHK ile değerlendirilmesi, gen analizine göre ilgili protein fonksiyonunu göstermede daha kapsamlıdır. Kim ve ark. nın yaptığı çalışmada hastaların %2,4'ünde germline mutasyon gözlenirken, hastaların %12'sinde ATM ekspresyon kaybı saptanmıştır. ATM ekspresyon kayıp oranının germline

mutasyon oranının 5 katı olması, ATM ekspresyon kaybında somatik mutasyon ve epigenetik değişikliğin germline mutasyona göre daha fazla rol oynadığını düşündürmektedir. Bu alışmada ATM ekspresyonunun hasta ve tümör özelliklerine göre farklılık göstermediği gözlendi. Daha nce ATM ekspresyon kaybının olduğu kolon kanserli hastalarda genel sağkalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir.(149) Daha nce Kim ve ark. nın yaptığı çalışmada ATM ekspresyon kaybı olan hastaların sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda ATM ekspresyon kaybı olan ve olmayan hastaların GSK ve HSK süreleri arasında fark gözlenmemiştir. Kim ve ark. nın yaptığı çalışma incelendiğinde ATM ekspresyon kaybı olan hastalarda vasküler invazyonun ve metastatik lenf nodu sayısının daha fazla olduğu gözlenmektedir. Çalışmamızda ATM ekspresyon kaybı hasta ve tümör özelliklerine göre farklılık göstermediğinden, ATM ekspresyon kaybının sağkalım ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonuna benzer şekilde ATM mutasyonunun da platin içeren tedavilere duyarlılık oluşturduğu düşünülmektedir.(150, 151) ATM mutasyonu olanların platin içeren tedavilere duyarlılığı öngörülebilir bir varsayım olsa da literatürde platin içeren tedavilerin pankreas kanserinde sağkalım avantajı sağladığını gösteren randomize kontrollü çalışma yoktur. Aguirre ve ark.(152) nın pankreas kanserli hastalarda yaptığı çalışmada ATM mutasyonu saptanan 8 hastanın 5'inde platin içeren tedavi ile, tedavi sonrası ilk görüntülemede progresyonsuz sağkalım elde edilmiştir. Kondo ve ark.(153) nın yaptığı çalışmada platin içeren tedavi ile ATM mutant pankreas kanserli 4 hastada kısmi yanıt elde edilmiştir. Daha önce yapılan alışmalar ATM mutasyonu olan hastalarda platin içeren tedavinin etkinliği değerlendirmektedir. Çalışmamız ATM ekspresyonu kaybı olan pankreas kanserli hastalarda platin içeren tedavinin sağkalıma etkisini değerlendiren ilk çalışmalardandır. Çalışmamızda ATM ekspresyon kaybı gözlenenlerde platin içeren tedavisi alan ve almayanlar arasında HSK ve GSK farkı gözlenmemiştir.

ATM mutasyonu olan hastaların radyoterapiye daha duyarlı oldukları bilinmektedir.(154, 155) alışmamızda ATM ekspresyon kaybı gözlenen hastalar değerlendirildiğinde, kemoradyoterapinin HSK (21,8 vs 21,9 ay, $p=0,52$) ve GSK (23,1 vs 23,1 ay, $p=0,26$) katkısı sağlamadığı gözlenmiştir. Çalışmamızda kemoradyoterapinin sağkalıma katkısının gsterilememesinde pankreas kanserinin

radoterapiye nispeten dirençli olması, pankreas kanserinde sağkalımın çok kısa olması nedeniyle gruplar arasındaki olası bir farkın gösterilebilmesi için hasta sayısının yetersiz olması gösterilebilir. Farklı kanser türlerinde ATM mutasyonu olanların kemoterapiye bağlı advers olay sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir.(156) Benzer advers olay sıklığı BRCA mutant hastalarda da değerlendirilmiş ve risk artışı gözlenmemiştir.(157) Bizim çalışmamızda kemoterapi ya da radyoterapiye bağlı advers olaylar değerlendirilmemiştir.

TP53 geni bir tümör süpresör genidir. DNA'da meydana gelen hasar sonucu doğrudan uyarılır. DNA hasarına yanıt olarak hücre siklus arresti, onarım mekanizmalarının aktivasyonu ve onarım yapılamayan hücrelerde apoptozis indüksiyonunu sağlar.(20) Çalışmamızda TP53 anormal ekspresyon oranı literatür ile benzer bulunmuştur. Anormal TP53 ekspresyonunun yapılan çalışmalarda ileri evre hastalarda daha sık olduğu gösterilmiş olup bizim çalışmamızda erken evre kanserlerde sıklığının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda anormal TP53 ekspresyonu olanların hastaliksız ve genel sağkalımı normal ekspresyon gözlenen hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu ilişki tek değişken ve çok değişkenli analizlerde ortaya konmuştur. Xiang ve ark.(158) nin opere pankreas kanserli hastalarda yaptığı çalışmada P53 mutasyonu olanlarda HSK ve GSK'lerin daha kısa olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada P53 mutasyonu olan grupta mikrovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, perinöral invazyonun daha fazla olduğu gözlenmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda anormal TP53 ekspresyonunun kısa sağkalım ile ilişkisi bulunsa da son yıllarda yapılan çalışmalarda sağkalım ile ilişkisi gösterilememiştir.(158-163) Kim ve ark.(47) tarafından yapılan çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde tümörde ATM ve TP53 ekspresyonu değerlendirilmiş, en düşük sağkalım ATM ekspresyon kaybı olup TP53 normal ekspresyonu olan hastalarda gözlenmiş, ATM ekspresyon kaybı olmayan hastalarda TP53 anormal ekspresyonunun uzun sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda TP53 anormal ekspresyonunun erken evre tümörlerde daha yüksek oranda görülmesi TP53 anormal ekspresyonu ile uzun sağkalım arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır.

Çalışmamızda analiz edilen faktörlerden evre, lenf nodu tutulumu, rezektabilite gibi prognostik kriterlerin yanı sıra, vasküler invazyon ve post-op CA19-9 yüksekliği

kısa HSK ile, evre, post-op CA19-9 yüksekliği ve tanıda tromboz varlığı kısa GSK ile ilişkili bulunmuştur. Diyabet varlığı ve anormal TP53 ekspresyonu uzun HSK ve GSK ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Literatürde pankreas kanserinde DM varlığının sağkalım ile ilişkisi net değildir. Pankreas kanserli hastalarda diyabet varlığı ile uzun sağkalım arasında ilişki olduğu gösterilen tek çalışma Olowokure ve ark.(164)nın çalışması olup, 8.466 hastanın dahil edildiği bu çalışmada diyabetik hastalara daha fazla oranda adjuvan kemoterapi verildiği görülmektedir. Shen ve ark. nin yaptığı 16.181 pankreas kanserli hastanın dahil edildiği meta analizde uzun süreli diyabet ve tanı öncesi diyabet varlığı ile kısa GSK arasında ilişki gösterilmiştir. (HR 1.19, 95%CI: 1.07–1.32) Hank ve ark.(165) tarafından pankreas kanserli hastalarda yapılan çalışmada diyabeti olan hastaların, diyabeti olmayanlara göre genel sağkalımlarının daha kısa olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Hank ve ark. tarafından yapılan çalışmada DM'si olan hastaların post-op ilk 3 ay içerisinde ölüm oranlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Jeon ve ark.(166) tarafından pankreas kanserli hastalarda yapılan çalışmada uzun süreli diyabetin varlığı ile kısa sağkalım arasında ilişki gösterilmiş olup, kısa süreli diyabet varlığı ile sağkalım arasında korelasyon gösterilememiştir. Çalışmamızda DM'si olan ve olmayan hastalarda post-op ilk 3 ay içinde ölüm oranı benzer (% 17,6 vs % 16,5, p=0,86) bulundu. Çalışmamızda tanı öncesi diyabet varlığı ile tümör boyutu, evre ve tümörde PNI varlığı arasında ilişki saptanmadı. Çalışmamızda DM'si olan hastaların olmayan hastalara göre HSK ve GSK'lerinin daha uzun olduğu gözlemlendi

Pankreas kanserinde vasküler tutulumun kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir.(167, 168) Pankreas kanserinde vasküler invazyonun olması; tümörün agresif seyrettiğini göstermekte ve R0 rezeksiyon oranını düşürerek sağkalım üzerine olumsuz yönde etki etmektedir. Song ve ark.(169) tarafından yapılan meta analizde; SMV ve PV'nin invazyonu ile kötü diferansiyasyon, pozitif cerrahi sınır, kısa HSK ve GSK arasında ilişki gösterilmiştir. Çalışmamızda vasküler tutulum ile kısa hastaliksız sağkalım süresi arasında literatür ile uyumlu şekilde ilişki saptandı.

Tüm adenokanserler gibi pankreas kanserleri de tromboza yatkınlık oluşturmaktadır. Bunda doku faktörü salınımı, trombosit aktivasyonu ve salınan sitokinlerin önemli bir rolü vardır. Tromboz riskinin yaygın hastalıkta, ilk tanı

sonrası 1 yıl içerisinde, tedavi kesildikten sonra ilk 3 ay içerisinde, gövde ya da kuyrukta yerleşim gösteren tümörlerde daha fazla olduğu gösterilmiştir.(170, 171) Yapılan çalışmalarda tanı sonrası izlem sırasında tromboz gözlenen pankreas kanserli hastalarda prognozun daha kötü olduğunu gösteren çalışmalar vardır.(172) Kim ve ark.(173) tarafından yapılan çalışmada pankreas kanserli hastalarda tanı anında trombozu olan hastalarla, izlemde trombozu olan hastalar karşılaştırılmış, izlemde trombozu olanların sağkalımının daha iyi olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda tanıda tromboz varlığı ile kısa GSK arasında ilişki olduğu tek değişkenli ve çok değişkenli analizde ortaya konmuştur. Bu sonuç uygun hasta grubunda anti-koagulan tedavi profilaksisi vermenin gerekliliğini göstermektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup, çalışmamızda değerlendirilen BRCA1, ATM ve P53 ekspresyonunun genomik analiz ile tam korelasyon göstermemesi, İHK ile ekspresyon değerlendirmede değerlendirme kriterlerinin net olmaması, İHK ile değerlendirmenin subjektif olması, çalışmamızdaki hasta sayısının alt gruplarda karşılaştırma yapmak için yetersiz olması ve BRCA2'nin değerlendirilememiş olmasıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Opere olmuş pankreas kanserli hastalarda tümörde BRCA1 ve ATM'nin İHK ile değerlendirilmesiyle, prognozu ve kemoterapi yanıt ilişkisini predikte edecek sonuç elde edilememiştir. BRCA1 ve ATM'nin İHK ile değerlendirilmesi opere pankreas kanserli hastalarda prognozunu tayin etmede yararlı bir yöntem değildir.

2. Çalışmamızda anormal TP53 ekspresyonu ile uzun hastaliksız ve genel sağkalım arasında ilişki saptanmıştır. Anormal TP53 ekspresyonu olanlarda platin içeren tedaviyle sağkalım farkı gösterilememiştir.. TP53'ün İHK ile değerlendirilmesinin hastalara verilecek tedavi seçiminde yönlendirici olmayıp, sağkalımı ön görmede yarar sağlayabileceği gösterilmiştir.

3. İleri evre ve lenf nodu pozitifliğinin kısa sağkalım ile ilişkisinin yanı sıra, çalışmamızda vasküler invazyon ve post-op CA19-9 yüksekliğinin erken nüks ile, tanıda tromboz varlığı ve post-op CA19-9 yüksekliğinin de kısa sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

4. Pankreas kanserinde genomik analiz ve immünohistokimyal değerlendirme birlikte yapılmalı, genomik değişikliği öngörececek immünohistokimyasal ekspresyon paterni (Örn: Nükleer boyanma, subselüler boyanma) saptanmalıdır.

5. Pankreas kanserinde BRCA, ATM, PALB2 gibi DNA tamir mekanizmalarının değerlendirilmesi çok önemlidir. Ancak İHK bunun için uygun bir yöntem olarak görünmemektedir. Genomik / transkriptomik analizler DNA tamir mekanizmalarının değerlendirilmesinde daha uygun görünmektedir.

6. DNA hasar tamir genlerinde gözlenen mutasyonların sağkalıma etkisi ve platin tedavisine oluşturacağı duyarlılığı saptamak için yeterli sayıda hastanın dahil edildiği çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30.
2. Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg.* 1985;120(8):899-903.
3. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet.* 2011;378(9791):607-20.
4. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6(12):699-708.
5. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(1):10-29.
6. Villarroel MC, Rajeshkumar NV, Garrido-Laguna I, De Jesus-Acosta A, Jones S, Maitra A, et al. Personalizing cancer treatment in the age of global genomic analyses: PALB2 gene mutations and the response to DNA damaging agents in pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther.* 2011;10(1):3-8.
7. Lowery MA, Kelsen DP, Stadler ZK, Yu KH, Janjigian YY, Ludwig E, et al. An emerging entity: pancreatic adenocarcinoma associated with a known BRCA mutation: clinical descriptors, treatment implications, and future directions. *Oncologist.* 2011;16(10):1397-402.
8. Torrisi R, Zuradelli M, Agostinetti E, Masci G, Losurdo A, De Sanctis R, et al. Platinum salts in the treatment of BRCA-associated breast cancer: A true targeted chemotherapy? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;135:66-75.
9. Caparica R, Lambertini M, de Azambuja E. How I treat metastatic triple-negative breast cancer. *ESMO Open.* 2019;4(Suppl 2):e000504.
10. Rodriguez-Freixinos V, Farinas-Madrid L, Gil-Martin M, Barretina-Ginesta P, Romeo M, Villacampa G, et al. Chemotherapy and PARP inhibitors in heavily pretreated BRCA1/2 mutation ovarian cancer (BMOC) patients. *Gynecol Oncol.* 2019;152(2):270-7.
11. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):1960-6.
12. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist.* 2007;12(1):20-37.
13. Hruban RH, Canto MI, Goggins M, Schulick R, Klein AP. Update on familial pancreatic cancer. *Adv Surg.* 2010;44:293-311.
14. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res.* 2004;64(7):2634-8.
15. Wittel UA, Momi N, Seifert G, Wiech T, Hopt UT, Batra SK. The pathobiological impact of cigarette smoke on pancreatic cancer development (review). *Int J Oncol.* 2012;41(1):5-14.
16. Olson SH, Kurtz RC. Epidemiology of pancreatic cancer and the role of family history. *Journal of surgical oncology.* 2013;107(1):1-7.
17. Klein AP. Genetic susceptibility to pancreatic cancer. (1098-2744 (Electronic)).

18. Zavoral M, Minarikova P, Zavada F, Salek C, Minarik M. Molecular biology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2011;17(24):2897-908.
19. Hong SM, Park JY, Hruban RH, Goggins M. Molecular signatures of pancreatic cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(6):716-27.
20. McCleary-Wheeler AL, McWilliams R, Fernandez-Zapico ME. Aberrant signaling pathways in pancreatic cancer: a two compartment view. *Mol Carcinog*. 2012;51(1):25-39.
21. Hruban RH, Fukushima N. Pancreatic adenocarcinoma: update on the surgical pathology of carcinomas of ductal origin and PanINs. *Mod Pathol*. 2007;20 Suppl 1:S61-70.
22. Singh P, Srinivasan R, Wig JD. Major molecular markers in pancreatic ductal adenocarcinoma and their roles in screening, diagnosis, prognosis, and treatment. *Pancreas*. 2011;40(5):644-52.
23. Canto MI, Hruban RH, Fishman EK, Kamel IR, Schulick R, Zhang Z, et al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. *Gastroenterology*. 2012;142(4):796-804; quiz e14-5.
24. Aguirre AJ, Bardeesy N, Sinha M, Lopez L, Tuveson DA, Horner J, et al. Activated Kras and Ink4a/Arf deficiency cooperate to produce metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes Dev*. 2003;17(24):3112-26.
25. Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ, Gopinathan A, McIntyre D, Honess D, et al. Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science*. 2009;324(5933):1457-61.
26. Kanda M, Matthaei H, Wu J, Hong SM, Yu J, Borges M, et al. Presence of somatic mutations in most early-stage pancreatic intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology*. 2012;142(4):730-3.e9.
27. Chang DK, Grimmond SM, Biankin AV. Pancreatic cancer genomics. *Curr Opin Genet Dev*. 2014;24:74-81.
28. Furukawa T. Molecular pathology of pancreatic cancer: implications for molecular targeting therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(11 Suppl):S35-9.
29. Iacobuzio-Donahue CA, Fu B, Yachida S, Luo M, Abe H, Henderson CM, et al. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1806-13.
30. Vaccaro V, Melisi D, Bria E, Cuppone F, Ciuffreda L, Pino MS, et al. Emerging pathways and future targets for the molecular therapy of pancreatic cancer. *Expert Opin Ther Targets*. 2011;15(10):1183-96.
31. Petersen GM, Chaffee KG, McWilliams RR, Majithia N, Allen B, Kidd J, et al. Genetic heterogeneity and survival among pancreatic adenocarcinoma (PDAC) patients with positive family history. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(15_suppl):4108-.
32. Talia G, Milind J. DNA Repair Dysfunction in Pancreatic Cancer: A Clinically Relevant Subtype for Drug Development. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(8):1063-9.
33. Bailey P, Chang DK, Nones K, Johns AL, Patch AM, Gingras MC, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature*. 2016;531(7592):47-52.
34. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013;500(7463):415-21.
35. Shiloh Y. ATM and related protein kinases: safeguarding genome integrity. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(3):155-68.

36. Botezatu A, Bleotu C, Nastase A, Anton G, Bacalbasa N, Duda D, et al. Epigenetic Silencing of GNMT Gene in Pancreatic Adenocarcinoma. *Cancer Genomics Proteomics*. 2015;12(1):21-30.
37. Weterings E, Chen DJ. The endless tale of non-homologous end-joining. *Cell Research*. 2008;18(1):114-24.
38. Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci*. 2004;95(11):866-71.
39. Takata M, Tachiiri S, Fujimori A, Thompson LH, Miki Y, Hiraoka M, et al. Conserved domains in the chicken homologue of BRCA2. *Oncogene*. 2002;21(7):1130-4.
40. Li G-M. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Research*. 2008;18(1):85-98.
41. Wilentz RE, Goggins M, Redston M, Marcus VA, Adsay NV, Sohn TA, et al. Genetic, immunohistochemical, and clinical features of medullary carcinoma of the pancreas: A newly described and characterized entity. *Am J Pathol*. 2000;156(5):1641-51.
42. Goggins M, Offerhaus GJ, Hilgers W, Griffin CA, Shekher M, Tang D, et al. Pancreatic adenocarcinomas with DNA replication errors (RER+) are associated with wild-type K-ras and characteristic histopathology. Poor differentiation, a syncytial growth pattern, and pushing borders suggest RER+. *Am J Pathol*. 1998;152(6):1501-7.
43. Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA Approval Agnostic of Cancer Site - When a Biomarker Defines the Indication. *N Engl J Med*. 2017;377(15):1409-12.
44. Meisel JL, Hyman DM, Garg K, Zhou Q, Dao F, Bisogna M, et al. The performance of BRCA1 immunohistochemistry for detecting germline, somatic, and epigenetic BRCA1 loss in high-grade serous ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(12):2372-8.
45. Garg K, Levine DA, Olvera N, Dao F, Bisogna M, Secord AA, et al. BRCA1 immunohistochemistry in a molecularly characterized cohort of ovarian high-grade serous carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(1):138-46.
46. Sundar R, Miranda S, Rodrigues DN, Chenard-Poirier M, Dolling D, Clarke M, et al. Ataxia Telangiectasia Mutated Protein Loss and Benefit From Oxaliplatin-based Chemotherapy in Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(4):280-4.
47. Kim H, Saka B, Knight S, Borges M, Childs E, Klein A, et al. Having pancreatic cancer with tumoral loss of ATM and normal TP53 protein expression is associated with a poorer prognosis. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2014;20(7):1865-72.
48. Yemelyanova A, Vang R, Kshirsagar M, Lu D, Marks MA, Shih le M, et al. Immunohistochemical staining patterns of p53 can serve as a surrogate marker for TP53 mutations in ovarian carcinoma: an immunohistochemical and nucleotide sequencing analysis. *Mod Pathol*. 2011;24(9):1248-53.
49. Kim SH, Park WS, Yun SI, Joo J, Joung JY, Seo HK, et al. Overexpression of BRCA1 or BRCA2 in prostatectomy specimens is predictive of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Histopathology*. 2016;68(5):673-9.
50. Hjortkjaer M, Waldstrom M, Jakobsen A, Kanstrup H, Sogaard-Andersen E, Dahl Steffensen K. The Prognostic Value of BRCA1 and PARP Expression in Epithelial Ovarian Carcinoma: Immunohistochemical Detection. *Int J Gynecol Pathol*. 2017;36(2):180-9.
51. Thihe AA, Tan PH, Ikeda M, Iqbal J. Increased ID4 expression, accompanied by mutant p53 accumulation and loss of BRCA1/2 proteins in triple-negative breast cancer, adversely affects survival. *Histopathology*. 2016;68(5):702-12.

52. Wang GH, Zhao CM, Huang Y, Wang W, Zhang S, Wang X. BRCA1 and BRCA2 expression patterns and prognostic significance in digestive system cancers. *Hum Pathol*. 2018;71:135-44.
53. Da Silva AN, Nagayama K, Schlesinger DJ, Sheehan JP. Gamma Knife surgery for brain metastases from gastrointestinal cancer. *J Neurosurg*. 2009;111(3):423-30.
54. Park KS, Kim M, Park SH, Lee KW. Nervous system involvement by pancreatic cancer. *J Neurooncol*. 2003;63(3):313-6.
55. Filik L, Ozdal-Kuran S, Cicek B, Zengin N, Ozyilkan O, Sahin B. Appendicular metastasis from pancreatic adenocarcinoma. *Int J Gastrointest Cancer*. 2003;34(1):55-8.
56. Martino L, Martino F, Coluccio A, Mangiarini MG, Chioda C. Renal metastasis from pancreatic adenocarcinoma. *Arch Ital Urol Androl*. 2004;76(1):37-9.
57. Saif MW, Brennan M, Penney R, Hotchkiss S, Kaley K. Cutaneous metastasis in a patient with pancreatic cancer. *Jop*. 2011;12(3):306-8.
58. Yendluri V, Centeno B, Springett GM. Pancreatic cancer presenting as a Sister Mary Joseph's nodule: case report and update of the literature. *Pancreas*. 2007;34(1):161-4.
59. Kelly ME, Kinsella J, d'Adhemar C, Swan N, Ridgway PF. A rare case of thyroid metastasis from pancreatic adenocarcinoma. *Jop*. 2011;12(1):37-9.
60. Ibukuro K. Vascular anatomy of the pancreas and clinical applications. *Int J Gastrointest Cancer*. 2001;30(1-2):87-104.
61. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(9):1199-210; discussion 210-1.
62. Nakagohri T, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N. Nodal involvement is strongest predictor of poor survival in patients with invasive adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Hepatogastroenterology*. 2006;53(69):447-51.
63. Wilting J, Hawighorst T, Hecht M, Christ B, Papoutsis M. Development of lymphatic vessels: tumour lymphangiogenesis and lymphatic invasion. *Curr Med Chem*. 2005;12(26):3043-53.
64. Leong SP, Nakakura EK, Pollock R, Choti MA, Morton DL, Henner WD, et al. Unique patterns of metastases in common and rare types of malignancy. *J Surg Oncol*. 2011;103(6):607-14.
65. O'Morchoe CC. Lymphatic system of the pancreas. *Microsc Res Tech*. 1997;37(5-6):456-77.
66. Sai M, Mori H, Kiyonaga M, Kosen K, Yamada Y, Matsumoto S. Peripancreatic lymphatic invasion by pancreatic carcinoma: evaluation with multi-detector row CT. *Abdom Imaging*. 2010;35(2):154-62.
67. Bapat AA, Hostetter G, Von Hoff DD, Han H. Perineural invasion and associated pain in pancreatic cancer. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(10):695-707.
68. Egawa S, Takeda K, Fukuyama S, Motoi F, Sunamura M, Matsuno S. Clinicopathological aspects of small pancreatic cancer. *Pancreas*. 2004;28(3):235-40.
69. Watanabe I, Sasaki S, Konishi M, Nakagohri T, Inoue K, Oda T, et al. Onset symptoms and tumor locations as prognostic factors of pancreatic cancer. *Pancreas*. 2004;28(2):160-5.
70. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1605-17.
71. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A, Behrman SW, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(8):1028-61.

72. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(7):1727-33.
73. House MG, Yeo CJ, Cameron JL, Campbell KA, Schulick RD, Leach SD, et al. Predicting resectability of periampullary cancer with three-dimensional computed tomography. *J Gastrointest Surg*. 2004;8(3):280-8.
74. Olivie D, Lepanto L, Billiard JS, Audet P, Lavallee JM. Predicting resectability of pancreatic head cancer with multi-detector CT. Surgical and pathologic correlation. *Jop*. 2007;8(6):753-8.
75. Miura F, Takada T, Amano H, Yoshida M, Furui S, Takeshita K. Diagnosis of pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2006;8(5):337-42.
76. Majumder S, Chubineh S, Birk J. Pancreatic cancer: an endoscopic perspective. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;6(1):95-103; quiz 4.
77. Fusari M, Maurea S, Imbriaco M, Mollica C, Avitabile G, Soscia F, et al. Comparison between multislice CT and MR imaging in the diagnostic evaluation of patients with pancreatic masses. *Radiol Med*. 2010;115(3):453-66.
78. Dewitt J, Devereaux BM, Lehman GA, Sherman S, Imperiale TF. Comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography for the preoperative evaluation of pancreatic cancer: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(6):717-25; quiz 664.
79. Harewood GC, Wiersema MJ. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(6):1386-91.
80. Tempero MA, Uchida E, Takasaki H, Burnett DA, Steplewski Z, Pour PM. Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer. *Cancer Res*. 1987;47(20):5501-3.
81. Inoue K, Ohuchida J, Ohtsuka T, Nabae T, Yokohata K, Ogawa Y, et al. Severe localized stenosis and marked dilatation of the main pancreatic duct are indicators of pancreatic cancer instead of chronic pancreatitis on endoscopic retrograde balloon pancreatography. *Gastrointest Endosc*. 2003;58(4):510-5.
82. Wu LM, Hu JN, Hua J, Liu MJ, Chen J, Xu JR. Diagnostic value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging compared with fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for pancreatic malignancy: a meta-analysis using a hierarchical regression model. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(6):1027-35.
83. Farma JM, Santillan AA, Melis M, Walters J, Belinc D, Chen DT, et al. PET/CT fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasms. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(9):2465-71.
84. Heinrich S, Goerres GW, Schafer M, Sagmeister M, Bauerfeind P, Pestalozzi BC, et al. Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness. *Ann Surg*. 2005;242(2):235-43.
85. Molina V, Visa L, Conill C, Navarro S, Escudero JM, Auge JM, et al. CA 19-9 in pancreatic cancer: retrospective evaluation of patients with suspicion of pancreatic cancer. *Tumour Biol*. 2012;33(3):799-807.
86. Chun YS, Pawlik TM, Vauthey JN. 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(4):845-7.
87. Ferrone CR, Brennan MF, Gonen M, Coit DG, Fong Y, Chung S, et al. Pancreatic adenocarcinoma: the actual 5-year survivors. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(4):701-6.
88. Schnelldorfer T, Ware AL, Sarr MG, Smyrk TC, Zhang L, Qin R, et al. Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? *Ann Surg*. 2008;247(3):456-62.

89. Katz MH, Wang H, Fleming JB, Sun CC, Hwang RF, Wolff RA, et al. Long-term survival after multidisciplinary management of resected pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(4):836-47.
90. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, Valle JW, Palmer DH, McDonald AC, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *Jama*. 2012;308(2):147-56.
91. Berger AC, Garcia M, Jr., Hoffman JP, Regine WF, Abrams RA, Safran H, et al. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol*. 2008;26(36):5918-22.
92. Takahashi H, Ohigashi H, Ishikawa O, Gotoh K, Yamada T, Nagata S, et al. Perineural invasion and lymph node involvement as indicators of surgical outcome and pattern of recurrence in the setting of preoperative gemcitabine-based chemoradiation therapy for resectable pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2012;255(1):95-102.
93. Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, Muzikansky A, Fernandez-delCastillo C, Warshaw AL. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2897-902.
94. Berger AC, Meszoely IM, Ross EA, Watson JC, Hoffman JP. Undetectable preoperative levels of serum CA 19-9 correlate with improved survival for patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(7):644-9.
95. Biankin AV, Waddell N, Kassahn KS, Gingras MC, Muthuswamy LB, Johns AL, et al. Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes. *Nature*. 2012;491(7424):399-405.
96. Katz MH, Hwang R, Fleming JB, Evans DB. Tumor-node-metastasis staging of pancreatic adenocarcinoma. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(2):111-25.
97. Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, DiMagno EP, Burgart LJ, Dahl TR, et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery*. 2005;138(4):618-28; discussion 28-30.
98. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg*. 2002;236(3):355-66; discussion 66-8.
99. Nimura Y, Nagino M, Takao S, Takada T, Miyazaki K, Kawarada Y, et al. Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012;19(3):230-41.
100. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med*. 2010;362(2):129-37.
101. Sugiura T, Uesaka K, Mihara K, Sasaki K, Kanemoto H, Mizuno T, et al. Margin status, recurrence pattern, and prognosis after resection of pancreatic cancer. *Surgery*. 2013;154(5):1078-86.
102. Van den Broeck A, Sergeant G, Ectors N, Van Steenberghe W, Aerts R, Topal B. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(6):600-4.

103. Neoptolemos JP, Kerr DJ, Beger H, Link K, Pederzoli P, Bassi C, et al. ESPAC-1 trial progress report: the European randomized adjuvant study comparing radiochemotherapy, 6 months chemotherapy and combination therapy versus observation in pancreatic cancer. *Digestion*. 1997;58(6):570-7.
104. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *Jama*. 2013;310(14):1473-81.
105. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *Jama*. 2010;304(10):1073-81.
106. Sinn M, Bahra M, Liersch T, Gellert K, Messmann H, Bechstein W, et al. CONKO-005: Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine Plus Erlotinib Versus Gemcitabine Alone in Patients After R0 Resection of Pancreatic Cancer: A Multicenter Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(29):3330-7.
107. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10073):1011-24.
108. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2395-406.
109. Fountzilas E, Kotoula V, Pentheroudakis G, Manousou K, Polychronidou G, Vrettou E, et al. Prognostic implications of mismatch repair deficiency in patients with nonmetastatic colorectal and endometrial cancer. *ESMO Open*. 2019;4(2):e000474.
110. Guastadisegni C, Colafranceschi M, Ottini L, Dogliotti E. Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy: a meta-analysis of colorectal cancer survival data. *Eur J Cancer*. 2010;46(15):2788-98.
111. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature*. 2005;434(7035):913-7.
112. Taieb J, Pederson L, Shi Q, Alberts SR, Wolmark N, Van Cutsem E, et al. Prognosis of microsatellite instability and/or mismatch repair deficiency stage III colon cancer patients after disease recurrence: Results of an accent meta-analysis of seven studies. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15_suppl):3525-.
113. Hou J-T, Zhao L-N, Zhang D-J, Lv D-Y, He W-L, Chen B, et al. Prognostic Value of Mismatch Repair Genes for Patients With Colorectal Cancer: Meta-Analysis. *Technology in cancer research & treatment*. 2018;17:1533033818808507-.
114. Alex AK, Siqueira S, Coudry R, Santos J, Alves M, Hoff PM, et al. Response to Chemotherapy and Prognosis in Metastatic Colorectal Cancer With DNA Deficient Mismatch Repair. *Clinical Colorectal Cancer*. 2017;16(3):228-39.
115. Devaud N, Gallinger S. Chemotherapy of MMR-deficient colorectal cancer. *Familial Cancer*. 2013;12(2):301-6.
116. Beirne JP, Quinn JE, Maxwell P, Kalloger SE, McAlpine J, Gilks CB, et al. BRCA1 immunohistochemical staining as a prognostic indicator in uterine serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(1):113-8.
117. Lesnock JL, Darcy KM, Tian C, Deloia JA, Thrall MM, Zahn C, et al. BRCA1 expression and improved survival in ovarian cancer patients treated with intraperitoneal

- cisplatin and paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group Study. *Br J Cancer*. 2013;108(6):1231-7.
118. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, Kirchoff T, Balistreri L, Vora K, et al. Germline BRCA Mutations Denote a Clinicopathologic Subset of Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2010;16(7):2115.
 119. Byrski T, Huzarski T, Dent R, Gronwald J, Zuziak D, Cybulski C, et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;115(2):359-63.
 120. Watson P, Lieberman R, Snyder C, Clark VJ, Lynch HT, Holt JT. Detecting BRCA2 protein truncation in tissue biopsies to identify breast cancers that arise in BRCA2 gene mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2009;27(24):3894-900.
 121. Kim JW, Cho HJ, Kim M, Lee KH, Kim MA, Han SW, et al. Differing effects of adjuvant chemotherapy according to BRCA1 nuclear expression in gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(6):1435-43.
 122. Le Scodan R, Mornex F Fau - Girard N, Girard N Fau - Mercier C, Mercier C Fau - Valette PJ, Valette Pj Fau - Ychou M, Ychou M Fau - Bibeau F, et al. Preoperative chemoradiation in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: feasibility, treatment effect evaluation and prognostic factors, analysis of the SFRO-FFCD 9704 trial and literature review. (1569-8041 (Electronic)).
 123. White RR, Hurwitz Hi Fau - Morse MA, Morse Ma Fau - Lee C, Lee C Fau - Anscher MS, Anscher Ms Fau - Paulson EK, Paulson Ek Fau - Gottfried MR, et al. Neoadjuvant chemoradiation for localized adenocarcinoma of the pancreas. (1068-9265 (Print)).
 124. Katz MH, Crane CH, Varadhachary G. Management of borderline resectable pancreatic cancer. (1532-9461 (Electronic)).
 125. Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg*. 1999;230(6):776-82; discussion 82-4.
 126. 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):248-60.
 127. Thrall M, Gallion HH, Kryscio R, Kapali M, Armstrong DK, DeLoia JA. BRCA1 expression in a large series of sporadic ovarian carcinomas: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16 Suppl 1:166-71.
 128. Carser JE, Quinn JE, Michie CO, O'Brien EJ, McCluggage WG, Maxwell P, et al. BRCA1 is both a prognostic and predictive biomarker of response to chemotherapy in sporadic epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;123(3):492-8.
 129. Wu W, He X, Yang L, Wang Q, Bian X, Ye J, et al. Rising trends in pancreatic cancer incidence and mortality in 2000-2014. *Clinical epidemiology*. 2018;10:789-97.
 130. Grant RC, Selander I, Connor AA, Selvarajah S, Borgida A, Briollais L, et al. Prevalence of germline mutations in cancer predisposition genes in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2015;148(3):556-64.
 131. Lucas AL, Shakya R, Lipsyc MD, Mitchel EB, Kumar S, Hwang C, et al. High prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations with loss of heterozygosity in a series of resected pancreatic adenocarcinoma and other neoplastic lesions. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013;19(13):3396-403.

132. Wang G-H, Zhao C-M, Huang Y, Wang W, Zhang S, Wang X. BRCA1 and BRCA2 expression patterns and prognostic significance in digestive system cancers. *Human Pathology*. 2018;71:135-44.
133. Wang T, Wentz SC, Ausborn NL, Washington MK, Merchant N, Zhao Z, et al. Pattern of breast cancer susceptibility gene 1 expression is a potential prognostic biomarker in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas*. 2013;42(6):977-82.
134. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, Devaud N, Dagan E, Holter S, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer*. 2014;111(6):1132-8.
135. Golan T, Sella T, O'Reilly EM, Katz MH, Epelbaum R, Kelsen DP, et al. Overall survival and clinical characteristics of BRCA mutation carriers with stage I/II pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2017;116(6):697-702.
136. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 2018;24(5):628-37.
137. Isakoff SJ, Mayer EL, He L, Traina TA, Carey LA, Krag KJ, et al. TBCRC009: A Multicenter Phase II Clinical Trial of Platinum Monotherapy With Biomarker Assessment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1902-9.
138. Dann RB, DeLoia JA, Timms KM, Zorn KK, Potter J, Flake DD, 2nd, et al. BRCA1/2 mutations and expression: response to platinum chemotherapy in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;125(3):677-82.
139. Muggia F, Safra T. 'BRCAness' and its implications for platinum action in gynecologic cancer. *Anticancer Res*. 2014;34(2):551-6.
140. Madariaga A, Lheureux S, Oza AM. Tailoring Ovarian Cancer Treatment: Implications of BRCA1/2 Mutations. *Cancers*. 2019;11(3):416.
141. Kim G, Kim J, Han SY, Hwang IG, Kim HS, Min H. The effects of BRCA1 expression on the chemosensitivity of gastric cancer cells to platinum agents. *Oncol Lett*. 2019;17(6):5023-9.
142. Lowery M, Shah MA, Smyth E, Epstein A, Segal A, Rosengarten O, et al. A 67-year-old woman with BRCA 1 mutation associated with pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Cancer*. 2011;42(3):160-4.
143. Waddell N, Pajic M, Patch AM, Chang DK, Kassahn KS, Bailey P, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature*. 2015;518(7540):495-501.
144. Shroff RT, Hendifar A, McWilliams RR, Geva R, Epelbaum R, Rolfe L, et al. Rucaparib Monotherapy in Patients With Pancreatic Cancer and a Known Deleterious BRCA Mutation. *JCO Precis Oncol*. 2018;2018.
145. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt AN, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*. 2005;434(7035):917-21.
146. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmana J, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):244-50.
147. de Bono J, Ramanathan RK, Mina L, Chugh R, Glaspy J, Rafii S, et al. Phase I, Dose-Escalation, Two-Part Trial of the PARP Inhibitor Talazoparib in Patients with Advanced Germline BRCA1/2 Mutations and Selected Sporadic Cancers. *Cancer Discov*. 2017;7(6):620-9.

148. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019.
149. Randon G, Fucà G, Rossini D, Raimondi A, Pagani F, Perrone F, et al. Prognostic impact of ATM mutations in patients with metastatic colorectal cancer. *Scientific reports*. 2019;9(1):2858-.
150. Rigakos G, Razis E. BRCAness: Finding the Achilles Heel in Ovarian Cancer. *The Oncologist*. 2012;17(7):956-62.
151. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, et al. Germline and Somatic Mutations in Homologous Recombination Genes Predict Platinum Response and Survival in Ovarian, Fallopian Tube, and Peritoneal Carcinomas. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(3):764.
152. Aguirre AJ, Nowak JA, Camarda ND, Moffitt RA, Ghazani AA, Hazar-Rethinam M, et al. Real-time Genomic Characterization of Advanced Pancreatic Cancer to Enable Precision Medicine. *Cancer Discovery*. 2018;8(9):1096.
153. Kondo T, Kanai M, Kou T, Sakuma T, Mochizuki H, Kamada M, et al. Association between homologous recombination repair gene mutations and response to oxaliplatin in pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2018;9(28):19817-25.
154. Chun HH, Sun X, Nahas SA, Teraoka S, Lai CH, Concannon P, et al. Improved diagnostic testing for ataxia-telangiectasia by immunoblotting of nuclear lysates for ATM protein expression. *Mol Genet Metab*. 2003;80(4):437-43.
155. Kabacik S, Ortega-Molina A, Efeyan A, Finnon P, Bouffler S, Serrano M, et al. A minimally invasive assay for individual assessment of the ATM/CHEK2/p53 pathway activity. *Cell Cycle*. 2011;10(7):1152-61.
156. Hasmats J, Kupersmidt I, Rodriguez-Antona C, Su QJ, Khan MS, Jara C, et al. Identification of candidate SNPs for drug induced toxicity from differentially expressed genes in associated tissues. *Gene*. 2012;506(1):62-8.
157. Huszno J, Budryk M, Kolosza Z, Nowara E. The influence of BRCA1/BRCA2 mutations on toxicity related to chemotherapy and radiotherapy in early breast cancer patients. *Oncology*. 2013;85(5):278-82.
158. Xiang J-F, Wang W-Q, Liu L, Xu H-X, Wu C-T, Yang J-X, et al. Mutant p53 determines pancreatic cancer poor prognosis to pancreatectomy through upregulation of cavin-1 in patients with preoperative serum CA19-9 \geq 1,000 U/mL. *Scientific Reports*. 2016;6(1):19222.
159. Salek C, Minarikova P, Benesova L, Nosek V, Strnad R, Zavoral M, et al. Mutation status of K-ras, p53 and allelic losses at 9p and 18q are not prognostic markers in patients with pancreatic cancer. *Anticancer Res*. 2009;29(5):1803-10.
160. Talar-Wojnarowska R, Gasiorowska A, Smolarz B, Romanowicz-Makowska H, Strzelczyk J, Janiak A, et al. Comparative evaluation of p53 mutation in pancreatic adenocarcinoma and chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 2006;53(70):608-12.
161. Jeong J, Park YN, Park JS, Yoon DS, Chi HS, Kim BR. Clinical significance of p16 protein expression loss and aberrant p53 protein expression in pancreatic cancer. *Yonsei Med J*. 2005;46(4):519-25.
162. Dong M, Nio Y, Yamasawa K, Toga T, Yue L, Harada T. p53 alteration is not an independent prognostic indicator, but affects the efficacy of adjuvant chemotherapy in human pancreatic cancer. *J Surg Oncol*. 2003;82(2):111-20.
163. Nakamori S, Yashima K, Murakami Y, Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, et al. Association of p53 gene mutations with short survival in pancreatic adenocarcinoma. *Jpn J Cancer Res*. 1995;86(2):174-81.

164. Olowokure OO, Beg MS, Ali S, Tandra A, Safa MM, Havlin K, et al. Is diabetes mellitus (DM) associated with worse outcomes in pancreatic cancer (PC)? *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(15_suppl):4114-.
165. Hank T, Sandini M, Qadan M, Weniger M, Ciprani D, Li A, et al. Diabetes mellitus is associated with unfavorable pathologic features, increased postoperative mortality, and worse long-term survival in resected pancreatic cancer. *Pancreatology*. 2020;20(1):125-31.
166. Jeon CY, Li D, Cleary S, Stolzenberg-Solomon R, Bosetti C, La Vecchia C, et al. The Association of Recently Diagnosed Diabetes and Long-term Diabetes With Survival in Pancreatic Cancer Patients: A Pooled Analysis. *Pancreas*. 2018;47(3):314-20.
167. Andren-Sandberg A. Prognostic factors in pancreatic cancer. *N Am J Med Sci*. 2012;4(1):9-12.
168. Lee SR, Kim HO, Son BH, Yoo CH, Shin JH. Prognostic factors associated with long-term survival and recurrence in pancreatic adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2013;60(122):358-62.
169. Song A, Liu F, Wu L, Si X, Zhou Y. Histopathologic tumor invasion of superior mesenteric vein/ portal vein is a poor prognostic indicator in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: results from a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*; Vol 8, No 20. 2017.
170. Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, Fryzek JP, Cetin K, Acquavella J, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *British journal of cancer*. 2010;103(7):947-53.
171. Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. High risk of venous thrombosis in patients with pancreatic cancer: a cohort study of 202 patients. *Eur J Cancer*. 2006;42(3):410-4.
172. Ishigaki K, Nakai Y, Isayama H, Hamada T, Takahara N, Mizuno S, et al. Risk factor of thrombosis and impact on prognosis in patients with pancreatic cancer receiving chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(4_suppl):218-.
173. Kim KH, Yoon SY, Yoon J, Kim HJ, Kim SH, Kim HJ, et al. Venous Thromboembolism (VTE) In Patients With Pancreatic Cancer. *Blood*. 2013;122(21):4801-.