



**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İLERİ EVRE PANKREAS ADENOKANSERLİ HASTALARDA
TUBULİN BETA III VE hENT1 EKSPRESYONUNUN
PROGNOSTİK VE PREDİKTİF ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Taha Koray ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2022



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İLERİ EVRE PANKREAS ADENOKANSERLİ HASTALARDA
TUBULİN BETA III VE hENT1 EKSPRESYONUNUN
PROGNOSTİK VE PREDİKTİF ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Taha Koray ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ömer DİZDAR

ANKARA

2022

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinde ve her aşamasında destek olan, en yoğun vaktinde bile bana zaman ayıran, engin bilgisi sayesinde çalışmada yaşadığım tüm zorlukları kolaylıkla aşmamı sağlayan, tez öğrencisi olmaktan onur duyduğum ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesinden faydalandığım değerli tez danışmanım Prof. Dr. Ömer Dizdar'a,

Tez çalışmamı yürütebileceğim olanakları sağlayan, örneklerin Patoloji Anabilim Dalı arşivinden temin edilerek boyanmasında ve değerlendirilmesinde katkıları olan ve bu süreçte bana çok şey öğreten Prof. Dr. Aytekin Akyol'a, Uzm. Dr. Berrin Babaoğlu'na ve Dr. Aynur Işık'a,

Çalışmamın sonuçlarını değerlendirerek farklı bakış açıları sunan tez izleme komitesi üyelerim Prof. Dr. Sercan AKSOY'a ve Doç. Dr. Serkan AKIN'a,

Tezin her basamağında destek olan, her zaman örnek aldığım, bilimsel ve akademik anlamda çok şey öğrendiğim ve aramızda abi kardeş bağı oluşan Uzm. Dr. Deniz Can Güven'e,

Bu zorlu süreçte bana her zaman destek olan, hayatıma renk ve anlam katan eşim Dr. Melek Seren Aksun Şahin'e,

Asistanlığım boyunca bir arada olmaktan dolayı çok şanslı ve mutlu hissettiğim asistan arkadaşlarım Dr. Enes Erul, Dr. Gülsüm Umay Topçu Karadenizli, Dr. Engin Çeşmeci, Dr. Deniz Aral Özbek, Dr. Enes Üçgül, Dr. İbrahim Yahya Çakır ve Dr. Yağmur Tahıllıoğlu'na,

Bize çocukluğumuzdan beri akademisyenliği sevdiren, bu çalışmayla benden daha fazla mutlu olacak, hayatım boyunca bana olan güvenlerini her zaman hissettiğim ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan canım annem Nurhan Şahin, babam Kazım Şahin, kardeşim Mehmet Mert Şahin'e,

İçtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Taha Koray ŞAHİN

ANKARA, 2022

ÖZET

Şahin TK. İleri evre pankreas adenokanserli hastalarda tubulin beta III ve hENT1 ekspresyonunun prognostik ve prediktif rolünün araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2020. Bu çalışmanın amacı ileri evre pankreas kanseri olan hastalarda sınıf III β -tubulin (TUBB3) ve *human equilibrative nucleoside transporter 1* (hENT1) ekspresyonunun prognostik ve prediktif etkisini araştırmak ve bu iki belirteci birlikte kullanarak prognoza ve kemoterapi yanıtları üzerine olan etkisini değerlendirmektir. Çalışmaya, Ocak 2013 ile Mart 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Medikal Onkoloji Bölümü'ne başvuran, histolojik olarak ileri evre pankreas kanseri tanısı mevcut, patoloji preparatları Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Patoloji arşivinde olup yeterli tümör dokusu bulunan 106 erişkin hasta dahil edildi. Hastalara ait demografik ve klinik veriler, hastaların birinci ve ikinci basamakta aldıkları kemoterapi rejimleri, tedavi yanıtları, progresyon tarihleri ve sağkalım süreleri değerlendirildi. Tümör dokularında TUBB3 ve hENT1 ekspresyonu H-skoru ortanca değerine göre düşük veya yüksek olarak ikiye ayrıldı. TUBB3 ve hENT1 beraber kullanılarak oluşturulan kombine biyomarker skoruna göre TUBB3^{düşük} ve hENT1^{yüksek} olan grup “yüksek”, TUBB3^{düşük} ve hENT1^{düşük} veya TUBB3^{yüksek} ve hENT1^{yüksek} olan grup “orta” ve TUBB3^{yüksek} ve hENT1^{düşük} olan grup “düşük” skor olarak tanımlandı. Birinci basamak tedavi rejimi olarak FOLFİRİNOX alan hastalarda ve tüm hasta grubunda TUBB3 ve hENT1 ekspresyonu progresyonsuz sağkalım (PFS), genel sağkalım (OS) ve hastalık kontrol oranı (DCR) ile ilişkili bulunmadı. Birinci basamak tedavi olarak gemsitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda düşük TUBB3 ve yüksek hENT1 ekspresyonu ile PFS ve OFS arasında ilişki olduğu yönünde bir eğilim olsa da bu ilişki istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmadı. Ancak düşük TUBB3 ve yüksek hENT1 ekspresyonunun anlamlı derecede yüksek hastalık kontrol oranı ile ilişkili olduğu görüldü. Herhangi bir basamakta gemsitabin/nab-paklitaksel rejimi alan hastalarda kombine biyomarker skorunun yüksek olması daha uzun PFS ve daha yüksek DCR ile ilişkiliydi. Çok değişkenli analizde; “yüksek” kombine biyomarker skoru daha uzun PFS (HR:0,33, %95 CI 0,18-0,60, p<0,001) ve daha uzun OS süresi (HR:0,46 %95CI 0,24-0,88, p=0,020) ile ilişkili bulundu. Sonuç olarak, TUBB3 ve hENT1 ekspresyonunun birlikte değerlendirilmesi, ileri evre pankreas kanseri olan hastalarda prognostik ve kemoterapi yanıtını ön gören yeni bir belirteç olarak kullanılabilir ve birinci basamak kemoterapi rejiminin seçimine ve kişiselleştirilmiş kemoterapi tedavisine katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: Pankreas kanseri, immünohistokimya, TUBB3, hENT1, prognoz

ABSTRACT

Sahin TK. The prognostic and predictive role of tubulin beta III and hENT1 expression in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. Hacettepe University, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2020. The aim of this study is to investigate the prognostic and predictive role of Class III β -tubulin (TUBB3) and human equilibrative nucleoside transporter 1 (hENT1) expression in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma and to evaluate the effect of the combined use of these two biomarkers on prognosis and chemotherapy response. Between January 2013 and March 2022, we enrolled 106 adult patients with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma, who were followed up at Hacettepe University Medical Oncology Department. This retrospective study was restricted to patients with histologically diagnosed pancreatic adenocarcinoma and available tumor sample tissue for immunohistochemical analyses. Baseline characteristics, chemotherapy regimens in the first and second line, progression dates, response to chemotherapy and survival times were evaluated. The expression of TUBB3 and hENT1 in tumor tissues was divided into two as low or high compared to the median H-score. According to the combined biomarker score developed by using TUBB3 and hENT1 expression together, the group with TUBB3^{low} and HENT1^{high} is defined as “high”, the group with TUBB3^{low} and HENT1^{low} or TUBB3^{high} and HENT1^{high} as “intermediate” and the group with TUBB3^{high} and HENT1^{low} as “low” combined biomarker score. TUBB3 and hENT1 expression is not correlated with progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and disease control rate (DCR) in patients receiving FOLFIRINOX as a first-line treatment regimen or in the whole patients. Although there was a trend towards increased PFS and OS with low TUBB3 and high hENT1 expression in patients receiving gemcitabine-nabpaclitaxel as a first-line treatment, it did not reach statistical significance. However, low TUBB3 and high hENT1 expression is associated with a significantly higher DCR. High combined biomarker score (TUBB3^{low} and HENT1^{high}) was associated with longer PFS and higher DCR in patients treated with gemcitabine-nabpaclitaxel as any line of treatment. In multivariate analysis, high combined immunohistochemical score was associated with longer PFS (HR:0,33, 95% CI 0,18-0,60, p<0,001) and longer OS (HR:0,46, 95%CI 0,24-0,88, p=0,020). In conclusion, co-evaluation of TUBB3 and hENT1 expression can be used as a novel marker predicting chemotherapy response and prognosis in patients with advanced pancreatic cancer and may contribute to the selection of first-line chemotherapy regimen and personalized chemotherapy treatment.

Keywords: Pancreatic cancer, immunohistochemistry, TUBB3, hENT1, prognosis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
RESİMLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Pankreas Kanseri Epidemiyoloji.....	3
2.2. Pankreas Kanseri Risk Faktörleri	3
2.3. Pankreas Kanseri Moleküler Patofizyolojisi	5
2.3.1. Moleküler Patoloji.....	5
2.3.2. Histopatoloji	5
2.4 Pankreas Kanserinin Kliniği, Tanısı ve Evrelemesi	7
2.4.1. Pankreas Kanseri Semptom ve Bulguları	7
2.4.2 Pankreas Kanseri Tanısı	7
2.4.3 Pankreas Kanseri Evrelendirme	9
2.5. Pankreas Kanseri Tedavisi	10
2.5.1. Rezektabl ve Borderline Rezektabl Pankreas Kanserinde Tedavi	10
2.5.2. Lokal İleri Pankreas Kanserinde Tedavi	12
2.5.3. Metastatik Pankreas Kanserinde Tedavi	13
2.5.4. Pankreas Kanserinde Destekleyici Bakım.....	15
2.6. Pankreas Kanserinde Prognostik ve Prediktif Belirteçler	15
2.6.1. Kan/Plazma Bazlı Belirteçler	16
2.6.2. İmmünohistokimyasal Belirteçler	17

3. MATERYAL-METOD.....	19
3.1. Hastaların Belirlenmesi.....	19
3.2. İmmunhistokimya ile Boyama	20
3.3. İmmunhistokimya ile Boyanmanın Değerlendirilmesi	22
3.4. İstatistiksel Analiz.....	26
3.5. Araştırmanın Etik Yönü	26
4. BULGULAR	27
4.1. Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri.....	27
4.2 Genel Popülasyonda Sağkalım Analizleri ve Kemoterapiye Yanıt Oranları	28
4.3. İmmunohistokimya ile Değerlendirme Sonuçları ve Sağkalım Üzerine Etkileri	31
4.4. Birinci Basamak Kemoterapi Rejimine Göre Sağkalım Analizleri ve Kemoterapiye Yanıt Oranlarının TUBB3 ve hENT1 Ekspresyonlarına Göre Değerlendirilmesi.....	34
4.5. İkinci Basamak Kemoterapi Rejimine Göre Sağkalım Analizleri ve Kemoterapiye Yanıt Oranlarının TUBB3 ve hENT1 Ekspresyonlarına Göre Değerlendirilmesi.....	40
4.6. Herhangi Bir Basamakta Gemsitabin/nab-paklitaksel Alan Hastalarda Sağkalım Analizleri ve Kemoterapiye Yanıt Oranlarının TUBB3 ve hENT1 Ekspresyonlarına Göre Değerlendirilmesi	42
4.7. Progresyonsuz ve Genel Sağkalım için Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Analizler	46
4.8. Kombine Biyomarker Skorunun Prognostik ve Prediktif Rolünün Değerlendirilmesi	48
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	57
7. KAYNAKLAR.....	58
8. EKLER.....	71
Ek-1. Etik Kurul Onayı.....	71

SİMGELER ve KISALTMALAR

5-FU	: 5-Fluorourasil
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	: <i>American Joint Committee on Cancer</i>
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA	: Çölyak Arter
CHA	: Common Hepatik Arter
CEA	: Karsinoembroyojenik antijen
CR	: Tam Yanıt
DM	: Diabetes mellitus
DPD	: Dihidropirimidin dehidrojenaz
ECOG PS	: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
DCR	: Hastalık kontrol oranı
dMMR	: Mismatch tamir hasarı
EUS	: Endoskopik ultrasonografi
ERCC 1	: Eksizyon onarım çapraz tamamlayıcı 1
FAAMS	: Familial atipik multiple mole melanoma sendromu
FOLFİRİNOX	: 5-Fluorourasil-folinik asit-irinotekan-oksaliplatin
FOLFOX	: 5-Fluorourasil-folinik asit- oksaliplatin
HR	: Hazard ratio
hENT1	: <i>Human equilibrative nucleoside transporter 1</i>
ICGC	: <i>International Cancer Genome Consortium</i>
İHK	: İmmunohistokimya
İPMN	: İntraduktal papiller müsinöz neoplazm
İSH	: İn situ hibridizasyon
LMR	: Lenfosit Monosit Oranı
MDR	: Çoklu İlaç Dirençli Protein 1
MKN	: Müsinoz kistik neoplazm
MMR	: Mismatch repair
MR	: Manyetik Rezonans
MSI	: Mikrosatellit instabil

MSI-H	: Yüksek mikrosatellit instabil
NCCN	: <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NER	: Nükleotid eksizyon onarım
NLR	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
NSCLC	: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
OR	: Odds Oranı
ORR	: Objektif yanıt oranı
OS	: Genel Sağkalım
PARP	: Poli-ADP-riboz polimeraz
PaİN	: Pankreatik intraepitelyal neoplazm
PD	: Progresif Hastalık
PDAC	: Pankreas Duktal Adenokarsinom
PET	: Pozitron emisyon tomografi
PLR	: Trombosit lenfosit oranı
PFS	: Progresyonsuz Sağkalım
PR	: Parsiyel Yanıt
PRODIGE	: Partenariat de Recherche en Oncologie Digestive
SD	: Stabil Hastalık
SMA	: Superior Mezenterik Arter
SMV	: Superior Mezenterik Ven
TCGA	: Kanser Genom Atlası
TMA	: <i>Tissue microarray</i>
TUBB3	: Sınıf III β -tubulin
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
3.1	Hasta seçim sürecinin akış şeması	20
4.1	İleri evre pankreas kanserli hastalara ait PFS grafiği (n=106)	28
4.2	İleri evre pankreas kanserli hastalara ait OS grafiği (n=106)	29
4.3	Birinci basamakta gemitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda TUBB3 (a) ve hENT1(b) ekspresyonuna göre PFS grafiği	37
4.4	Birinci basamak gemitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda TUBB3 ve hENT1 ekspresyonu kombinasyonuna göre PFS (a) ve OS (b) grafiği	39
4.5	İkinci basamakta gemitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda TUBB3 ve hENT1 ekspresyonu kombinasyonuna göre PFS (a) ve OS (b) grafiği	41
4.6	Herhangi bir basamakta gemitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda TUBB3 ve hENT1 ekspresyonu kombinasyonuna göre PFS (a) ve OS (b) grafiği	44
4.7	Herhangi bir basamakta gemitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda kombine biyomarker skoru dikotom olarak değerlendirildiğinde PFS (a) ve OS (b) grafiği	45
4.8	Kombine skoru yüksek ve düşük olan hastalarda birinci basamakta FOLFİRİNOX ve gemitabin/nab-paklitaksel rejimleri ile PFS ve kemoterapi yanıtı	48
4.9	Kombine skoru yüksek ve düşük olan hastalarda herhangi bir basamakta FOLFİRİNOX ve gemitabin/nab-paklitaksel rejimleri ile PFS ve kemoterapi yanıtı	49

RESİMLER DİZİNİ

Resim		Sayfa
3.1	A) DPYD ile yapılan immünohistokimya boyaması, pankreas kanseri doku mikrodizin görüntüsü B) DPYD ile tümör ve stromada tüm hücrelerde boyanma	22
3.2	A) Stathmin ile yapılan immünohistokimya boyaması, pankreas kanseri doku mikrodizin görüntüsü. B) Stathmin ile tümör ve stromada hücrelerde boyanma mevcut değil	22
3.3	TUBB3 ile yapılan immünohistokimyasal boyanma özelliklerine göre örnek tümör dokuları: A) Tümör ve stromada boyanma olmayan olgu, periferik sinir kesiti iç kontrol olarak pozitif, B) hafif, C) orta ve D) kuvvetli boyanma gösteren tümörler (Scale bar: 100um).	24
3.4	hENT1 ile yapılan immünohistokimyasal boyanma özelliklerine göre örnek tümör dokuları: A) Tümör ve stromada boyanma olmayan olgu, B) hafif, C) orta ve D) kuvvetli boyanma gösteren tümörler (Scale bar: 100um)	25

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1 Germline mutasyonu ilişkili ailesel kanser sendromları ve pankreas kanseri gelişme riskleri	4
2.2 Rezektabilite durumunu tanımlayan kriterler	9
3.1 Çalışmada kullanılan antikörlerin bilgileri	21
3.2 Kombine biyomarker skorunun tanımlaması	25
4.1 Hastaların demografik ve klinik özellikleri (n=106)	27
4.2 Hasta ve tümör özelliklerine göre progresyonsuz ve genel sağkalım sonuçları (n=106)	30
4.3 İleri evre pankreas kanserli hastalarda birinci basamak kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesi (n=106)	31
4.4 İleri evre pankreas kanserli hastalarda TUBB3 ve hENT1 ekspresyonu sıklığı (n=106)	32
4.5 Bazal ve demografiklerin özelliklerin TUBB3 ve hENT1 ekspresyonlarına göre değerlendirilmesi (n=106)	33
4.6 PFS, OS ve birinci basamak kemoterapiye yanıt oranlarının TUBB3 ve hENT1 ekspresyonlarına göre değerlendirilmesi (n=106)	34
4.7 Birinci basamakta FOLFİRİNOX alan hastalarda PFS, OS ve kemoterapiye yanıt oranlarının TUBB3 ve hENT1 ekspresyonlarına göre değerlendirilmesi (n=75)	35
4.8 Birinci basamakta gemitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda PFS, OS ve kemoterapiye yanıt oranlarının TUBB3 ve hENT1 ekspresyonlarına göre değerlendirilmesi (n=23)	36
4.9 Birinci basamakta gemitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda PFS, OS ve kemoterapiye yanıt oranlarının kombine biyomarker skoruna göre değerlendirilmesi (n=23)	38
4.10 İkinci basamakta gemitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda PFS, OS ve kemoterapiye yanıt oranlarının kombine biyomarker skoruna göre değerlendirilmesi (n=39)	40

- 4.11** Herhangi bir basamakta gemitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda PFS, OS ve kemoterapiye yanıt oranlarının kombine biyomarker skoruna göre değerlendirilmesi (n=68) 43
- 4.12** Herhangi bir basamakta gemitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda PFS ve OS ile ilgili tek değişkenli analizler (n=68) 46
- 4.13** Herhangi bir basamakta gemitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda PFS ve OS ile ilgili çok değişkenli analizler (n=68) 47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pankreas kanseri nispeten nadir görülmekle beraber tüm dünyada en sık görülen kanserler arasında 10. sırada, kanser ilişkili mortalitede ise 3. sıradadır (1). Pankreas kanserinin insidans ve prevalansı giderek artmakta olup 2030 yılında kanser ilişkili mortalitede ikinci sırada olması beklenmektedir (2). Tanı anında hastaların %50'sinde metastatik hastalık, %10 ile %15'inde lokalize rezektabl hastalık ve geri kalanlarda (%30-35) ise tümör vasküler tutulumunun yaygınlığından dolayı anrezektabl hastalık vardır (3). Son yıllarda yeni tedavilerin ortaya çıkması ve palyatif bakım hizmetlerinin gelişmesi ile sağkalım oranları artmasına rağmen tanı anında 5 yıllık sağkalım oranı %10'un altındadır (3).

Gemsitabin, uzun yıllar boyunca hem rezektabl hem de ileri evre pankreas kanseri tedavisinde temel tedavi seçeneği olurken, son yıllarda 5-florourasil (5-FU)/leucovorin, irinotekan ve oksaliptatin kombinasyon rejimi (FOLFİRİNOX) veya gemsitabin ve nanoparçacık ile albümine bağlı paklitaksel (nab-paklitaksel) kombinasyonlardan herhangi biri ile tek başına gemsitabine göre daha üstün sonuçlar gösteren faz III klinik çalışmaları yapılmıştır (4, 5). PRODİGE klinik çalışmasında gemsitabin monoterapisi ile karşılaştırıldığında FOLFİRİNOX ile daha iyi sağkalım oranları sağlanmıştır (FOLFİRİNOX ve gemsitabin monoterapi için sırasıyla ortalama sağkalım 11,6 ay ve 6,8 ay) (4). Ancak, FOLFİRİNOX 'un tedavi ilişkili toksisiteyi artırdığı gösterilmiştir ve bu nedenle performans durumu iyi olan hastalar için bir tedavi seçeneği olarak önerilmiştir (4). Başka bir randomize faz III çalışması olan MPACT çalışması ise gemsitabin ve nab-paklitaksel kombinasyonunun, gemsitabin monoterapisi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım yararı ve daha yüksek yanıt oranı sağladığını göstermiştir (gemsitabin/nab-paklitaksel ve gemsitabin monoterapi için sırasıyla ortalama sağkalım 8,5 ay ve 6,7 ay) (5). Sonuç olarak, bu iki rejim ileri evre pankreas kanseri için birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Ancak klinik sonuçları açısından iki rejimin birbiriyle karşılaştırılmasına ilişkin veriler net değildir. Günümüzde bu rejimlere verilen yanıtın prognostik biyobelirteçleri mevcut olmadığından bu rejimler pankreas kanserli hastalarda hasta bazından karar verilerek uygulanmaktadır.

Standart kemoterapi rejimleri ile tedavi edilen hastalar, intrinsek veya edinilmiş kemorezistansa bağlı, tümör progresyonu ve kötü genel sağkalım (OS) gösterebilirler. Kemoterapi ve radyoterapiye direnç ile özellikle tedaviye yanıt vermeyen hastalarda tümör progresyonu ve metastaz olasılığının artması pankreas kanserinin prognozunu kötü olmasına yol açar (6). Bundan dolayı, farklı tedavi rejimlerinden hangi hastaların daha çok fayda göreceğini belirlemek amacıyla hastalık prognozu ile ilişkili biyobelirteçler araştırılmaktadır.

Metastatik pankreas kanserinde birinci basamakta uygulanabilen tedavi ajanlarından olan paklitaksel gibi taksanlar, α/β -tubulinin β tubulin alt birimine bağlanarak mikrotübül dinamiklerini baskılar. Bu, hücre döngüsü durmasına ve apoptoza neden olarak hiperstabilizasyonu indükler (7). Yapılan birkaç çalışmada, nörona özgü bir tubulin olan sınıf III β -tubulinin (TUBB3) artmış ekspresyonu, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, meme kanseri ve over kanserinde taksanlara direnç ile ilişkilendirmiştir (8, 9). Anrezeke tabl pankreas kanserli hastalarda TUBB3 ekspresyonunun yokluğunun, gemitabin/nab-paklitaksel verilen yanıtın olumlu bir belirteci olabileceğini ve bunun tedavi optimizasyonu için potansiyel yeni bir biyobelirteç olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (10). *Human equilibrative nucleoside transporter 1* (hENT1), gemitabinin hücrelere girişi için gerekli olan bir nükleozid taşıyıcı ailesine aittir (11). Rezeke tabl pankreas kanserli hastalarda, adjuvan tedavide hENT1 ekspresyonunun gemitabinin biyolojik belirteci olduğu gösterilmiştir (12). Cerrahi rezeksiyondan sonra gemitabin ile 5-FU'yu karşılaştıran RTOG9704 faz III klinik çalışmasında gemitabin alan hastalarda yüksek tümör hENT-1 ekspresyonu ile artan genel sağkalım arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (13). Yakın zamanda ileri evre pankreas kanserli 253 hastada yapılan bir çalışmada hENT1 mRNA ekspresyonunun, gemitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda daha yüksek genel yanıt oranı (ORR) ve genel sağkalımı (OS) predikte ettiği belirtilmiştir (14). Bu veriler, gemitabinin için spesifik bir prediktif biyobelirteç olarak hENT1'in rolünü desteklemektedir.

Bu veriler ışığında, çalışmamızda ileri evre pankreas kanserli hastaların tümör dokularında immünohistokimya (İHK) ile saptanan TUBB3 ve hENT1 ekspresyonunun klinikopatolojik özellikler, kemoterapi yanıtı, prognoz ve sağkalım üzerine etkisi araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas Kanseri Epidemiyoloji

Pankreas kanseri oldukça kötü bir prognoza sahip olup, tüm kanserlerin yaklaşık %3'ünü ve tüm kanser ölümlerinin yaklaşık %7'sini oluşturmaktadır (15). Pankreas kanseri Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde en sık görülen kanserler arasında 10. sırada olmasına karşın kanser ilişkili ölümlerde, kadınlarda sırasıyla akciğer, meme ve kolorektal kanserlerden sonra, erkeklerde ise akciğer, prostat, kolorektal kanserlerden sonra 4. sırada yer alır. Erkekler ve kadınlar beraber düşünüldüğünde ise kansere bağlı ölümlerde 3. sırada yer alan mortalite nedenidir (1). 2022 yılında ABD'de 62.210 kişi pankreas kanseri tanısı almış, 49.830 kişi pankreas kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir (1). Pankreas kanserinin Avrupa Birliği ülkelerinde kadınlarda meme kanserini geride bırakarak kansere bağlı ölümlerin en sık üçüncü nedeni olacağı tahmin edilmektedir (16). Birleşik Krallık kanser araştırmalarına göre, Birleşik Krallık'ta en yaygın onuncu kanserdir ve insidansı son 10 yılda yaklaşık %10 artmıştır (16). Pankreas kanseri gelişmiş ülkelerde daha yaygındır. İnsidans Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da en yüksek olup, bunu Avrupa'daki diğer bölgeler, Avustralya ve Yeni Zelanda izlemektedir. Erkeklerde pankreas kanseri gelişme olasılığı kadınlara göre daha fazladır (5,5 vs 4,0 her 100.000 birey için) (17). Her iki cinsiyet için görülme sıklığı yaşla birlikte artar. Tanı anında ortalama yaş 68 olup tüm hastaların sadece %6,2'si 50 yaşından önce pankreas kanseri tanısı almaktadır (18).

2.2. Pankreas Kanseri Risk Faktörleri

Pankreas kanseri genetik ve çevresel risk faktörlerinin birleşiminden oluşan değiştirilebilir ya da değiştirilemez risk faktörleri olarak sınıflandırılabilen etiyolojiye sahiptir. Değiştirilebilir risk faktörleri arasında sigara, obezite, alkol kullanımı, toksik maddelere maruz kalma ve diyet ilişkili faktörler gösterilebilirken, değiştirilemeyen risk faktörleri arasında cinsiyet, yaş, ırk, diabetes mellitus (DM), ailede pankreas kanseri öyküsü, ve genetik predispozisyon oluşturacak ailevi sendromlar yer almaktadır (19). Değiştirilebilir risk faktörleri arasında, sigara içimi pankreas kanseri ile en güçlü ilişkiye sahiptir (20). Risk, içilen sigara sayısı ile ilişkilidir ve sigarayı

biraktıktan sonra en az 10 yıl devam eder. Pankreas kanseri olan 6.507 hastayı ve 12.890 kontrol hastasını içeren 12 vaka kontrol çalışmasının bir meta-analizi, aktif sigara içicisi olmanın pankreas kanseri ile ilişkisi için 1.74'lük bir Odds Oranı (OR) bildirmiştir (%95 GA, 1,61-1,87) (21). Li ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada obez bireylerde (VKİ>30) pankreas kanseri riskinin normal kilolu bireylere (VKİ<25) göre 2.08 kat arttığı gösterilmiştir (22). 23 çalışmayı içeren bir meta-analizde yetersiz fiziksel aktivite ile beraber hem genel hem de abdominal obezitenin artmış olmasının pankreas kanseri riski ile ilişkisi ortaya konmuştur (23). Diyabetik bireylerde pankreas kanseri gelişme riski 1.8 kat artmaktadır (24). İnsülin veya oral antidiyabetik ilaç kullanımının ise pankreas kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (25). Kan grubu 0 olmayan kişilerde pankreas kanseri gelişme riski daha yüksektir.

Hereditör faktörler tüm pankreas kanserlerinin %10-16'sını oluşturabilir (26). Örneğin, ailede pankreas kanseri öyküsü olması, hastalık görülme riskinde 13 kat artışla ilişkilidir. Birinci derece akrabada pankreas kanserinin varlığı riski 4.6 kat, iki tane birinci derece akrabada pankreas kanseri varlığı riski 6.4 kat, üç veya daha fazla birinci derece akrabada pankreas kanseri varlığı normale göre 32 kat artmış riske sebep olur (17). BRCA2 mutasyonu pankreas kanseri gelişme riskini 2-6 kat kadar artırırken, PALB2 mutasyonu 6 kat artırır (27). Pankreas kanseri gelişim riski DNA tamir yollarında germline mutasyon gözlenen Lynch sendromunda 9-30 kat, STK11 geninde germline mutasyon gözlenen Peutz-Jeghers sendromunda 76-140 kat, CDKN2A mutasyonunun gözlendiği familial atipik multiple mole melanoma sendromunda (FAMMS) ise 15-18 kat artmıştır (28) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Germline mutasyonu ilişkili ailesel kanser sendromları ve pankreas kanseri gelişme riskleri

Germline Mutasyon	Ailesel Kanser Sendromu	Rölatif Risk Artışı
BRCA2	Ailesel meme/over kanseri	2-6 kat
PALB2	Ailesel meme kanseri ve diğerleri	6 kat
p16/CDKN2A	FAMMS	15-18 kat
STK11	Peutz-Jeghers sendromu	76-140 kat
PRSS1 veya SPIN11	Hereditör pankreatit	53 kat
MLH1, MSH2,PMS2	Lynch sendromu	9-30 kat

2.3. Pankreas Kanseri Moleküler Patofizyolojisi

2.3.1. Moleküler Patoloji

The Cancer Genome Atlas (TCGA) ve International Cancer Genome Consortium (ICGC) tarafından yapılan yeni nesil sekanslama yöntemiyle pankreas kanserinin moleküler yapısı açıklanmıştır (29). Bu çalışmalar sonucu en sık rastlanan genetik mutasyonlar KRAS onkogeninde mutasyon; TP53, SMAD4 ve p16/CDKN2A tümör supresör genlerinde fonksiyon kaybı mutasyonlarıdır (30). Genellikle kodon 12 üzerinde nokta mutasyonu olarak görülen KRAS mutasyonları, pankreas adenokarsinomlarının neredeyse tamamında görülür (31). KRAS'taki spesifik mutasyonu belirlemek önemlidir çünkü spesifik mutasyonlar, hedefe yönelik tedavi seçeneklerini gösterebilir. Son zamanlarda yeni nesil sekanslama ile tümörde KRAS mutasyonu tespit edilmezse, tümörün muhtemelen farklı tedaviler gerektiren ince bağırsak, safra kesesi veya kolanjiokarsinom gibi pankreas kanseri dışı kanserler olduğu düşünülmelidir (32). p16/CDKN2A, invaziv pankreas adenokarsinomlarının %90'ından fazlasında gösterilmiştir. TP53 ve SMAD4, pankreatik adenokarsinomların yaklaşık yarısında mutasyona uğramıştır (31). Bu dört sık görülen mutasyon dışında vakaların %15-20 kadarında, DNA onarım genleri ile ilgili olan BRCA2, PALB2, ATM, CHEK, RAD1 mutasyonları izlenebilir (33).

2.3.2. Histopatoloji

Pankreasın ekzokrin parankimi; duktal ve asiner hücrelerden ve endokrin parankimi ise langerhans adacık hücrelerinden oluşmaktadır. Bu hücrelerden pankreasın primer benign ve malign tümörleri oluşabilir. Pankreasın malign neoplazmalarının yüzde 95'inden fazlası ekzokrin elementlerden kaynaklanır. Ekzokrin pankreasın en sık görülen ve en mortal neoplazmı pankreas duktal adenokarsinomudur (PDAC) (34). Pankreas kanserlerinin kanserlerin yarısından fazlası pankreas başında, %12'si gövdesinde, %5'i kuyruk kısmında ve %7'si ise diffüz olarak lokalizasyon gösterir. %20 vakada yeri tam olarak tespit edilememektedir (34).

Benign tümörler arasında pilorik gland adenomu, asiner kistadenom ve seröz kistadenom yer almaktadır. Tedavileri cerrahi eksizyondur. Malign tümörlerin geliştiği bazı öncül invaziv olmayan lezyonlar tanımlanmıştır. Bunlar içerisinde en tipik olanı pankreatik intraepitelyal neoplazm (PaİN)'dir. Bunun dışında öncül lezyonlara örnek olarak intraduktal papiller müsinöz neoplazmlar (İPMN) ve müsinöz kistik neoplazmlar (MKN) verilebilir (35). PDAC'ların çoğu, öncül invaziv olmayan lezyonlardan kaynaklanmaktadır. Bunların tespit edilmesi pankreas kanserinin erken teşhisine olanak sağlayabilir. Bu PaİN'ler, PaİN 1-3 olarak adlandırılan değişen derecelerde displaziye sahiptir (36). PaİN derecesi arttıkça genetik değişiklikler daha sık görülür (örneğin, derece 3). PaİN lezyonlarının tümü invaziv maligniteye ilerlemez. 1 cm'den büyük olan PaİN'lere intraduktal papiller neoplazmalar denir ve genellikle invaziv değildir. İntraduktal tümör bir dal kanalındaysa, genellikle invaziv değildir; ancak intraduktal tümör bir ana kanaldaysa ve büyük ve nodüler ise malign olma olasılığı daha yüksektir (37). Diğer bir pankreas tümörü olan MKN genellikle taramalarda tesadüfi olarak görülür. İPMN'nin aksine pankreatik duktuslar ile ilişkisizdir. Bu lezyonlar, büyük olmadıkça ve içlerinde nodül olmadıkça daha az invazivdir (38).

Pankreasta en sık görülen solid tümör olan PDAC tüm malign pankreas neoplazmalarının %90'ını oluşturur. Makroskopik olarak sert kıvamlı, beyaz-sarı renkte ve genellikle pankreas dokusu içerisinde veya çevre dokulara invaze şekilde karşımıza çıkar. Mikroskopik olarak invaziv duktal karsinomların büyük çoğunluğunda perinöral invazyon mevcuttur. Lenfatik boşluklar ve küçük venleri invaze etmeye yatkınlıkları olduğundan tanı anında sıklıkla bölgesel lenf nodlarına ve karaciğere metastaz yapmış olarak tespit edilirler (39). Diğer bir histolojik özelliği ise yoğun bir desmoplastik reaksiyon göstermesidir (40).

Literatürde PDAC'ın nadir histolojik varyantları olduğu gösterilmiştir (41), konvesiyonel PDAC'ların aksine ekstraselüler müsin içeren kolloid karsinom ve osteoklast benzeri dev hücreli farklılaşmamış karsinom gibi bazı varyantları konvensiyonel PDAC'a göre daha iyi genel sağkalıma sahiptir. Bununla birlikte, adenoskuamöz karsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom varyantları daha kötü bir prognoz ile ilişkilidir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, PDAC'ın diğer nadir

histopatolojik varyantları arasında hepatoid karsinom, pankreasın medüller karsinomu ve farklılaşmamış karsinom bulunur (30).

Pankreasın solid neoplazmaları içerisinde ikinci en sık görülen pankreatik nöroendokrin tümörlerdir. İnvaziv duktal adenokarsinomalara göre daha az agresif olmalarına rağmen 5 yıllık sağkalım oranı %53'tür. Birçoğu sporadik olarak görülmesine rağmen bazıları MEN-1, Von-Hippel-Lindau ve nörofibromatozis tip 1 gibi kalıtsal sendromlarla ilişkili olarak da görülebilirler (42). Fonksiyonel tümörler gastrin, insülin ve glukagon gibi önemli belirti ve semptomlara yol açabilecek hormonlar salgılayabilmektedir (43).

2.4 Pankreas Kanserinin Kliniği, Tanısı ve Evrelemesi

2.4.1. Pankreas Kanseri Semptom ve Bulguları

Pankreas kanserli hastaların çoğu, hastalığın ileri evresine kadar semptomatik olmazlar. Hastalarda semptomlar geliştiğinde, genellikle belirsizdir ve spesifik değildir, bu da tanıda birkaç ay sürebilen gecikmeye yol açabilir (44). En sık başvuru semptomları yorgunluk, kilo kaybı, iştahsızlık ve karın veya sırt ağrısıdır. Hastanın semptomları tümörün lokalizasyonu ile ilişkilidir. Tümörlerin çoğu pankreas başında görülür ve sıklıkla koyu renkli idrar (%49), sarılık (%49), iştah kaybı (%48), yorgunluk (yaklaşık %51), kilo kaybı (yaklaşık %55) ve ekzokrin pankreas yetmezliğine (%25) neden olan biliyer obstrüksiyon ile kendini gösterir (45). Buna karşılık, gövde ve kuyrukta görülen pankreas kanserleri ise, karın ağrısı, sırt ağrısı ve kaşeksi ile ilişkili semptomlar (iştah kaybı, kilo kaybı, yorgunluk) dahil olmak üzere daha non-spesifik semptomlarla prezente olurlar. Yeni başlayan veya önceden var olan diyabetin kötüleşmesi PDAC'ın bir işareti olabilir ve araştırılması gerekir (46). Nadiren akut pankreatit, PDAC'ın primer prezentasyonu olabilir ve yeni tanı PDAC'lı hastaların yaklaşık %3'ünde görülür. Daha az görülen semptomlar arasında ana pankreas kanalının malign obstrüksiyonuna bağlı steatore, gastrik çıkış obstrüksiyonu ve venöz tromboembolizm yer alır.

2.4.2 Pankreas Kanseri Tanısı

Ayrıntılı bir öykü ve fizik muayeneden sonra, hastalar tam kan sayımı, elektrolit paneli ve karaciğer fonksiyon testleri dahil olmak üzere laboratuvar tetkikleri

istenmelidir, çünkü bunlar obstrüktif bir biliyer sürecin olup olmadığını değerlendirmeye yardımcı olabilir. Akut pankreatit varlığını değerlendirmek için epigastrik ve/veya sırt ağrısı ile başvuran hastalarda serum amilaz düzeyi istenebilir. Lewis kan grubu antijeni olan CA 19-9, semptomatik hastalık ile başvuran hastalarda sırasıyla %80 ve %90 duyarlılık ve özgüllük ile PDAC için yaygın olarak kullanılan bir serum biyobelirteçidir. CA19-9, pankreas kanserinin erken teşhisi için tek başına yeterli duyarlılığa sahip olmasa da, diğer biyobelirteçlerle birlikte kullanımı, gelecekte kan bazlı erken teşhiste ek fayda sağlayabilir (47).

Pankreas adenokarsinomu şüphesi olan bir hastanın değerlendirilmesi için öncelikle tercih edilen görüntüleme yöntemi, pankreas kanserinin saptanmasında %76 ile %96 arasında bir sensitivitesi olan, ince kesitli pankreas protokollü bir BT taramasıdır (48). BT, manyetik rezonans (MR) ile karşılaştırıldığında, tümörün evrelemesinde önemli olan, tümörün çevredeki damar sistemiyle ilişkisini anatomik olarak daha iyi gösterir. Pankreas kanseri tipik olarak çevredeki pankreas parankimine kıyasla hipodens olarak görünür ve yaygın desmoplaziye bağlı olarak yüksek interstisyel basınçlara sahip olan bu tümörlere kontrastın zayıf penetrasyonunu yansıtır (49). Pankreas kanserinde BT protokolünün performansının teknik yönleriyle ilgili standart kılavuzlar NCCN kılavuzlarına dahil edilmiştir ve kesit kalınlığı, arteriyel ve venöz görüntülemenin uygun zamanlaması ve tam vasküler değerlendirme için 3 boyutlu rekonstrüksiyonu içermektedir (50). MR'ın, önemli böbrek yetmezliği veya şiddetli kontrast alerjisi gibi BT tetkiki kontraendikasyonları olan hastalarda kullanımı önerilir. Ayrıca MR, karaciğer lezyonlarının etiyolojisini belirlemede yardımcı olabilir. Pozitron emisyon tomografi (PET), PDAC'lı hastaların tanısal değerlendirmesinde rutin olarak kullanılmaz, ancak özellikle tümör evrelemesine bağlı olarak orantısız şekilde yüksek CA19-9 olduğunda okkült metastatik hastalığı saptamada yardımcı olabilir (51). Endoskopik ultrasonografi (EUS), öncelikle pankreas kanseri tanısını doğrulamada doku tanısı için kullanılır, ancak küçük, izodens lezyonların tanısında faydalı olabilir. Lenf nodu tutulumunu değerlendirmede ve vasküler invazyonu değerlendirmede (SMA hariç) diğer görüntüleme tetkiklerine üstündür (52). Görüntüleme yöntemleri ile rezektabl olarak saptanan pankreas kanserli hastalar biyopsi önerilmeden doğrudan cerrahi tedaviye yönlendirilirken, 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. EUS ile primer pankreas kitlesi gözlenmese bile fırça ile yıkama sitoloji örneği alınabilir. (53) BT eşliğinde ince iğne biyopsi özellikle metastatik alandan örnek alınmasında kullanılabilir.

2.4.3 Pankreas Kanseri Evrelendirme

Pankreas kanserli hastalar klasik olarak *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)'nin sekizinci baskısında tanımlanan TNM evrelendirme sistemine göre evrelendirilir. T1-T2 ayrımı 2 cm'den büyük olup olmamasına göre yapılır. Tümörün en büyük çapı ≤ 2 cm olan tümörler T1 , tümörün en büyük çapı 2- 4 cm olan tümörler T2 ve 4 cm'den büyük tümörler T3 iken, tümörün çapından bağımsız olarak arter invazyonu tümörler T4 olarak sınıflandırılmıştır. Bölgede 1 ile 3 arasında metastatik lenf nodu varlığı N1, 4 veya daha fazla lenf nodu pozitifliği N2 olarak tanımlanmıştır. Lenf nodu pozitifliği kötü prognostik belirteçtir ve evrelendirmede 2b ve üzerinde yer alır (54). Bununla birlikte, son zamanlarda çoğu klinisyen tümör rezektabilitesine dayalı dört kategoriden oluşan bir evreleme sistemi kullanmaktadır: rezektabl, borderline rezektabl, lokal ileri ve metastatik (55). Pratik tedavi planlaması için, her vaka superior mezenterik arter, hepatik arter veya çölyak vaskülatürüne invazyon derecesine göre rezektabl PDAC, borderline rezektabl PDAC veya lokal ileri PDAC olarak tanımlanır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Rezektabilite Durumunu Tanımlayan Kriterler (NCCN Klinik Uygulama Kılavuzlarından uyarlanmıştır (56))

Rezektabilite	Arteriyel	Venöz
Rezektabl	-Arteriyel tümör teması yok (Çölyak arter (CA), superior mezenterik arter (SMA), ana hepatik arter (CHA))	-Superior mezenterik ven (SMV) ve portal vene tümör temasının olmaması veya bu venler ile $\leq 180^\circ$ temasın olması

Tablo 2.2. Rezektabilite Durumunu Tanımlayan Kriterler (NCCN Klinik Uygulama Kılavuzlarından uyarlanmıştır (56)) (devamı)

Borderline Rezektabl	<p><u>Pankreas başı/unsinat proses:</u></p> <p>-Güvenli rezeksiyon için CA'ya genişleme veya hepatik arter bifurkasyonu olmaksızın CHA ile tümör teması</p> <p>-SMA ile $\leq 180^\circ$ tümör teması</p> <p><u>Pankreas gövdesi/kuyruğu:</u></p> <p>-CA ile $\leq 180^\circ$ tümör teması</p> <p>-Aort tutulumu olmadan CA ile $>180^\circ$ tümör teması</p>	<p>-SMV veya portal ven $>180^\circ$ ile tümör teması,</p> <p>- Venin kontur düzensizliği veya damar trombozu ile $\leq 180^\circ$ temas</p> <p>-İnferior vena kava ile tümör teması</p>
Lokal ileri	<p><u>Pankreas başı/unsinat proses:</u></p> <p>- SMA veya CA ile $>180^\circ$ tümör teması</p> <p><u>Pankreas gövdesi/kuyruğu:</u></p> <p>- SMA veya CA ile $>180^\circ$ tümör teması</p> <p>- CA ve aort tutulumu ile tümör teması</p>	<p>- Tümör tutulumu veya obstrüksiyonu nedeniyle yeniden yapılandırılmayan SMV/Portal ven (tümör veya yumuşak trombüs nedeniyle olabilir)</p>

2.5. Pankreas Kanseri Tedavisi

2.5.1. Rezektabl ve Borderline Rezektabl Pankreas Kanserinde Tedavi

Cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları %10-25 olmasına rağmen, cerrahi tedavi küratif olma potansiyeli olan tek tedavi olmaya devam etmektedir (57, 58). Rezektabilite durumu, yüksek kalitede kesitsel görüntüleme yapıldıktan sonra multidisipliner bir ekip tarafından belirlenmelidir. Pankreas başındaki tümörler tipik olarak pankreas başı, duodenum, proksimal jejunum, ortak safra kanalı, safra kesesi ve midenin bir bölümünün rezeksiyonu içeren

pankreatikoduodenektomi (Whipple prosedürü) ile rezeke edilir. Mayo Clinic'ten (Rochester, MN, ABD) 322 pankreas kanserli hastada yapılan çalışmada, laparoskopik pankreatikoduodenektomi, açık cerrahiye kıyasla daha az kan kaybı, hastanede yatış süresinin azalması ve daha uzun hastaliksız sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (59). Pankreas gövdesine veya kuyruğuna lokalize olan tümörler, genellikle splenektomi ile birlikte distal pankreatektomi ile rezeke edilir. Tümör rezeksiyonu sırasındaki vasküler rezeksiyonlar sıklıkla negatif cerrahi sınır elde etmek için yapılır. Venöz rezeksiyonun aksine, arteriyel rezeksiyon artmış postoperatif morbidite ile ilişkili olabilir ve sadece deneyimli merkezlerde yapılmalıdır (60).

Rezektabl ve borderline rezektabl hastalığı olan hastalarda sistemik tedavinin rolü en çok adjuvan tedavide çalışılmıştır. Adjuvan tedavide kemoterapinin genel sağkalım avantajı üzerine etkisi, ilk olarak ESPAC-1, CONKO-001 ve ESPAC-3 çalışmalarında gösterilmiştir. 289 hastanın dahil edildiği çok merkezli randomize kontrollü ESPAC-1 çalışmasında rezeksiyon sonrasında adjuvan kemoterapi (5-FU) (n=147) ile tedavisiz izlem (n=142) karşılaştırılmış, 5-FU alan grupta OS avantajı gösterilmiştir (20,1 ay vs 15,5 ay, p=0,009) (61). ESPAC-3 ve CONKO 001 çalışmalarında adjuvan gemesitabinin etkinliğini gösterildikten sonra (62, 63), ESPAC-4 çalışmasında hastalar cerrahi sonrası 12.haftada randomize olarak adjuvan gemesitabin monoterapisi ve gemesitabin ve oral kapesitabin kombinasyonu olarak 2 kola ayrılmıştır (64). 2017'de sonuçları yayınlanan ESPAC-4 çalışmasında, gemesitabin ve oral kapesitabin alan grupta gemesitabin monoterapisine göre OS avantajı gösterilmiştir (28,0 ay vs 25,5 ay, p=0,032) (64). 2018 yılında, 493 opere pankreas kanserli hastada adjuvan tedavide mFOLFİRİNOX ile gemesitabin monoterapisini karşılaştıran PRODIGE-24 çalışması yapılmıştır. mFOLFİRİNOX tedavisi ile hastaliksız sağkalımda (21,6 vs 12,8 ay, HR: 0,58, GA; 0·46-0·73; p <0,001) ve ortanca OS'de (54,4 ay vs 35 ay HR: 0,64, GA; 0·48-0·86; p=0·003) artış görülmüştür (65). Bu verilere dayanarak, pankreatik duktal adenokarsinom rezeksiyonu sonrası performans durumu iyi olan hastalar için 6 aylık adjuvan FOLFİRİNOX önerilen tedavidir. 2019 yılında APACT çalışması, 6 aylık adjuvan gemesitabin/nab-paklitaksel tedavisinin gemesitabin monoterapisine kıyasla hastaliksız sağkalımı iyileştirmediğini göstermiştir (66). Gemesitabin monoterapisi veya kapesitabin ve gemesitabin, FOLFİRİNOX almak için kontrendikasyonları olan veya

performans durumu düşük olan hastalar için bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir.

Birçok deneyimli merkez, rezektabl ve borderline rezektabl hastalığı olan hastalarda sınırlı sayıda üst düzey kanıt olmasına rağmen neoadjuvan tedavi kullanmaktadır. Preoperatif sistemik tedavinin hedefleri arasında, büyük bir cerrahi prosedürden fayda görmeyip muhtemelen hızlı progresse hastalığı olan hastaları dışlamak ve potansiyel olarak R0 rezeksiyonu elde etme şansını arttırmak yer alır. Opere edilen hastaların retrospektif bir incelemesinde, neoadjuvan tedavi alan hastalarda, adjuvan tedavi alanlara kıyasla daha iyi bir sağkalım görüldü (34 ay vs 19 ay; $p = 0,003$) (67). Yakın zamanda, rezektabl ve borderline rezektabl pankreas duktal adenokarsinomu olan hastalarda gemitabin ile neoadjuvan kemoradyasyonun acil cerrahi ile karşılaştırıldığı faz III PREOPANC-1 çalışmasının sonuçları yayınlandı (68). Genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen, neoadjuvan kemoradyoterapi, daha yüksek R0 rezeksiyon oranı ve uzun süreli hastaliksız sağkalım ile ilişkiliydi. Alt grup analizinde, borderline rezektabl pankreas kanseri olan hastalarda, neoadjuvan tedavi ile genel sağkalımda artış görüldü (68).

2.5.2. Lokal İleri Pankreas Kanseri Tedavi

Pankreas kanserli hastaların en az üçte biri, tipik olarak cerrahi rezeksiyonu engelleyen yaygın vasküler tutulumu nedeniyle lokal ileri hastalıkla başvurmaktadır. Lokal ileri hastalığı olan hastalarda, ortanca sağkalım düşüktür (6-10 ay), çünkü hastaların çoğu lokal problemlerle (örneğin varis kanamalı portal ven trombozu, obstrüksiyon, sepsis) kaybedilir (69). Bu hasta grubunun tedavisi öncelikle FOLFİRİNOX veya gemitabin/nab-paklitaksel gibi metastatik tedavide onaylanmış rejimlerle olan sistemik kemoterapiyi içerir (70, 71). Hastaların küçük bir bölümü kemoterapiye iyi yanıt verip cerrahi rezeksiyon için uygun hale gelebilirken, büyük çoğunluğunun kür edilemeyen hastalığı olur. Çok merkezli faz 2 LAPACT çalışması, lokal ileri olan hastalarda birinci basamakta gemitabin/nab-paklitakseli ve ardından progresyon olmayan hastalar için kemoterapi devamı, kemoradyasyon veya cerrahi seçimlerinden birini değerlendirdi (70). Ortanca PFS 10,9 ay (%90 GA: 9,3-11,6) ve ortanca OS 18,8 ay (%90 GA:15,0-24,0) olarak görüldü. Birinci basamak gemitabin/nab-paklitaksel tedavisi sonrası 107 hastanın 17'sinde cerrahi rezeksiyon

yapılmış ve 7 hastada R0 rezeksiyon izlenmiştir. Çalışmalarda farklı sonuçlar görüldüğünden, lokal ileri hastalarda kemoradyoterapinin rolü biraz tartışmalıdır (72, 73). Lokal ileri hastalarda kemoradyoterapiyi kemoterapi veya radyoterapi ile karşılaştıran ve 15 randomize kontrollü çalışmayı içeren meta-analizde, kemoradyoterapinin tek başına radyoterapiye göre sağkalımı iyileştirdiği, ancak tek başına kemoterapi alan grupla sağkalımın benzer olduğu gösterilmiştir (74). Üstelik kemoradyoterapi grubunda artmış toksisite izlenmiştir. 2016 yılında yayınlanan LAP07 çalışmasının sonuçları, kemoradyoterapinin iyileşmiş lokal kontrol oranlarına rağmen sistemik kemoterapiden (erlotinibli veya erlotinibsiz gemsitabin) sonra lokal ileri pankreas kanseri olan hastalarda sağkalımı uzatmadığını göstermiştir (75). Bu sonuçların yeni kemoterapi rejimleri ve stereotaktik vücut radyoterapisi ve proton tedavisi gibi gelişmiş radyoterapi teknikleri ile geçerli olup olmadığı henüz çalışılmamıştır.

2.5.3. Metastatik Pankreas Kanseri Tedavi

Hastaların yaklaşık %50'si tanı anında uzak metastazlar ile başvururlar. Sistemik kemoterapi, kansere bağlı semptomları hafifletmek ve genel sağkalımı uzatmak amacıyla primer tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir. Gemsitabin, uzun yıllar boyunca hem rezektabl hem de ileri evre pankreas kanseri tedavisinde temel tedavi seçeneği olmuştur. Gemsitabine haftalık sisplatin eklenmesi, ileri evre pankreas kanserinin birinci basamak tedavisinde herhangi bir PFS veya OS faydası gösterememiştir (76). 2011 yılında FOLFİRİNOX, daha önce tedavi almamış metastatik pankreas kanseri olan 342 hastanın randomize faz 3 çalışmasında gemsitabin ile karşılaştırıldığında ortanca OS 6,8'den 11,1 aya çıkarmıştır (HR: 0,57; 95 GA: 0,45-0,73; p<0,001) (4). İki yıl sonra, gemsitabin/nab-paklitaksel ile gemsitabin monoterapisini karşılaştıran başka bir birinci basamak faz 3 çalışmasında ise kombinasyon kolunda artmış ortanca OS izlenmiştir (8,5 ay vs 6,7 ay; p<0,001) (5). Birinci basamak tedavide FOLFİRİNOX ve gemsitabin/nab-paklitaksel tedavisi klinik çalışmalarda kafa kafaya hiç karşılaştırılmamasına rağmen, gerçek yaşamdan retrospektif analizler, daha genç ve daha fit hastaların FOLFİRİNOX alma olasılığının daha yüksek olduğunu ve gemsitabin/nab-paklitaksel ile karşılaştırıldığında genel sağkalımı iyileştirme eğiliminde olduğunu göstermektedir (77, 78).

Pankreas kanserli hastaların %5-9'unda BRCA1 veya BRCA2 genlerinde germline veya somatik mutasyonlar mevcuttur (79). Pankreas ve over kanserinden elde edilen veriler, poli-ADP-riboz polimeraz (PARP) inhibisyonuna yanıtın, BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu olan hastalarda daha belirgin olduğunu göstermektedir (80, 81). Bu bulgular , en az 16 haftalık birinci basamak platin bazlı kemoterapiden sonra progresse olmayan ve germline BRCA1 veya BRCA2 mutasyonları olan hastalarda bir PARP inhibitörü olan olaparibinin idame tedavideki rolünü değerlendiren faz 3 POLO çalışmasının yapılmasında yol gösterici oldu (82). Plasebo ile karşılaştırıldığında olaparib, ortanca PFS'yi 3,8 aydan 7,4 aya çıkarmıştır (HR: 0,53; p=0,004), ancak gruplar arasında OS açısından bir fark bulunamamıştır (82). Aralık 2019 'da olaparib, pankreas kanseri için onaylanan ilk biyobelirteç temelli hedefe yönelik tedavi olup idame tedavide kullanım için ABD'de de onay almıştır (83).

Metastatik pankreas kanseri için bir faz 3 çalışmasında sağkalım avantajı gösteren için tek ikinci basamak tedavi, florourasil, lökoverin ve nanolipozomal irinotekan kombinasyonudur. NAPOLI-1 çalışmasında, gemitabin bazlı tedavi ile progresse olmuş metastatik hastalığı olan hastaların, florourasil, lökoverin ve nanolipozomal irinotekan kombinasyonu ile florourasil ve lökoverin ile karşılaştırıldığında ortanca OS'nin arttığı gösterildi (6,1 ay vs 4,2 ay, HR:0,67; p = 0,012) (84). Birinci basamak FOLFİRİNOX ile progresse hastalar için gemitabin bazlı kemoterapi, kemoterapi için yeterli performans durumu olan hastalar için uygun bir ikinci basamak seçenektir. Son yıllarda, mismatch tamir hasarı (dMMR) ve yüksek düzeyde mikrosatellit instabilite (MSI-H) saptanan bazı kanserlerin immün aracılı tedavilere duyarlı olduğu gösterilmiştir (85). Yüksek düzeyde tümör mutasyon yüküne sahip olan bu tümörlerin daha immünojenik olduğu ve immün kontrol noktası inhibitörlerine daha iyi yanıt verdiği düşünülmektedir. Örnek olarak, pankreas kanserli 22 hastayı da içeren faz II KEYNOTE-158 çalışmasında, pembrolizumab tedavisi ile dört objektif yanıt izlenmiş olup (%18) ve ortanca yanıt süresi 13,4 ay olarak bulunmuştur (85). Ne yazık ki, ileri evre pankreas kanserlerinin sadece %2'sinde dMMR vardır ve immün kontrol noktası inhibitörlerine yanıt durumları net değildir (86). Performans durumu iyi olan ve daha önce gemitabin bazlı tedavi alan hastalarda ikinci basamak tedavi seçenekleri: FOLFİRİNOX, FOLFOX, 5-FU/lökoverin, lipozomal irinotekan, FOLFİRİ, ,CapOx, kapesitabin, devamlı 5-FU infüzyonu,

Larotrektinib (sadece NTRK gen füzyonu pozitif ise) ve Pembrolizumab (sadece MSI-H ve dMMR tümörlerde) olarak sıralanabilir. Daha önceden fluropirimidin bazlı rejim alan performans durumu iyi olan hastalarda ise ikinci basamakta; gemitabin/nab-paklitaksel, 5-FU/lökoverin ve nanolipozomal irinotekan kombinasyonu, gemitabin sisplatin, gemitabin/erlotinib, gemitabin monoterapisi, Pembrolizumab (sadece MSI-H ve dMMR tümörlerde) önerilebilir. Performans durumu kötü olan hastalarda ise ikinci basamakta gemitabin, kapesitabin, devamlı infüzyonel 5-FU, Larotrektinib (sadece NTRK gen füzyonu pozitif ise) ve Pembrolizumab (sadece MSI-H ve dMMR tümörlerde) tedavi seçenekleri arasındadır (56).

2.5.4. Pankreas Kanserinde Destekleyici Bakım

Destekleyici bakım, ileri evre pankreas kanseri olan hastaların yönetiminin çok önemli bir bileşenidir. Ağrı, erken evre hastalıkta bile neredeyse tüm hastalarda görülen bir semptomdur. Tedavi seçenekleri arasında opioid bazlı farmakoterapi ve çölyak pleksus nörolizi gibi müdahaleler yer alır (87). Biliyer obstrüksiyon sebebiyle safra kanallarına stent takılması kolanjit riskini azaltabilir ve kemoterapinin güvenli bir şekilde uygulanmasını sağlayabilir. Potansiyel olarak daha düşük enfeksiyon riski nedeniyle metal stentler plastik stentlere tercih edilir (88). Kolanjit ile izlenen hastalar sıklıkla akut olarak kötüleşirler, bu görünüm ileri evre pankreas kanserinin progresyonu ile karıştırılabilir. Venöz tromboembolizm, PDAC'lı hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir. Profilaktik rivaroksabanın kullanılmasına yönelik kanıtlar olsa da, potansiyel faydayı kanama komplikasyonları riskleriyle değerlendirdikten sonra karar bireysel olarak verilmelidir (89). Depresyon, anksiyete, anoreksi ve kilo kaybı da pankreas kanserli hastalarındaki yaygın semptomlardır ve uygun hastalarda farmakolojik tedavi düşünülmelidir. Ana pankreas kanalı tıkanıklığı, karın ağrısı, şişkinlik ve steatore semptomlarıyla kendini gösteren ekzokrin pankreas yetmezliğine neden olabilir. Pankreas enzim takviyesi, yağ emilimini ve bu semptomları iyileştirebilir.

2.6. Pankreas Kanserinde Prognostik ve Prediktif Belirteçler

2.6.1. Kan/Plazma Bazlı Belirteçler

Pankreas kanserli hastalarda CA 19-9 seviyeleri tümör boyutu, metastaz varlığı ve hasta prognozu ile ilişkilidir. CA 19-9'un takibi, yüksek CA 19-9 düzeylerinde başvuran hastalarda sistemik tedaviye yanıtı izlemek için yararlıdır (90). CA 19-9 ayrıca benign pankreatikobiliyer hastalıklar ve biliyer obstrüksiyonlarda da yükselebilir. Bu nedenle, biliyer stent yerleştirilen obstrüksiyonu olan PDAC'lı hastalarda, tedaviye başlamadan önce gerçek tümör yükünü daha doğru değerlendirmek için CA 19-9 seviyeleri tekrar kontrol edilmelidir. Preoperatif dönemde CA19-9'un düşük olması ve postoperatif dönemde düşüş gözlenmesi iyi prognostik kriterlerdir (91). Berardi ve arkadaşları lokal ileri veya metastatik pankreas kanseri nedeniyle kemoterapi alan hastalarda, CA 19-9 > 37U/mL olan hastalara kıyasla CA 19-9 <37 U/mL olan hastalarda genel sağkalımın anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmiştir (18,49 ay vs 9,21 ay) (92).

İnflamasyon, hem karsinogenezin ilerlemesinin hem de antitümör yanıtının önemli bir bileşenidir. Lokal inflamasyonda olduğu gibi sistemik inflamatuvar yanıt, çeşitli kanserlerin prognozunda önemli bir belirteçtir. Tümöre karşı sistemik inflamasyon bazı inflamatuvar belirteçler ile gösterilebilir. Bunlar nötrofil lenfosit oranı (NLR), albümin, CRP, trombosit lenfosit oranı(PLR), ve lenfosit monosit oranı (LMR)'dır. Schlick ve arkadaşları PDAC'lı hastalarda C-reaktif protein ve NLR'nin kötü sağkalımın bağımsız faktörleri olduğunu bildirilmiştir (93). Bu belirteçler tanı anında daha düşük olup ve ikinci veya üçüncü basamak kemoterapötik ajanlara geçilecek hastalarda kemoterapiye kötü yanıtın prognostik belirteçleri olarak önerilmiştir. Benzer şekilde, Giakoustidis ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada, tedavi öncesi hem NLR> 4 hem de PLR> 120 olması, PDAC hastalarında daha kısa bir OS ile ilişkilendirilmiştir (94). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, CRP/lenfosit oranı, 1.8'den yüksek olması kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca evreden bağımsız olarak 1.8'in üzerinde bir CRP/lenfosit oranı mortalite için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmiştir (95). Son olarak, opere olan PDAC hastalarında LMR \geq 2.8 olan hastaların, bir yıllık genel sağkalım oranının LMR <2.8 olanlara kıyasla neredeyse iki kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (%66,2 vs %36,1; p = 0,015) (96).

2.6.2. İmmünohistokimyasal Belirteçler

hENT1, başta gemsitabin olmak üzere nükleozitlerin veya nükleozit benzeri ilaçların hücre içi alımına aracılık eden bir transmembran proteindir. PDAC tümörleri hENT1'i eksprese eder ve gemsitabin bazlı tedaviye yanıtın potansiyel bir prediktif biyobelirteci olarak araştırılmıştır. PDAC hastalarında gemsitabin ve 5-florourasil bazlı kemoterapi arasında karşılaştırmalı bir çalışma olan ESPAC-3 klinik popülasyonunun bir alt grup analizinde, hENT1 ekspresyonu, florourasil grubunda yanıtla herhangi bir ilişkisi gösterilememişken gemsitabine yanıtın prediktif bir biyobelirteci olarak tanımlanmıştır (97). Aoyama ve arkadaşları, PDAC dokusunda küratif rezeksiyon ve adjuvan gemsitabin ile tedavi edilen hastalardan yüksek hENT1 ekspresyonu olanların daha yüksek beş yıllık sağkalım (yüksek hENT1: %20,6 ve düşük hENT1: %8,9; $p = 0,019$) ve üç yıllık hastaliksız sağkalım oranları olduğunu bildirmişlerdir (yüksek hENT1: 23,8% vs. düşük hENT1: %9,4; $p = 0,024$) (98). Bird ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde PDAC rezeksiyonu sonrası adjuvan gemsitabin kemoterapisi alan PDAC hastalarında yüksek hENT1 ekspresyonunun hem hastaliksız sağkalımda (HR: 0,58; %95 GA: 0,42-0,79) hem de OS'de (HR: 0,52; %95 GA: 0,38–0,72) fayda sağladığı görüldü (99).

Paklitaksel gibi taksanlar, α/β -tubulin'in β -tubulin alt birimine bağlanarak mikrotübül dinamiklerini baskılar. Bu, hiperstabilizasyona neden olarak hücre döngüsün durmasına ve apoptoza neden olur (100). Paklitakselin etki mekanizması, TUBB3 ile etkileşim yoluyla mikrotübüllerin kromozomlara bağlanmasını modüle etmeyi içerebilir (101). Memelilerde, diferansiyel doku ekspresyonu gösteren çoklu genler tarafından kodlanan en az altı α - ve yedi β -tubulin izotipi vardır. Çeşitli çalışmalar, nörona özgü bir tubulin olan sınıf III β -tubulinin (TUBB3) aşırı ekspresyonun küçük hücreli dışı akciğer kanserinde, kolon kanserinde ve over kanserinde taksanlara dirençte rol oynadığı göstermiştir (102-104). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada yüksek TUBB3 ekspresyonun, birinci basamak tedavi olarak gemsitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda daha düşük hastalık kontrol oranı (DCR) ile daha kısa PFS ve OS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (105). Benzer şekilde tümör hücresi proliferasyonu ve göçünde önemli bir rol oynayan mikrotübül tarafından düzenlenen bir protein olan Stathmin 1 ve mikrotübül ile ilişkili protein Tau'nun aşırı

ekspresyonunu çeşitli kanser türlerinde kötü prognoz ve taksan bazlı tedavilere verilen yanıtın azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (106, 107).

Normal pankreas gelişimi için gerekli bir transkripsiyon faktörü olan GATA6 ekspresyonunun, RNA dizilimi veya in situ hibridizasyon (ISH) ile ölçülen, klasik pankreas kanserini kötü prognozla ilişkili daha kemorezistan bazal benzeri pankreas kanserinden ayırt etmek için tek bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir (108). Duan ve arkadaşları 130 ileri evre pankreas kanserli hastalarda düşük GATA6 IHC ekspresyonunu daha kısa OS ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (ortanca OS 6,2 ay vs 11,5 ay, P = 0.007) (109). FOLFİRİNOX ile tedavi edilen hastalarda GATA6-yüksek tümörlere kıyasla GATA6-düşük tümörlerde progresyonun daha çok olduğu gösterilmiştir (P = 0,024) (109). Kemoterapiye direnç multifaktöriyel olmasına rağmen, DNA onarımının oksaliplatine dirençte anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (110). Oksaliplatin, DNA replikasyonunun ve transkripsiyonunun inhibisyonuna yol açan, iplikler arası platin-DNA çapraz bağları üretebilir (111). Eksizyon onarım çapraz tamamlayıcı 1 (ERCC1), platin türevleri gibi eklenti oluşturucu ajanlar tarafından indüklenen DNA hasarını onarabilen bir protein grubunu içeren nükleotid eksizyon onarım (NER) kompleksinin bir proteinini kodlayan bir genidir. Strippoli ve arkadaşları metastatik pankreas kanserli hastalarda FOLFİRİNOX ile tedavi hastalarda normal ERCC1 seviyelerinin ERCC1 hiperekspresyonuna göre daha uzun PFS (ortanca PFS 11 ay vs 4 ay, p<0.001) ve OS (ortanca OS 16 ay vs 8 ay, p=0.0006) ile ilişkili olduğu göstermiştir (112). Benzer şekilde 5FU direnç mekanizmaları göz önüne alınarak yapılan bir çalışmada 5FU'yu dihidroflourourasile katabolize eden enzim olan dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD)'ın tümöral ekspresyonu, negatif bir prognostik biyobelirteç olarak bulunmuş ve postoperatif 5FU/FA veya gemsitabinden fayda görebilecek hasta alt gruplarını tanımlanmıştır (113). Caveolin-1, PDAC hücrelerinde albumin ve nab-paklitaksel transportu için kritik öneme sahiptir. Yakın zamanda İtalya'da ileri evre pankreas kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada, yüksek Caveolin-1 ekspresyon seviyelerinin, anlamlı derecede daha kötü OS ve PFS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (114).

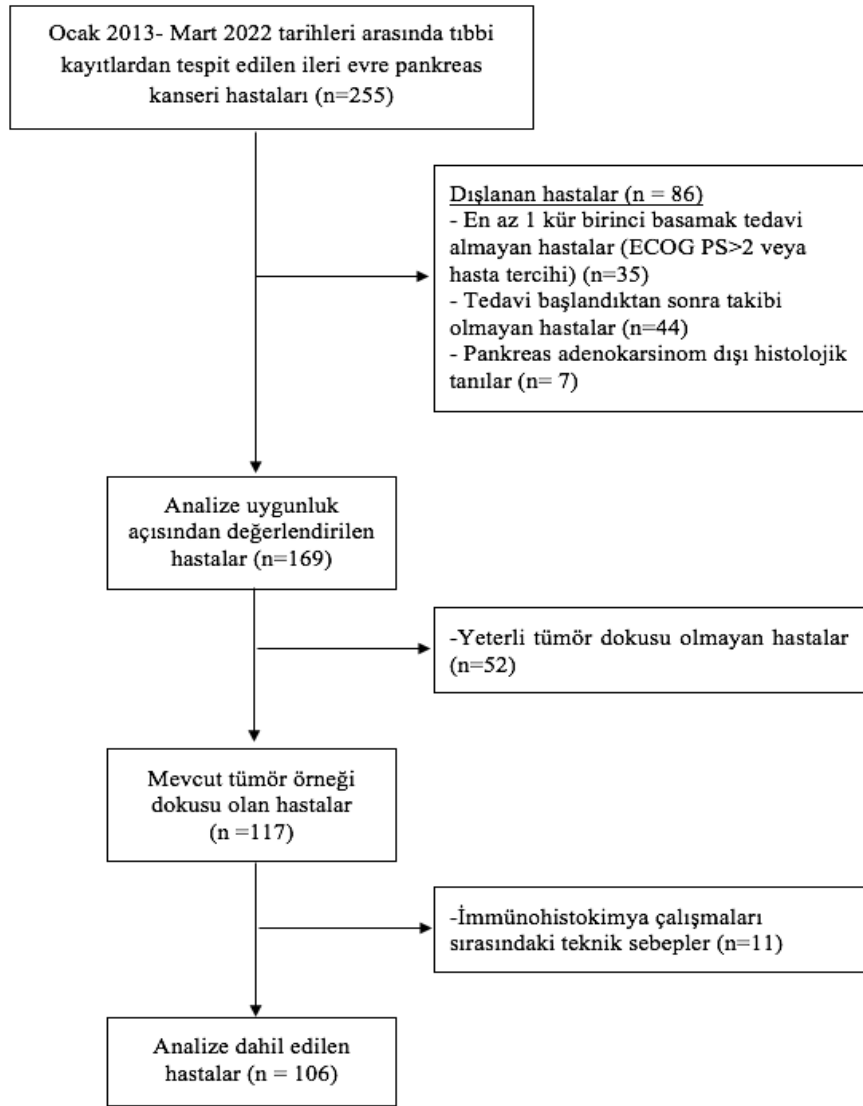
3. MATERYAL-METOD

3.1. Hastaların Belirlenmesi

Çalışmaya Ocak 2013 ile Mart 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji Bölümü'ne başvuran; histolojik olarak lokal ileri anrezektabl veya metastatik PDAC tanısı mevcut, erişkin (>18 yaş) ve patoloji preparatları Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji arşivinde bulunan hastalar dahil edilmiştir. Adenokarsinom dışında patolojik tanısı olan hastalar, dosyalarında eksik veri olan veya takipsiz kalan hastalar, ECOG performans skorunun kötü olması ya da kendi isteğiyle birinci basamak kemoterapi alamayan hastalar ve onam vermeyen hastalar değerlendirme dışı bırakıldı. Vakalara Hacettepe Üniversitesi bilgi işlem daire başkanlığının patoloji rapor taraması ile ulaşılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri karşılayan 255 hasta alındı. ECOG performans skorunun kötü olması ya da kendi isteğiyle en az 1 kür birinci basamak kemoterapi alamayan hastalar (n=35), tedavi başladıktan sonra takibi olmayan hastalar (n=44) ve pankreas adenokarsinom dışı histolojik tanısı olan (n=7) hastalar çalışma dışı bırakıldı. Olgulara ait patoloji raporları ve hemotoksilen-eosin boyalı lamalar arşivden çıkarılarak olguların hücre bloklarının immünohistokimyasal inceleme için yeterli doku içerip içermedikleri deneyimli 2 patolog tarafından değerlendirildi. Yeterli tümör dokusu olmayan 52 hasta çıkarıldıktan sonra yeterli tümör dokusu bulunan 117 hasta immünohistokimya çalışmalarına dahil edildi. İmmünohistokimya çalışmaları sırasında teknik sebeplerle (alınan kesitte tümör dokusu bulunmaması, immünohistokimya çalışmaları sırasında tümör dokusu kaybı vb.) 11 hasta çalışma dışı bırakıldıktan sonra 106 hasta analize dahil edildi. Şekil 3.1 hasta seçim sürecinin akış şemasını göstermektedir.

Hastalara ait demografik ve klinik veriler, laboratuvar sonuçları, metastaz bölgeleri, birinci ve ikinci basamakta aldıkları kemoterapi rejimleri ve toplamda kaç kür tedavi aldıkları, birinci ve ikinci basamak tedavi sonrası progresyon tarihleri, hastaların tedaviye yanıtları ve sağ kalım süreleri kaydedilmiştir.



Şekil 3.1. Hasta seçim sürecinin akış şeması

3.2. İmmünohistokimya ile Boyama

Hastaların hematoksilen-eozin boyalı kesitleri ışık mikroskopunda yeniden incelendi. Cerrahi patoloji materyali bulunan hastalar için (n=26) her vakada tümörün yer aldığı alanlar kalem ile çizilerek işaretlendi. Tümörlü alanları çizilmiş bu hematoksilen-eozin boyalı kesitler ile hastaların parafin blokları eşleştirildi. Tissue microarray (TMA) dizaynında her olgudan tümörü temsil eden 3 milimetre çaplı birer doku silindiri, TMA alıcısı bloğuna 4 sıra, ilk 3 sırada 8 doku silindiri ve son sırada 2 doku silindiri bulunacak şekilde yerleştirildi. Bu şekildeki blokta toplam 26 doku silindiri elde edildi.

Doku mikrodizinlerinden 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Bunların biri H-E boyanarak genel değerlendirme için kullanıldı. Diğerleri immünohistokimyasal çalışmalar için ayrıldı. Trucut biyopsi materyali bulunan hastaların hematoksilen eozin camlarında uygun fiksasyona sahip, takip artefaktı içermeyen ve yeterli tümör alanı içeren olgulardan tümörü en iyi yansıtan parafin bloklar immünohistokimyasal boyamaya kesit almak için seçildi. İmmünohistokimyasal inceleme için seçilen parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler lamlara alındı.

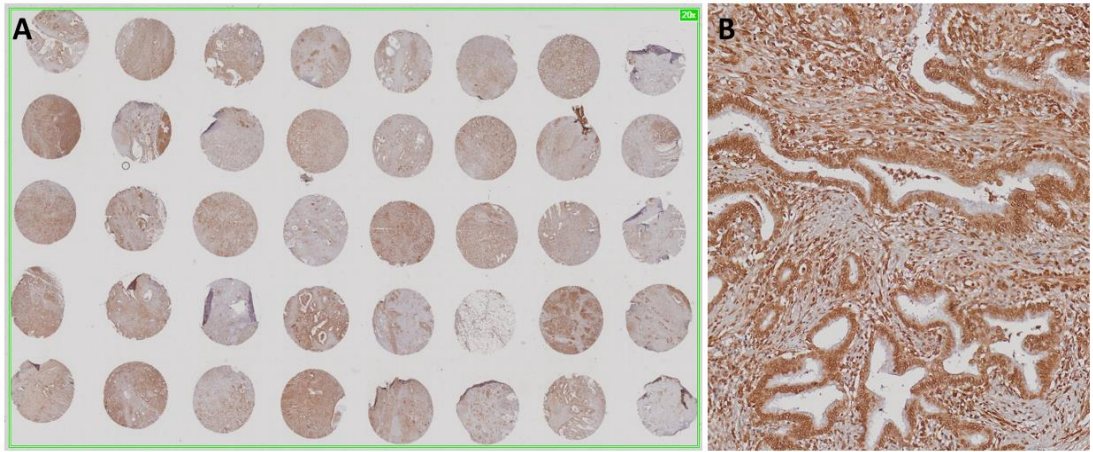
Boyasız kesitler deparafinizasyon işlemi için bir gece etüvde 60 santigrat derecede bekletildi. Parafini uzaklaştırmak amacıyla 2x10 dakika ksilen ve rehidratasyon için sırasıyla 2x5 dakika %96 EtOH, %90 EtOH ve %70 EtOH alkol solüsyonlarından geçirildi. Dokuda mevcut olan endojen peroksidazın inaktivasyonu %6'lık hidrojen peroksit solüsyonu ile sağlandı. Antijeni yeniden açığa çıkarmak için sitrat (ph:6,0) içeren tampon çözelti kullanıldı. Daha sonra titrasyonu yapılmış primer antikor ideal dilüsyonda 60 dakika oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. Çalışmada kullanılan primer antikor bilgileri Tablo 3.1'de verilmiştir. Adımlar arasında yıkama için fosfat tamponlu salin kullanılmıştır. Ardından camlara biyotinli keçi sekonder antikor ve streptoavidin peroksidaz (Thermo Scientific, anti-polyvalent HRP, TP-125-HL) uygulanmıştır. Sekonder antikor ile reaksiyonun tamamlanması sonrasında ise işaretleme reaksiyonunun gerçekleşmesi için son aşamada DAB (3,3'-Diaminobenzidine, Thermo Fisher, 34002) kullanılmıştır. Hematoksilen (Merck) ile yapılan zıt boyamadan sonra slaytlar ılık musluk suyunda 10 dakika yıkanmıştır. Dehidrasyon için etanol serilerinden geçirilen slaytlar, ksilen solüsyonunda bekletildikten sonra balsam ile kapatılmıştır.

Tablo 3.1. Çalışmada kullanılan antikorların bilgileri

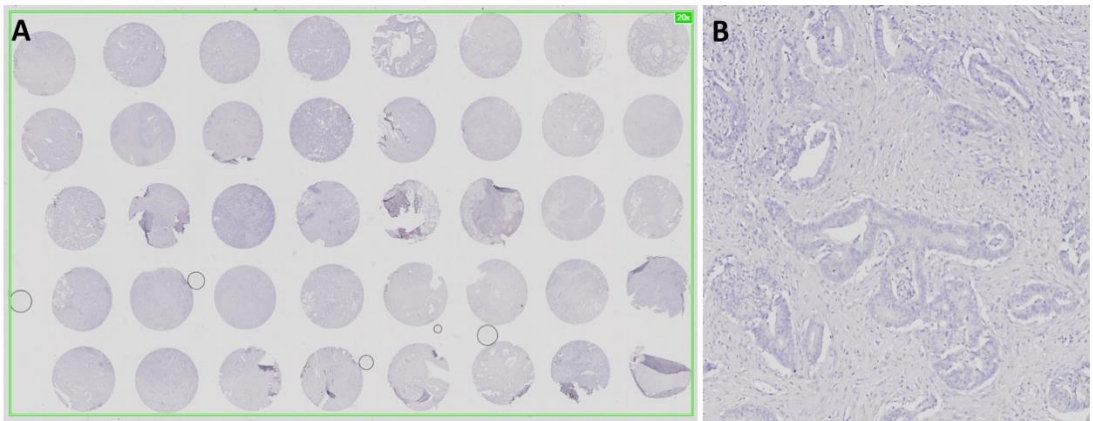
Antikor	Dilüsyon	Marka	Klon	Katolog No
TUBB3	1/200	Santa Cruz	2G10	sc-80005
hENT1	1/50	Santa Cruz	F-12	sc-377283
DPYD	1/50	Santa Cruz	A-5	sc-376712
Stathmin	1/50	Santa Cruz	A-4	sc-48362

3.3. İmmünohistokimya ile Boyanmanın Değerlendirilmesi

Bu çalışmada TUBB3, hENT1, DPYD ve Stathmin ekspresyonlarının immünohistokimyasal boyamalarla değerlendirilmesi planlandı. İdeal dilüsyonu belirlemek için daha önceden hazır bulunan 40 rezektabl pankreas kanserli hastanın TMA'sında immünokimyasal boyama yapıldı. DPYD ile yapılan immünohistokimya boyamasında tümör ve stromada tüm hücrelerde boyanma olmuştur (Resim 3.1). Stathmin ile yapılan immünohistokimya boyamasında ise tümör ve stromada hücrelerin hiçbirinde boyanma izlenmemiştir (Resim 3.2). Bundan dolayı çalışmaya dahil edilen hastalarda sadece TUBB3 ve hENT1 ekspresyonları değerlendirilmiştir.



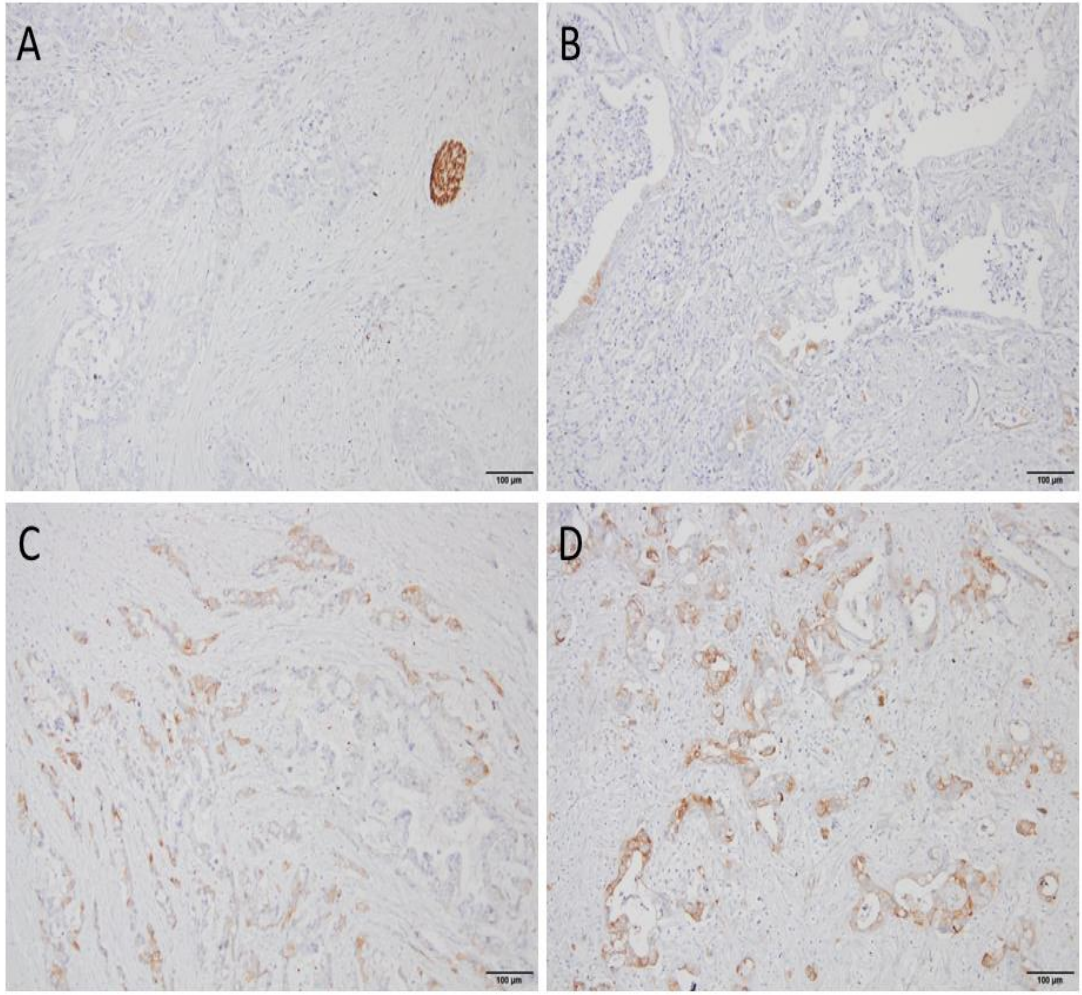
Resim 3.1. A) DPYD ile yapılan immünohistokimya boyaması, pankreas kanseri doku mikrodizin görüntüsü. B) DPYD ile tümör ve stromada tüm hücrelerde boyanma



Resim 3.2. A) Stathmin ile yapılan immünohistokimya boyaması, pankreas kanseri doku mikrodizin görüntüsü. B) Stathmin ile tümör ve stromada hücrelerde boyanma mevcut değil

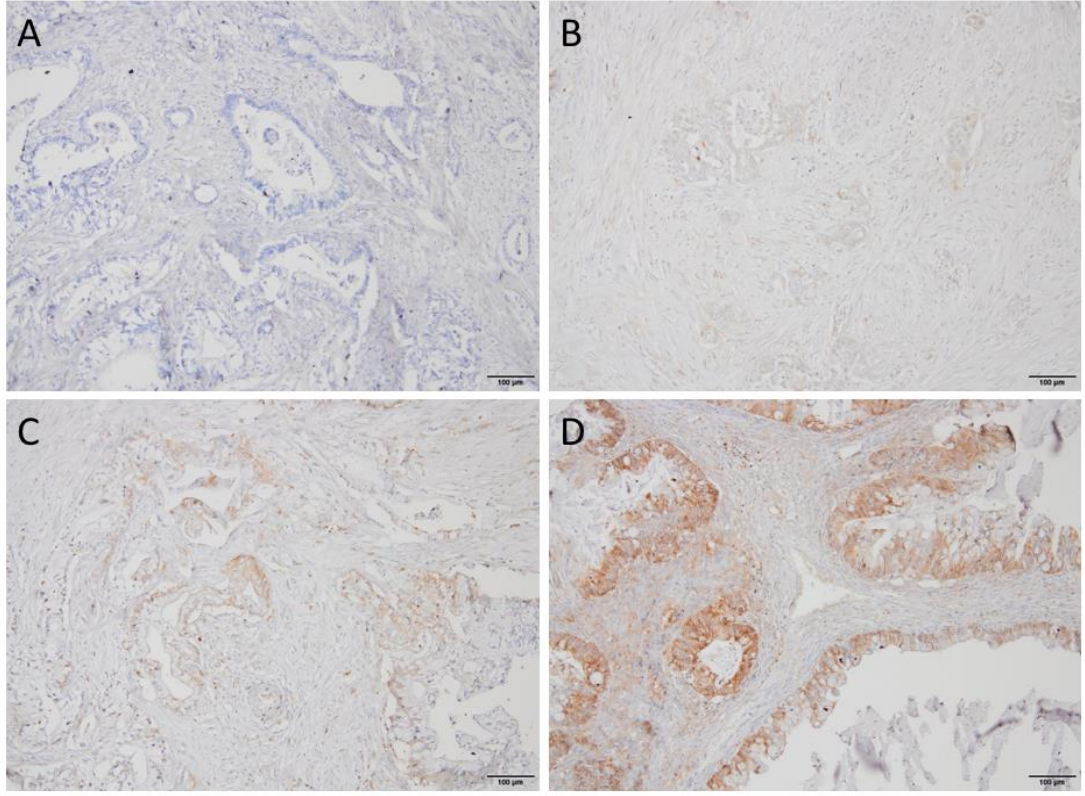
İmmünohistokimya ile ekspresyon değeriendirmeleri, klinik verilerden haberi olmayan bir patolog tarafından (A.A) ışık mikroskopunda (Olympus BX51) yapıldı. Literatürde TUBB3 ve hENT1 immünohistokimya boyanması için kesinleştirilmiş bir skorlama kriteri bulunmamaktadır. Çalışmamızda immünohistokimyasal skorlama H skoru kullanılarak semikantitatif bir yöntemle değeriendirildi. 2 aşamalı olan bu yöntemde ilk aşamada boyanan tümör dokular boyanma yoğunluğu (intensite) ve boyanma yaygınlığına göre değeriendirilmiştir. İkinci aşamada H skoru tümör hücrelerinin boyanma yoğunluğu ve boyanan tümör hücrelerinin yüzdesinin çarpımından elde edilmiştir. Boyanma yoğunluğunun değeriendirilmesinde boyanma olmaması 0, hafif boyanma olması +1, orta yoğunlukta boyanma +2, şiddetli boyanma olması +3 olarak değeriendirildi. H skoru sonuçları en düşük 0, en yüksek 300 değerieleri arasında değerişmektedir.

Toplam 106 hastada TUBB3 ve hENT ekspresyonu H-skoru ile değeriendirildi. Literatürle uyumlu olacak şekilde yüksek ve düşük ekspresyonu için ortanca değeri sınır değeri olarak kabul edildi (97, 115). TUBB3 değeriendirilmesinde H skoru; 12,5 ve 12,5'dan büyük olanlar yüksek ekspresyonu yansıtan "TUBB3^{yüksek}", 12,5'dan küçük olanlar "TUBB3^{düşük}" olarak değeriendirildi. TUBB3 ile boyanma özelliklerine göre örnek tümör dokuları Resim 3.3'te gösterildi.



Resim 3.3. TUBB3 ile yapılan immünohistokimyasal boyanma özelliklerine göre örnek tümör dokuları: A) Tümör ve stromada boyanma olmayan olgu, periferik sinir kesiti iç kontrol olarak pozitif, B) hafif, C) orta şiddette, ve D) kuvvetli boyanma gösteren tümörler (Scale bar: 100um).

hENT1 değerlendirilmesinde H skoru; 10,0 ve 10,0'dan büyük olanlar yüksek ekspresyonu yansıtan “hENT1^{yüksek}”, 10,0'dan küçük olanlar “hENT1^{düşük}” olarak değerlendirildi. hENT1 ile boyanma özelliklerine göre örnek tümör dokuları resim 3.4'te gösterildi.



Resim 3.4. hENT1 ile yapılan immünohistokimyasal boyanma özelliklerine göre örnek tümör dokuları: A) Tümör ve stromada boyanma olmayan olgu, B) hafif, C) orta şiddette, ve D) kuvvetli boyanma gösteren tümörler (Scale bar: 100um).

Çalışmamızda TUBB3 ve hENT1 ekspresyonunun prognostik ve prediktif etkisinin bir arada değerlendirilmesi için kombine biyomarker skoru tanımlandı. Literatüre bakılarak skor 3 gruba ayrılacak şekilde dizayn edildi. Buna göre TUBB3^{düşük} ve hENT1^{yüksek} olan grup kombine biyomarker skoru “yüksek”, TUBB3^{düşük} ve hENT1^{düşük} veya TUBB3^{yüksek} ve hENT1^{yüksek} olan grup kombine biyomarker skoru “orta” ve TUBB3^{yüksek} ve hENT1^{düşük} olan grup kombine biyomarker skoru “düşük” olarak tanımlandı (Tablo 3.2).

Tablo 3.2 Kombine biyomarker skorunun tanımlaması

	Kombine Biyomarker Skoru
TUBB3^{düşük} ve hENT1^{yüksek}	Yüksek
TUBB3^{düşük} ve hENT1^{düşük} veya TUBB3^{yüksek} ve hENT1^{yüksek}	Orta
TUBB3^{yüksek} ve hENT1^{düşük}	Düşük

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi “IBM SPSS 24” ve “Graphpad Prism 6 (Graphpad Software Inc., San Diego, CA)” yazılımları kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli değişkenler için normal dağılıma uyan değişkenlerde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan değişkenlerde ortanca ve aralık olarak; kategorik değişkenlerde ise yüzde ve frekans tabloları olarak verildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Kolmogrov-Smirnov, histogram ve Q-Q Plot grafikleri yardımı ile incelendi. İkili karşılaştırmalarda, sürekli değişkenler normal dağılımda ise bağımsız gruplar için Student T-testi, normal dağılımda değil ise Mann-Whitney U testi; kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanıldı. Kaplan-Meier analizi ile PFS ve OS süreleri hesaplanıp sağkalım farkları logrank testi ile araştırıldı. Çok değişkenli analizler için lojistik regresyon ve Cox regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli analizde $\alpha \leq 0.20$ olan değişkenler çok değişkenli analiz modeline dahil edildi. Bunların dışında daha önceki çalışmalarda anlamlı ilişki gösterilen faktörlerden bu çalışmada değerlendirilmiş olanlar da çok değişkenli analize dahil edildi. P değerinin 0,05’in altında olması istatistiksel anlamlı kabul edildi.

3.5. Araştırmanın Etik Yönü

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik kurul onayı alındı (Tarih: 31.05.2022 karar no: GO 22/09-53). Projede kullanılacak sarf malzemelerin temini için Türk Tıbbi Onkoloji Derneğinden proje desteği alındı.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 106 hastaya ait demografik ve klinik özellikler Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Hasta grubunun ortalama yaşı 60 (38-80) olup 37'si (%34,9) kadın, 69'u (%65,1) erkekti. ECOG-0 olan hasta sayısı 50 (%47,2), ECOG-1 olan hasta sayısı 51 (%48,1) ve ECOG-2 olan hasta sayısı 5 (%4,7) idi. Tümörlerin çoğu pankreas başı yerleşimli (%47,2) olup tümör boyutunun ortalama değeri 35 mm(15-100) olarak saptandı. Hastaların büyük çoğunluğu tanı anında metastatik (%89,6) olup, metastazın dağılımında; 76 (%71,7) karaciğer, 19 (%17,9) akciğer, 20 (%18,9) lenf nodu ve 9 (%8,5) periton olarak görülmüştür. Otuzbeş hastada (%33) iki veya daha fazla bölgede metastaz görülmüştür. Birinci basamak kemoterapi dağılımına bakıldığında zaman zaman 75 hasta (%70,8) FOLFİRİNOX, 23 hasta (%21,7) gemsitabin/nab-paklitaksel ve 8 hasta (%7,5) ise gemsitabin-cisplatin rejimini almıştır.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri (n=106)

Yaş, Medyan (Min-Maks) y	60,00 (38-80)
Cinsiyet n, (%)	
Erkek	69 (65,1)
Kadın	37 (34,9)
ECOG performans skoru n,(%)	
0	50 (47,2)
1	51 (48,1)
2	5 (4,7)
Tümör lokalizasyonu n, (%)	
Baş	50 (47,2)
Gövde	29 (27,4)
Kuyruk	27 (25,5)
Tümör boyutu, Medyan (Min-Maks) mm	35,00 (15-100)
Tanı anında evre n, (%)	
Lokal ileri	11 (10,4)
Metastatik	95 (89,6)
Rekürren	25 (23,6)
De novo metastatik	70 (66,0)

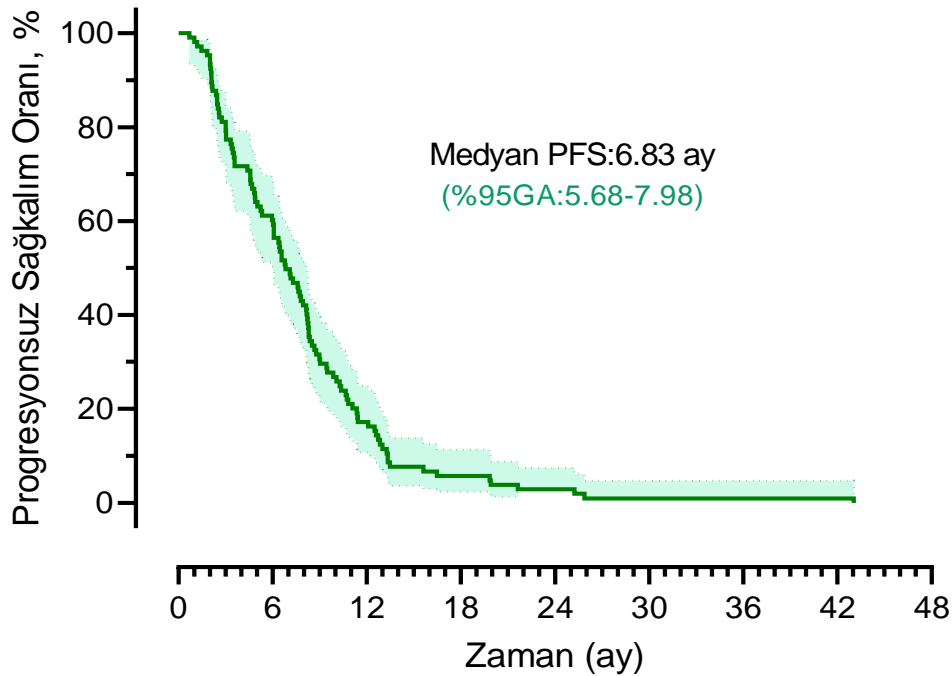
Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri (n=106) (Devamı)

Tanı anındaki metastaz bölgeleri n, (%)	
Karaciğer	76 (71,7)
Akciğer	19 (17,9)
Periton	9 (8,5)
Lenf Nodu	20 (18,9)
Metastatik bölge sayısı n, (%)	
1	71 (67)
2 veya daha fazla	35 (33)
Birinci basamak kemoterapi rejimi n, (%)	
FOLFİRİNOX	75 (70,8)
Gemcitabin/nab-paklitaksel	23 (21,7)
Gemcitabin-Cisplatin	8 (7,5)

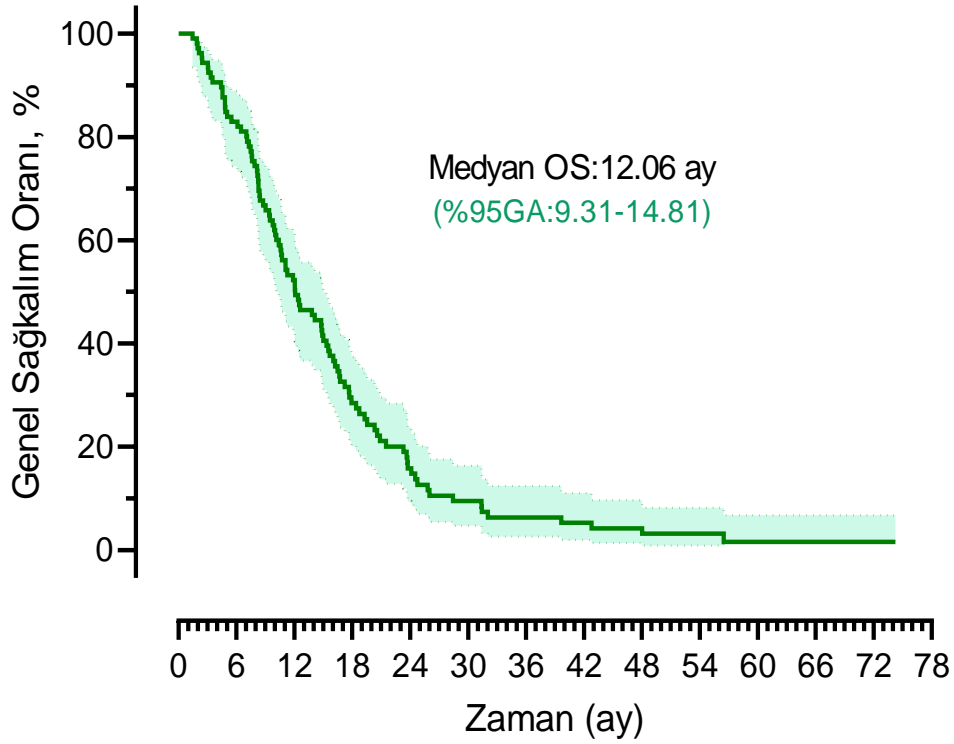
ECOG:Eastern Cooperative Oncology Group

4.2 Genel Popülasyonda Sağkalım Analizleri ve Kemoterapiye Yanıt Oranları

Çalışmaya katılan hastaların ortalama PFS'si 6,83 (%95 GA: 5,68- 7,98) ay bulunurken (Şekil 4.1), ortalama OS'si 12,06 ay (9,31-14,81) olarak bulundu (Şekil 4.2)



Şekil 4.1. İleri evre pankreas kanserli hastalara ait progresyonsuz sağkalım(PFS) grafiği (n=106)



Şekil 4.2. İleri evre pankreas kanserli hastalara ait genel sağkalım(OS) grafiği

Hasta ve tümör özelliklerine göre PFS ve OS sonuçları Tablo 4.2’de gösterildi. Tümörün pankreas başında olması, tanı anında metastatik evrede olmak, tanı anında 2 veya daha fazla bölgede metastaz olması kısa PFS ile, tanı anında karaciğer metastazı olması ve 2 veya daha fazla bölgede metastaz olması kısa OS ile ilişkili bulundu. Yaş, cinsiyet, ECOG PS, tümör boyutu ve birinci basamak kemoterapi rejimi ve tanı anında akciğer veya periton metastazı olması ile PFS veya OS arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Birinci basamak kemoterapi rejimi olarak FOLFİRİNOX alan hastaların ortalama PFS’si 7,73 ay ve ortalama OS’si 12,50 ay görülürken, gemsitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda ortalama PFS’si 6,03 ay ve ortalama OS’si 8,76 ay izlendi. Gemisitabin/cisplatin alan 8 hastada ise ortalama PFS’si 3,56 ay ve ortalama OS’si 15,33 aydı.

Tablo 4.2. Hasta ve tümör özelliklerine göre PFS ve OS sonuçları (n=106)

		mPFS (ay)	P değeri	mOS (ay)	P değeri
Yaş	<60 (n=51)	6,56	0,254	12,06	0,357
	≥60 (n=55)	7,10		12,36	
Cinsiyet	Erkek (n=69)	6,83	0,509	12,36	0,112
	Kadın (n=37)	7,13		12,06	
ECOG	0 (n=51)	7,93	0,237	14,76	0,057
	1 veya 2 (n=55)	6,46		11,26	
Tümör yerleşimi	Baş (n=50)	6,06	0,037	12,60	0,407
	Gövde (n=29)	8,50		15,33	
	Kuyruk (n=27)	7,13		11,06	
Tümör boyutu	<35 mm (n=50)	7,63	0,173	11,10	0,403
	≥35 mm (n=56)	6,36		12,36	
Tanı anında evre	Lokal ileri (n=11)	13,0	0,010	17,90	0,044
	Metastatik (n=95)	6,56		11,26	
Tanı anında karaciğer metastazı*	Var (n=76)	6,06	0,321	10,63	0,004
	Yok (n=19)	8,20		19,20	
Tanı anında akciğer metastazı*	Var (n=19)	6,43	0,742	10,56	0,969
	Yok (n=76)	6,56		12,03	
Tanı anında periton metastazı*	Var (n=9)	8,96	0,231	15,33	0,352
	Yok (n=86)	6,43		11,10	
Tanı anında lenf nodu metastazı*	Var (n=20)	4,70	0,020	8,76	0,120
	Yok (n=75)	7,10		12,36	
Metastatik bölge sayısı	1 (n=71)	7,73	0,005	15,00	<0,001
	2 veya daha fazla (n=35)	4,86		10,00	
Birinci basamak kemoterapi rejimi	FOLFİRİNOX (n=75)	7,73	0,054	12,50	0,114
	Gemsitabin/nab-paklitaksel (n=23)	6,03		8,76	
	Gemsitabin-Cisplatin (n=8)	3,56		15,33	

*Tanı anında metastatik olan hasta grubunda yapılmıştır

Birinci basamakta uygulanan kemoterapi rejimlerine elde edilen yanıt oranları incelendiğinde, FOLFİRİNOX kolunda hastaların 3 (%4,0)'ünde tam yanıt (CR), 31 (%41,3)'inde parsiyel yanıt (PR), 18 (%24,0)'inde stabil hastalık (SD), ve 18(%24,0)'inde progresif hastalık (PD) gözlemlendi. FOLFİRİNOX kolunda objektif yanıt oranı (ORR) %45,3 iken, hastalık kontrol oranı (DCR) %69,3 olarak izlenmiştir. Gemcitabin/nab-paklitaksel kolundaki hastaların 1 (%4,3)'inde CR, 5(%21,7)'inde PR, 9 (%39,1)'unde SD ve 7 (%30,4)'sinde PD gözlemlendi. Gemcitabin/nab-paklitaksel kolunda ORR %26,1 görülürken, DCR %65,2 olarak izlenmiştir. Tedavi kollarının yanıt oranları Tablo 4.3'te özetlenmiştir.

Tablo 4.3. İleri evre pankreas kanserli hastalarda birinci basamak kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesi (n=106)

	FOLFİRİNOX (n=75)	Gemcitabin/nab- paklitaksel (n=23)	Gemcitabin- Cisplatin (n=8)
Tam yanıt, n (%)	3 (4,0)	1 (4,3)	-
Parsiyel yanıt, n (%)	31 (41,3)	5 (21,7)	2 (25)
Stabil hastalık, n (%)	18 (24,0)	9 (39,1)	2 (25)
Progresif hastalık, n (%)	18 (24,0)	7 (30,4)	4 (25)
Değerlendirme yok, n (%)	5(6,7)	1 (4,3)	-
ORR, n (%)	34 (45,3)	6 (26,1)	2 (25)
DCR, n (%)	52 (69,3)	15 (65,2)	4 (50)

DCR: hastalık kontrol oranı, ORR: objektif yanıt oranı

4.3. İmmünohistokimya ile Değerlendirme Sonuçları ve Sağkalım Üzerine Etkileri

TUBB3 ve hENT1 proteinlerinin İHK ile ekspresyon oranları Tablo 4.4'te gösterilmiştir. TUBB3 için H skoru ortanca değeri 12,5 olup, TUBB3 ekspresyonu 53 (%50,0) hastada yüksek olarak değerlendirilmiştir. hENT1 için H skoru ortanca değeri 10,0 olup, hENT1 ekspresyonu 54 (50,9) hastada yüksek olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 4.4. İleri evre pankreas kanserli hastalarda TUBB3 ve hENT1 ekspresyonu sıklığı (n=106)

		Görülme sıklığı n (%)
TUBB3 boyanma şiddeti	0	49 (46,2)
	1	2 (1,9)
	2	12 (11,3)
	3	43 (40,6)
Tümör hücrelerinin TUBB3 boyanma yüzdesi	<%5	49 (46,2)
	%5-25	29 (27,4)
	%25-50	7 (6,6)
	%50 üstü	21 (19,8)
TUBB3 H skoru, medyan (min-maks)		12,5 (0-300)
TUBB3 ekspresyonu	Yüksek(\geq medyan H skor)	53 (50)
	Düşük (< medyan H skor)	53 (50)
hENT1 boyanma şiddeti	0	51 (48,1)
	1	13 (12,3)
	2	25 (23,6)
	3	17 (16,0)
Tümör hücrelerinin hENT1 boyanma yüzdesi	<%5	51 (48,1)
	%5-25	18 (17,0)
	%25-50	18 (17,0)
	%50 üstü	19 (17,9)
hENT1 H skoru, medyan (min-maks)		10,0 (0-240)
hENT1 ekspresyonu	Yüksek(\geq medyan H skor)	54 (50,9)
	Düşük (<medyan H skor)	52 (49,1)

Hastaların klinikopatolojik özellikleri açısından TUBB3 ekspresyonu düşük ve yüksek ve TUBB3 ekspresyonu düşük ve yüksek olan hastalar karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Bazal ve demografiklerin özelliklerinin TUBB3 ve hENT1 ekspresyonlarına göre değerlendirilmesi (n=106)

		TUBB3			hENT1		
		Düşük (n=53)	Yüksek (n=53)	P	Düşük (n=52)	Yüksek (n=54)	P
Yaş, medyan (min-maks), mm		59 (38-78)	61 (38-80)	0,721	59 (38-77)	60 (38-80)	0,223
Cinsiyet , n(%)	Erkek	32 (60,4)	37 (69,8)	0,308	35 (67,3)	34 (63,0)	0,639
	Kadın	21(39,6)	16 (30,2)		17 (32,7)	20 (37,0)	
ECOG performans skoru, n(%)	0	23 (43,4)	27 (50,9)	0,706	27 (51,9)	23 (42,6)	0,615
	1	27 (50,9)	24 (45,3)		23 (44,2)	28 (51,9)	
	2	3 (5,7)	2 (3,8)		2 (3,8)	3(5,6)	
Tümör lokalizasyonu, n(%)	Baş	23 (43,4)	27 (50,9)	0,709	26 (50)	24 (44,4)	0,624
	Gövde	15 (28,3)	14 (26,4)		12 (23,1)	17 (31,5)	
	Kuyruk	15 (28,3)	12 (22,6)		14 (26,9)	13 (24,1)	
Tümör boyutu, medyan (min-maks)		31 (16-100)	40 (15-80)	0,273	35(17-100)	36 (15-80)	0,947
Tanı anında evre, n(%)	Lokal ileri	7 (13,2)	4 (7,5)	0,339	7 (13,5)	4 (7,4)	0,307
	Metastatik	46 (86,8)	49 (92,5)		45 (86,5)	50 (92,6)	
Tanı anında karaciğer metastazı, n(%)	Yok	16 (30,2)	14 (26,4)	0,666	13 (25,0)	17 (31,5)	0,459
	Var	37(69,8)	39 (73,6)		39 (75,0)	37 (68,5)	
Tanı anında akciğer metastazı, n(%)	Yok	42 (79,2)	45 (84,9)	0,447	44 (84,6)	43 (79,6)	0,503
	Var	11 (20,8)	8 (15,1)		8 (15,4)	11 (20,4)	
Tanı anında lenf nodu metastazı, n(%)	Yok	41 (77,4)	45 (84,9)	0,321	40 (76,9)	46 (85,2)	0,277
	Var	12(22,6)	8 (15,1)		12 (23,1)	8 (14,8)	
Tanı anında periton metastazı, n(%)	Yok	49 (92,5)	48 (90,6)	0,727	48 (92,3)	49 (90,7)	0,772
	Var	4 (7,5)	5 (9,4)		4 (7,7)	5 (9,3)	
Metastatik bölge sayısı, n(%)	1	32 (60,4)	39 (73,6)	0,148	30 (57,7)	41 (75,9)	0,063
	2 veya daha fazla	21(39,6)	14(26,4)		22 (42,3)	13 (24,1)	
Birinci basamak kemoterapi rejimi, n(%)	FOLFİRİNOX	37 (69,8)	38 (71,7)	0,757	41 (78,8)	34 (63,0)	0,197
	Gemsitabin/na b-paklitaksel	11 (20,8)	12 (22,6)		8 (15,4)	15 (27,8)	
	Gemsitabin-Cisplatin	5 (9,4)	3 (5,7)		3 (5,8)	5 (9,3)	

Tüm hasta grubunda birinci basamak kemoterapi rejimine göre PFS, OS ve birinci basamak kemoterapi rejimine yanıt oranlarına TUBB3 ve hENT1 ekspresyonlarına göre bakıldığında, TUBB3 ekspresyonu düşük ve yüksek grupları arasında PFS ($p=0,788$), OS ($p=0,803$), ORR ($p=1$) ve DCR ($p=0,836$) açısından istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 4.6). Benzer şekilde hENT1 ekspresyonu düşük ve yüksek grupları arasında PFS ($p=0,420$), OS ($p=0,100$), ORR ($p=0,875$) ve DCR ($p=0,450$) açısından istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. PFS, OS ve birinci basamak kemoterapiye yanıt oranlarının TUBB3 ve hENT1 ekspresyonlarına göre değerlendirilmesi (n=106)

	TUBB3 düşük (n=53)	TUBB3 yüksek (n=53)	P değeri	hENT1 düşük (n=52)	hENT1 yüksek (n=54)	P değeri
mPFS (ay)	6,46	7,13	0,788	6,56	7,13	0,420
mOS (ay)	11,86	13,83	0,803	12,03	12,06	0,100
ORR n(%)	21 (39,6)	21 (39,6)	1,0	21 (40,4)	21 (38,9)	0,875
DCR, n(%)	36 (67,9)	35 (66)	0,836	33 (63,5)	38 (70,4)	0,450
Tam yanıt, n(%)	1 (1,9)	3 (5,7)	0,882	1 (1,9)	3 (5,6)	0,692
Parsiyel yanıt, n(%)	20 (37,7)	18 (34,0)		20 (38,5)	18 (33,3)	
Stabil hastalık, n(%)	15 (28,3)	14 (26,4)		12 (23,1)	17 (31,5)	
Progresif hastalık, n(%)	14 (26,4)	15 (28,3)		16 (30,8)	13 (24,1)	
Değerlendirme yok, n (%)	3 (5,7)	3 (5,7)		3 (5,8)	3 (5,6)	

DCR: hastalık kontrol oranı, ORR: objektif yanıt oranı

4.4. Birinci Basamak Kemoterapi Rejimine Göre Sağkalım Analizleri ve Kemoterapiye Yanıt Oranlarının TUBB3 ve hENT1 Ekspresyonlarına Göre Değerlendirilmesi

Birinci basamak kemoterapi rejimi olarak FOLFİRİNOX alan 75 hastada, progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım ve birinci basamak kemoterapiye yanıt

oranlarına TUBB3 ve hENT1 ekspresyonlarına göre bakıldığında, TUBB3 ekspresyonu düşük ve yüksek grupları arasında PFS (p=0,380), OS (p=0,451), ORR (p=0,411) ve DCR (p=0,184) açısından istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 4.7). Benzer şekilde hENT1 ekspresyonu düşük ve yüksek grupları arasında PFS (p=0,371), OS (p=0,074), ORR (p=0,847) ve DCR (p=0,830) açısından istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi.

Tablo 4.7. Birinci basamakta FOLFİRİNOX alan hastalarda PFS, OS ve kemoterapiye yanıt oranlarının TUBB3 ve hENT1 ekspresyonlarına göre değerlendirilmesi (n=75)

	TUBB3 düşük (n=37)	TUBB3 yüksek (n=38)	P değeri	hENT1 düşük (n=41)	hENT1 yüksek (n=34)	P değeri
mPFS (ay)	6,56	7,93	0,380	7,80	7,60	0,371
mOS (ay)	11,86	15,66	0,451	12,03	16,20	0,074
ORR n(%)	15 (40,5)	19 (50,0)	0,411	19 (46,3)	15 (44,1)	0,847
DCR, n(%)	23 (62,6)	29 (76,3)	0,184	28 (68,3)	24 (70,6)	0,830
Tam yanıt, n(%)	0 (0)	3 (7,9)	0,152	1 (2,4)	2 (5,9)	0,837
Parsiyel yanıt, n(%)	15 (40,5)	16 (42,1)		18 (43,9)	13 (38,2)	
Stabil hastalık, n(%)	8 (21,6)	10 (26,3)		9 (22,0)	9 (26,5)	
Progresif hastalık, n(%)	11 (29,7)	7 (18,4)		10 (24,4)	8 (23,5)	
Değerlendirme yok, n (%)	3 (8,1)	2 (5,3)		3 (7,3)	2 (5,9)	

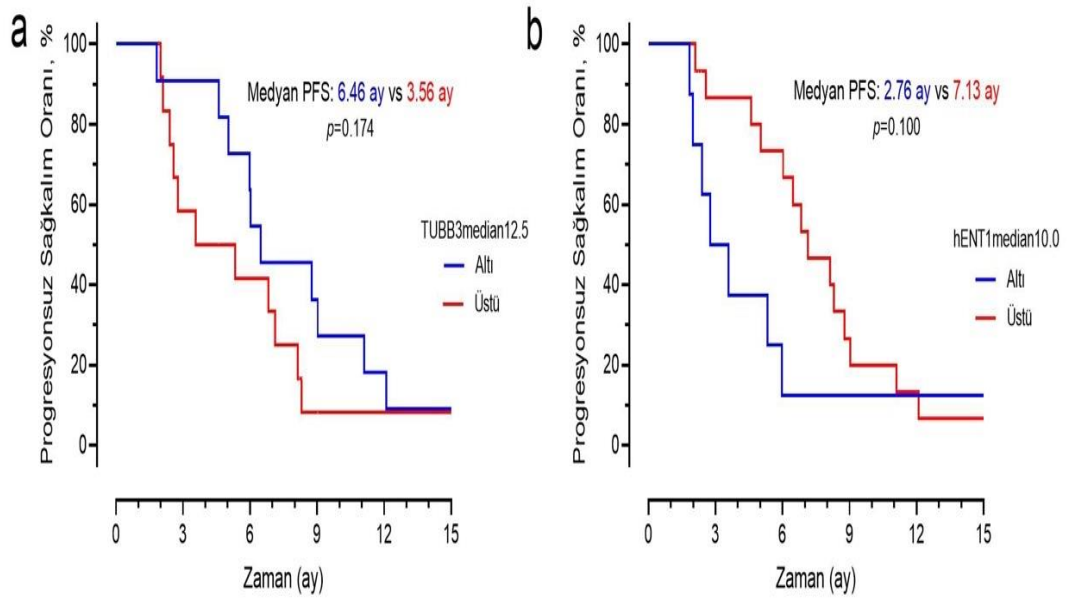
DCR: hastalık kontrol oranı, ORR: objektif yanıt oranı

Birinci basamak kemoterapi rejimi olarak gemsitabin/nab-paklitaksel alan 23 hastada PFS, OS ve birinci basamak kemoterapiye yanıt oranlarına TUBB3 ve hENT1 ekspresyonlarına göre bakıldığında ise, TUBB3 ekspresyonu düşük olan hastalar istatistikler olarak anlamlı olmasa da uzun ortalama PFS'ye (6,46 ay vs 3,56 ay, $p=0,174$) ve ortalama OS'ye (9,03 ay vs 8,13 ay, $p=0,516$) sahipti. Yanıt oranlarına bakıldığında ise TUBB3 ekspresyonu düşük olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek DCR görüldü (%90,9 vs %41,7, $p=0,013$) (Tablo 4.8). hENT1 ekspresyonu yüksek olan hastalarda istatistikler olarak anlamlı olmasa da uzun ortalama PFS (7,13 ay vs 2,76 ay, $p=0,100$) ve ortalama OS (9,03 ay vs 4,80 ay, $p=0,635$) görüldü. hENT1 ekspresyonu yüksek olan hastalar daha yüksek ORR (%33,3 vs %12,5, $p=0,278$) ve DCR'ye (%80,0 vs %37,5, $p=0,042$) sahipti (Tablo 4.8). Hastalarda TUBB3 ve hENT1 ekspresyonuna göre PFS grafiği Şekil 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Birinci basamakta gemsitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda PFS, OS ve kemoterapiye yanıt oranlarının TUBB3 ve hENT1 ekspresyonlarına göre değerlendirilmesi (n=23)

	TUBB3 düşük (n=11)	TUBB3 yüksek (n=12)	P değeri	hENT1 düşük (n=8)	hENT1 yüksek (n=15)	P değeri
mPFS (ay)	6,46	3,56	0,174	2,76	7,13	0,100
mOS (ay)	9,03	8,13	0,516	4,80	9,03	0,635
ORR n(%)	4 (36,4)	2 (16,7)	0,283	1 (12,5)	5 (33,3)	0,278
DCR, n(%)	10 (90,9)	5 (41,7)	0,013	3 (37,5)	12 (80,0)	0,042
Tam yanıt, n(%)	1 (9,1)	0 (0)	0,029	0 (0)	1 (6,7)	0,177
Parsiyel yanıt, n(%)	3 (27,3)	2 (16,7)		1 (12,5)	4 (26,7)	
Stabil hastalık, n(%)	6 (54,5)	3 (25,0)		2 (25,0)	7 (46,7)	
Progresif hastalık, n(%)	1 (9,1)	6 (50,0)		5 (62,5)	2 (13,3)	
Değerlendirme yok, n (%)	0 (0)	1 (8,3)		0 (0)	1 (6,7)	

DCR: hastalık kontrol oranı, ORR: objektif yanıt oranı

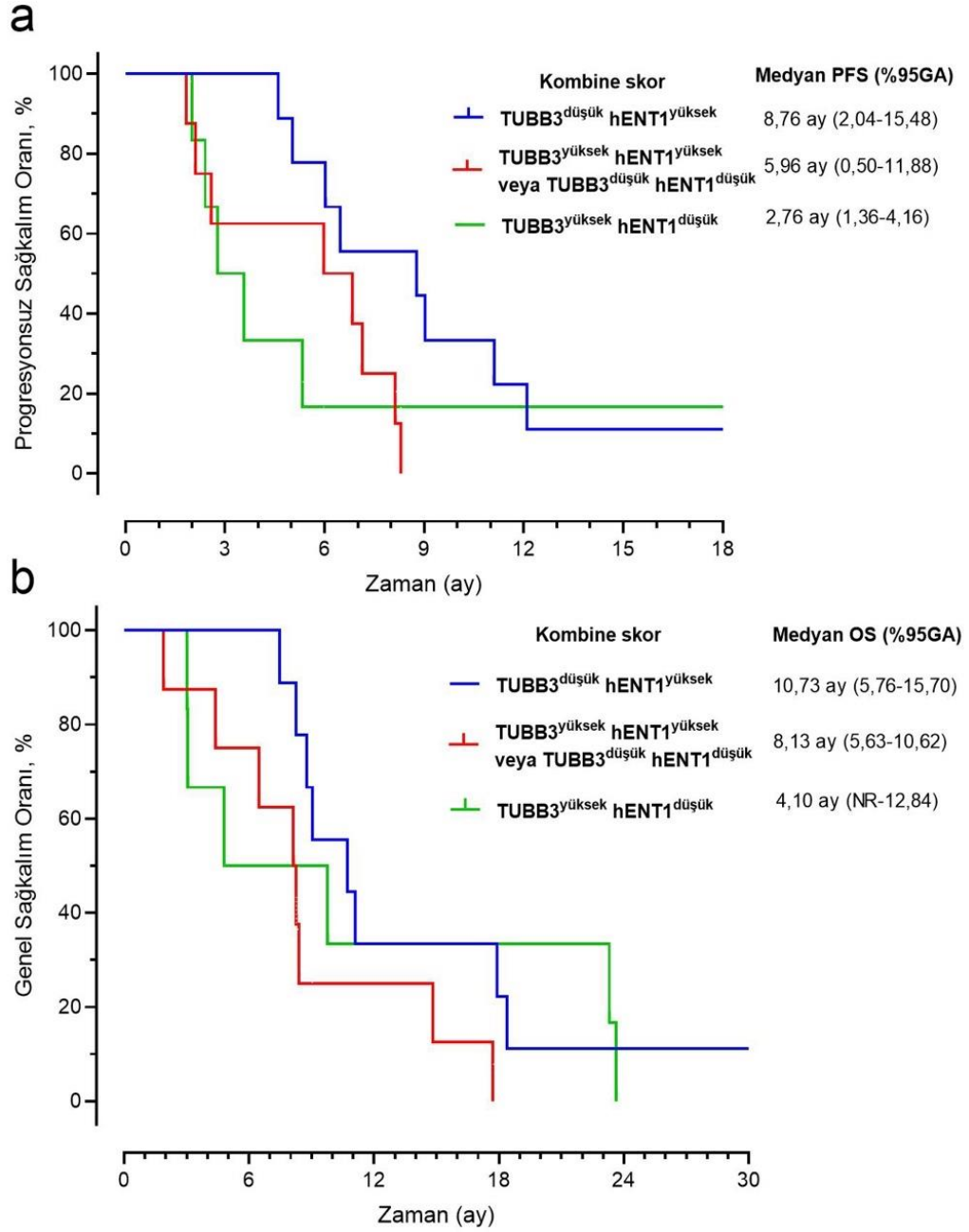


Şekil 4.3. Birinci basamakta gemitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda TUBB3 (a) ve hENT1 (b) ekspresyonuna göre PFS grafiği

Birinci basamak kemoterapi rejimi olarak gemitabin/nab-paklitaksel alan 23 hastada, TUBB3 ve hENT1 ekspresyonunun bir arada değerlendirildiği kombine biyomarker skoru “yüksek” olan olgularda, “orta” veya “düşük” olan olgulara göre hem PFS (sırasıyla ortanca PFS 8,76 vs 5,96 ay vs 2,76, p=0,149) hem de OS (sırasıyla ortanca OS 10,73 ay vs 8,13 ay vs 4,10 ay, p=0,221) daha uzun bulundu ancak fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (Tablo 4.9). Kombine biyomarker skoru “yüksek” olan hastalar, “orta” veya “düşük” olan hastalara göre daha yüksek ORR (sırasıyla %44,4 vs %12,5 vs %16,7, p=0,272) ve DCR’ye (sırasıyla %100 vs %50 vs %33,3, p=0,007) sahipti. Hastalarda kombine biyomarker skoruna göre PFS ve OS grafiği Şekil 4.4’te gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Birinci basamakta gemicitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım ve kemoterapiye yanıt oranlarının kombine biyomarker skoruna göre değerlendirilmesi (n=23)

	TUBB3^{düşük} hENT1^{yüksek} (n=9)	TUBB3^{yüksek} hENT1^{yüksek} veya TUBB3^{düşük} hENT1^{düşük} (n=8)	TUBB3^{yüksek} hENT1^{düşük} (n=6)	P değeri
mPFS (ay)	8,76	5,96	2,76	0,149
mOS (ay)	10,73	8,13	4,10	0,221
ORR, n(%)	4 (44,4)	1 (12,5)	1 (16,7)	0,272
DCR, n(%)	9 (100)	4 (50,0)	2 (33,3)	0,007
Tam yanıt, n(%)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	0,189
Parsiyel yanıt, n(%)	3 (33,3)	1 (12,5)	1 (16,7)	
Stabil hastalık, n(%)	5 (55,6)	3 (37,5)	1 (16,7)	
Progresif hastalık, n(%)	0 (0)	3 (37,5)	4 (66,7)	
Değerlendirme yok, n (%)	0 (0)	1(12,5)	0 (0)	



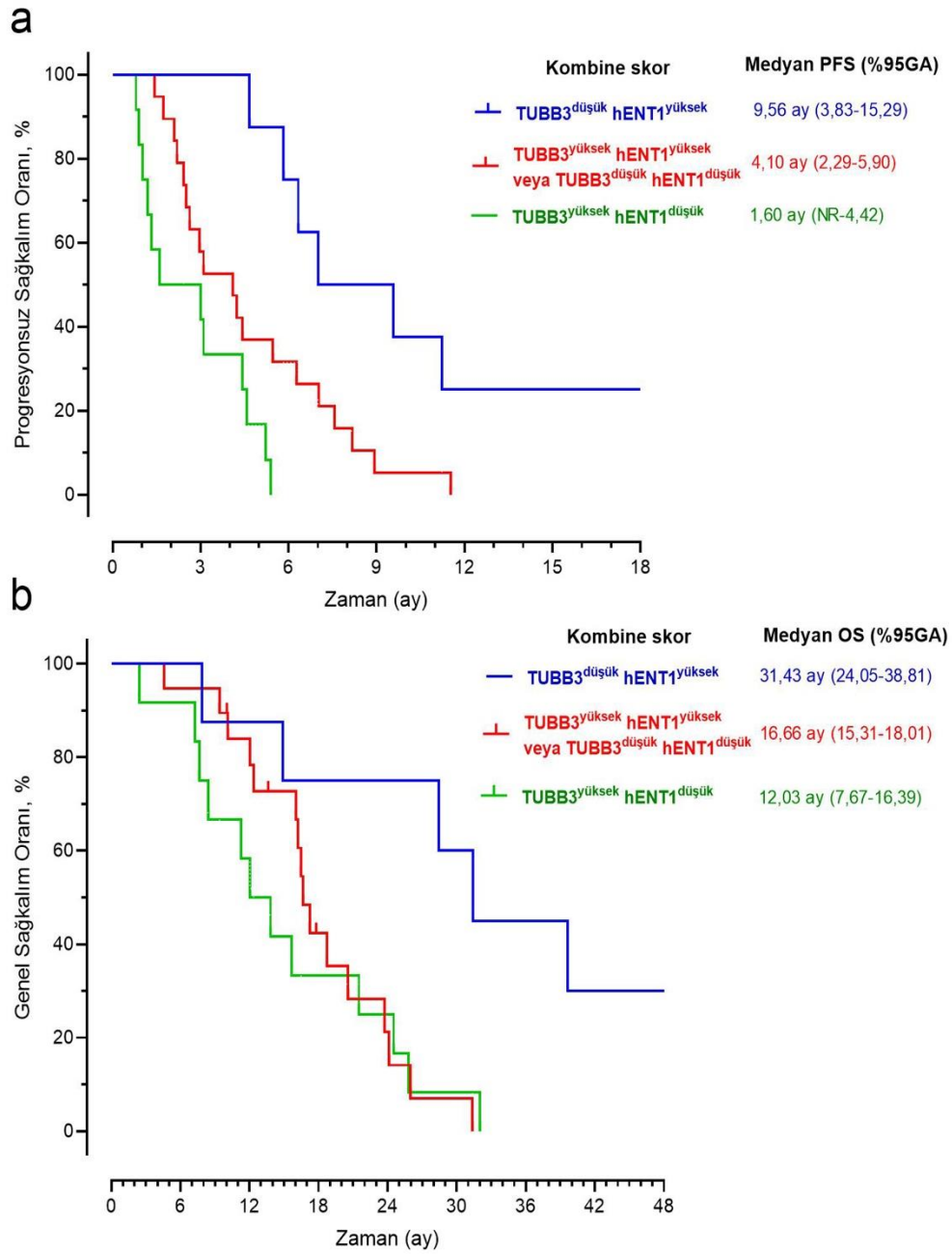
Şekil 4.4. Birinci basamak gemsitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda TUBB3 ve hENT1 ekspresyonu kombinasyonuna göre PFS (a) ve OS (b) grafiği

4.5. İkinci Basamak Kemoterapi Rejimine Göre Sağkalım Analizleri ve Kemoterapiye Yanıt Oranlarının TUBB3 ve hENT1 Ekspresyonlarına Göre Değerlendirilmesi

İkinci basamak kemoterapi rejimi olarak gemcitabin/nab-paklitaksel alan 39 hastada, TUBB3 ve hENT1 ekspresyonunun bir arada değerlendirildiği kombine biyomarker skoru “yüksek” olan olgularda, “orta” veya “düşük” olan olgulara göre hem PFS (sırasıyla ortanca PFS 9,56 vs 4,10 ay vs 1,60, $p<0,001$) hem de OS (sırasıyla ortanca OS 31,43 ay vs 16,66 ay vs 12,03 ay, $p=0,01$) anlamlı olarak daha uzun bulundu (Tablo 4.10). Kombine biyomarker skoru “yüksek” olan hastalar, “orta” veya “düşük” olan hastalara göre daha yüksek ORR (sırasıyla %37,5 vs %15,8 vs %8,3, $p=0,236$) ve DCR’ye (sırasıyla %87,5 vs %47,4 vs %25,0, $p=0,008$) sahipti. Hastalarda kombine biyomarker skoruna göre PFS ve OS grafiği Şekil 4.5’te gösterilmiştir.

Tablo 4.10. İkinci basamakta gemcitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda PFS, OS ve kemoterapiye yanıt oranlarının kombine biyomarker skoruna göre değerlendirilmesi (n=39)

	TUBB3^{düşük} hENT1^{yüksek} (n=8)	TUBB3^{yüksek} hENT1^{yüksek} veya TUBB3^{düşük} hENT1^{düşük} (n=19)	TUBB3^{yüksek} hENT1^{düşük} (n=12)	P değeri
mPFS (ay)	9,56	4,10	1,60	<0,001
mOS (ay)	31,43	16,66	12,03	0,010
ORR, n(%)	3 (37,5)	3 (15,8)	1 (8,3)	0,236
DCR, n(%)	7 (87,5)	9 (47,4)	3 (25,0)	0,008
Tam yanıt, n(%)	0 (0)	1 (5,3)	0 (0)	0,05
Parsiyel yanıt, n(%)	3 (37,5)	2 (10,5)	1 (8,3)	
Stabil hastalık, n(%)	4 (50,0)	6 (31,6)	2 (16,7)	
Progresif hastalık, n(%)	0	8 (42,1)	8 (66,7)	
Değerlendirme yok, n (%)	1 (12,5)	2 (10,5)	1 (8,3)	



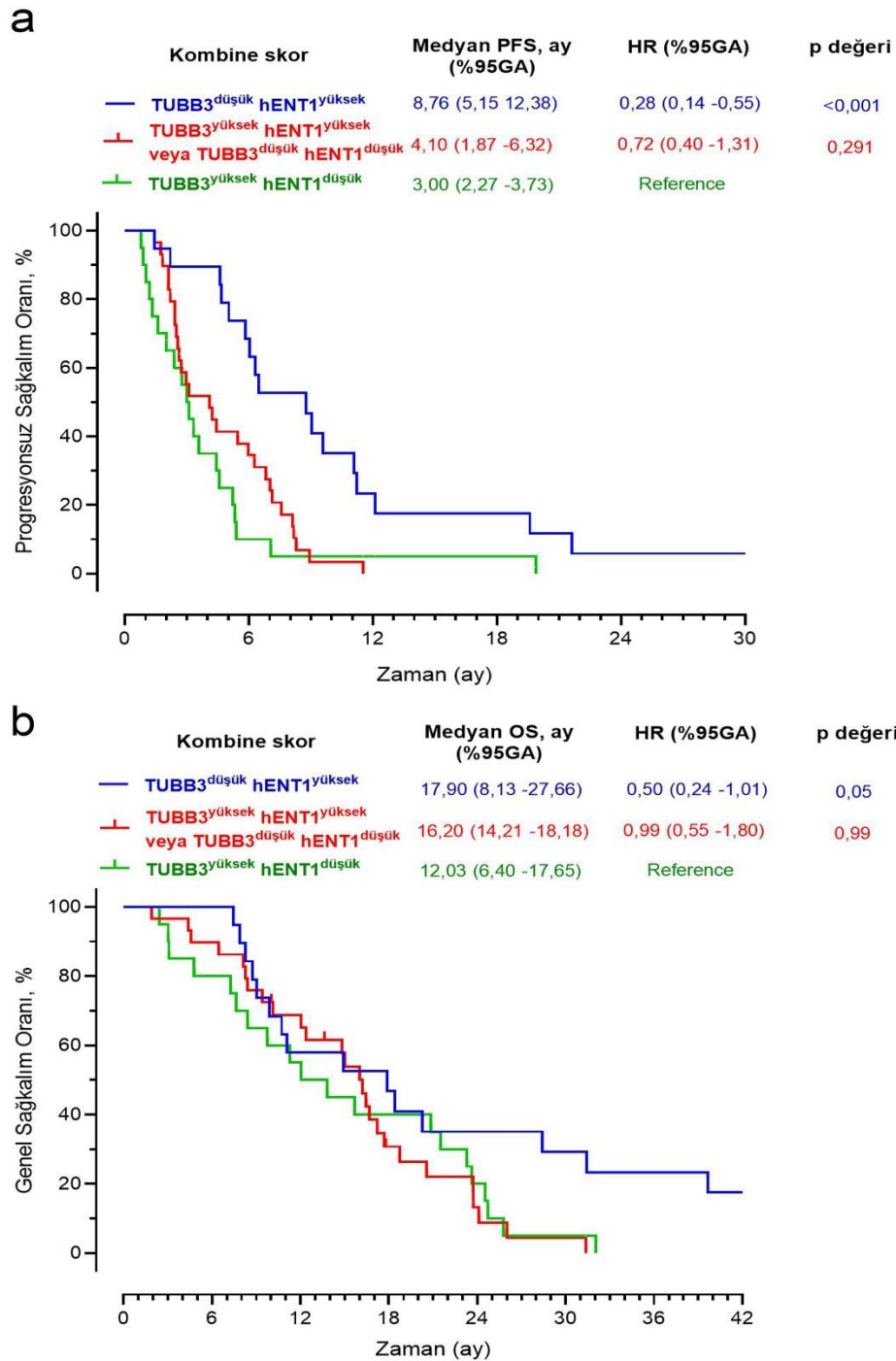
Şekil 4.5. İkinci basamakta gemsitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda TUBB3 ve hENT1 ekspresyonu kombinasyonuna göre PFS (a) ve OS (b) grafiği

4.6. Herhangi Bir Basamakta Gemsitabin/nab-paklitaksel Alan Hastalarda Sağkalım Analizleri ve Kemoterapiye Yanıt Oranlarının TUBB3 ve hENT1 Ekspresyonlarına Göre Değerlendirilmesi

Gemsitabin/nab-paklitaksel ile birinci basamak tedavinin ortanca PFS'si 6,03 ay (%95 GA 4,25–7,80) ve ortanca OS'si 8,76 aydı (%95 GA 7,56–9,96). Gemsitabin/nab-paklitaksel ile ikinci basamak tedavinin ise ortanca PFS'si 4,43 aydı (%95 GA 2,64–6,22) ve birinci basamak tedavinin başlangıcından itibaren ortanca OS 16,66 aydı (%95 GA 13,16–20,16). Gemsitabin/nab-paklitaksel ile sırayla birinci ve ikinci basamak tedavinin ORR'si (%21,7 vs %17,9) ve DCR'si (%65,2 vs %48,7) benzer olması sebebiyle herhangi bir basamakta gemsitabin/nab-paklitaksel alan hastalardaki progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım ve kemoterapiye yanıt oranları kombine biyomarker skoruna göre değerlendirildi (Tablo 4.11). Kombine biyomarker skoru “yüksek” olan olgularda, “orta” veya “düşük” olan olgulara göre hem PFS (sırasıyla 8,76 vs 4,10 ay vs 3,00, $p<0,001$) hem de OS (sırasıyla 17,90 ay vs 16,20 ay vs 12,03 ay, $p=0,091$) daha uzun bulundu (Tablo 4.11). Kombine biyomarker skoru “yüksek” olan hastalar, “orta” veya “düşük” olan hastalara göre daha yüksek ORR (sırasıyla %36,7 vs %10,7 vs %10,0, $p=0,032$) ve DCR'ye (sırasıyla %84,2 vs %46,4 vs %30,0, $p=0,001$) sahipti. Hastalarda kombine biyomarker skoruna göre PFS ve OS grafiği Şekil 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Herhangi bir basamakta gemitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda PFS, OS ve kemoterapiye yanıt oranlarının kombine biyomarker skora göre değerlendirilmesi (n=68)

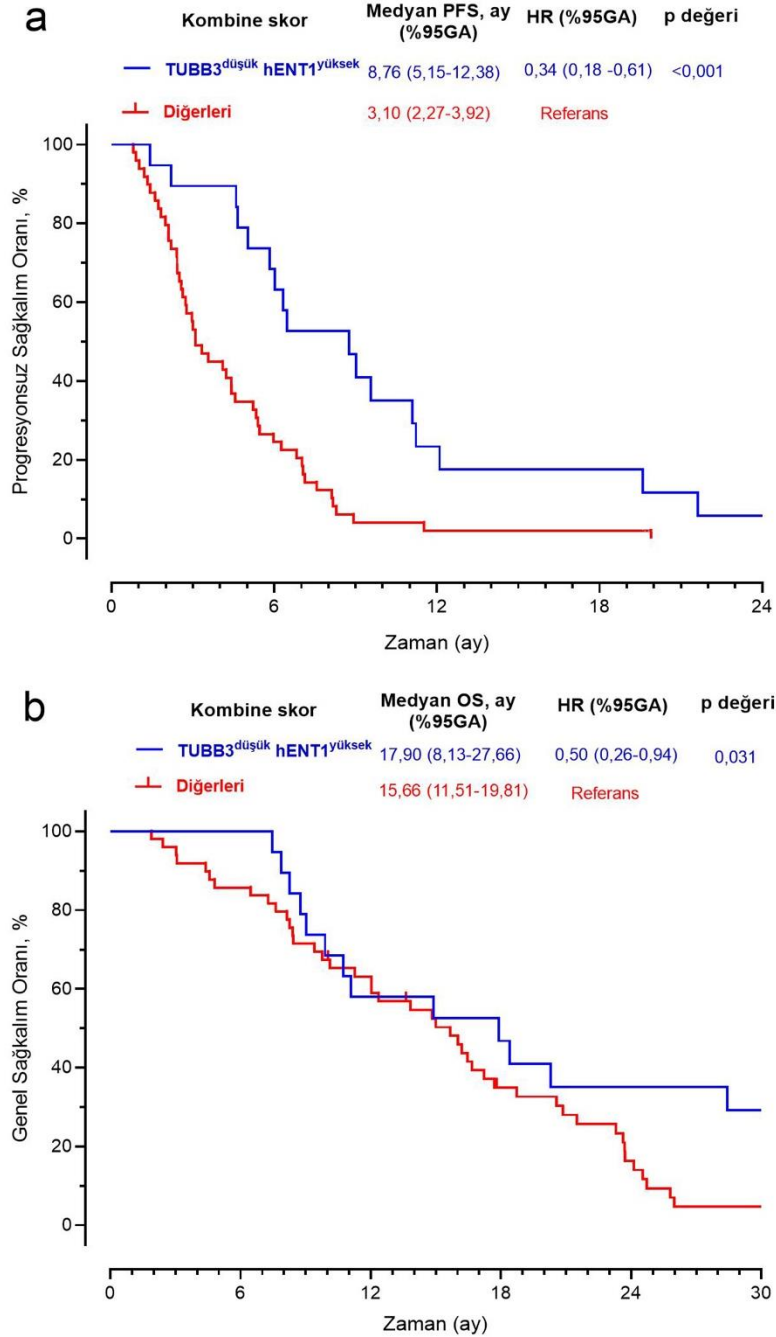
	TUBB3^{düşük} hENT1^{yüksek} (n=19)	TUBB3^{yüksek} hENT1^{yüksek} veya TUBB3^{düşük} hENT1^{düşük} (n=29)	TUBB3^{yüksek} hENT1^{düşük} (n=20)	P değeri
mPFS (ay)	8,76	4,10	3,00	<0,001
mOS (ay)	17,90	16,20	12,03	0,091
ORR, n(%)	7 (36,8)	3 (10,7)	2 (10,0)	0,032
DCR, n(%)	16 (84,2)	13 (46,4)	6 (30,0)	0,001
Tam yanıt, n(%)	1 (5,3)	1 (3,6)	0 (0)	0,013
Parsiyel yanıt, n(%)	6 (31,6)	2 (7,1)	2 (10,0)	
Stabil hastalık, n(%)	9 (47,4)	10 (35,7)	4 (20,0)	
Progresif hastalık, n(%)	0 (0)	13 (46,4)	13 (65,0)	
Değerlendirme yok, n (%)	3 (15,8)	2 (7,1)	1 (5,0)	



Şekil 4.6. Herhangi bir basamakta gemcitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda TUBB3 ve hENT1 ekspresyonu kombinasyonuna göre PFS (a) ve OS (b) grafiği

Herhangi bir basamakta gemcitabin/nab-paklitaksel alan hastalar TUBB3 ve hENT1 ekspresyonuna göre dikotom değerlendirildiğinde ise TUBB3^{düşük} ve hENT1^{yüksek} olan hastalarda diğer gruplara göre daha uzun PFS izlendi. Ortanca progresyonsuz sağkalım süreleri TUBB3^{düşük} ve hENT1^{yüksek} olan hastalarda 8,76 ay,

diğer gruplarda 3,10 ay bulundu (HR: 0,34, %95GA: 0,18-0,61, $p<0,001$). Ortanca genel sağkalım süreleri TUBB3^{düşük} ve hENT1^{yüksek} olan hastalarda 17,90 ay, diğer gruplarda 15,66 ay bulundu (HR: 0,50, %95GA: 0,26-0,94, $p=0,031$). Hastalarda TUBB3 ve hENT1 ekspresyonunun dikotom değerlendirilmesine göre PFS ve OS grafiği Şekil 4.6'da gösterilmiştir.



Şekil 4.7. Herhangi bir basamakta gemsitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda kombine biyomarker skoru dikotom (TUBB3^{düşük} ve hENT1^{yüksek} vs diğerleri) olarak değerlendirildiğinde PFS (a) ve OS (b) grafiği

4.7. Progresyonsuz ve Genel Sağkalım için Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Analizler

Progresyonsuz sağkalıma yönelik tek değişkenli analizde; düşük TUBB3 ekspresyonu, yüksek hENT1 ekspresyonu ve “yüksek” kombine biyomarker skoru uzun PFS süresi ile ilişkili bulundu. Genel sağkalıma yönelik tek değişkenli analizde; erkek cinsiyet ve gemsitabin/nab-paklitaksel rejimini 1. basamakta almak daha kısa OS süresi ile, yüksek hENT1 ekspresyonu ve “yüksek” kombine biyomarker skoru daha uzun OS süresi ile ilişkili bulundu (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Herhangi bir basamakta gemsitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda PFS ve OS ile ilgili tek değişkenli analizler (n=68)

Parametre	PFS			OS		
	HR	%95 GA)	p	HR	(%95 GA)	p
Yaş (≥ 60 vs < 60)	1,43	0,86-2,38	0,157	1,03	0,62-1,71	0,889
Cinsiyet (erkek vs kadın)	1,61	0,95-2,71	0,069	1,70	1,01-2,91	0,045
ECOG (≥ 1 vs 0)	1,24	0,75-2,03	0,390	1,30	0,78-2,16	0,306
Tümör lokalizasyonu (baş vs gövde/kuyruk)	1,57	0,95-2,60	0,078	1,30	0,78-2,17	0,304
Tanı Evre (metastatik vs lokal ileri)	1,18	0,57-2,42	0,653	1,59	0,95-4,10	0,067
Gemsitabin/nab-paklitaksel tedavi basamağı (1. Basamak vs 2 veya 3. Basamak)	0,68	0,41-1,14	0,148	2,27	1,33-3,84	0,003
TUBB3 ekspresyonu (düşük vs yüksek)	0,57	0,34-0,94	0,028	0,75	0,45-1,28	0,302
hENT1 ekspresyonu (yüksek vs düşük)	0,35	0,21-0,59	<0,001	0,59	0,35-0,99	0,048
Kombine skor (TUBB3 ^{düşük} ve hENT1 ^{yüksek} vs diğerleri)	0,34	0,18-0,61	<0,001	0,50	0,26-0,94	0,031

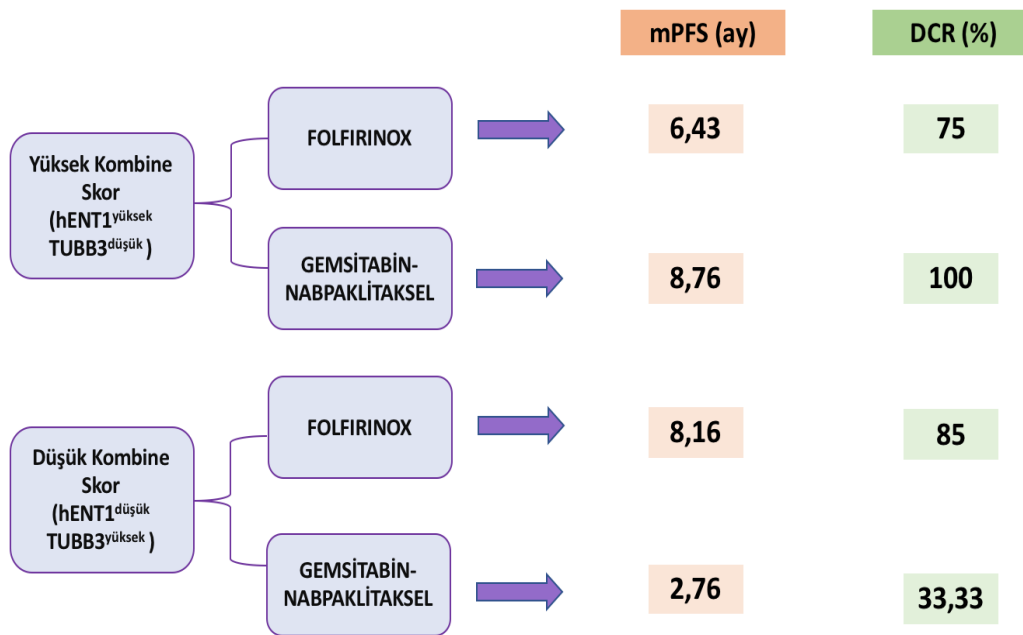
PFS ve OS için çok değişkenli analizde; “yüksek” kombine biyomarker skoru (HR:0,33, %95GA: 0,18-0,60, p<0,001) daha uzun PFS ile ilişkili bulundu. Erkek cinsiyet (HR:1,74 %95GA: 1,01-3,00, p=0,046), tanı anında metastatik evrede olmak (HR:2,62 %95GA: 1,20-5,68, p=0,015) ve gemitabin/nab-paklitaksel rejimini 1. basamakta almak (HR:3,03 %95GA: 1,72-5,26, p<0,001) daha kısa OS ile, “yüksek” kombine biyomarker skoru ise (HR:0,46 %95GA: 0,24-0,88, p=0,020) daha uzun OS süresi ile ilişkili bulundu (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Herhangi bir basamakta gemitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda PFS ve OS ile ilgili çok değişkenli analizler (n=68)

Parametre	PFS			OS		
	HR	(%95 GA)	p	HR	(%95 GA)	p
Yaş (≥60 vs <60)	1,27	0,61-2,66	0,512	1,58	0,80-3,13	0,180
Cinsiyet (erkek vs kadın)	1,64	0,97-2,79	0,065	1,74	1,01-3,00	0,046
ECOG (≥1 vs 0)	1,13	0,67-1,89	0,642	1,32	0,77-2,24	0,304
Tümör lokalizasyonu (baş vs gövde/kuyruk)	1,47	0,82-2,61	0,190	0,98	0,52-1,81	0,950
Tanı Evre (metastatik vs lokal ileri)	1,05	0,51-2,19	0,816	2,62	1,20-5,68	0,015
Gemitabin/nab-paklitaksel tedavi basamağı (1. Basamak vs 2 veya 3. Basamak)	0,67	0,39-1,14	0,143	3,03	1,72-5,26	<0,001
Kombine skor (TUBB3 ^{düşük} ve hENT1 ^{yüksek} vs diğerleri)	0,33	0,18-0,60	<0,001	0,46	0,24-0,88	0,020

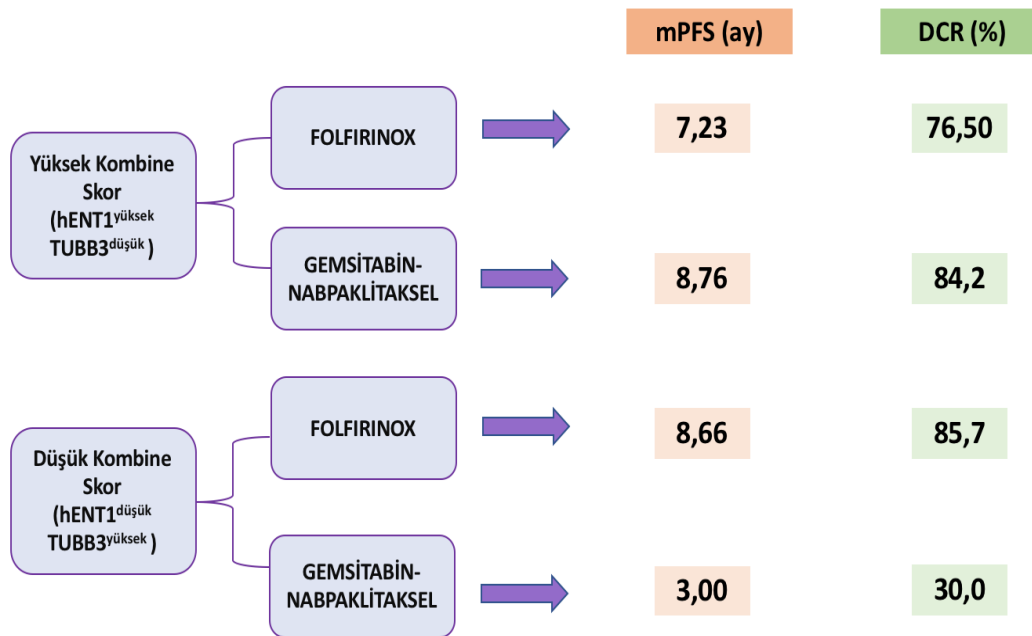
4.8. Kombine Biyomarker Skorunun Prognostik ve Prediktif Rolünün Değerlendirilmesi

Kombine biyomarker skorunun prognostik ve prediktif rolünü belirlemek amacıyla, birinci basamak tedavide FOLFİRİNOX veya gemsitabin/nab-paklitaksel alan ve yüksek kombine biyomarker skoru olan 25 hasta değerlendirildi. FOLFİRİNOX alan 16 hasta ve gemsitabin/nab-paklitaksel alan 9 hasta mevcuttu. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da gemsitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda daha uzun PFS (8,76 ay vs 6,43 ay, $p=0,298$) ve daha yüksek DCR (%100 vs %75, $p=0,102$) izlendi (Şekil 4.8). Birinci basamak tedavide FOLFİRİNOX veya gemsitabin/nab-paklitaksel alan ve düşük kombine skoru olan 26 hastaya bakıldığında ise FOLFİRİNOX alan 20 hasta ve gemsitabin/nab-paklitaksel alan 6 hasta mevcuttu. gemsitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda FOLFİRİNOX alan hastalara göre daha kısa PFS (2,76 ay vs 8,16 ay, $p=0,599$) ve daha düşük DCR (%33,3 vs %85, $p=0,012$) izlendi (Şekil 4.9).



Şekil 4.8. Kombine skoru yüksek ve düşük olan hastalarda birinci basamakta FOLFİRİNOX ve gemsitabin/nab-paklitaksel rejimleri ile progresyonsuz sağkalım analizi ve kemoterapi yanıtı

Kombine biyomarker skorunun prognostik ve prediktif rolünü belirlemek amacıyla, herhangi bir basamakta FOLFİRİNOX veya gemsitabin/nab-paklitaksel alan ve yüksek kombine biyomarker skoru olan hastalar değerlendirildi. Herhangi bir basamakta gemsitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda daha uzun PFS (8,76 ay vs 7,23 ay) ve daha yüksek DCR (%84,2 vs %76,50) izlendi (Şekil 4.9). Bazı hastalar farklı basamaklarda her iki tedaviyi de aldığı için p değeri verilemedi. Düşük kombine skoru olan grupta iste herhangi bir basamakta gemsitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda FOLFİRİNOX alan hastalara göre daha kısa PFS (3 ay vs 8,66 ay) ve daha düşük DCR (%30 vs %85,7) izlendi (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Kombine skoru yüksek ve düşük olan hastalarda herhangi bir basamakta FOLFİRİNOX ve gemsitabin/nab-paklitaksel rejimleri ile progresyonsuz sağkalım analizi ve kemoterapi yanıtı

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada ileri evre pankreas kanserli hastalarda tümör dokusunda İHK ile TUBB3 ve hENT1 protein ekspresyonları değerlendirilerek, bu belirteçlerin hastalığın prognozu ve kemoterapi rejimlerine yanıtı ile ilişkisi araştırıldı. TUBB3 ve hENT1 ekspresyonlarının hastaların klinik, demografik ve tümör özelliklerine göre belirgin farklılık göstermediği saptandı. Birinci basamak tedavi rejimi olarak gemitabin/nab-paklitaksel alan hasta grubunda TUBB3 ve hENT1 ekspresyonu ile PFS ve OS arasında ilişki olduğu yönünde bir eğilim görülse de bu ilişki istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmadı. Ancak düşük TUBB3 ekspresyonu ve yüksek hENT1 ekspresyonunun anlamlı derecede yüksek hastalık kontrol oranı ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. İkinci basamak tedavi rejimi olarak gemitabin/nab-paklitaksel alan hasta grubunda TUBB3 ve hENT1 birlikte değerlendirilmesiyle üretilen kombine biyomarker skorunun yüksek olması (TUBB3^{düşük} ve hENT1^{yüksek}) ise daha uzun PFS ve OS ve yüksek DCR ile ilişkiliydi. Benzer şekilde herhangi bir basamakta gemitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda kombine biyomarker skorunun yüksek olması (TUBB3^{düşük} ve hENT1^{yüksek}) daha uzun PFS ve yüksek DCR ile ilişkiliydi. Ek olarak, çok değişkenli analizde, kombine biyomarker skorunun yüksek olmasının PFS ve OS için bağımsız bir değişken olduğu gösterildi. Öte yandan TUBB3 ve hENT1 ekspresyonu, birinci basamak tedavi rejimi olarak FOLFİRİNOX alan hastalarda ve tüm hasta grubunda PFS, OS, ORR ve DCR ile ilişkili değildi. Kombine biyomarker skoru ileri evre pankreas kanseri olan hastalarda prognostik ve kemoterapi yanıtını ön gören yeni bir belirteç olarak kullanılabilir ve birinci basamak kemoterapi rejiminin seçimine katkıda bulunabilir.

PDAC, prognozu oldukça kötü olan agresif bir tümördür. PDAC'lı hastaların bildirilen 5 yıllık OS oranı %5 ile 10 arasındadır (116). Prognozunun kötü olmasının agresif lokal invazyona ve erken metastaza bağlı olduğu düşünülmektedir. Hastaların yaklaşık % 70 ile 80'ine lokal ileri veya metastatik evrede teşhis konur ve bu durumda mevcut olan tek tedavi sistemik kemoterapidir (117). Son zamanlarda tümör gen profillemesinin, genetik anormallikleri olan küçük bir hasta popülasyonu için son derece yararlı olduğu düşünülmüştür (118). Örneğin germline BRCA1/2 mutasyonlarına sahip PDAC'li hastalar (hastaların% 4-7'si) olaparib gibi PARP

inhibitor tedavileri için uygundur (82). Ek olarak, NTRK ve NRG1 gen füzyonlu PDAC hastaları için sırasıyla larotrectinib ve afatinib gibi yeni tirozin kinaz inhibitörlerinin umut verici olduğu bildirilmektedir (119, 120). Ayrıca, sınırlı sayıdaki veriye rağmen, dMMR olan PDAC'li hastalarda immünoterapi faydalı görünmektedir (85). Bununla birlikte, şimdiye kadar, daha iyi onkolojik sonuçlar nedeniyle, FOLFİRİNOX ve gemsitabin/nab-paklitaksel şu anda ileri evre PDAC için standart ilk basamak tedavi rejimleri olarak kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda birinci basamak tedavide FOLFİRİNOX alan hastalarda ortalama PFS 7,73 ay ve ortalama OS 12,5 ay ve gemsitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda ortalama PFS 6,03 ay ve ortalama OS 8,76 ay olarak saptanmış olup diğer çalışmalarda bildirilen verilerle tutarlıdır (4, 5). Günümüzde bu rejimlere verilen yanıtın prognostik biyobelirteçleri mevcut olmadığından bu rejimler pankreas kanserli hastalarda ampirik olarak uygulanmaktadır. Bu nedenle, uygun birinci basamak rejimi belirlemek için etkili bir biyobelirteğin gösterilmesi önemlidir.

Metastatik PDAC hastalarında gemsitabin iyi tolere edilen bir kemoterapi ajanıdır, ancak etkinliği zayıftır (5, 121). Hidrofilik bir nükleozit analogudur, bu nedenle sitotoksik aktivitesi için hidrofobik hücre membranında spesifik taşıyıcılar ile taşınması gerekir. Bu taşıyıcılardan biri de hENT1 olup kolorektal kanser (122), mide kanseri (123), ve pankreatobiliyer kanser dahil olmak üzere birçok farklı malign tümör tipinde eksprese edildiği gösterilmiştir (12). Çeşitli çalışmalardan elde edilen İHK analizleri, ortalama olarak pankreatobiliyer kanserlerin %51'inin güçlü hENT1 ekspresyonu gösterdiğini, ancak yüksek veya pozitif ekspresyon oranlarının %7'den %92'ye kadar geniş bir yelpazede değiştiğini saptamıştır (124). İlk olarak 2004 yılında, 21 PDAC'li hastadan oluşan bir çalışmada, gemsitabin ile tedavi edilen hastalarda İHK ile saptanan hENT1 protein ekspresyonu ile OS arasındaki ilişki araştırılmıştır, hENT1 ekspresyonunun anlamlı olarak daha uzun OS ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (125). 10D7G2 antikoru aracılığıyla saptanabilir hENT1'e sahip hastalar, hENT1 ekspresyonu olmayanlara göre önemli ölçüde daha uzun ortalama OS'ye sahipti (ortalama OS, 13 ay vs 4 ay; p = 0.01). Daha sonra yapılan ve hENT1'in artmış ekspresyonunu 10D7G2 antikoru aracılığıyla saptayan çalışmalarda, cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan gemsitabin ile tedavi edilen hastaları hENT1'in artmış ekspresyonu sağkalım yararı ile ilişkili bulunmuştur (13, 97, 125-127). 770 hastayı içeren 7 çalışmanın meta-

analizinde rezektabl pankreas kanserli adjuvan tedavi olarak gemitabin alan hastalarda hENT1 ekspresyonu artmış DFS (HR:0,58, %95GA:0,42-0,78) ve artmış OS (HR:0,52, %95GA:0,38-0,72) ile ilişkili bulunurken adjuvan tedavi olarak fluropirimidin bazlı tedavi alanlarda anlamlı bulunmamıştır (99). hENT1'in gemitabin etkinliğinin bir belirteci olarak rolünü gösteren bu çalışmalara rağmen, gemitabin ile tedavi edilen PDAC'li hastalarda hENT1 ekspresyonu ile iyileştirilmiş sonlanımlar arasında bir ilişki göstermeyen birkaç çalışma yayınlanmıştır (128, 129). Bir randomize faz II çalışmasında, 367 metastatik pankreas kanserli hastada gemitabine karşı CO-101 (gemitabinin lipid-ilaç konjugatı) ile tedavi edilen hastalarda hENT1'in prognostik rolü araştırılmıştır. SP120 antikorunu kullanan bu çalışmada, her iki tedavi grubunda hENT1 ekspresyonunun sağkalım ile bir korelasyonu gösterilemedi (128). SP120 antikoru kullanılarak yapılan AIO-PK0104 randomize faz III çalışmasında, hENT1 aşırı ekspresyonunun, gemitabin bazlı kemoterapi ile tedavi edilen hastalar için tek başına cerrahiye kıyasla sağkalım ve prognoz ile ilişkisiz olduğu gösterilmiştir (130). Pankreatobiliyer kanserlerde yapılan 29 çalışmanın yakın tarihli bir meta-analizinde, adjuvan gemitabin ile tedavi edilen hastalarda hENT1'in daha yüksek protein ekspresyonunun OS için prognostik olduğunu gösterdi (HR: 0,67,% 95GA: 0,51-0,89), ancak bu büyük ölçüde antikora bağımlıydı (124). Fare 10D7G2 antikorunu kullanan çalışmalardan % 88'i bu ilişkiyi gösterirken, diğer antikorlarla, özellikle tavşan SP120 antikoru ile yapılan çalışmalar daha az tutarlıydı. Biz de çalışmamızda antikor olarak anlamlı ilişkinin daha çok gösterildiği fare antikoru (Santa Cruz) kullandık. Kalloger ve arkadaşları, hENT1 ekspresyon seviyesinin gemitabin yanıtını öngörüp öngörmediğini inceledi ve kullanılan antikorlardan bağımsız olarak, yüksek hENT1 ekspresyonunun Whipple ameliyatından sonra gemitabin yanıtını predikte ettiğini gösterdi (131).

Lokal ileri veya metastatik hastalıkta, gemitabin yanıtının bir belirleyicisi olarak hENT1 ekspresyonunun rolü hakkında yalnızca birkaç çalışma olup, çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (128, 130). Metastatik pankreas kanserli 367 hastada gemitabine karşı CO-101 (gemitabinin lipid-ilaç konjugatı) ile tedavi edilen hastalarda her iki tedavi grubunda hENT1 ekspresyonunun sağkalım ile bir korelasyonu gösterilemedi (128). hENT1 ekspresyonunu belirlemek için SP120 antikorunu kullanan LEAP faz 2 çalışmasında da , metastatik ortamda hENT1

ekspresyonun prediktif rolü doğrulanamadı (132). 29 çalışmayı içeren meta-analizlerin ileri evre olan çalışmaları içeren altgrup analizinde ise, hENT1 ekspresyonu ile artmış PFS (HR:0,67, %95 GA:0,25-1,84, p=0,447) ve artmış OS (HR:0,88, %95 GA: 0,60-1,28, p = 0.521) eğilimi olurken istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (124). Bunun da muhtemelen az sayıda çalışma olmasına (lokal ileri:3 ve metastatik:3) ve kullanılan antikörlere bağlı olduğu düşünülmüştür. NCCN’de de belirtildiği üzere metastatik basamakta hENT1 ekspresyonunu 10D7G2 antikörünü kullanarak belirleyen çalışmalar antikörün ticari bir kaynağının mevcut olmaması sebebiyle sınırlıdır (56). Gemsitabin/nab-paklitaksel rejimi ileri evre PDAC hastalar için standart bir tedavi olup hENT1 ekspresyonunun gemsitabin/nab-paklitaksel tedavisini alan hastalardaki prognostik veya prediktif rolüne ilişkin çalışma bulunmamaktaydı. Çok yakın bir zamanda yapılan prospektif gözlemsel klinik çalışmada, hENT1 mRNA ekspresyonu yüksek hastalarda, gemsitabin/nab-paklitaksel ile tedavi edildiğinde hENT1 düşük olan hastalara olan kıyasla daha yüksek yanıt oranları (%45 vs %21) ve sağkalımda iyileşme görülmüştür (9,8 ay vs 6,1 ay) (133). FOLFİRİNOX alan hastalarda ise yanıt veya sağkalım açısından fark görülmemiştir. Bu çalışmamızda ise ilk defa ileri evre pankreas kanserli hastalarda herhangi bir basamakta gemsitabin/nab-paklitaksel tedavisini alan hastalarda İHK ile yüksek hENT1 ekspresyonunun hem uzun PFS (6,46 ay vs 3,0 ay, p<0,001) hem de daha iyi yanıt oranları ile (DCR: %71,4 vs %31,3, p=0.001) ilişkili olduğunu gösterdik. Ek olarak, çok değişkenli analizde artmış hENT1 ekspresyonunun PFS ve OS için bağımsız prognostik faktör olduğu görüldü.

Mikrotübüller, hücre şeklinin korunması, hücre içi taşıma, mitoz ve mayoz bölünme dahil olmak üzere normal ve kanserli hücrelerde çok önemli rol oynayan alfa ve beta-tubulinlerin dimerik yapılarının polimerizasyonu ile oluşan hücre iskeletinin bileşenleridir (134). Mikrotübüller, bu önemli rolleri nedeniyle kanser farmakolojisinde ve hedefe yönelik tedavide temel yaklaşımlardan biri haline gelmiştir (135). Beta-tubulin, farklı dokular arasında karmaşık bir dağılım paternine sahip çoklu izotipler olarak bulunur. İzotipler, farklı yapısal özelliklere sahip birkaç sınıfa ayrılmıştır. Sınıf III beta-tubulin (β III-tubulin, TUBB3 geni tarafından kodlanır) normalde nöronal kökenli hücrelerde eksprese edilir, ancak bazen testisler, plasenta, ince bağırsak ve kolon dahil olmak üzere birkaç ekstra nöronal dokuda da bulunmuştur (136). TUBB3’ün insan kanserlerinde ekspresyonu, taksan ve epotilon bazlı tedavilere

verilen yanıtın azalmasıyla bağlantılı olduğu için klinik ilgi çekmektedir (137, 138). Örneğin, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, uterin seröz karsinom, ileri evre mide kanseri, meme kanseri ve over kanseri dahil olmak üzere TUBB3'ün aşırı ekspresyonu olan kanserlerde mikrotübül hedefleyen kemoterapötiklerin etkinliğinin düşük olduğu bildirilmiştir (139-141).

Yang ve arkadaşları NSCLC'de taksan/vinorebine bazlı kemoterapi alan hastalarda TUBB3'ün prognostik rolünü belirlemek için 28 çalışmayı ve 2401 NSCLC olgusunu içeren bir meta analiz yapmıştır (142). Çalışmada NSCLC olgularında düşük TUBB3 ekspresyonuna kıyasla yüksek TUBB3 ekspresyonunun; düşük ORR ve kısa OS ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve TUBB3'ün NSCLC olgularında taksan/vinorebine bazlı kemoterapi duyarlılığı için bir biyobelirteç olduğu bildirilmiştir (142). Hwang ve arkadaşları rekürren ve metastatik mide kanserinde taksan+cisplatin kemoterapisi alan 146 hastada TUBB3'ün prognostik ve prediktif rolünü araştırmışlardır (115). Taksan bazlı kemoterapi alan hastalarda yüksek TUBB3 ekspresyonunun kısa PFS ve düşük kemoterapi yanıtı eğilim ile ilişkili olduğu ancak OS ile ilişkili olmadığını ve TUBB3'ün bu hastalar için prediktif önemi olduğunu bildirilmiştir. Urano ve arkadaşları da TUBB3'ün gastrik kanserde taksan bazlı kemoterapi alacak olgular için prediktif biyobelirteç olarak önemli olduğunu bildirmiştir (143). Tommasi ve arkadaşları meme kanserinde TUBB3'ün paklitaksel tedavisine duyarlılıkta rol oynayan etkenlerden biri olduğunu ve TUBB3 ekspresyonunun paklitaksel kemoterapisiyle progresyon gösterebilecek olguları bireyselleştirebileceğini ifade etmiştir (144). Yuan ve arkadaşları da metastatik meme kanseri olgularında TUBB3'ün survivin geni ile birlikte dosetaksel tedavisi için prediktif bir indeks olduğunu bildirmişti (140).

Gemsitabin ile kombine edildiğinde nab-paklitakselin, pankreas kanseri hastalarda sağkalımı uzattığı gösterildi (4). Bununla birlikte, hastaların bir kısmında nab-paklitaksele yanıt görülmedi veya çok az sağkalım katkısı görüldü. Pankreas duktal adenokarsinomlu hastalardaki bu kısmi yanıtı, taksanlara karşı direnç ile ilişkilidir. Bugüne kadar PDAC'da nab-paklitaksel direncini değerlendiren mekanistik bir çalışma yapılmamıştır ve klinik çalışma verileri benzer şekilde sınırlıdır. Çoklu İlaça Dirençli Protein 1 (MDR1), transmembran ATP'ye bağımlı bir akış pompasıdır.

Bağırsak mukozasında MDR1, epitel hücrelerinden atılımını artırarak paklitakselin oral biyoyararlanımını sınırlar (145, 146). PDAC dahil olmak üzere birçok kanserde, MDR1'in veya yakından ilişkili genlerin, örneğin ABCC1 / Çoklu ilaca dirençle ilişkili protein 1'in (MRP1) prediktif biyobelirteçler olarak kullanımlarının klinik araştırılması gerekmektedir. Bunun dışında paklitaksele dirençli birçok hücre, β -Tubulin ailesi üyelerinde ilacın mikrotübülleri stabilize etme yeteneğini azaltan mutasyonlara sahiptir (145). Henüz PDAC'da kapsamlı bir şekilde araştırılmamış olsa da, yakın tarihli bir çalışma TUBB3'ün pankreas kanseri dokularında güçlü bir şekilde eksprese edildiğini ve tümör hücresi progresyonu ve sağkalımda önemli rollere sahip olduğunu göstermektedir (147). Ayrıca, TUBB3'ün susturulması, PDAC hücrelerinde hem Gempitabin hem de Paklitakselin etkisini arttırmıştır (147). PDAC ksenograftlarında etkinliği gösterilmiş olan β III / β IV-tubulinin prelinik inhibitörünün (VERU-111), gempitabin ve nab-paklitaksele eklenmesine yönelik çalışmalar yapılması önerilmektedir (148). Pankreas kanseri olan ve gempitabin/nab-paklitaksel rejimi alan hastalarda TUBB3 ekspresyonunun prognostik ve prediktif rolünü ilk defa Kato ve arkadaşları araştırmışlardır (10). 67 hastanın TUBB3 ekspresyonuna bakıldığında 14'ü (%21) negatif ve 53'ü (%79) pozitif. TUBB3 ekspresyonu negatif olan hastalar, pozitif olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek DCR'ye (%100'e vs %64,2; $p = 0.008$) ve daha uzun PFS'ye (7,1 ay vs 3,7 ay, $p = 0.036$) sahipti. Ayrıca, negatif TUBB3 ekspresyonu, çok değişkenli analizde uzun PFS'nin bağımsız bir öngörücü belirteciydi (HR, 2.41; % 95GA: 1,11-5,24; $p = 0,026$). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da birinci basamakta gempitabin/nab-paklitaksel rejimi alan hastalarda düşük TUBB3 ekspresyonu yüksek DCR (%90,9 vs %41,7; $p=0,13$) ve istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da uzun PFS ile ilişkili bulundu (6,46 ay vs 3,56 ay, $p=0,174$). Yine Kato ve arkadaşlarının yaptığı yakın zamanda yayınlanan bir çalışma, birinci basamakta gempitabin/nab-paklitaksel rejimi alan hastalarda yüksek TUBB3 ekspresyonunun anlamlı derecede düşük DCR ve daha kısa PFS ve OS ile ilişkili olduğunu göstermiştir (105). Ek olarak, çok değişkenli analizde, TUBB3 ekspresyonunun PFS için bağımsız bir değişken olduğu ortaya konulmuştur. Ancak TUBB3 ekspresyonu, birinci basamak tedavi olarak FOLFİRİNOX alan hasta grubunda PFS veya OS veya tüm hastalarda OS ile ilişkili bulunamamıştır. Bu bulgular

TUBB3'ün gemcitabin/nab-paklitaksel yanıtı için prediktif bir faktör olabileceği, ancak OS için prognostik bir faktör olmayabileceği anlamına gelmektedir.

EUS kılavuzluğunda ince iğne aspirasyonu, PDAC hastalarından biyopsi almak için kullanılan ve genellikle ileri evre pankreas kanseri hastalarında kemoterapi uygulanmadan önce gerçekleştirilen standart bir prosedürdür. EUS örneklerinden TUBB3 immün boyanmasının fizibilitesini doğrulamak için, Kato ve arkadaşları hem EUS ile iğne biyopsisi hem de cerrahi rezeksiyon uygulanan rezektabl PDAC'li 15 hastanın EUS örnekleri ile rezeke edilen dokular arasındaki TUBB3 ekspresyonunun uyum oranını araştırmışlar (10). EUS ile iğne biyopsisi örnekleri ile cerrahi olarak rezeke edilen dokular arasında nispeten yüksek bir uyum oranı (%87) olduğundan, bu çalışmaya hem cerrahi olarak rezeke edilen dokular hem de iğne biyopsi örneklerini dahil ettik.

Çalışmamızda yukarıda belirtildiği üzere gemcitabin/nab-paklitaksel yanıtı ve PFS ile ilişkisi olan hENT1 ile TUBB3 ekspresyonlarını ilk defa kombine kullanarak tedavi optimizasyonu için potansiyel bir prediktif ve prognostik kombine biyomarker skoru oluşturduk. Herhangi bir basamakta gemcitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda kombine biyomarker skorunun yüksek olması (TUBB3^{düşük} ve hENT1^{yüksek}) daha uzun PFS ve yüksek DCR ile ilişkiliydi. Ek olarak, çok değişkenli analizde, kombine biyomarker skorunun yüksek olmasının PFS ve OS için bağımsız bir değişken olduğu gösterildi. Öte yandan TUBB3 ve hENT1 ekspresyonu, birinci basamak tedavi rejimi olarak FOLFİRİNOX alan hastalarda veya tüm hasta grubunda PFS, OS, ORR ve DCR ile ilişkili değildi. Bu verileri ışığında kombine biyomarker skoru, ileri evre pankreas kanseri olan hastalarda prognostik ve kemoterapi yanıtını ön gören yeni bir belirteç olarak kullanılabilir ve birinci basamak kemoterapi rejiminin seçimine ve kişiselleştirilmiş kemoterapi tedavisine katkıda bulunabilir. Bu yüzden rutin pratikte İHK ile TUBB3 ve hENT1 ekspresyonu bakılmasının hastaların prognozunu belirlemede ve kemoterapiden fayda görecektir veya görmeyecek hastaların daha düşük maliyetle belirlenmesinde yararlı olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında retrospektif olması, hasta sayısının kısıtlı olması, hastaların gemcitabin/nab-paklitaksel tedavisini farklı basamakta alması, lokal ileri ve metastatik evredeki hastaların dahil edilmesi ve İHK ile ekspresyon değerlendirmede değerlendirme kriterlerinin net olmaması yer almaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1- Birinci basamak tedavi rejimi olarak FOLFİRİNOX alan hastalarda ve tüm hasta grubunda TUBB3 ve hENT1 ekspresyonu PFS, OS, ORR ve DCR ile ilişkili değildi.
- 2- Birinci basamak tedavi rejimi olarak gemitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda düşük TUBB3 ve yüksek hENT1 ekspresyonu ile PFS ve OFS arasında ilişki olduğu yönünde bir eğilim görülse de bu ilişki istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmadı. Ancak düşük TUBB3 ekspresyonu ve yüksek hENT1 ekspresyonun anlamlı derecede yüksek hastalık kontrol oranı ile ilişkili olduğu görüldü.
- 3- Bu çalışmada TUBB3 ve hENT1 ekspresyonlarını bir arada değerlendiren kombine biyomarker skoru tanımladık. Buna göre TUBB3 ekspresyonu düşük ve hENT1 ekspresyonu yüksek olan hastalar kombine biyomarker skoru yüksek olarak tanımlandı.
- 4- Birinci basamak tedavi rejimi olarak gemitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda kombine biyomarker skorunun yüksek olması (TUBB3^{düşük} ve hENT1^{yüksek}) daha uzun DCR ile ilişkiliydi. İkinci basamak tedavi rejimi olarak gemitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda kombine biyomarker skorunun yüksek olması (TUBB3^{düşük} ve hENT1^{yüksek}) ise daha uzun PFS, OS ve DCR ile ilişkiliydi.
- 6- Herhangi bir basamakta gemitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda kombine biyomarker skorun yüksek olması (TUBB3^{düşük} ve hENT1^{yüksek}) daha uzun PFS ve DCR ile ilişkiliydi.
- 7- Bu çalışmada tanımladığımız kombine biyomarker skorun yüksek olması çok değişkenli analizde bağımsız olarak kötü prognozla ilişkilidir.
- 8- Kombine biyomarker skoru yüksek olan olguların tedavisinde daha iyi yanıt oranı ve prognoz sebebiyle gemitabin/nab-paklitaksel rejiminin tercih edilmesi ve kombine biyomarker skoru düşük olan olgularda ise düşük yanıt oranları ve kötü prognoz sebebiyle gemitabin/nab-paklitaksel rejiminin kullanılmaması daha ileri çalışmalar ile değerlendirilmelidir.
- 9- Rutin pratikte İHK ile TUBB3 ve hENT1 ekspresyonu bakılmasının hastaların prognozunu belirlemede ve gemitabin/nab-paklitaksel rejiminden fayda görecektir veya görmeyecek hastaların düşük maliyetle belirlenmesinde yararlı olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2022;72(1):7-33.
2. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res*. 2014;74(11):2913-21.
3. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2020;395(10242):2008-20.
4. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691-703.
5. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817-25.
6. Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic Cancer: A Review. *Jama*. 2021;326(9):851-62.
7. Ganansia-Leymarie V, Bischoff P, Bergerat JP, Holl V. Signal transduction pathways of taxanes-induced apoptosis. *Curr Med Chem Anticancer Agents*. 2003;3(4):291-306.
8. Ferrandina G, Zannoni GF, Martinelli E, Paglia A, Gallotta V, Mozzetti S, et al. Class III beta-tubulin overexpression is a marker of poor clinical outcome in advanced ovarian cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2006;12(9):2774-9.
9. Sève P, Lai R, Ding K, Winton T, Butts C, Mackey J, et al. Class III beta-tubulin expression and benefit from adjuvant cisplatin/vinorelbine chemotherapy in operable non-small cell lung cancer: analysis of NCIC JBR.10. *Clin Cancer Res*. 2007;13(3):994-9.
10. Kato A, Naiki-Ito A, Naitoh I, Hayashi K, Nakazawa T, Shimizu S, et al. The absence of class III β -tubulin is predictive of a favorable response to nab-paclitaxel and gemcitabine in patients with unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 2018;74:92-8.
11. Santini D, Schiavon G, Vincenzi B, Cass CE, Vasile E, Manazza AD, et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 (hENT1) levels predict response to gemcitabine in patients with biliary tract cancer (BTC). *Curr Cancer Drug Targets*. 2011;11(1):123-9.
12. Nordh S, Ansari D, Andersson R. hENT1 expression is predictive of gemcitabine outcome in pancreatic cancer: a systematic review. *World J Gastroenterol*. 2014;20(26):8482-90.

13. Farrell JJ, Elsaleh H, Garcia M, Lai R, Ammar A, Regine WF, et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 levels predict response to gemcitabine in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2009;136(1):187-95.
14. Perera S, Jang GH, Wang Y, Kelly D, Allen M, Zhang A, et al. hENT1 Expression Predicts Response to Gemcitabine and Nab-Paclitaxel in Advanced Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2022;OF1-OF6.
15. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>.
16. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
17. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol*. 2019;10(1):10-27.
18. Ansari D, Althini C, Ohlsson H, Andersson R. Early-onset pancreatic cancer: a population-based study using the SEER registry. *Langenbecks Arch Surg*. 2019;404(5):565-71.
19. Midha S, Chawla S, Garg PK. Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: A review. *Cancer Lett*. 2016;381(1):269-77.
20. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, Petersen G, Bracci PM, Ji BT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Ann Oncol*. 2012;23(7):1880-8.
21. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393(4):535-45.
22. Li D, Morris JS, Liu J, Hassan MM, Day RS, Bondy ML, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *Jama*. 2009;301(24):2553-62.
23. Aune D, Greenwood DC, Chan DS, Vieira R, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2012;23(4):843-52.
24. Li D, Tang H, Hassan MM, Holly EA, Bracci PM, Silverman DT. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2011;22(2):189-97.
25. Bosetti C, Rosato V, Li D, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, et al. Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol*. 2014;25(10):2065-72.

26. Solomon S, Das S, Brand R, Whitcomb DC. Inherited pancreatic cancer syndromes. *Cancer J*. 2012;18(6):485-91.
27. Zavoral M, Minarikova P, Zavada F, Salek C, Minarik M. Molecular biology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2011;17(24):2897-908.
28. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;6(12):699-708.
29. Bailey P, Chang DK, Nones K, Johns AL, Patch A-M, Gingras M-C, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature*. 2016;531(7592):47-52.
30. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182-8.
31. Saiki Y, Horii A. Molecular pathology of pancreatic cancer. *Pathol Int*. 2014;64(1):10-9.
32. Zvereva M, Roberti G, Durand G, Voegelé C, Nguyen MD, Delhomme TM, et al. Circulating tumour-derived KRAS mutations in pancreatic cancer cases are predominantly carried by very short fragments of cell-free DNA. *EBioMedicine*. 2020;55:102462.
33. Lowery MA, Wong W, Jordan EJ, Lee JW, Kemel Y, Vijai J, et al. Prospective Evaluation of Germline Alterations in Patients With Exocrine Pancreatic Neoplasms. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(10):1067-74.
34. Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, Klein AP, Erdek MA, Fishman EK, et al. Recent progress in pancreatic cancer. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(5):318-48.
35. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018;67(5):789-804.
36. Ma C, Gocke CD, Hruban RH, Belchis DA. Mutational spectrum of intraepithelial neoplasia in pancreatic heterotopia. *Hum Pathol*. 2016;48:117-21.
37. Fonseca AL, Kirkwood K, Kim MP, Maitra A, Koay EJ. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: Current Understanding and Future Directions for Stratification of Malignancy Risk. *Pancreas*. 2018;47(3):272-9.
38. Jenssen C, Kahl S. Management of Incidental Pancreatic Cystic Lesions. *Visceral Medicine*. 2015;31(1):14-24.
39. Hackeng WM, Hruban RH, Offerhaus GJA, Brosens LAA. Surgical and molecular pathology of pancreatic neoplasms. *Diagnostic Pathology*. 2016;11(1):47.
40. Jacobetz MA, Chan DS, Nesses A, Bapiro TE, Cook N, Frese KK, et al. Hyaluronan impairs vascular function and drug delivery in a mouse model of pancreatic cancer. *Gut*. 2013;62(1):112-20.

41. Pokrzywa CJ, Abbott DE, Matkowskyj KA, Ronnekleiv-Kelly SM, Winslow ER, Weber SM, et al. Natural History and Treatment Trends in Pancreatic Cancer Subtypes. *J Gastrointest Surg*. 2019;23(4):768-78.
42. Kawamoto S, Johnson PT, Shi C, Singhi AD, Hruban RH, Wolfgang CL, et al. Pancreatic neuroendocrine tumor with cystlike changes: evaluation with MDCT. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(3):W283-90.
43. Zandee WT, Kamp K, van Adrichem RC, Feelders RA, de Herder WW. Effect of hormone secretory syndromes on neuroendocrine tumor prognosis. *Endocrine-Related Cancer*. 2017;24(7):R261-R74.
44. Raptis DA, Fessas C, Belasyse-Smith P, Kurzawinski TR. Clinical presentation and waiting time targets do not affect prognosis in patients with pancreatic cancer. *Surgeon*. 2010;8(5):239-46.
45. Walter FM, Mills K, Mendonça SC, Abel GA, Basu B, Carroll N, et al. Symptoms and patient factors associated with diagnostic intervals for pancreatic cancer (SYMPTOM pancreatic study): a prospective cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(4):298-306.
46. Aslanian HR, Lee JH, Canto MI. AGA Clinical Practice Update on Pancreas Cancer Screening in High-Risk Individuals: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020;159(1):358-62.
47. Kim J, Bamlet WR, Oberg AL, Chaffee KG, Donahue G, Cao XJ, et al. Detection of early pancreatic ductal adenocarcinoma with thrombospondin-2 and CA19-9 blood markers. *Sci Transl Med*. 2017;9(398).
48. Chu LC, Goggins MG, Fishman EK. Diagnosis and Detection of Pancreatic Cancer. *Cancer J*. 2017;23(6):333-42.
49. Provenzano PP, Hingorani SR. Hyaluronan, fluid pressure, and stromal resistance in pancreas cancer. *Br J Cancer*. 2013;108(1):1-8.
50. 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. *Gastroenterology*. 2014;146(1):291-304.e1.
51. 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.
52. Wood LD, Canto MI, Jaffee EM, Simeone DM. Pancreatic Cancer: Pathogenesis, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology*. 2022;163(2):386-402.e1.

53. Yang Y, Li L, Qu C, Liang S, Zeng B, Luo Z. Endoscopic ultrasound-guided fine needle core biopsy for the diagnosis of pancreatic malignant lesions: a systematic review and Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2016;6:22978.
54. 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.
55. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-Del Castillo C, Hackert T, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology.* 2018;18(1):2-11.
56. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Behrman SW, Benson AB, Cardin DB, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(4):439-57.
57. Millikan KW, Deziel DJ, Silverstein JC, Kanjo TM, Christein JD, Doolas A, et al. Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Am Surg.* 1999;65(7):618-23; discussion 23-4.
58. Okasha H, Elkholy S, El-Sayed R, Wifi MN, El-Nady M, El-Nabawi W, et al. Real time endoscopic ultrasound elastography and strain ratio in the diagnosis of solid pancreatic lesions. *World J Gastroenterol.* 2017;23(32):5962-8.
59. Croome KP, Farnell MB, Que FG, Reid-Lombardo KM, Truty MJ, Nagorney DM, et al. Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: oncologic advantages over open approaches? *Ann Surg.* 2014;260(4):633-8; discussion 8-40.
60. Kasumova GG, Conway WC, Tseng JF. The Role of Venous and Arterial Resection in Pancreatic Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(1):51-8.
61. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A Randomized Trial of Chemoradiotherapy and Chemotherapy after Resection of Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2004;350(12):1200-10.
62. 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.
63. 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.
64. 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. *The Lancet.* 2017;389(10073):1011-24.

65. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul J-L, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(25):2395-406.
66. Tempero MA, Reni M, Riess H, Pelzer U, O'Reilly EM, Winter JM, et al. APACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15_suppl):4000-.
67. Chawla A, Molina G, Pak LM, Rosenthal M, Mancias JD, Clancy TE, et al. Neoadjuvant Therapy is Associated with Improved Survival in Borderline-Resectable Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(4):1191-200.
68. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, Besselink MG, Bonsing BA, et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(16):1763-73.
69. Ruarus A, Vroomen L, Puijk R, Scheffer H, Meijerink M. Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Review of Local Ablative Therapies. *Cancers (Basel)*. 2018;10(1).
70. Philip PA, Lacy J, Portales F, Sobrero A, Pazo-Cid R, Manzano Mozo JL, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPACT): a multicentre, open-label phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):285-94.
71. Marthey L, Sa-Cunha A, Blanc JF, Gauthier M, Cuffe A, Francois E, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic adenocarcinoma: results of an AGEO multicenter prospective observational cohort. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(1):295-301.
72. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouché O, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCO/SFRO study. *Ann Oncol*. 2008;19(9):1592-9.
73. Loehrer PJ, Sr., Feng Y, Cardenas H, Wagner L, Brell JM, Cella D, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(31):4105-12.
74. Chen Y, Sun XJ, Jiang TH, Mao AW. Combined radiochemotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(42):7461-71.
75. Hammel P, Huguët F, van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced

Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;315(17):1844-53.

76. Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F, Gebbia V, Carteni G, Massidda B, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1645-51.

77. Chan KKW, Guo H, Cheng S, Beca JM, Redmond-Misner R, Isaranuwachai W, et al. Real-world outcomes of FOLFIRINOX vs gemcitabine and nab-paclitaxel in advanced pancreatic cancer: A population-based propensity score-weighted analysis. *Cancer Med*. 2020;9(1):160-9.

78. Wang Y, Camateros P, Cheung WY. A Real-World Comparison of FOLFIRINOX, Gemcitabine Plus nab-Paclitaxel, and Gemcitabine in Advanced Pancreatic Cancers. *J Gastrointest Cancer*. 2019;50(1):62-8.

79. 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.

80. 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.

81. Domchek SM, Aghajanian C, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, et al. Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline BRCA1/2 mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy. *Gynecol Oncol*. 2016;140(2):199-203.

82. 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;381(4):317-27.

83. pancreatic UFFaofgm, <https://www.fda.gov/drugs/resourcesinformation-approved-drugs/fda-approves-olaparib-gbrcammetastatic-pancreatic-adenocarcinoma> a.

84. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, Dean A, Shan YS, Jameson G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10018):545-57.

85. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite

Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1-10.

86. Ott PA, Bang YJ, Piha-Paul SA, Razak ARA, Bennouna J, Soria JC, et al. T-Cell-Inflamed Gene-Expression Profile, Programmed Death Ligand 1 Expression, and Tumor Mutational Burden Predict Efficacy in Patients Treated With Pembrolizumab Across 20 Cancers: KEYNOTE-028. *J Clin Oncol.* 2019;37(4):318-27.

87. Arcidiacono PG, Calori G, Carrara S, McNicol ED, Testoni PA. Celiac plexus block for pancreatic cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2011(3):Cd007519.

88. Moss AC, Morris E, Leyden J, MacMathuna P. Malignant distal biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis of endoscopic and surgical bypass results. *Cancer Treat Rev.* 2007;33(2):213-21.

89. Vadhan-Raj S, McNamara MG, Venerito M, Riess H, O'Reilly EM, Overman MJ, et al. Rivaroxaban thromboprophylaxis in ambulatory patients with pancreatic cancer: Results from a prespecified subgroup analysis of the CASSINI study. *Journal of Clinical Oncology.* 2019;37(15_suppl):4016-.

90. Scarà S, Bottoni P, Scatena R. CA 19-9: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol.* 2015;867:247-60.

91. 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.

92. Berardi RM, A.; Pellei, C.; Maccaroni, E.; Onofri, A.; Lucarelli, A.; Biagetti, S.; Alfonsi, S.; Caramanti, M.; Savini, A. . . Prognostic Factors in Pancreatic Cancer: The Role of Perineural, Vascular and Lymphatic Invasion and of Ca19-9. *J Gastrointest Dig Syst.* 2013;03.

93. Schlick K, Magnes T, Huemer F, Ratzinger L, Weiss L, Pichler M, et al. C-Reactive Protein and Neutrophil/Lymphocytes Ratio: Prognostic Indicator for Doubling overall survival Prediction in Pancreatic Cancer Patients. *J Clin Med.* 2019;8(11).

94. Giakoustidis A, Neofytou K, Costa Neves M, Giakoustidis D, Louri E, Cunningham D, et al. Identifying the role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelets-to-lymphocyte ratio as prognostic markers in patients undergoing resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2018;22(3):197-207.

95. Fan Z, Luo G, Gong Y, Xu H, Qian Y, Deng S, et al. Prognostic Value of the C-Reactive Protein/Lymphocyte Ratio in Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(10):4017-25.

96. Onoe S, Maeda A, Takayama Y, Fukami Y, Takahashi T, Uji M, et al. The Prognostic Impact of the Lymphocyte-to-Monocyte Ratio in Resected Pancreatic Head Adenocarcinoma. *Med Princ Pract.* 2019;28(6):517-25.
97. Greenhalf W, Ghaneh P, Neoptolemos JP, Palmer DH, Cox TF, Lamb RF, et al. Pancreatic cancer hENT1 expression and survival from gemcitabine in patients from the ESPAC-3 trial. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(1):djt347.
98. Aoyama T, Kazama K, Miyagi Y, Murakawa M, Yamaoku K, Atsumi Y, et al. Predictive role of human equilibrative nucleoside transporter 1 in patients with pancreatic cancer treated by curative resection and gemcitabine-only adjuvant chemotherapy. *Oncol Lett.* 2017;14(1):599-606.
99. Bird NT, Elmasry M, Jones R, Psarelli E, Dodd J, Malik H, et al. Immunohistochemical hENT1 expression as a prognostic biomarker in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma undergoing adjuvant gemcitabine-based chemotherapy. *Br J Surg.* 2017;104(4):328-36.
100. Sazonova EV, Kopeina GS, Imyanitov EN, Zhivotovsky B. Platinum drugs and taxanes: can we overcome resistance? *Cell Death Discovery.* 2021;7(1):155.
101. Gan PP, Pasquier E, Kavallaris M. Class III beta-tubulin mediates sensitivity to chemotherapeutic drugs in non small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2007;67(19):9356-63.
102. Du J, Li B, Fang Y, Liu Y, Wang Y, Li J, et al. Overexpression of Class III β -tubulin, Sox2, and nuclear Survivin is predictive of taxane resistance in patients with stage III ovarian epithelial cancer. *BMC Cancer.* 2015;15(1):536.
103. Sève P, Mackey J, Isaac S, Trédan O, Souquet P-J, Pérol M, et al. Class III β -tubulin expression in tumor cells predicts response and outcome in patients with non-small cell lung cancer receiving paclitaxel. *Molecular Cancer Therapeutics.* 2005;4(12):2001-7.
104. ÖZTOP S, İŞİK A, GÜNER G, GÜRDAL H, KARABULUT E, YILMAZ E, et al. Class III β -tubulin Expression in Colorectal Neoplasms Is a Potential Predictive Biomarker for Paclitaxel Response. *Anticancer Research.* 2019;39(2):655-62.
105. Kato A, Naitoh I, Naiki-Ito A, Hayashi K, Okumura F, Fujita Y, et al. Class III β -Tubulin Expression Is of Value in Selecting nab -Paclitaxel and Gemcitabine as First-Line Therapy in Unresectable Pancreatic Cancer. *Pancreas.* 2022;51(4):372-9.
106. Schroeder C, Grell J, Hube-Magg C, Kluth M, Lang D, Simon R, et al. Aberrant expression of the microtubule-associated protein tau is an independent prognostic feature in prostate cancer. *BMC Cancer.* 2019;19(1):193.

107. Ni PZ, He JZ, Wu ZY, Ji X, Chen LQ, Xu XE, et al. Overexpression of Stathmin 1 correlates with poor prognosis and promotes cell migration and proliferation in oesophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep.* 2017;38(6):3608-18.
108. Shi ZD, Lee K, Yang D, Amin S, Verma N, Li QV, et al. Genome Editing in hPSCs Reveals GATA6 Haploinsufficiency and a Genetic Interaction with GATA4 in Human Pancreatic Development. *Cell Stem Cell.* 2017;20(5):675-88.e6.
109. Duan K, Jang G-H, Grant RC, Wilson JM, Notta F, O’Kane GM, et al. The value of GATA6 immunohistochemistry and computer-assisted diagnosis to predict clinical outcome in advanced pancreatic cancer. *Scientific Reports.* 2021;11(1):14951.
110. Binju M, Padilla MA, Singomat T, Kaur P, Suryo Rahmanto Y, Cohen PA, et al. Mechanisms underlying acquired platinum resistance in high grade serous ovarian cancer - a mini review. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2019;1863(2):371-8.
111. Martin LP, Hamilton TC, Schilder RJ. Platinum resistance: the role of DNA repair pathways. *Clin Cancer Res.* 2008;14(5):1291-5.
112. Strippoli A, Rossi S, Martini M, Basso M, D'Argento E, Schinzari G, et al. ERCC1 expression affects outcome in metastatic pancreatic carcinoma treated with FOLFIRINOX: A single institution analysis. *Oncotarget.* 2016;7(23):35159-68.
113. Elander NO, Aughton K, Ghaneh P, Neoptolemos JP, Palmer DH, Cox TF, et al. Expression of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) and hENT1 predicts survival in pancreatic cancer. *British Journal of Cancer.* 2018;118(7):947-54.
114. Bittoni A, Giampieri R, Pecci F, Pinterpe G, Mandolesi A, Del Prete M, et al. Retrospective Cohort Study of Caveolin-1 Expression as Prognostic Factor in Unresectable Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer Patients. *Current Oncology.* 2021;28(5):3525-36.
115. Hwang JE, Hong JY, Kim K, Kim SH, Choi WY, Kim MJ, et al. Class III β -tubulin is a predictive marker for taxane-based chemotherapy in recurrent and metastatic gastric cancer. *BMC Cancer.* 2013;13:431.
116. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33.
117. Weledji EP, Enoworock G, Mokake M, Sinju M. How Grim is Pancreatic Cancer? *Oncol Rev.* 2016;10(1):294.
118. Taieb J, Abdallah R. How I treat pancreatic cancer. *ESMO Open.* 2020;4(Suppl 2):e000818.

119. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):531-40.
120. Jones MR, Williamson LM, Topham JT, Lee MKC, Goytain A, Ho J, et al. NRG1 Gene Fusions Are Recurrent, Clinically Actionable Gene Rearrangements in KRAS Wild-Type Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2019;25(15):4674-81.
121. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997;15(6):2403-13.
122. Liu Y, Zuo T, Zhu X, Ahuja N, Fu T. Differential expression of hENT1 and hENT2 in colon cancer cell lines. *Genet Mol Res.* 2017;16(1).
123. Santini D, Vincenzi B, Fratto ME, Perrone G, Lai R, Catalano V, et al. Prognostic role of human equilibrative transporter 1 (hENT1) in patients with resected gastric cancer. *J Cell Physiol.* 2010;223(2):384-8.
124. Vos LJ, Yusuf D, Lui A, Abdelaziz Z, Ghosh S, Spratlin JL, et al. Predictive and Prognostic Properties of Human Equilibrative Nucleoside Transporter 1 Expression in Gemcitabine-Treated Pancreatobiliary Cancer: A Meta-Analysis. *JCO Precision Oncology.* 2019(3):1-22.
125. Spratlin J, Sangha R, Glubrecht D, Dabbagh L, Young JD, Dumontet C, et al. The absence of human equilibrative nucleoside transporter 1 is associated with reduced survival in patients with gemcitabine-treated pancreas adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10(20):6956-61.
126. Maréchal R, Bachet JB, Mackey JR, Dalban C, Demetter P, Graham K, et al. Levels of gemcitabine transport and metabolism proteins predict survival times of patients treated with gemcitabine for pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2012;143(3):664-74.e6.
127. Giovannetti E, Del Tacca M, Mey V, Funel N, Nannizzi S, Ricci S, et al. Transcription analysis of human equilibrative nucleoside transporter-1 predicts survival in pancreas cancer patients treated with gemcitabine. *Cancer Res.* 2006;66(7):3928-35.
128. Poplin E, Wasan H, Rolfe L, Raponi M, Ikdahl T, Bondarenko I, et al. Randomized, multicenter, phase II study of CO-101 versus gemcitabine in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: including a prospective evaluation of the role of hENT1 in gemcitabine or CO-101 sensitivity. *J Clin Oncol.* 2013;31(35):4453-61.
129. Sinn M, Riess H, Sinn BV, Stieler JM, Pelzer U, Striefler JK, et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 expression analysed by the clone SP 120 rabbit antibody

is not predictive in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant gemcitabine - Results from the CONKO-001 trial. *Eur J Cancer*. 2015;51(12):1546-54.

130. Ormanns S, Heinemann V, Raponi M, Isaacson J, Laubender RP, Haas M, et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 is not predictive for gemcitabine efficacy in advanced pancreatic cancer: translational results from the AIO-PK0104 phase III study with the clone SP120 rabbit antibody. *Eur J Cancer*. 2014;50(11):1891-9.

131. Kalloger SE, Riazzy M, Tessier-Cloutier B, Karasinska JM, Gao D, Peixoto RD, et al. A predictive analysis of the SP120 and 10D7G2 antibodies for human equilibrative nucleoside transporter 1 (hENT1) in pancreatic ductal adenocarcinoma treated with adjuvant gemcitabine. *J Pathol Clin Res*. 2017;3(3):179-90.

132. Li D, Pant S, Ryan DP, Laheru D, Bahary N, Dragovich T, et al. A phase II, open-label, multicenter study to evaluate the antitumor efficacy of CO-1.01 as second-line therapy for gemcitabine-refractory patients with stage IV pancreatic adenocarcinoma and negative tumor hENT1 expression. *Pancreatology*. 2014;14(5):398-402.

133. Perera S, Jang GH, Wang Y, Kelly D, Allen M, Zhang A, et al. hENT1 expression predicts response to gemcitabine and nab-paclitaxel in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). *Clin Cancer Res*. 2022.

134. Katsetos CD, Legido A, Perentes E, Mörk SJ. Class III beta-tubulin isotype: a key cytoskeletal protein at the crossroads of developmental neurobiology and tumor neuropathology. *J Child Neurol*. 2003;18(12):851-66; discussion 67.

135. Albahde MAH, Abdrakhimov B, Li GQ, Zhou X, Zhou D, Xu H, et al. The Role of Microtubules in Pancreatic Cancer: Therapeutic Progress. *Front Oncol*. 2021;11:640863.

136. Leandro-García LJ, Leskelä S, Landa I, Montero-Conde C, López-Jiménez E, Letón R, et al. Tumoral and tissue-specific expression of the major human beta-tubulin isotypes. *Cytoskeleton (Hoboken)*. 2010;67(4):214-23.

137. Sprowl JA, Reed K, Armstrong SR, Lanner C, Guo B, Kalatskaya I, et al. Alterations in tumor necrosis factor signaling pathways are associated with cytotoxicity and resistance to taxanes: a study in isogenic resistant tumor cells. *Breast Cancer Res*. 2012;14(1):R2.

138. Roque DM, Bellone S, English DP, Buza N, Cocco E, Gasparini S, et al. Tubulin- β -III overexpression by uterine serous carcinomas is a marker for poor overall survival after platinum/taxane chemotherapy and sensitivity to epothilones. *Cancer*. 2013;119(14):2582-92.

139. Ohashi T, Yoshimasu T, Oura S, Kokawa Y, Kawago M, Hirai Y, et al. Class III Beta-tubulin Expression in Non-small Cell Lung Cancer: A Predictive Factor for Paclitaxel Response. *Anticancer Res*. 2015;35(5):2669-74.

140. Yuan SF, Zhu LJ, Zheng WE, Chen H, Wu LL, Zhang W, et al. Expression of β -tubulin III and survivin in advance stage breast cancer correlates with chemotherapeutic effects of docetaxel. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(1):361-5.
141. Umezu T, Shibata K, Kajiyama H, Terauchi M, Ino K, Nawa A, et al. Taxol resistance among the different histological subtypes of ovarian cancer may be associated with the expression of class III beta-tubulin. *Int J Gynecol Pathol.* 2008;27(2):207-12.
142. Yang YL, Luo XP, Xian L. The prognostic role of the class III β -tubulin in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients receiving the taxane/vinorebine-based chemotherapy: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(4):e93997.
143. Urano N, Fujiwara Y, Doki Y, Kim SJ, Miyoshi Y, Noguchi S, et al. Clinical significance of class III beta-tubulin expression and its predictive value for resistance to docetaxel-based chemotherapy in gastric cancer. *Int J Oncol.* 2006;28(2):375-81.
144. Tommasi S, Mangia A, Lacalamita R, Bellizzi A, Fedele V, Chiriatti A, et al. Cytoskeleton and paclitaxel sensitivity in breast cancer: The role of β -tubulins. *International Journal of Cancer.* 2007;120(10):2078-85.
145. Orr GA, Verdier-Pinard P, McDaid H, Horwitz SB. Mechanisms of Taxol resistance related to microtubules. *Oncogene.* 2003;22(47):7280-95.
146. Albahde MAH, Abdrakhimov B, Li G-Q, Zhou X, Zhou D, Xu H, et al. The Role of Microtubules in Pancreatic Cancer: Therapeutic Progress. *Frontiers in Oncology.* 2021;11.
147. McCarroll JA, Sharbeen G, Liu J, Youkhana J, Goldstein D, McCarthy N, et al. β III-tubulin: a novel mediator of chemoresistance and metastases in pancreatic cancer. *Oncotarget.* 2015;6(4):2235-49.
148. Kashyap VK, Wang Q, Setua S, Nagesh PKB, Chauhan N, Kumari S, et al. Therapeutic efficacy of a novel β III/ β IV-tubulin inhibitor (VERU-111) in pancreatic cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research.* 2019;38(1):29.

8. EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onayı