

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PANKREATİKOBİLİYER SİSTEM TÜMÖRLERİNİN
MOLEKÜLER AYIRICI TANISI VE MEVCUT TEDAVİLERİN
ETKİNLİĞİNİ PREDİKTE EDEBİLECEK BELİRTEÇLER

UMUT VAROL
ORCID: 0000-0002-4669-2052

ONKOLOJİ ANABİLİM DALI
TEMEL ONKOLOJİ DOKTORASI

DOKTORA TEZİ

İZMİR
TEMMUZ 2021

TEZ KODU: DEU.HSI.PhD.2016970074

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PANKREATİKOBİLİYER SİSTEM TÜMÖRLERİNİN
MOLEKÜLER AYIRICI TANISI VE MEVCUT TEDAVİLERİN
ETKİNLİĞİNİ PREDİKTE EDEBİLECEK BELİRTEÇLER

UMUT VAROL
ORCID: 0000-0002-4669-2052

ONKOLOJİ ANABİLİM DALI
TEMEL ONKOLOJİ DOKTORASI
DOKTORA TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Işıl Somalı

ORCID: 0000-0003-3135-9043

İkinci Danışman: Prof. Dr. Safiye Aktaş

ORCID: 0000-0002-7658-5565

Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü tarafından
2020.KB.SAG.047 numarası ile desteklenmiştir

İZMİR
TEMMUZ 2021

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
ETİK BEYANI

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğum “**Pankreatikobiliyer Sistem Tümörlerinin Moleküler Ayırıcı Tanısı ve Mevcut Tedavilerin Etkinliğini Predikte Edebilecek Belirteçler**” başlıklı Doktora tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza

Adı Soyadı: Umut Varol

Tarih:

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında değerli bilgi ve deneyimleriyle bana her konuda yardımcı olan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Işıl SOMALI hocama çok teşekkür ederim.

Temel Onkoloji Doktora programında bana doktora yapma imkanını sağlayan, eğitim sürecimde her zaman destek olan ve tecrübelerini benimle paylaşan hocam ve ikinci tez danışmanım Prof. Dr. Safiye AKTAŞ'a çok teşekkür ederim.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Temel Onkoloji doktora eğitimimde katkılarından ve desteklerinden dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Zekiye ALTUN ve Prof. Dr. Özgül SAĞOL'a; Temel Onkoloji doktora eğitimim süresince bana her türlü desteği sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa Oktay TARHAN, Prof. Dr. Yasemin BAŞPINAR ve Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ; tezimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen, güzel ve uyumlu bir ekip olmamıza katkı sağlayan Aylin EROL ve Özde GÖKBAYRAK'a; doktora eğitimim boyunca bana hep destek olan arkadaşlarım Doç. Dr. Ahmet DİRİCAN, Uzm. Dr. Gülen GÜL ve Uzm. Dr. Serdar ÇELİK'e; doktora eğitimi süresince desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Ahmet ALACACIOĞLU ve Prof. Dr. Yüksel KÜÇÜKZEYBEK, Doç. Dr. Tarık SALMAN'a ve ismini sayamadığım tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde 2020.KB.SAG.047 no'lu BAP projesi kapsamında maddi desteklerinden ötürü Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Komisyonu'na teşekkür ederim.

Hayatım boyunca beni her koşulda destekleyen sevgili annem Sehavet VAROL ve babam Mustafa Tunçay VAROL'a çok teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan ve beni her zaman destekleyen sevgili eşim Doç. Dr. Yelda VAROL'a teşekkür ederim.

Umut VAROL

PANKREATİKOBİLİYER SİSTEM TÜMÖRLERİNİN MOLEKÜLER AYIRICI TANISI VE MEVCUT TEDAVİLERİN ETKİNLİĞİNİ PREDİKTE EDEBİLECEK BELİRTEÇLER

Doktora Tezi

Umut VAROL

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Onkoloji Anabilim Dalı**

ÖZET

Pankreas ve biliyer sistem tümörleri güncel tedavi protokollerine rağmen sağkalımları kısa ve kötü prognozla seyreden tümörlerdir. Bu bölge tümörlerinde ayırıcı tanıda zaman zaman zorluklarla karşılaşmaktadır. Özellikle ampulla tümörlerinde tümörün kökenini saptamak çoğu zaman mümkün olamamaktadır. Tedavi seçiminde bu ayrımın yapılabilmesi büyük önem taşımaktadır. Ampuller kanserlerin tedavisinde mevcut tedavilerinin etkinliğini predikte edebilecek veya kanserin prognozunu belirleyebilecek herhangi bir belirteç henüz mevcut değildir. Hangi hastaların hangi kemoterapi protokollerinden daha fazla fayda göreceğini bilmek hem tedavinin etkinliğini arttıracak hem de ciddi toksisitelerin önünü kesecektir. Dolayısıyla bu çalışmanın amacı pankreatikobiliyer sistem tümörlerinden ampulla bölgesi tümörlerinde tümörün köken aldığı dokunun (duodenal duktus, pankreatik duktus veya biliyer duktus) ayırıcı tanısını moleküler yöntemlerle yapmak ve ayrıca bu sistem tümörlerinin tedavisinde kullanılan tedavi protokollerinin etkinliğini predikte edecek belirteçler bulmaktır. Çalışmamızda İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde 2006-2016 yılları arasında tanısı konmuş ampulla kanserli hastaların parafin blokları temin edilecek ve bu dokulardan immünohistokimyasal olarak, MUC1, MUC2, MUC5AC, CDX2, Sitokeratin 7, Sitokeratin 20, PD-1, PD-L1 ve PCR ile EGFR için analiz yapılacaktır. Verilerine eksiksiz ulaşılan hastaların çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır. Bu belirteçlerin hastaların sağkalımlarını ve verilen tedavilerin etkinliğini predikte edip etmediği değerlendirilecektir.

Çalışmamıza katılan olguların medyan yaşı 61 (39-79) 'dır. Altmış hastanın 48'i (%57,8) erkek, 35'si (%42,2) kadın idi. Hastaların evreleri sırasıyla Evre IA için 2 hasta (%2,4), Evre IB için 19 hasta (%22,9), Evre IIA için 17 hasta (%20,5), Evre IIB için 5 hasta (%6,0), Evre IIIA için 28 hasta (%33,7) ve Evre IIIB için 12 hasta (%14,5) olarak bulunmuştur. Hematoksilen eozin ve CAP ikili/üçlü sistem değerlendirmemize göre 27 tümör dokusunun pankreatikobiliyer ve 56'sının ise intestinal tip olduğuna karar verilmiştir. PDL1 ve PD1 İHK boyanması açısından karşılaştırdığımızda sırasıyla intestinal tip tümörlerde %19,6 (n:11), %26,7 (n:15) ve pankreatikobiliyer tip tümörlerde %25,9 (n:7), %29,6 (n:8) pozitif olarak bulunmuştur. EGFR mutasyonu toplam 6 hastada saptanmıştır ve bu 6 mutasyonun 5'i intestinal tip ve 1 tanesi de pankreatikobiliyer tip tümörde görülmüştür. İntestinal tip adenokarsinomu olan hastaların medyan OS'si 23 ay iken, pankreatikobiliyer tip adenokarsinomu olan hastaların medyan sağkalımı 76 aydır (p:0.201). PD1 pozitif,

PDL1 pozitif olan hastalarla ve PD1 negatif, PDL1 negatif hastaların sağkalımları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır (p:0,118; p:0,884). EGFR mutasyonu olan hastaların sağkalımları olmayanlarla karşılaştırıldığında hem OS hem de DFS açısından anlamlı fark saptanmıştır (p:0,08; p:0,010). Adjuvan tedavinin hastaların medyan sağkalımına herhangi bir katkı sağlamadığını (p:0,741) fakat birinci basamak kemoterapinin hastaların sağkalımını anlamlı bir şekilde uzattığı görülmüştür (p:0,000).

Çalışmamızda ampuller adenokanserin intestinal ve pankreatikobiliyer alt tiplerinin farklı klinik seyirleri ve prognozları olduğunu biz de teyit ettik. EGFR mutasyonunun prognostik rolü olabileceğini saptadık. Adjuvan değil ama metastatik dönemde kemoterapinin hastaların sağkalımına katkı sağladığını gördük. Fakat yine de bu nadir tümörlerle ilgili sınırlı sayıda klinik çalışmanın olduğu düşünüldüğünde alt tiplerinin hem ayırıcı tanısı hem de tedavisi açısından birçok çalışma gerekliliği olduğu ortadadır.

Anahtar Sözcükler: Pankreatikobiliyer sistem, ampuller kanser, immünohistokimya

Tezin sayfa adedi: 94

Danışman: Prof. Dr. Işıl Somalı

MOLECULAR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PANCREATICOBILIARY CANCERS AND MARKERS THAT PREDICT THEIR TREATMENT EFFICACY

Doctorate Thesis

Umut VAROL

**Dokuz Eylul University Health Sciences Institute
Department of Oncology**

ABSTRACT

Pancreaticobiliary cancers are poor prognosis cancers with decreased outcome despite improvements in modern treatments. Struggles in differential diagnosis are common in tumors arising from this region. Especially in ampullary tumors it is usually hard to find out the origin of tumor. However the origin of tumor is very important in the treatment decision. In addition, we did not have yet any predictor marker for treatment utility and prognosis in ampullary tumors. To know which patients will benefit more from chemotherapy will also decrease treatment toxicity. For this reason, the aim of our study is to find out the differential diagnosis for the origin of ampullary carcinoma from pancreaticobiliary cancers (duodenal ductus, pancreatic ductus or biliary ductus) with molecular methods and investigate predictor markers that can predict the efficiency of treatment protocols in these tumors.

In our study, paraffin blocks of patients with ampulla cancer followed by İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital Medical Oncology Clinic between years 2006-2016 will be obtained. MUC1, MUC2, MUC5AC, CDX2, Cytokeratin 7, Cytokeratin 20, PD-1, PD-L1 were analyzed immunohistochemically from these tissues, and EGFR was analyzed by PCR. Only the patients whose data are available were included. It will be evaluated whether these markers predict the survival of the patients and the effectiveness of the treatments given.

The median age of the cases in our study was 61 (39-79). Sixty-48 (57.8%) were male and 35 (42.2%) were female. Stages of patients; 2 patients (2.4%) for Stage IA, 19 patients (22.9%) for Stage IB, 17 patients (20.5%) for Stage IIA, 5 patients (6.0%) for Stage IB, 28 patients (33.7%) for Stage IIIA and 12 patients (14.5%) for Stage IIIB. According to our haematoxyline eosin and CAP dual/triple system evaluation, 27 cases were accepted as pancreaticobiliary and 56 were intestinal. When we compared PDL1 and PD1 IHC staining, 19.6% (n:11), 26.7% (n:15) of intestinal type tumors and 25.9% (n:7), 29.6% (n:8) of pancreaticobiliary type tumors, was found to be positive respectively. EGFR mutation was detected in a total of 6 patients and 5 of these 6 mutations were shown in intestinal type and 1 in pancreaticobiliary type. The median OS of patients with intestinal type adenocarcinoma was 23 months, while the median survival of patients with pancreaticobiliary adenocarcinoma was 76. When the survival of PD1 positive, PDL1 positive patients and PD1 negative, PDL1 negative patients were compared,

no significant difference was found (p:0.118; p:0.884). A significant difference was found in terms of both OS and DFS in the survival of patients with EGFR mutations compared to those without (p:0.08; p:0.010). It was observed that adjuvant therapy did not contribute to the median survival of patients (p:0.741), but first-line chemotherapy significantly prolonged the survival of patients (p:0.000).

In our study, we also confirmed that intestinal and pancreaticobiliary subtypes of ampullary adenocarcinoma have different clinical course and prognosis. We determined that EGFR mutation may have a prognostic role. We have seen that chemotherapy, not adjuvant, but in the metastatic period, contributes to the survival of the patients. However, considering that there are limited clinical studies on these rare tumors, it is clear that many studies are required in terms of both differential diagnosis of its subtypes and their treatment.

Keywords: Pancreaticobiliary system, ampullary cancer, immunohistochemistry

Page Number: 94

Advisor: Prof. Dr. Işıl Somalı

İÇİNDEKİLER

ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Problemin Tanımlanması	1
1.2. Çalışmanın Amacı	2
1.3. Çalışmanın Hedefleri	2
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Ampuller Kanserin Tanımı ve Biyolojik Davranışı	4
2.2. Ampuller Kanserin Histopatolojisi	5
2.3. Ampulla Kanserin Epidemiyolojisi	9
2.4. Ampulla Kanserde Klinik Bulgular	10
2.5. Ampulla Kanseri Tanısı ve Evrelendirmesi	10
2.6. Ampulla Kanseriinde Lokal Hastalığın Tedavisi	15
2.6.1. Pankreatikoduodenektomi	15
2.6.2. Lokal Rezeksiyon	16
2.6.3. Minimal İnvasif Cerrahi Olmayan Tedaviler	17
2.7. Ampulla Kanseriinde Prognoz	18
2.8. Ampulla Kanseriinde Adjuvan Tedavi	19
2.8.1. Adjuvan Kemoterapi	20
2.8.2. Adjuvan Kemoradyoterapi	21
2.9. Ampulla Kanseriinde Tedavi Sonrası Takip	23
2.10. Ampulla Kanseriinde İleri Evre Hastalıkta Tedavi	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Hasta Seçimi	24
3.2. Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri	24
3.3. Histopatolojik değerlendirme	25
3.4. İmmünohistokimyal Çalışma	25
3.5. İmmünohistokimyal Değerlendirme	28
3.6. Real Time PCR Analizi	33
3.6.1. DNA İzolasyonu	33
3.6.2. DNA Ölçümü	34
3.7. Hastaların Moleküler, Patolojik ve Klinik Verileri	36
3.8. İstatistiksel Analiz	37
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
7. KAYNAKLAR	56
8. EKLER	64

KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CK7	: Sitokeratin 7
CK20	: Sitokeratin 20
CDX2	: Caudal Type Homeobox 2
COX2	: Siklooksijenaz-2
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
CA 19-9	: Karbonhidrat antijen 19-9
ESMO	: Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği
FAP	: Ailesel adenomatöz polipozis
HNPPC	: Kalıtsal nonpolipoz kolorektal kanser
İHK	: İmmünohistokimya
İDUS	: Intraduktal Ultrason
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi
EUS	: Endoskopik Ultrason
MRCP	: Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi
MUC1	: Mucin 1
MUC2	: Mucin 2
MUC5AC	: Mucin 5AC
NCCN	: Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser Birliği
PD-1	: Programlanmış Ölüm-1 / Programmed Death-1
PD-L1	: Programlanmış Ölüm Ligand-1 / Programmed Death Ligand-1
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PTK	: Perkütan Transhepatik Kolanjiyografi
ESMO	: Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1.	Ampuller bölge ve bu bölgedeki yapıların şematik gösterimi.....	12
Şekil 2.	Tüm immünohistokimyasal çalışmaların yapıldığı Ventana BenchMark Ultra cihazı.....	20
Şekil 3.	İmmünohistokimyasal boyamalar için kullanılan antikorlar.....	22
Şekil 4.	İmmünohistokimyasal boyama aşamaları.....	24
Şekil 5.	Tümör hücrelerinde CK20 ile diffüz sitoplazmik pozitif boyanma (İHK, X100).....	29
Şekil 6.	Tümör hücrelerinde CDX2 ile diffüz nükleer pozitif boyanma (İHK, X100).....	29
Şekil 7.	Tümör hücrelerinde MUC1 ile fokal sitoplazmik pozitif boyanma (İHK, X100).....	30
Şekil 8.	Tümör hücrelerinde MUC2 ile seyrek sitoplazmik pozitif boyanma (İHK, X100).....	30
Şekil 9.	Tümör hücrelerinde MUC5AC ile yaygın sitoplazmik pozitif boyanma (İHK, X100).....	31
Şekil 10.	Tümör hücrelerinde PD-L1 ile sitoplazmik/granüler pozitif boyanma (İHK, X200).....	31
Şekil 11.	Tümöre eşlik eden immün hücrelerde PD-L1 ile sitoplazmik/granüler pozitif boyanma (İHK, X200).....	32
Şekil 12.	Tümöre eşlik eden immün hücreler ve tümörü infiltre eden lenfositlerde PD-1 ile sitoplazmik/granüler pozitif boyanma (İHK, X200).....	32
Şekil 13.	PCR çalışmasında kullanılan Applied Bio Systems 7500 Real Time PCR System cihazı.....	34
Şekil 14.	Bir grup hastanın PCR sonucunun bilgisayarda görünümü.....	35
Şekil 15.	PCR analizi sırasında kullanılan diğer cihazlar ve EGFR mutasyon kiti.....	36
Şekil 16.	Akış şeması.....	38
Şekil 17.	EGFR mutasyon durumuna göre sağkalım eğrisi.....	49
Şekil 18.	Birinci basamak kemoterapiye göre sağkalım eğrisi.....	49

TABLÖLER DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1.	DSÖ 201 ampuller tümörler sınıflandırmasına.....	23
Tablo 2.	American Joint Committee on Cancer (AJCC) Evreleme sistemine göre (8. Edisyon, 2017) Ampulla Kanserinde TNM sınıflaması.....	15
Tablo 3.	Çalışmada kullanılan sarf malzemeler.....	32
Tablo 4.	Araştırma planı tablosu.....	40
Tablo 5.	Hasta karakteristikleri.....	42
Tablo 6.	Ampuller kanser alt tip değerlendirmesi.....	44
Tablo 7.	Hasta gruplarında medyan sağkalım.....	47
Tablo 8.	Adenokarsinom alt tiplerine, PD1 ve PDL1 pozitifliğine, EGFR mutasyon durumuna göre sağkalım sonuçları.....	48

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1.1. Problemin Tanımlanması

Pankreas ve biliyer sistem tümörleri güncel tedavi protokollerine rağmen sağkalımları kısa ve kötü prognozla seyreden tümörlerdir. Bu bölge tümörlerinde son yıllarda sağkalıma sınırlı katkısı da olsa yeni tedavi protokolleri gelişmiştir. Performansı iyi olan hastalarda kombine kemoterapi protokolleri verildiği için beraberinde toksisite de önemli bir sorun teşkil etmektedir. Pankreas ve biliyer sistem tümörlerin tedavisinde mevcut tedavilerinin etkinliğini predikte edebilecek veya kanserin prognozunu belirleyebilecek herhangi bir belirteç henüz mevcut değildir. Hangi hastaların hangi kemoterapi protokollerinden daha fazla fayda göreceğini bilmek hem tedavinin etkinliğini arttıracak hem de ciddi toksisitelerin önünü kesecektir. Dolayısıyla mevcut tedavilerin etkinliğini predikte edebilecek markerlar doğru hastaya daha az yan etkiyle tedavi verme imkânı sağlayacaktır.

Pankreas ve biliyer sistem tümörlerinde ayırıcı tanıda zaman zaman zorluklarla karşılaşmaktadır. Özellikle periampüller bölge tümörlerinde tümörün kökenini saptamak çoğu zaman mümkün olamamaktadır. Tedavi seçiminde bu ayırımın yapılabilmesi büyük önem taşımaktadır. Periampüller bölge tümörlerinde özellikle prognozu daha iyi olan ampulla tümörlerinin ayırıcı tanısını yapabilmek kansere yönelik daha spesifik tedavi verme imkânı sağlayacaktır.

Literatürü taradığımızda özellikle ampulla kanserini histolojik özelliklerine ve immünohistokimyasal boyanmasına göre ayırarak farklı biyolojik alt tipleri saptamanın prognostik önemi olup olmadığı bilinmemektedir. Fakat ampulla tümörlerinde tümörün kökenini saptamak her zaman mümkün olamamaktadır. Bu ayırım ile ilgili çalışmalarda birçok yolak ve bu yolaklarda görevli birçok moleküler belirteç değerlendirilmiştir; Pankreatikobiliyer tipte Sitokeratin 7 (CK7), Mucin 1 (MUC1), Mucin 5AC (MUC5AC), AKT-MAPK Yolağı, RTK-RAS Sinyalizasyonu, TP53-Rb Sinyalizasyonu sıklıkla saptanırken, intestinal tipte Sitokeratin 20 (CK20), Mucin 2 (MUC2), Caudal Type Homeobox 2 (CDX2), siklooksijenaz-2 (COX-2), karsinoembriyonik antijen (CEA), E-Cadherin, Beta-catenin-Wnt Yolağı

izlenmektedir. Ayrıca az diferansiye, intestinal-musinöz, invazif papiller gibi nadir görülen alt tipler de tanımlanmıştır. Bu alt tipleri ayırmada özellikle büyük tümörlerde zorluklarla karşılaşmaktadır. Dolayısıyla gerek prognostik önemi gerekse tedavide farklı yaklaşımların anlaşılabilmesi için bu alt tiplerin net bir şekilde ayrılması büyük önem arz etmektedir.

1.2. Çalışmanın Amacı

Çalışmamıza 2006 -2016 yılları arasında İzmir Kâtip Çelebi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği tarafınca takip edilen opere olmuş (pankreatikoduodenektomi/Whipple) ampuller karsinom tanısı alan hastalar alınmıştır. Bu çalışmanın amacı ampulla tümörlerinde tümörün histolojik alt tipinin ayırıcı tanısını histopatolojik ve moleküler yöntemlerle yapmak ve ayrıca bu tümörlerinin tedavisinde kullanılan tedavi protokollerinin etkinliğini predikte edebilecek belirteçler bulmaktır.

1.3. Çalışmanın Hedefleri

Çalışmadaki hedeflerimiz primer ampulla kanseri saptanan hastalarda tedavi amaçlı uygulanan pankreatikoduodenektomi sonrası;

- 1- Hastaların patoloji preparatlarındaki parafin bloklarda immünhistokimyasal (İHK) rutin olarak incelenen CK 7 ve CK 20'ye ek olarak immünhistokimyasal MUC1, MUC2, MUC5AC, CDX2, Programmed Death-1 (PD-1) ve Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) ekspresyon düzeylerinin incelenmesi.
- 2- Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü (EGFR) mutasyon durumunun değerlendirilerek ampuller kanserli hastaların prognozu ve verilen tedavilerin etkinliğini prediksiyonu açısından rolünü araştırmak.
- 3- İHK incelemede bakılan belirteçlerin ekspresyon düzeyleri ile ilaç yanıtları arasındaki ilişkinin ortaya konulması.
- 4- Ayrıca, rutin dışı bakılan İHK incelemelerin ampuller kanserin histolojik alt tiplerini ayırmak için patolojide rutin uygulama gerekliliğinin sorgulanması.

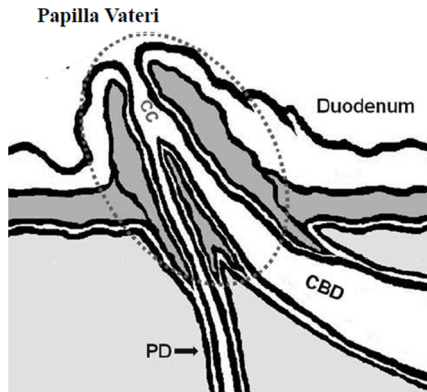
5- Son olarak, önceki çalışmalarda çelişkili sonuçların olduğu ve net olarak ortaya konamayan ampuller kanserin histolojik alt tiplerinin prognozlarının ortaya konulmasıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ampuller Kanserin Tanımı ve Biyolojik Davranışı

Ampulla Vater, distal ana safra kanalı ile ana pankreas kanalının birleşimini çevreleyen Oddi sfinkterinin duodenal yönü ve duodenumun medial duvarındaki kanalların distal insersiyonunda bir mukozal papiller çıkıntı olan Papilla Vater tarafından oluşturulur. Aksesuar pankreatik duktus olan Santori'nin, duodenumda açıldığı nokta olarak bilinen minör papilla ise ampuller bölge yerleşimi olarak majör papillanın 2 cm. proksimalinde bulunur. Ampuller karsinomlar, ampuller kompleks içinde, distal ana safra kanalı ve pankreas kanalının bifürkasyonunun distalinde ortaya çıkan kanserler olarak tanımlanırlar (Şekil 1). Periapuller tümörler ise Ampulla Vater civarında ortaya çıkan neoplazmalardır ve bu tümörler, pankreas, duodenum, distal ana safra kanalı veya Ampulla Vater kompleksinin yapılarından kaynaklanabilirler. Bu alandaki tümörlerin ampuller bölge tümörü olarak isimlendirilmesi için tümörün %75'ten fazlasının ampullada yer alması gerekmektedir.



Şekil 1. Ampuller bölge ve bu bölgedeki yapıların şematik gösterimi.

İşaretli alandan köken alan tümörler, ampuller karsinom olarak isimlendirilmektedir. (PD: Pankreatik duktus, CBD: Ana safra kanalı (koledok)).

Bazı kanıtlar, birincil ampuller adenomların ve karsinomların biyolojisinin pankreatobiliyer neoplazmalardan ziyade bağırsak neoplazmlarına benzediğini göstermektedir:

- Gerçek ampuller kanserler, pankreas veya ekstrahepatik biliyer kaynaklı periampuller malignitelerden daha iyi prognoza sahiptir. Rezektabilite oranları daha yüksektir ve beş yıllık sağkalım oranları, lenf nodu tutulumu olan hastalarda bile yaklaşık yüzde 30 ila 50'dir. Bunun tersine, tamamen rezeke edilmiş, lenf nodu pozitif pankreas kanseri olan hastaların yüzde 10'undan daha azı iki yıl yaşamaktadır [1,2].
- Primer ampuller neoplazmların histolojisi, pankreatobiliyer orijinden ziyade intestinal kaynaklı adenomlar ve adenokarsinomların histolojisine daha çok benzemektedir. 170 ampuller karsinomu içeren bir çalışmada; en yaygın histolojik alt tip intestinal (%47), ardından pankreatobiliyer (%24), zayıf diferansiye adenokarsinomlar (%13), intestinal müsinöz (%8) ve invaziv papiller (%5) olarak saptanmıştır [3].
- Ampuller karsinomların, kolorektal neoplazide görülen adenom-karsinom sürecine benzer şekilde premalign bir öncü lezyon olan ampuller adenomlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Dahası, Ailesel adenomatöz polipozis (FAP) hastalarında genel popülasyona göre hem ampuller hem de kolorektal kanser insidansı önemli ölçüde artmıştır, bu da ampuller ve kolorektal karsinogenez mekanizmalarının benzer olabileceğini düşündürmektedir [4].
- K-ras mutasyonları ampuller karsinogenezde erken görülen bir olaydır (%37) ve kolon kanserine benzer bir insidansa (%50'ye kadar) sahiptir [5].

2.2. Ampuller Kanserinin Histopatolojisi

Ampuller bölge tümörleri, histopatolojik özelliklerine göre değerlendirildiğinde ampullanın invaziv karsinomlarının çoğunu, tübüler büyüme paterni gösteren adenokarsinomlar (%85-95) oluşturmaktadır. Ampuller adenokarsinomlar, invaziv intestinal tip ve pankreatobiliyer tip olmak üzere iki ana

grupta sınıflandırılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2010 sınıflamasında belirtilen diğer histolojik tipler Tablo 1 de gösterilmiştir [6].

Tablo 1. DSÖ 2019 ampuller tümörler sınıflandırması

Ampuller Bölge Karsinomları	Ampuller Bölge Nöroendokrin Neoplaziler
1. Adenokarsinom	1. Nöroendokrin Tümör (NET)
İnvaziv intestinal tip	2. Nöroendokrin Karsinom (NEK)
Pankreatobiliyer tip	3. Mikst Adenonöroendokrin Karsinom
2. Adenoskuamöz karsinom	4. Enterokromafin Hücreli, Serotonin-Üreten NET
3. Şeffaf Hücreli Karsinom	5. Gangliositik Paraganglioma
4. Hepatoid Adenokarsinom	6. Somatostatin-Üreten NET
5. İnvaziv Papiller Adenokarsinom	Mezenkimal tümörler
6. Müsinöz Adenokarsinom	Sekonder tümörler
7. Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom	
8. Skuamöz Hücreli Karsinom	
9. Andiferansiye Karsinom	
10. Osteoklast Benzeri Dev hücreli Andiferansiye Karsinom	

İntestinal tip adenokarsinom: İnvaziv ampuller tümörlerin içinde en sık görülen malign epitelyal tümör grubunu oluştururlar ve histopatolojik olarak kolon adenokarsinomuna benzer şekilde kribriform glandlar içerirler. Tübüler görünümdeki bu glandlarda, değişen derecelerde atipi ve mitotik figür izlenir. Kolon adenokarsinomlarına benzeyen özellikleri olması ile birlikte, kolon adenokarsinomlarına özgü kirli nekroz, ampullanın intestinal tip adenokarsinomlarında sık görülmez. Glandların geneli psödostratifiye oval ya da elonge nukleuslu kolumnar hücreler ile döşeli iken nadiren Paneth hücreleri, goblet hücreleri ve endokrin hücreler de bulunabilir. İntestinal tip adenokarsinomların çoğunun adenom ile ilişkili olduğu bilinmekle birlikte, adenomdan kaynaklanan

karsinomların, adenom ilişkisiz karsinomlara göre daha küçük çaplı ve daha iyi prognozlu olduğu bildirilmektedir.

Pankreatobiliyer Tip Adenokarsinom: Yoğun dezmoplastik stroma içerisinde basit ya da dallanan glandlardan oluşan yapısı ile histopatolojik olarak pankreasın duktal karsinomları ya da ekstrahepatik safra yolları karsinomlarına benzerdir. Glandların, tek tabakalı kuboidal ya da kolumnar epitel ile döşeli olmasının yanında epitelde psödostratifikasyon izlenmez. Nukleuslar, intestinal tip adenokarsinomlara göre daha yuvarlak görünmekle birlikte, intestinal tip adenokarsinomlara göre sitolojik atipi daha belirgindir ve mitotik figürler daha sıktır. Daha az diferansiye tümörlerde küçük solid kümeler şeklinde neoplastik hücre toplulukları görülür. Meme ve mesane tümörlerinde klinik olarak agresif özellikler gösteren, mikropapiller patern pankreatobiliyer tip adenokarsinomların %5'inde fokal olarak izlenebilir. Fakat, mikropapiller paternin ampuller tümörlerdeki prognostik önemi net olarak bilinmemektedir. Nadiren pankreatobiliyer tümörler, intestinal tip adenomdan ya da noninvaziv papiller neoplaziden köken alabilir.

Mikst tümörler: Tümörlerin küçük bir kısmında intestinal ve pankreatobiliyer tipin birlikteliği görülebilir.

İmmünohistokimya histolojik sınıflandırmaya yardımcı olabilir [6,7]. İntestinal tip adenokarsinomlarda genelde CK20, CDX2 ve MUC2 pozitif iken pankreatobiliyer tip adenokarsinomlarda CK7, MUC-1 ve MUC5AC pozitifdir. Ampuller karsinomlar tarafından COX-2 ekspresyon profili, pankreatobiliyer orijinli olan ampüller tümörlerden daha çok intestinal kaynaklı bir neoplazmda daha çok görülür. Bir seride bağırsak orijinli olarak sınıflandırılan ampullar karsinomların yüzde 95'i yüksek COX-2 ekspresyonuna sahipken, pankreatobiliyer orijinli lezyonların sadece yüzde 50'si yüksek COX-2 ekspresyonu göstermiştir [7].

Ampulla Vater adenokarsinomlarını histolojik alt tipe ve immünohistokimyasal boyama paternine göre farklı biyolojik davranışlarla farklı alt gruplara ayırmak prognostik açıdan önemlidir [8-11]. Avustralyada yapılan ampullar adenokarsinom için tedavi edilen 208 hastayı retrospektif olarak değerlendiren bir çalışmada, histomoleküler pankreatobiliyer fenotipi (CDX negatif, MUC1 pozitif) olanların,

intestinal fenotipine (CDX pozitif, MUC1 negatif) sahip olanlara göre anlamlı derecede daha kötü bir sağkalıma sahip olduğu bulunmuştur (16 aya karşı 116 aylık medyan sağkalım) [8]. Histomoleküler fenotip, lenf nodu durumu ile birleştirildiğinde, önemli ölçüde farklı sağkalım sonuçlarına sahip üç ampuller adenokarsinom alt kümesi ortaya çıkmıştır:

- Lenf nodu negatif, pankreatobiliyer olmayan histomoleküler fenotipi olan hastalar mükemmel bir prognoza sahiptir (beş yıllık sağkalım %88).
- Lenf nodu pozitif pankreatobiliyer fenotipi olan hastaların prognozu kötüdür (beş yıllık sağkalım %20).
- Kalan hastalar (lenf nodu pozitif pankreatobiliyer olmayan fenotip, lenf nod negatif pankreatobiliyer fenotip) orta prognoza sahiptir (beş yıllık sağkalım %47).

Diğer taraftan, başka çalışmalarda ampuller kanserin intestinal ve pankreatobiliyer alt tipleri arasında önemli bir genel sağkalım farkı bulunamamıştır [12]. Çelişkili veriler nedeniyle, *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) 'nin en son 2017 Tümör, Lenf nodu, Metastaz (TNM) evreleme sınıflandırması, prognostik aşamasının bir bileşeni olarak histomoleküler fenotipi içermemektedir [13]. Prognostik alt grupların tanımlanmasında CK7 ve CK20 için IHK boyama ile birlikte gen ekspresyon profillemesi de kullanılmıştır [14]. Ampuller karsinomların moleküler patolojik incelemesinde hastaların büyük kısmında p53 mutasyonu tespit edilmiştir. K-ras gen mutasyonu ve DPC4 ekspresyon kaybı pankreas duktal adenokarsinoma göre daha azdır. Fakat, bu moleküler teknikler henüz klinik uygulama için yeterli değildir [15].

Histolojik alt tiplerin özellikle adjuvan tedavi ile ilgili tedavi kararlarını kişiselleştirmek için kullanılıp kullanılmayacağı belirsizdir. Periampuller kanserlerde adjuvan tedavinin rolünü araştıran prospektif, randomize bir çalışmanın retrospektif bir analizinde, adjuvan tedavi alan grupla adjuvan tedavi almayan grup karşılaştırıldığında pankreatobiliyer tipte intestinal tipe kıyasla daha iyi çıkmamıştır [16]. Bu yüzden, histomoleküler fenotipin klinik önemi ve tedavi seçimine etkisi hakkında prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Halihazırda ampuller kanserli hastalar

için adjuvan tedavi önerileri, bağırsak kanseri yerine pankreas kanseri için oluşturulmuş kılavuzları takip etmektedir.

2.3. Ampuller Kanserin Epidemiyolojisi

Ampulla yakınındaki bağırsak mukozasının neoplastik dönüşümü, ince bağırsakta başka herhangi bir bölgeye göre daha sık görülür. Buna rağmen, birincil ampuller tümörler, milyon popülasyonda yaklaşık 4 ila 10 vaka insidansı ile nadirdir. Periampuller bölgede ortaya çıkan lezyonların yalnızca yüzde 6'sını oluştururlar, ancak tümöre bağlı ortak safra kanalı tıkanıklıklarının yüzde 20'sinden sorumludurlar. [17].

Hem iyi huylu hem de kötü huylu ampuller tümörler sporadik olarak veya bir genetik sendroma bağlı olarak ortaya çıkabilirler. FAP ve kalıtsal nonpolipoz kolorektal kanser (HNPCC, Lynch sendromu) gibi kalıtsal polipoz sendromlu hastalarda ampuller tümör insidansı genel popülasyona göre 200 ila 300 kat artmıştır. Bir arada bulunan premalign duodenal adenomatöz poliplerin yüksek insidansı göz önüne alındığında, FAP'li hastalarda erken ampuller lezyonları saptamak için takip endoskopisi özellikle önemlidir [18]. DNA mismatch tamir eksikliği (dMMR) ampuller kanserlerin yüzde 18'ine kadar ortaya çıkabilir ve sıklıkla bir veya daha fazla DNA mismatch tamir genindeki kalıtsal mutasyonların neden olduğu Lynch sendromunu düşündüren histopatolojik bir profile sahip olabilir. Bu gibi durumlarda Lynch sendromu için rutin testler endikedir [19].

Sonuç olarak ampuller tümörler, tüm gastrointestinal sistem tümörleri içerisinde %0.5'lik oranı ile oldukça nadir görülmektedirler. İleri yaşta daha sık rastlanan bu tümörler erkeklerde kadınlara göre daha sık izlenmektedir. Sporadik ampuller karsinomların tanısında ortalama yaş 60 ila 70'tir. Aksine, ampuller karsinomu kalıtsal bir polipozis sendromu ortamında ortaya çıkan hastalar, kısmen endoskopik tarama ve izleme programları nedeniyle genellikle daha erken yaşta tanı alırlar [20].

2.4. Ampuller Kanserde Klinik Bulgular

Ampuller adenomlarda olduğu gibi ampuller karsinomun en sık görülen semptomu, tümörün distal safra kanalına basısının neden olduğu tıkanma sarılığıdır. Ampuller kanserler, diğeri periampuller malignitelere göre daha düşük insidansları nedeniyle genellikle tıkanma sarılığının bir nedeni olarak şüphelenilmezler. Diğeri semptomlar olarak steatore nedeniyle ishal, kilo kaybı ve yorgunluk görülebilir [21].

Hastaların yaklaşık üçte birinde, kronik gastrointestinal kan kaybı ile ilişkili bir mikrositik anemi veya dışkı gizli kan pozitifliği bulunabilir. Hastalar zaman zaman, aspirin ve klopidoğrel gibi antitrombosit ajanların kullanımıyla şiddetlenen kanama ile başvurabilirler. Büyük lezyonlar mide çıkış tıkanıklığına sebebiyet vererek şiddetli bulantı ve kusmaya neden olabilirler. Ayrıca spesifik olmayan semptomlar olan karın ağrısı, ateş ve dispepsi de görülebilir [22].

2.5. Ampuller Kanserin Tanı ve Evrelemesi

Ampuller bölgenin invaziv adenokarsinomları, DSÖ'ye göre ampulla Vateri'den kaynaklanan, genellikle intestinal ya da pankreatobiliyer fenotipte malign epitelyal glandlardan oluşan tümörler olarak tanımlanmaktadır. Ampullanın merkezinden kaynaklanan, ampullayı çepeçevre saran ya da ampullanın lokalizasyonunu tamamen değiştiren tümörler, "ampuller karsinom" olarak kabul edilir (17,48). Dört cm.'den büyük ampuller tümörlerin, bu bölgede birçok yapıyı birlikte tutabilmesi nedeniyle makroskopik olarak, tümörün kökeninin tayini güçtür. Pankreas başı, duodenum ya da distal safra yollarının büyük çaplı tümörleri de ampuller bölgeye uzanarak primer ampuller karsinom görünümü verebilir ve ayırmak zor olabilir. Bu bölgede primeri kesin olarak bilinmeyen tümörler için "periampuller karsinom" terimi kullanılsa da DSÖ tarafından bu terimin kullanılmaması önerilmektedir.

Ampuller karsinomun tanısı endoskopik, radyolojik ve histolojik özelliklerin bir kombinasyonu ile konur. Radyolojik ve endoskopik değerlendirmeden sonra ayırım belirgin olsa da rezeksiyon ve tüm cerrahi örneğin histopatolojik değerlendirmesi tamamlanana kadar malign periampuller neoplazmanın doku

kökenini belirlemek mümkün olmayabilir [23]. Bu, özellikle lezyon büyükse ve duodenal lümeni tıkiyorsa da geçerlidir. Ampuller ve periampuller kanserler arasındaki ayırım cerrahi açıdan tedavi her iki lezyon için de aynı olduğundan preoperatif olarak gerekli değildir. Fakat, ampuller ve periampuller tümörlerin adjuvan tedavisi ve prognozu onkolojik açıdan büyük ölçüde farklılık arz etmektedir.

Mevcut (sekizinci baskı, 2017) TNM evreleme sisteminde, T1, T2, T3 ve T4 hastalığının değiştirilmiş tanımları, N1 hastalığının bir ila üç pozitif bölgesel düğüm olarak yeniden tanımlanması ve yeni bir kategorinin (N2) dört veya daha fazla pozitif bölgesel düğüm olarak tanımlanması dahil olmak üzere yedinci (2010) baskıya kıyasla bir dizi önemli değişiklik içerir [24] (Tablo 2).



Tablo 2. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Evreleme sistemine göre (8. Edisyon, 2017) Ampulla Kanserinde TNM sınıflaması

T: Primer Tümör Tx: Değerlendirilemeyen primer tümör T0: Primer tümör bulgusu yok T1a: Oddi sfinkterine sınırlı tümör T1b: Duodenal submukoza invazyonu T2: Duodenal muskularis propria invazyonu T3a: Pankreas $\leq$ 0,5 cm invazyonu T3b: Pankreas $>$ 0,5 cm veya duodenal subseroza invazyonu T4: Süperior mezenterik arter veya çölyak arter tutulumu	
N: Bölgesel Lenf Nodları Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok N1: 1-3 lenf nodu metastazı N2: $\geq$ 4 lenf nodu metastazı	
M: Uzak Metastaz M0: Uzak metastaz yok M1: Uzak metastaz	
IA	T1a, N0, M0
IB	T1b - 2, N0, M0
IIA	T3a, N0, M0
IIB	T3b, N0, M0
IIIA	T1a - T3, N1, M0
IIIB	Herhangi bir T, N2, M0 T4, Herhangi bir N, M0
IV	Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1

Tanısal değerlendirme safra kanalı tıkanıklığına bağlı sarılık gelişmiş bir hastanın ayırıcı tanısında iyi huylu tümörleri veya safra taşlarını ekarte etmek, tümör invazyonunun ve yayılımının kapsamını belirlemek için yapılmaktadır. Gelişmiş endoskopik teknikler ampuller adenomları karsinomlardan ayırmaya yardımcı olabilse de lezyonun tam rezeksiyonu yapılmadan bir karsinomu tamamen dışlamak zor olabilir. Ampuller adenomlar, malign transformasyona uğrama potansiyeline sahiptir.

Transabdominal Ultrason, tıkanma sarılığı ile başvuran hastalarda önerilen ilk görüntüleme tetkiki olmalıdır, çünkü ultrason intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanalı dilatasyonunu ve safra taşlarını belirleyebilir ancak genellikle tümörü gösteremez. Bununla birlikte, üzerini örten bağırsak gazı sıklıkla distal safra kanalını, ampullayı ve pankreası gizler. [25].

Bilgisayarlı Tomografi (BT), periampuller bölgeyi değerlendirmek için ultrasondan daha duyarlıdır. Helikal BT distal ana safra kanalını tıkayan kitleleri tespit edebilmesine rağmen, duyarlılığı genellikle duodenal lümen içindeki küçük ampuller neoplazmların görüntülenmesine izin vermez [26]. Dahası, uzak metastazların varlığını dışlamak için en yararlı test olmasına rağmen tek başına ampuller kanserleri evrelemek için yetersizdir çünkü duodenal duvara veya komşu pankreasa lokal tümör invazyonunun derecesini veya majör vasküler tutulumun varlığını belirlemek için gerekli çözünürlükten yoksundur. [27].

Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi (ERCP), ampullanın eş zamanlı endoskopik görüntülenmesine, pankreas ve safra kanallarının kontrastlı radyografik görüntülenmesine, ana safra kanalı veya pankreas kanalının papiller ve ampuller segmentinden biyopsi yapılmasına ve gerekirse ve teknik olarak mümkünse safra dekompresyonu için stent yerleştirilmesine izin vermektedir. Fakat, ERCP, preoperatif evreleme için gerekli bilgi olan ampuller karsinomun komşu duodenuma veya pankreas parankimine lokal tümör invazyonunun kapsamını belirleyemez [28].

Endoskopik Ultrason (EUS), küçük ampuller tümörleri saptamada BT ve ultrasondan üstün olsa da çoğu kanser endoskopik olarak açıkça görüldüğünden ve ampulektomi histolojik tanı için doku sağladığından dolayı EUS genellikle tanı için

gerekli değildir. Preoperatif evrelemede rolü olabilir ancak aşırı evrelemeye neden olabilmektedir. EUS, cerrahi müdahalenin planlanmasında kritik olan ampullar tümörlerin T evresini değerlendirmek için mevcut en doğru yöntemken, N evreleme için daha az yararlıdır. Diğer yandan şüpheli lenf düğümlerinin EUS kılavuzluğunda ince iğne aspirasyonu nodal evrelemenin doğruluğunu daha da artırabilir. [29,30].

Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi (MRCP) invaziv prosedürleri tolere edemeyecek veya büyük bir tümörün pankreatobiliyer kanalların ağzını tıkadığı böylece ERCP sırasında kanülasyon ve kanal opasifikasyonunu yapılamayan hastalarda veya ERCP'nin teknik olarak sınırlı olabileceği hastalarda (Roux-en-Y gastrojejunostomi gibi gastrik rezeksiyon yapılmış olan hastalar) ERCP yerine önerilmektedir. Bununla birlikte, bu yöntem ampullanın papiller yönünün doğrudan lümen görüntüsüne izin vermediği gibi, doku edinimi için erişim de sağlamaz [31].

Perkütan Transhepatik Kolanjiyografi (PTK) safra ağacına perkütan olarak erişildiği ve daha sonra floroskopi altında görüntülendiği invaziv bir prosedürdür. PTK en yaygın olarak safra ağacı dilate olduğunda ve ERCP safra anatomisini kanüle edemediğinde veya yeterince gösteremediğinde kullanılır. PTK sadece kolanjiyografi sağlamaz, aynı zamanda radyografik darlıkların fırça sitolojisi için fırsat da sağlar. Ancak distal safra yoluna uzanmayan ampuller lezyonları bu yolla doku alımına uygun olmayabilir. PTK ayrıca ampuller lezyonları, duodenal tümör büyümesini veya pankreas kanalının tutulumunu doğrudan görselleştiremeyebilir.

Intraduktal Ultrason (IDUS): EUS'un teknik evrimi, standart endoskoplardan doğrudan safra veya pankreas kanalına geçebilen küçük kalibreli IDUS mini problarının (yaklaşık 2 mm) geliştirilmesine yol açmıştır. IDUS, papilla anatomisini dolayısıyla papiller tümörlerin boyutunu ve kapsamını doğru bir şekilde görselleştirir ve Oddi kasının sfinkterini papillanın geri kalanından güvenilir şekilde ayırmada faydalı olabilir [32].

Dar Bant Görüntülemeli Büyütme Endoskopisi gastrointestinal hastalıklarda mikrodamarların ve mukozal yüzey mimarisinin görselleştirilmesini iyileştirmek için optik filtreler kullanır. Hiperplastik veya inflamatuvar histolojiye sahip benign ampuller adenomların yüzeyinde anormal damarlar tanımlanmamıştır. Fakat, bu

teknik adenokarsinomların yüzeyinde yüksek dereceli displazi ile ilişkili anormal damarları gösterebilir [33].

Karaciğer Fonksiyon Testleri: Biyokimyasal testler ampuller neoplazma bağlı kısmi veya tam safra tıkanıklığı sonucunda oluşan kolestaz varlığını yansıtabilir. Hastalarda genellikle kolestatik karaciğer fonksiyon test anormallikleri vardır, ayrıca aminotransferazlar da yükselebilir. K vitamini dahil yağda çözünen vitaminlerin emilimindeki bozulma nedeniyle protrombin zamanı uzayabilir [34].

Serum Tümör Belirteçleri ampuller karsinomlar için spesifik değildir ve sınırlı tanısal uygulamaya sahiptir. Bununla birlikte, bazı ampullar kanserler, karbonhidrat antijen 19-9 (CA 19-9) ve / veya CEA serum seviyelerinde artış ile ilişkilidir ve bu tümör belirteçlerinin seri analizi tedavi sonrası takipte kullanılabilir [35].

2.6. Lokal Hastalığın Tedavisi

Ampuller karsinom için potansiyel olarak iyileştirici tek tedavi cerrahi rezeksiyondur. Negatif cerrahi sınırlarla tam tümör rezeksiyonu iyileşme için bir ön koşuldur. Erken evrede saptanamayan bir primer ampuller karsinomu için tedavi stratejisi ise net değildir. Lokal olarak ilerlemiş, sınırda rezeke edilebilecek veya rezeke edilemeyen pankreas kanseri için mevcut eğilimler, cerrahi öncesinde radyoterapi ile birlikte veya tek başına neoadjuvan kemoterapi uygulamaktır. Kemoradyoterapi veya FOLFIRINOX (lökovorin artı kısa süreli infüzyonel fluorourasil artı oksaliplatin ve irinotekan) gibi agresif kemoterapi rejimleri ile başlangıç tedavisinin periampuller bölgedeki kanserlerin prognozunu nasıl etkileyeceği bilinmemektedir. En azından bazı veriler ampuller kanserli bir hasta alt grubunun neoadjuvan tedaviden fayda görebileceğini düşündürmektedir [36].

2.6.1. Pankreatikoduodenektomi

Pankreatikoduodenektomi (Whipple operasyonu) ampuller kanser için standart cerrahi yaklaşım olarak kabul edilir. Bu ameliyat, pilor koruyucu bir prosedür olarak veya antrektomi içeren geleneksel bir pankreatikoduodenektomi olarak yapılabilir. Tek merkez serilerde, potansiyel olarak küratif rezeksiyon oranları yaklaşık yüzde 80'den yüzde 90'ın üzerine çıkmıştır [37,38]. Lenf nodu metastazı olan veya

duodenal duvarın ötesinde invazyonu olan hastalar için (T3 hastalığı) bile pankreatikoduodenektomiden sonra uzun süreli sağkalım sağlanabilmiştir [39].

Geçmişte pankreatikoduodenektomi ile ilişkili yüksek perioperatif morbidite ve mortalite oranları bildirilse de artık deneyimli ellerde perioperatif mortalite oranlarının yüzde 0 ile 5 arasında olduğu görülmektedir. Perioperatif morbidite oranları ise yüzde 20 ile 40 arasındadır. Pankreatikoduodenektominin tedaviye bağlı en sık görülen komplikasyonu pankreatik fistüldür ve oranlar ampuller kanserli hastalarda pankreas kanserli hastalara göre daha yüksektir, çünkü pankreas parankimi ampuller karsinomda tipik olarak normaldir. Diğer komplikasyonlar; gecikmiş mide boşalması, kanama, sepsis, safra sızıntıları ve pankreas rezeksiyonunun bir sonucu olarak postoperatif diyabettir [40].

Tıkanma sarılığı olan gerek ampuller gerekse periampuller tümörlü hastalarda ameliyat öncesi yapılan biliyer drenajın rolü tartışmalıdır. Tıkanma sarılığı karaciğer, böbrek ve bağışıklık fonksiyonlarını bozabildiğinden, sarılığın ameliyat öncesi hafifletilmesinin bu kusurları düzeltebileceği ve pankreatikoduodenektominin postoperatif morbidite ve mortalite oranlarını azaltabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, preoperatif drenaj yapılması ile drenaj yapılmamasını karşılaştıran randomize çalışmalardan elde edilen veriler çelişkilidir. Preoperatif drenajın yararına ilişkin belirsizlik, farklı yaklaşımlara yol açmıştır. Bazı cerrahlar, sarılığı olan hastalarda sarılığı ameliyattan önce endoskopik olarak yerleştirilmiş bir stentle rutin olarak düzeltirken, diğerleri ameliyatın gecikeceği durumlarda veya kolanjit klinik tablosu olan seçilmiş hastalarda biliyer dekompresyonu uygulamaktadır [41].

2.6.2. Lokal Rezeksiyon

Ampuller kanserli birçok hasta yaşlıdır ve önemli komorbiditeleri vardır. Bu, seçilmiş hastalar için lokal rezeksiyon veya ampullektomi gibi daha az agresif cerrahi seçenekler düşünülebilir. Bu yaklaşımla ilgili deneyim, hastaların çoğunun cerrahi için yüksek riskli adaylar olarak kabul edildiği küçük vaka serileriyle sınırlıdır. Mevcut veriler lokal rezeksiyonun pankreatikoduodenektomiye göre daha düşük morbiditeye neden olduğunu, ancak invazif hastalık durumunda daha yüksek

rekürrens oranları ve daha düşük sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermektedir [42-44].

Pankreatikoduodenektominin aksine ampullektomi bölgesel lenf düğümlerinin çıkarılmasını sağlamaz. Düşük nodal metastaz oranı nedeniyle (çoğu seride %4'ten az), ampuller kasları invaze etmeyen iyi diferansiye küçük tümörler için (Tis, T1) lokal rezeksiyonun makul bir yaklaşım olduğu öne sürülmüştür [45]. Diğer yandan bazı serilerde, patolojik olarak doğrulanmış T1 invazif ampuller adenokarsinomlu hastaların %45'inde lenf nodu metastazı saptanmıştır [46]. Bu nedenle, endoskopik ultrasona göre 6 mm'den küçük, iyi diferansiye T1 ampuller kanserli yüksek riskli hastalar için bile hasta pankreatikoduodenektomi için makul bir aday olduğu sürece daha agresif bir cerrahi yaklaşım tercih edilebilmektedir. Ampuller karsinomun tedavisi için öneriler, Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser Birliği (NCCN) [47] veya Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) [48] tarafından yayınlanan kılavuzlara dahil edilmemiştir.

2.6.3. Minimal İnvazif Cerrahi Olmayan Tedaviler

Ampuller karsinom için minimal invazif cerrahi olmayan tedaviler arasında endoskopik rezeksiyon, lazer ablasyonu ve fotodinamik tedaviler yer alır. Ampuller adenomlar varlığında potansiyel olarak iyileştirici olsa da ampuller karsinomlu hastalar için her üç tedavi yöntemi de küratif yarar yerine sadece palyatif fayda sağlar. Bu yöntemler sadece ameliyat adayı olmayan veya ameliyatı reddeden hastalar için uygundur.

Endoskopik papillektominin, anjiyolenfatik invazyonu olmaksızın erken evredeki iyi diferansiye ampuller kanserlerde denendiği veri çok sınırlıdır [45]. Bununla birlikte, endoskopik debulking, esas olarak, safra yollarına stent takılmasına ve dekompresyonuna izin vermek için ameliyat öncesinde kullanılabilir. Lazer ablasyon ise daha agresif tedavi için uygun olmayan hastalarda lokal tümör büyümesini kontrol etme potansiyeli sunar. Lazer ablasyonu ile karşılaştırıldığında, fotodinamik tedavi, daha az çevre doku tahribatı ile lokal tümörü ortadan kaldırabilir [9].

2.7. Ampulla Kanserinde Prognoz

Rezeke ampuller kanserin prognozu lokal invazyonun derinliğine, nodal metastazların varlığına ve cerrahi sınırların durumuna bağlıdır [42,50]. Pankreatikoduodenektomiye takiben beş yıllık sağkalım oranları, nod negatif hastalığı olan hastalar için yüzde 64 ila 80 ve nod pozitif hastalığı için yüzde 17 ila 50 arasında değişmektedir [40-42,51]. Özellikle nod pozitif hastalığı olanlar için bu sağkalım oranları, benzer durumdaki pankreas kanseri hastalarına göre çok daha iyidir. Bunun biyolojide gerçek bir farklılığa mı yoksa safra tıkanıklığına bağlı ampuller kanserlerin erken saptanmasına mı bağlı olduğu açık değildir.

Lenf nodu metastazının varlığı kadar etkilenen lenf düğümlerin sayısı da aynı zamanda prognostik öneme sahiptir [52,53]. Bir çalışma ampuller karsinom rezeksiyonu yapılan 90 hastada rekürrens ve sağkalımı tahmin etmek için lenf düğümü oranını (Tümör tarafınca tutulan lenf nodlarının incelenen tüm lenf nodlarına oranı) kullanmanın prognostik faydasını ortaya koymuştur [52]. Bu verilerin lenf nodu diseksiyonunun kapsamı üzerindeki etkileri yani, genişletilmiş lenfadenektomi için bir rolü olup olmadığı belirsizdir. Ampuller karsinom rezeksiyonu yapılan 62 hastanın prospektif, randomize bir çalışmasında standart lenfadenektomi ile genişletilmiş lenfadenektomi yapılan grupların beş yıllık sağkalımlarında hiçbir fark bulunamamıştır [54]. Bu nedenle genişletilmiş lenfadenektominin ek morbiditesinin yanında daha iyi sağkalım sağlamadığı sonucuna varılmıştır. Fakat, yine de en az 12 lenf düğümü diseksiyonu ve analizi hedeflenmektedir.

Tıkanma sarılığı ile başvuran hastalar daha kötü prognoza sahip olma eğilimindedir. Bir çalışmada, tıkanma sarılığı olmayan hastalarda 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %70 ve %49 iken, başvuru sırasında sarılığı olan hastalarda sırasıyla %34 ve %29 saptanmıştır. Bu veriler, tıkanma sarılığının başlangıcından önce ampuller karsinomun erken saptanmasının daha iyi onkolojik sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir [55].

Sistematik bir derleme, üç ünitiden fazla intraoperatif kan transfüzyonuna ihtiyaç duyan hastaların, daha az kan gereksinimi olanlara göre daha kötü sonuçlara

sahip olduğunu saptamıştır [56]. Bununla birlikte, transfüzyon gerektiren hastaların, transfüzyon gerektirmeyenlere göre grup olarak daha ileri evrede olma ve daha fazla intraoperatif diseksiyon yapılma eğilimi mevcuttur. Bu nedenle, intraoperatif kan transfüzyonunun sonuçlara bağımsız katkısı olup olmadığı bilinmemektedir.

Preoperatif CA 19-9 ve CEA serum tümör belirteç seviyeleri yüksek olanlar, normal değerlere sahip hastalara göre daha kötü prognozla ilişkilidir. Bir çalışmada, hastalık nüks riskini belirlemek için CA 19-9'un optimal sınır seviyeleri sarılık olmayan hastalarda > 150 ünite/mL ve kolestaz varlığında > 300 ünite/mL olarak bulunmuştur [51, 57].

Yaş, tümör boyutu, tümör invazyon derinliği, lenf nodu oranı ve histoloji gibi parametreler kullanılarak metastatik olmayan ampuller kanserli hastalar için hastalığa özgü sağkalım tahmininde kullanılmak üzere prognostik nomogramlar geliştirilmiştir [58]. AJCC evre gruplamasına kıyasla bunun gibi modellerin prognozu tahmin etmede daha iyi olup olmadığı net değildir.

Pek çok seride, nüksler lokal-bölgesel nüks ve uzak metastaz arasında yaklaşık olarak eşit dağılmıştır [41,59]. Lokal-bölgesel nüks ve uzak metastaz için risk faktörleri biraz farklıdır. Bu, ampuller karsinom için bölgesel lenfadenektomi ile pankreatikoduodenektomi yapılan 127 hastadan oluşan bir seride gösterilmiştir [41]. Nüksün ortanca süresi 11,4 aydır. Lokal-bölgesel nüks için risk faktörleri pankreas invazyonunun varlığı ve tümör boyutu olarak bulunurken lenf nodu tutulumu uzak metastaz için tek risk faktörü olarak görülmüştür. En sık görülen metastaz yeri karaciğerdir, ancak periton, kemik, supraklaviküler lenf nodları ve akciğer metastazları da görülebilir [51,59].

2.8. Ampulla Kanseriinde Adjuvan Tedavi

Potansiyel olarak küratif rezeksiyonlara rağmen, ampuller kanser hastalarının yarısından fazlası tekrarlayan hastalıktan ölmektedir. Bu da etkili adjuvan tedaviye ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. Diğer yandan, pek çok klinisyen, ampuller kanserin diğer safra yolu kanserlerine göre daha iyi prognozu olduğunu gösteren randomize çalışmalardaki veri eksikliğini öne sürerek rezeke ampuller kanserler için

adjuvan kemoradyoterapiyi veya kemoterapiyi önermemektedir. Bununla birlikte, bu hastaların, intestinal histomoleküler fenotipine sahip olanlar için bile, rezeke edilen pankreas kanseri için kullanılan yaklaşıma benzer bir şekilde yönetilmesi gerektiğini önerenler de vardır. Bu yüzden uygun hastalar, yeni tedavilerin yanı sıra kemoterapi veya kemoradyoterapinin potansiyel faydalarını değerlendiren klinik araştırmalara katılmaya teşvik edilmelidir.

2.8.1. Adjuvan Kemoterapi

Çoğu Avrupalı klinisyen, Alman CONKO-001 çalışmasında [60] adjuvan kemoterapinin sağkalım yararına, EORTC çalışmasında adjuvan kemoradyoterapi ile önemli bir sağkalım yararının olmamasına [61] ve ESPAC-1 çalışmasında görülen [62] adjuvan kemoradyoterapinin sağkalım üzerindeki zararlı etkisine vurgu yaparak adjuvan kemoterapiyi tek başına savunur. Tek başına adjuvan kemoterapi verilmesi planlanırsa pankreas kanseri adjuvan tedavisinde tek başına gemsitabine veya gemsitabin artı kapesitabine kıyasla FOLFIRINOX ile daha iyi sağkalım sağlanmasına dayanarak performans durumu iyi olan ve onu tolere edebilen hastalar için FOLFIRINOX önerilmektedir. FOLFIRINOX'un hasta için çok toksik olduğu düşünülürse, ESPAC-4 çalışmasına göre gemsitabin artı kapesitabin ile adjuvan tedavi de uygun bir yaklaşım olarak görülmektedir. Tek başına gemsitabin veya mevcut olduğunda tek başına S-1 ile tedavi, özellikle sınırda performans durumu olan veya kombinasyon kemoterapisini engelleyen bir komorbiditesi olan hastalar için makul bir seçenektir. Kemoradyoterapi verilmediğinde, adjuvan kemoterapinin altı ay verilmesi önerilmektedir.

Rezeke ampuller adenokarsinomlar için adjuvan kemoterapinin yararı, periampuller maligniteli 428 hastanın (297 ampuller, 96 safra kanalı, 35 diğer) rastgele üç koldan birine atandığı uluslararası ESPAC-3 çalışmasında doğrudan incelenmiştir: tek başına gözlem, lökovorin ile modüle edilmiş FU veya tek ajanlı gemsitabin [63]. Adjuvan kemoterapi kullanımı, potansiyel olarak anlamlı bir genel sağkalım avantajı ile ilişkilendirilmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (medyan 43 aya karşı 35 ay). Bununla birlikte, önceden tanımlanmış

prognostik değişkenler için yapılan çok değişkenli analizde, herhangi bir kemoterapi (HR 0.75,% 95 CI 0.57-0.98) ve tek başına gemitabin (HR 0.70,% 95 CI 0.51-0.97) için istatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım yararı saptanmıştır. Ayrıca, analiz ampuller kanserli hastalarla sınırlandırıldığında, gemitabin ile tedavi edilenler, gözlem grubundakilerden neredeyse iki kat daha uzun bir medyan sağkalıma ulaşmıştır (medyan 71 aya karşı 41 ay). Kemoterapi kolları arasında genel sağkalımda bir fark görülmemiş, ancak 3. veya 4. derece stomatit ve diğer ciddi yan etkiler FU ile önemli ölçüde daha sık görülmüştür.

Adjuvan kemoterapinin yararını araştıran tek randomize çalışma, 508 pankreatobiliyer sistem kanserli (56 ampuller kanserli) hastada tek başına cerrahi ile postoperatif kemoterapiyi (iki kür mitomisin artı infüzyonel FU, ardından tümör progresyonuna kadar uzun süreli oral FU uygulaması) karşılaştıran Japonya'dan çok merkezli randomize bir çalışmadır [64]. Safra kesesi kanseri olan hastalarda (beş yıllık sağkalım %26'ya karşı %14) adjuvan kemoterapi için önemli bir sağkalım yararı görülürken ampuller kanserli hastalarda bu fayda görülmemiştir (beş yıllık sağkalım %28'e karşı %34).

2.8.2. Adjuvan Kemoradyoterapi

Amerikan yaklaşımı adjuvan tedavi açısından farklılık göstermektedir. Patolojik evresi T2N0 veya daha yüksek olan ampuller kanserli hastalar için, adjuvan kemoterapiye eş zamanlı infüzyonel FU bazlı kemoradyoterapinin eklenmesi önerilmektedir. Kemoradyoterapi planlandığında, tercih edilen yaklaşım dört aylık kemoterapi ve ardından iki ila dört hafta sonra altı haftalık RT ile eş zamanlı infüzyonel FU veya kapesitabin şeklindedir.

Tümörü tamamen rezeke edilmiş hastalarda postoperatif kemoradyoterapinin sağladığı fayda birçok kontrolsüz seride gösterilmiştir [65,66]. Mayo Kliniğın en büyük raporlarından birinde ampuller kanser nedeniyle küratif cerrahi uygulanan 125 hastadan 29'una eş zamanlı FU ile adjuvan RT uygulanırken geri kalanı hiç adjuvan tedavi almamıştır [65]. Çok değişkenli analizde, lenf nodu durumu, sağkalımın tek anlamlı prediktörü olarak saptanmıştır. Adjuvan tedavi grubunda bir, üç ve beş yıllık

genel sağkalım oranları, kontrol grubundaki yüzde 66, 22 ve 11'e kıyasla yüzde 91, 54 ve 48 olarak bulunmuştur. Yüksek riskli nod-pozitif alt grup içinde, adjuvan tedavi alan 24 hasta, onu almayan 30 hastadan önemli ölçüde daha uzun süre sağ kalmıştır.

Öte yandan, diğer retrospektif araştırmalarda [67,68] ve ampuller karsinomlu önemli sayıda hastayı içeren tek faz III randomize çalışmada, postoperatif kemoradyoterapinin bir faydası gösterilememiştir. EORTC tarafından yapılan bir çalışmada, rezeke edilmiş pankreas veya diğer periampuller kanserli 218 hasta, postoperatif RT artı eşzamanlı FU veya gözlem [61] şeklinde randomize edilmiştir. 104 periampuller kanserli (ampulla, distal ana safra kanalı veya duodenum kanserleri dahil) hastalardan adjuvan tedavi edilenler kontrol grubu ile kıyaslandığında iki yıllık sağkalım oranında veya lokorejyonel nüks insidansında bir fark bulunamamıştır.

Meta-analizlerin sonuçları bile uyumsuzdur: Ampuller karsinom rezeksiyonundan sonra adjuvan kemoradyoterapi alan veya hiç adjuvan tedavi almayan toplam 3361 hastayı içeren 10 retrospektif çalışmanın 2016 yılı meta-analizinde tedavi edilen grupta daha fazla hastada lokal ilerlemiş hastalık veya nodal metastaz olmasına rağmen adjuvan kemoradyoterapinin ölüm riskini önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur. Bununla birlikte, meta-analizdeki çalışmalar arasında, esas olarak adjuvan radyoterapiden en büyük faydayı bildiren iki seriye atfedilen önemli heterojenite mevcuttur [65,69]. Bu çalışmaların sonucunda adjuvan radyasyon tedavisinin yararı tartışmalı olmaya devam etmektedir ve bu yaklaşım tipik olarak Amerika dışında seçilmemektedir.

Periampuller adenokarsinomlu hastalarda adjuvan tedavi ile ilgili 14 çalışmanın analizinde periampuller kanser için herhangi bir adjuvan tedavi stratejisinin (adjuvan kemoradyoterapi veya kemoterapi) sağkalım katkısı olmadığı sonucuna varılmıştır. Ancak, adjuvan kemoterapinin faydaları, kemoradyoterapiden ayrı olarak analiz edilmemiştir. Ayrıca, bu analizde T3 veya T4 tümörü olan hasta sayısı azdır ve veriler bu alt grupta adjuvan tedavinin yararına işaret etmektedir [70].

2.9. Ampulla Kanserinde Tedavi Sonrası Takip

Nükseden hastalığı saptamak için tedavi sonrası takip düzenli aralıklarla yapılmalıdır, ancak optimal takip stratejisi hiçbir kılavuzda tanımlanmamıştır [41]. Pek çok klinisyen hastaları beş yıl boyunca altı ayda bir ve daha sonra yılda bir takip eder. Takip ziyaretleri genellikle öykü, klinik muayene ve serum tümör belirteçlerini (CEA ve CA 19-9) içerir. Abdomenin periyodik bilgisayarlı tomografi taramasının faydası ise belirsizdir. Endoskopik takip ihtiyacı genel olarak kabul edilirken, genellikle önerilen iki yıl boyunca altı ayda bir, daha sonra ek olarak üç ila beş yıl boyunca yılda bir gözetim endoskopisidir.

2.10. Ampulla Kanserinde İleri Evre Hastalıkta Tedavi

Bu hastalığın nadir görülmesi nedeniyle, kemoterapi seçiminde hekimlere rehberlik edebilecek veriler çok sınırlıdır. İlerlemiş ampuller kanser için kemoterapi ile ilgili çalışmaların çoğu, ince bağırsak, pankreas ve ampuller adenokarsinomlu veya daha yaygın olarak ampuller artı safra yolu kanserli hastaları birlikte içeren kombine serilerdir. Bununla birlikte, özellikle ilerlemiş hastalığın tedavisindeki gelişmeler nedeniyle, periampüller tümörün bağırsak, safra veya pankreas kaynaklı olması, tedavi yaklaşımının seçimi için özellikle önemlidir.

Metastatik hastalığı olan gerçek ampuller kanserli hastalar için en iyi tedavi konusunda fikir birliği yoktur. Gemsitabine ilave olarak sisplatin içeren ve içermeyen tedavi rejimlerini karşılaştıran ABC çalışmasında ampuller kanserli hastalar küçük bir azınlığı oluşturmuştur [71]. Tek başına gemsitabine kıyasla, kombinasyon kolunda hem progresyonsuz hem de genel sağkalım açısından önemli bir avantaj görülmüştür. Birçok klinisyen bunun ileri evre ampuller ve safra yolu kanserleri için standart rejimi temsil ettiğini düşünmektedir. Diğer taraftan, bazı klinisyenler de bu hastaları daha çok ilerlemiş pankreas kanseri veya ince bağırsak adenokarsinomu olanlara benzeterek buna katılmamaktadır [72].

Önemli bir nokta da DNA mismatch onarım eksikliğinin / yüksek seviyelerde mikrosatellit instabilitenin ve diğer potansiyel olarak germ hattı ve somatik (tümöral) genetik değişikliklerin ampuller kanserlerde sıklıkla bulunmasıdır [73]. Bu moleküler

değişiklikler, immünoterapi gibi moleküler olarak hedeflenen tedavilerin bir seçenek olabileceği hastaları belirleyebilirler.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamız retrospektif kohort çalışmadır. Çalışmamıza İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde 2006-2016 yılları arasında takip ve tedavisi yapılmış 83 ampuller kanserli hasta alınmıştır. Bu hastaların parafin blokları temin edilmiş ve bu dokulardan EGFR mutasyon analizi için Real Time PCR (RT-PCR) ve CK7, CK20, MUC1, MUC2, MUC5AC, CDX2, PD-1, PD-L1 için immünohistokimyasal analiz yapılmıştır. Bu analizler İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarında yapılmıştır. Klinik, laboratuvar ve radyolojik görüntüleme ve sağkalım bilgileri Tıbbi Onkoloji arşiv kayıtlarından elde edilmiştir.

Tezin gerçekleşmesi için gerekli finansman Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından karşılanmıştır. Çalışmamızın etik kurul onayı bütün laboratuvar analizinin yapıldığı İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan 02.06.2016 tarihinde 157 karar numarası ile alınmıştır. Çalışmanın etik kurulunda isim değişikliği olması nedeniyle 26.09.2018 tarihinde 267 karar numarası ile sonuca bağlanmıştır.

3.2. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği tarafından takip ve tedavi edilen ampuller kanserli hastalardan patoloji bloklarına ve takip verilerine eksiksiz ulaşılan hastaların çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır. immünohistokimyasal analiz ve RT-PCR için uygun patoloji blokları olmayan hastalar da çalışma dışı bırakılmıştır. Tanı anında lokal ya da lokal ileri olup küratif operasyon geçirmiş ampuller adenokanserli hastalar çalışmaya dahil edilirken opere olmamış hastalar (n:5) veya tanı anında metastazı olan hastalar (n:3)

dışlanmıştır. Ameliyat olmayıp sadece endoskopik rezeksiyon yapılan 3 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca ameliyat sonrası iki aylık dönem içinde ölen (postoperatif mortalite) olgular da çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3. Histopatolojik değerlendirme

Lokalizasyonuna göre çalışmaya dahil edilen 83 olgu ampuller tümör açısından tekrar değerlendirildi. Mikroskopik inceleme esnasında tümörler, 2019 DSÖ ampuller bölge tümörleri sınıflamasına göre değerlendirildi. Bu sınıflamada adenokarsinomlar histolojik alt tipler (intestinal ve pankreatobiliyer) açısından incelendi. Adenokarsinomlar içerisindeki mikst görünümlü tümörlerde, dominant tümörün tipi esas alındı. İnceleme esnasında; patolojik evre (pT), histolojik derece, tümör invazyonu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, duodenal invazyon, pankreatik invazyon, lenf nodu tutulumu, öncü lezyon varlığı ve tipi, müsinöz komponent varlığı ve preneoplastik lezyon varlığı açısından yeniden değerlendirildi. Gerekli durumlarda olgulara ait H&E boyalı arşiv preperatları yeniden gözden geçirildi, bloklardan tekrar H&E kesitler alındı.

İnceleme esnasında olgular, makroskopik ve mikroskopik özellikleri yanısıra klinik bulguları ve endoskopik görüntüleme ile birlikte diğer görüntüleme yöntemlerine ait raporları ile birlikte değerlendirildi ve 2017 yılı ampulla tümörleri sınıflama ve evreleme sistemine göre tekrar gruplandırıldı. Olgular, metastatik lenf nodu sayısına göre N0, N1 ve N2 olarak üç gruba ayrıldı. Lenf nodu metastazı izlenmeyen olgular N0; 1 veya 2 lenf nodunda metastaz izlenen olgular N1; 3 ve daha fazla lenf nodunda metastaz izlenen olgular N2 olarak gruplandırıldı. Oluşturulan bu gruplar; histopatolojik ve prognostik özellikleri yönünden karşılaştırıldı.

3.4. İmmünohistokimyal Çalışma

Patoloji laboratuvarında çalışmaya alınan hastaların parafin bloklarında İHK inceleme yapılmıştır. İHK inceleme pankreatobiliyer kanserler konusunda deneyimli bir patolog tarafınca yapılmıştır. Tüm immünohistokimyasal çalışmalar Ventana BenchMark Ultra Cihazında çalışılmıştır (Şekil 2). Ventana BenchMark Ultra

sisteminde bir donanım cihazı, reaktifler, sistem yazılımı yüklü ana bilgisayar, bağlantı yazılımı ve çevre birimleri bulunmaktadır. Sistem, yazılım yüklü bilgisayar ve boyama cihazı olmak üzere iki ana bileşenden oluşur. Cihaz sensörleri slayt ve reaktif barkodlarını okur, sıvıları izler, slayt işleme işlemini takip eder ve bilgileri bilgisayara gönderir. Bilgisayar boyama işlemlerini planlar, operatöre hangi reaktif yüklenmesi gerektiğini bildirir.



Şekil 2. Tüm immünohistokimyasal çalışmaların yapıldığı Ventana BenchMark Ultra cihazı

Çalışılacak patoloji blokları lizinli lamlara altlı üstlü olacak şekilde 4 mikron kalınlıkta kesilerek hazırlanmıştır. Çalışmada kullanılan kitler; Ultraview DAB kit, Optiview DAB kit'dir. İmmünohistokimyasal boyamalar için kullanılan antikorlar; MUC1 (H23) PAb, MUC2 PAb, MUC5AC PAb, CDX2 (EPR2764Y) PAb, Sitokeratin 7 Rabbit Mono, Sitokeratin 20 Rabbit Mono, PD-1 (NAT105) PAb, PD-L1 (SP263) PAb'dir (Şekil 3).



Şekil 3. İmmünohistokimyasal boyamalar için kullanılan antikorlar

Çalışmada kullanılan antikor protokolleri kontrol çalışması ile doğrulanmıştır. Lamlar vakaların patoloji numaralarına göre ayrılarak çalışılacak antikor etiketleri ile işaretlenmiştir. Etiketlenen vakalar protokol numaralarına göre sepetlere dizilerek deparafinizasyon işlemine alınmıştır (70 °C'lik etüvde yaklaşık 2 saat). Ön basamak işlemi tamamlanan lamlar Ventana BenchMark Ultra cihaz çekmecelerine tekerli yerleştirilerek boyama işlemi gerçekleştirilmiştir. Boyama işlemi tamamlanan lamlar yıkama işlemine alınmıştır. Yıkama işlemi deterjanlı su, normal su, distile su, alkol ve ksilen serilerinden geçirilerek gerçekleştirilmiştir. Ksilenden alınan örnek entellan kullanılarak lamel ile kapatılmıştır. Mapelerde birleştirilen vakalar mikroskop ile incelenmiştir.



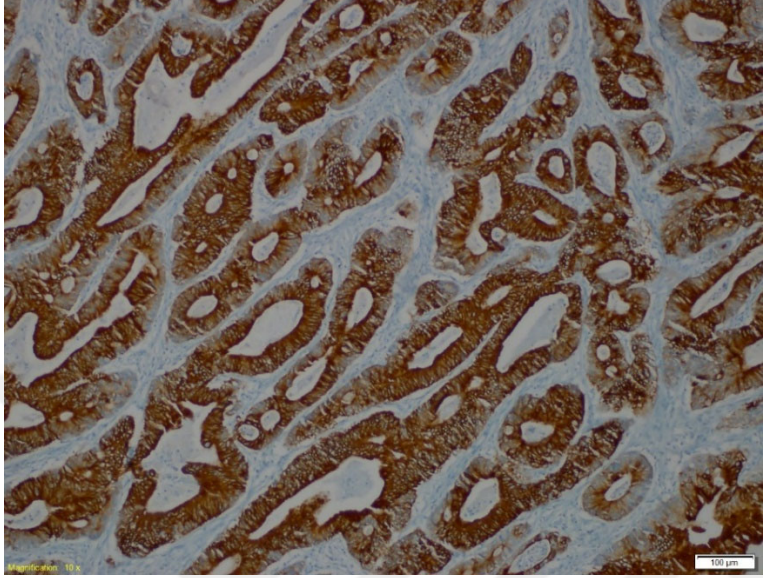
Şekil 4. İmmünohistokimyasal boyama aşamaları

3.5. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

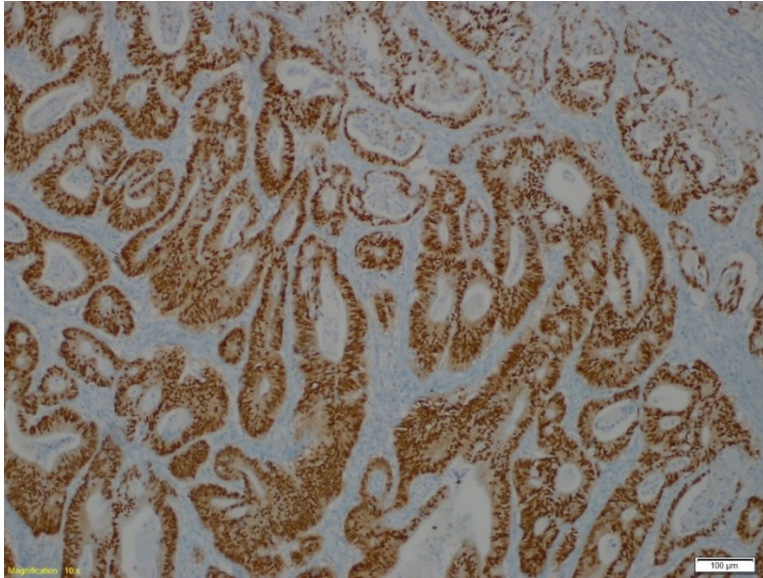
Ampuller tümörlerin öncelikle hematoxilen eozin kesitlerde direkt mikroskopik bakı ile DSÖ-2019 sınıflandırmasına göre histolojik alt tipleri değerlendirildi. Bu değerlendirmeye göre, kolon adenokarsinomlarına benzer şekilde, elonge psödostratifiye nükleuslu, yüksek kolumnar hücrelerle döşeli glandlardan oluşan tümörler intestinal tip, desmoplastik stroma ile ayrılan, nükleer psödostratifikasyon göstermeyen, tek sıralı alçak kolumar küboidal epitel ile döşeli, rölatif olarak küçük glandüler yapılardan oluşan tümörler pankreatobiliyer tip olarak sınıflandırıldı. Bu bölgenin hybrid histolojisi nedeniyle tümörler birden fazla epitelten köken alabildiği için intestinal ve pankreatobiliyer tip adenokarsinomların birlikte görüldüğü mikst tümörlerde, dominant olan tümör, tümör tipi olarak kabul edildi. Hematoxilen eosin ile değerlendirme yapıldıktan sonra, tümörleri immünohistokimyasal olarak da sınıflamak için ampuller karsinomların CAP-2020 protokolünde önerilen iki yöntem kullanıldı. CAP protokolünde önerilen yöntemlerden üç basamaklı sınıflandırma sistemine göre, CK20 veya CDX2 veya MUC2 pozitif olup MUC1 negatif olan veya MUC1 boyanmasından bağımsız olarak CK20, CDX2 ve MUC2 pozitif olan tümörler intestinal tip olarak sınıflandı. CK20 boyanmasından bağımsız olarak MUC1 pozitif, CDX2 ve MUC2 negatif tümörler ise pankreatobiliyer tip olarak sınıflandı. Bu durumlar dışında kalan tüm immün profillerde tümör belirsiz tip olarak sınıflandı. CAP protokolünde önerilen iki basamaklı sisteme göre ise MUC1 pozitif ve CDX2 negatif tümörler pankreatobiliyer tip, bunun dışında tüm immün profiller ise intestinal tip olarak sınıflandı.

İmmünohistokimyasal incelemede CK7, CK20, MUC1, MUC2, MUC5AC için tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanma, CDX2 için ise tümör hücrelerinde nükleer boyanma pozitif olarak kabul edilmiştir (Şekil 5,6,7,8,9). PD1 immün hücrelerde ve tümörü infiltre eden lenfositlerde, PDL-1 ise immün hücreler, tümörü infiltre eden lenfositler ve tümör hücrelerinde değerlendirilmiştir (Şekil 10,11,12). Her iki antikor için, tüm kesit yüzü değerlendirilerek boyanan hedef hücrelerin yüzdesi belirlenmiştir. PD1 için immün hücrelerde, %1' in üzerinde sitoplazmik/granüler boyanma pozitif, PDL-1 için ise tümör hücrelerinde %1' in üzerinde

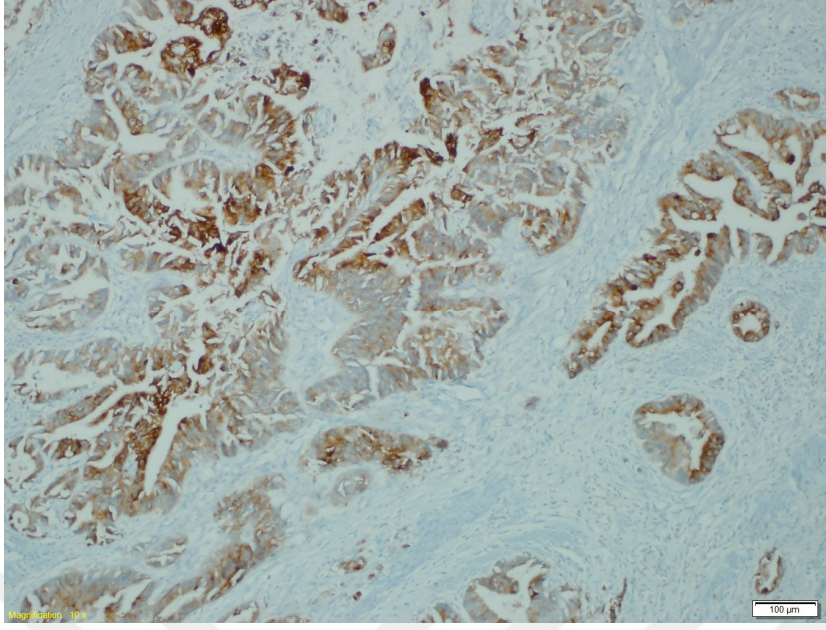
sitoplazmik/granüler boyanma pozitif kabul edilmiştir. PDL-1 için ayrıca tümör hücrelerindeki boyanma şiddeti; 0-boyanma yok, 1-hafif, 2-orta, 3-şiddetli olarak sınıflanmıştır.



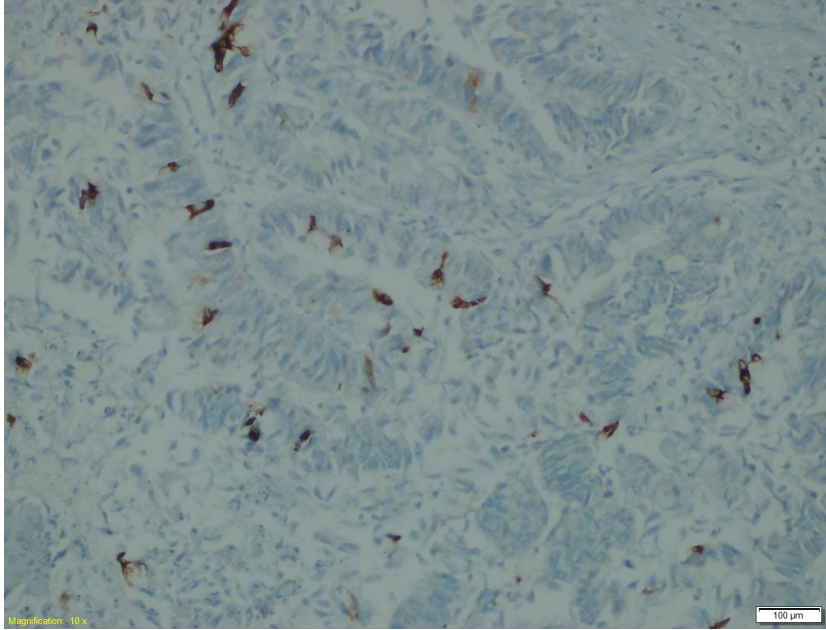
Şekil 5. Tümör hücrelerinde CK20 ile diffüz sitoplazmik pozitif boyanma (İHK, X100)



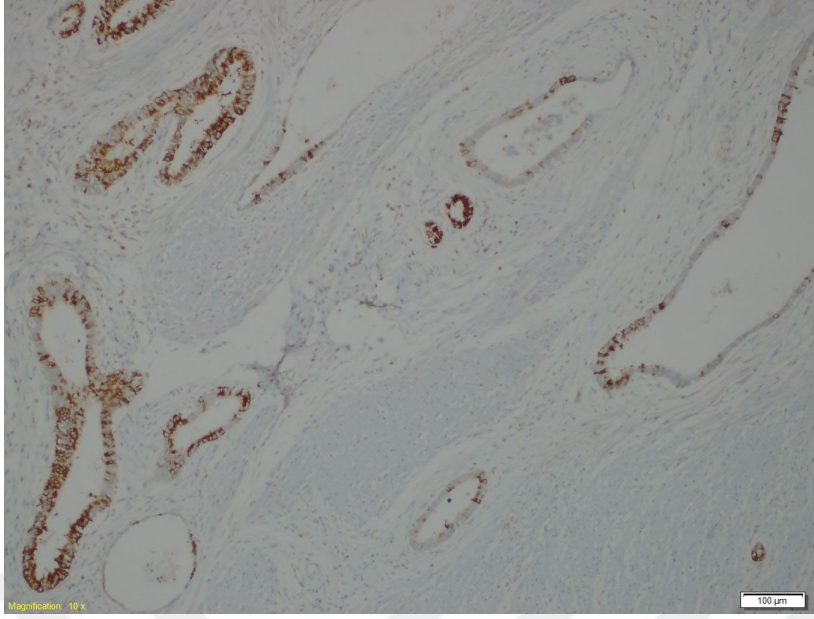
Şekil 6. Tümör hücrelerinde CDX2 ile diffüz nükleer pozitif boyanma (İHK, X100)



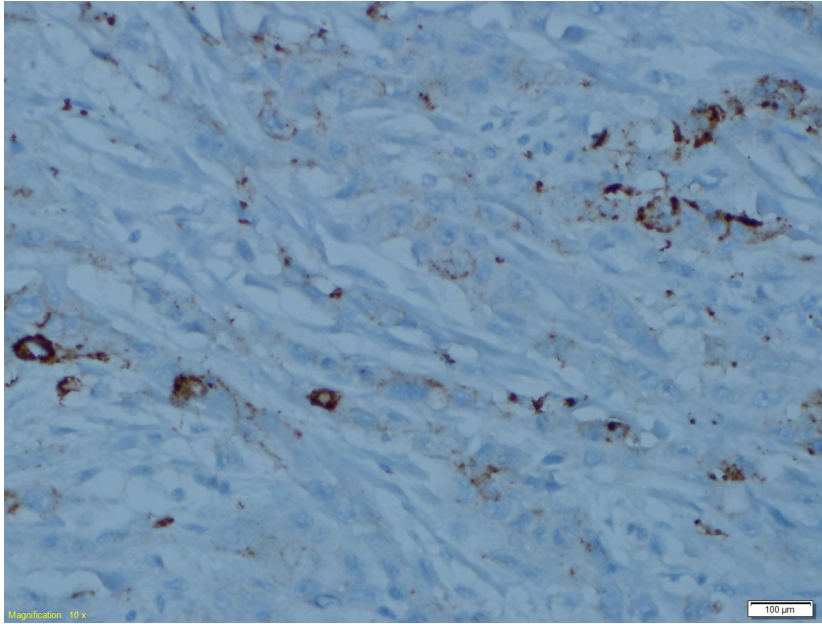
Şekil 7. Tümör hücrelerinde MUC1 ile fokal sitoplazmik pozitif boyanma (İHK, X100)



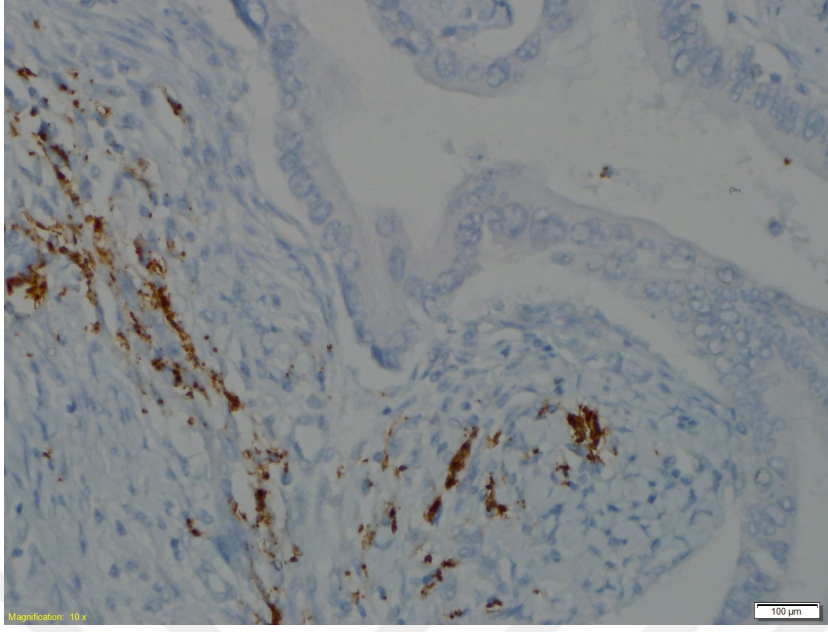
Şekil 8. Tümör hücrelerinde MUC2 ile seyrek sitoplazmik pozitif boyanma (İHK, X100)



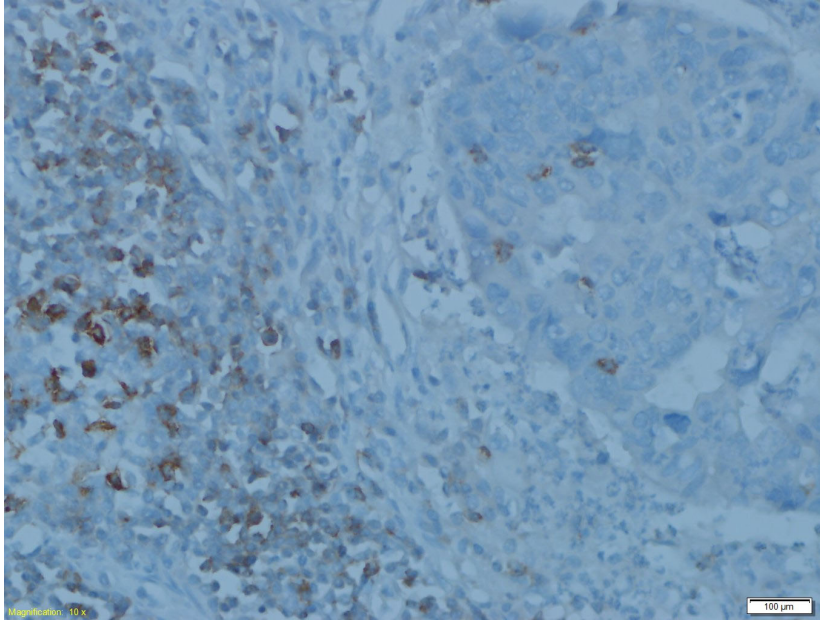
Şekil 9. Tümör hücrelerinde MUC5AC ile yaygın sitoplazmik pozitif boyanma (İHK, X100)



Şekil 10. Tümör hücrelerinde PD-L1 ile sitoplazmik/granüler pozitif boyanma (İHK, X200)



Şekil 11. Tümöre eşlik eden immün hücrelerde PD-L1 ile sitoplazmik/granüler pozitif boyanma (İHK, X200)



Şekil 12. Tümöre eşlik eden immün hücreler ve tümörü infiltre eden lenfositlerde PD-1 ile sitoplazmik/granüler pozitif boyanma (İHK, X200)

3.6. Real Time PCR Analizi

3.6.1. DNA İzolasyonu

Real Time PCR çalışması Applied Bio Systems ait 7500 Real Time PCR System cihazında yapılmıştır (Şekil 5). RT-PCR çalışması yapılacak hastaların lamaları çıkarıldıktan sonra üzerine hasta numaraları yazılmış ve 5-8 mikron kalınlığında 10 adet kesit alınmıştır. Alınan kesitlerin lamalarından işaretli bölgelerin dokusu kazınıp 1,5 ml tüplere konulmuştur. Kesitlerin kazınıp konulan tüplere 200 µl *Digeston Buffer* eklenmiştir. Vorteks ile kısa bir spin yapılmıştır. Santrifüje alınan numuneler 1000 devire yaklaşıncaya kadar kapatılmıştır. Kenara yapışan partiküller tüpün dibine pipet ucu ile gönderilmiştir. Bu tüpler 90 °C'ye ayarlı Wealtec Corp. Kuru inkübasyon cihazına yerleştirilmiştir. Wealtec Corp. Kuru inkübasyon cihazında 3 dakika bekletildikten sonra -20 °C de duran *Proteinaz K*'dan 20 µl alınıp her bir numuneye eklenmiştir. Hafif vortekslendikten sonra 65 °C su banyosunda 2 saat parafin eriyene kadar beklenmiştir. Bu süre sonunda 6000 G (RCF) 1 dakika santrifüj yapılmıştır.

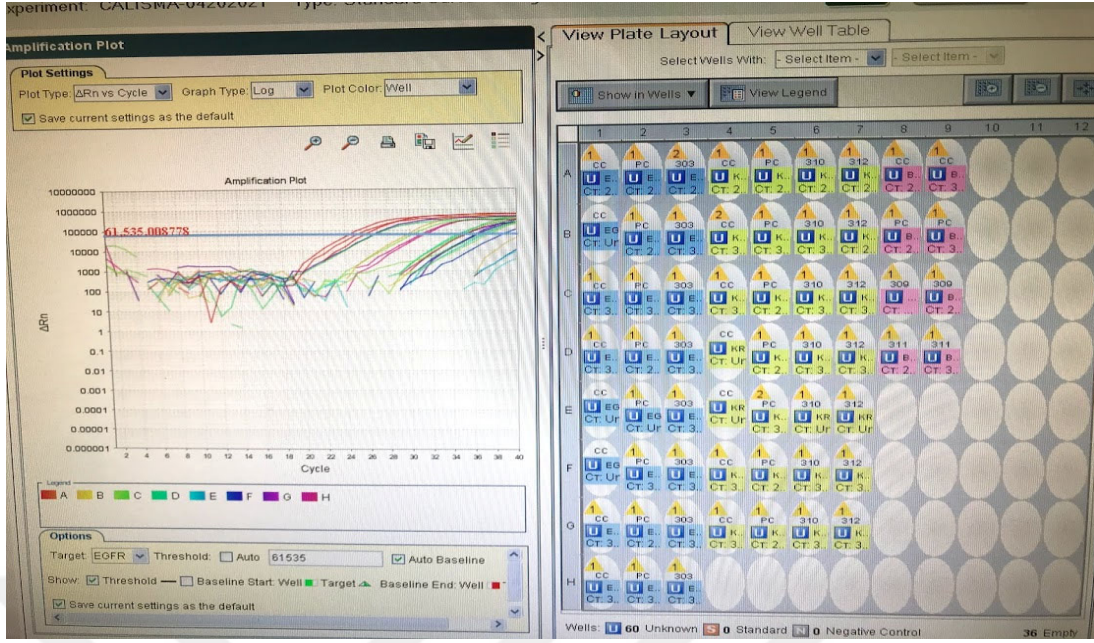
Tüpün içindeki numune 200 µl pipet ile yeni tüplere aktarıldıktan sonra üzerine -20 °C de duran *Rnase* ekleyip vorteksle kısa bir spin yapılmıştır. 10 dakika oda ısısında bekletilmiş ve 200 µl *Binding Buffer* eklenmiştir. Sonra üzerine 400 µl %96-100 Etanol eklenip GeneJET + Purit Colume tüplerine transfer edilmiştir. Tekrar 6000 G (RCF) 1 dakika santrifüj yapılmıştır. Santrifüj sonunda alttaki tüp atılıp yeni boş tüp konulmuştur. 500 µl *Buffer 1* solüsyonundan eklenip 8000 G (RCF) 1 dakika santrifüj yapılmıştır. Santrifüj sonunda alttaki tüp boşaltılıp yerine takılmış ve üzerine 500 µl *Buffer 2* solüsyonundan eklenmiştir. 15000 G (RCF) 3 dakika santrifüj yapıp santrifüj sonunda alttaki tüp boşaltılıp yerine takılmıştır. Boş tüp 15000 G (RCF) 1 dakika santrifüj yapıp alttaki tüp atılmış ve üstteki filtreli kısmı ilk başta hazırladığımız 1,5 ml tüplerin üzerine konulmuştur. Üzerine 60 µl *Elution Buffer* eklenip 2 dakika oda ısısında bekletilmiştir. 8000 G (RCF) 1 dakika santrifüj yapıp üstteki filtreli kısım çöpe atılmıştır. Tüplerin ağzı kapatılıp kısa süre saklanacaksa 4 °C de, uzun süre saklanacaksa -20 °C de saklanmıştır.



Şekil 13. PCR çalışmasında kullanılan Applied Bio Systems 7500 Real Time PCR System cihazı

3.6.2. DNA Ölçümü

Küçük kapaklı kübik tüplere moleküler kayıt numaraları yazılmıştır. Her bir örnek için 199 μ l *Qubit ds DNA Hs Buffer* ve 1 μ l *Reagent* (DNA'yı bağlayan madde) çalışma solüsyonu miks olarak karıştırılıp ve ölçüm yapmak için küçük tüplere dağıtılmıştır. Her örnek için standartlarda hazırlanılmıştır. Bunlar hazırlandıktan sonra 2 dakika oda ısısında bekletilmiştir. DNA ölçüm cihazını (Qubit 3 Florometre) çalıştırıp dsDNA tuşuna basılmıştır. Önce standartlar için ölçüm yapılmış ve sonrasında örnek için DNA miktarı değerlendirilmiştir. Çalışılabilir DNA değeri 10-20 ng/ μ l arasında olmalıdır. Bu değer 20 ng/ μ l büyük ise örneklerle dilüsyon yapılmıştır (Şekil 6).



Şekil 14. Bir grup hastanın PCR sonucunun bilgisayarda görünümü

EGFR PCR analizi için PNA Clamp™ EGFR Mutasyon Belirleme Kiti kullanılmıştır (Şekil 7). Buzdolabının derin dondurucu kısmında -20 °C de PNA mikserimiz mevcuttur. Kutuların içeriğinde EGFR ortak miks, EGFR Clamping Kontrol (CC), EGFR Pozitif Kontrol (PC) ve 1-7 arası numaralı PNA mikserleri mevcuttur. İlk önce ortak miks; kuyucuk başına 10 µl ortak miks ve 3 µl PNA miks koyarak hazırlanmıştır. Bu karışım hazırlandıktan sonra çalışma yapılacak kuyucuklara 13 µl dağıtılmış ve sonrasında CC ve PC kuyucuklarına 7 µl CC ve PC kontrolleri koyulmuştur. Çalışılacak hastaların DNA ölçüm sonuçlarına göre oranları belirlenmiş ve dağıtılmış olan 13 µl mikserlerin üzerine dağıtımı yapılmıştır. Sonuçta tüm kuyucuklar 20 µl'ye tamamlanmıştır. Çalışılacak tüm kuyucuklar pipetleme işlemi bittikten sonra plate üstü film ile havası alınarak kapatılmıştır. Bu işlemden sonra hazır olan plate kendi santrifüjünde 10 saniye yüksek hızda çevrilmiş ve plate çalışmaya hazır hale gelmiştir. Applied Bio Systems cihazının ekranında çalışılacak testler ve hasta numaraları yazılıp plate ekran üzerinde birebir eşleşmesi yapılmıştır. Sonra çalışma tarihi yazılarak çalışma başlatılmıştır. Sonuçlar çıktığı zaman çıkan veriler ana bilgisayara taşınarak analizi burada yapılmıştır. Çalışma sonucunda çıkan

veriler ana bilgisayara taşınarak analizi burada yapılmıştır. Analiz sonuçlarına göre EGFR geni ekzon 18 (kodon 719), ekzon 20 (kodon 768 ve 790), ekzon 21'de (kodon 858 ve 861) nokta mutasyon, ekzon 20' de insersiyon ve ekzon 19' da delesyon açısından değerlendirilmiştir. Çalışmada kullanılan sarf malzemeler tablo 3'de gösterilmiştir.



Şekil 15. PCR analizi sırasında kullanılan diğer cihazlar ve EGFR mutasyon kiti

3.7. Hastaların Moleküler, Patolojik ve Klinik Verileri

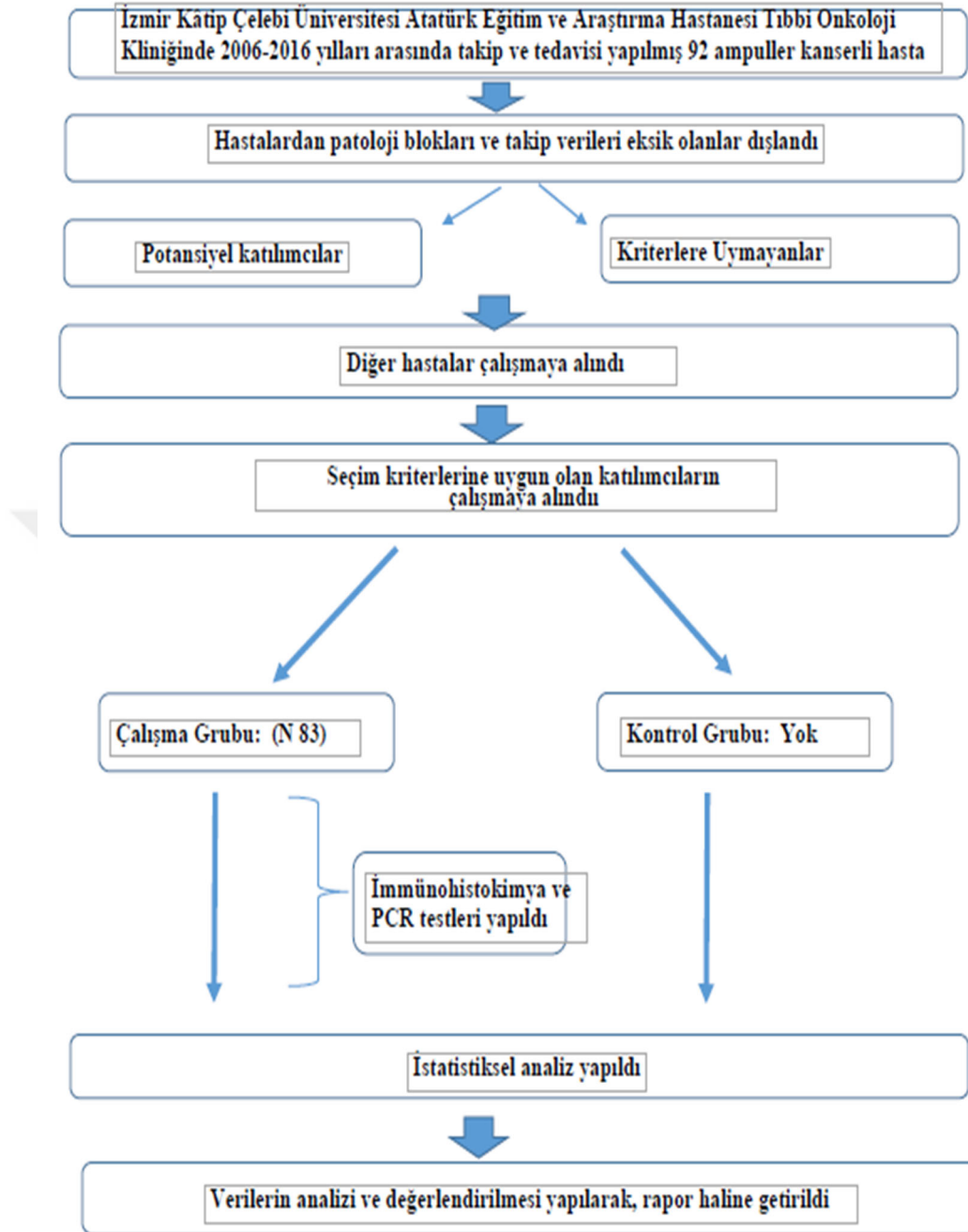
Ampuller kanserli hastalar ameliyat sonrasında mevcut evresine göre tedavi ve takip edilmiştir. Hastaların aldıkları adjuvan tedaviler, takiplerinde metastaz gelişenlerde ileri evrede aldıkları tedaviler, çalışma sonlandırıldığındaki son kontrol tarihleri ve eks olup olmadıkları kaydedilmiştir. Ampuller kanser hastalarının patoloji preparatları önce pankreatobiliyer kanserler konusundan deneyimli bir patolog tarafından değerlendirilmiş ve histolojik alt tipleri tanımlanmıştır. Sonrasında İHK boyanma paternlerine göre bu alt tiplerin ayırıcı tanısı yapılmaya çalışılmıştır. Hastaların moleküler, patolojik ve klinik verileri, her vaka için uygulanmış tedavilerin yanıt oranlarıyla, takip verileriyle ve sağkalım sonuçlarıyla

karşılaştırılmıştır. Çalışmanın akış seması şekil 8’de ve araştırma planı Tablo 4’de gösterilmiştir.

3.8. İstatistiksel Analiz

Hastalıksız sağkalım (DFS), ameliyat tarihinden progresyonun ilk dokümantasyonuna kadar geçen süre olarak tanımlandı. Progresif hastalığın (PD) ilk dokümantasyonu, RECIST (*Response Assessment Criteria in Solid Tumors*) kılavuzlarındaki progresif hastalığın tanımına göre; önceden belgelenmiş progresyon yokluğunda herhangi bir nedenden dolayı ölüm ve araştırmacının klinik raporuna göre progresyon tespitine dayanıyordu. Bilinen bir progresyon olmadan ölen hastalar için son klinik ziyaret tarihi kabul edildi. Genel sağkalım (OS) ise tanıdan son onkolojik takibe veya ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Değişkenlerin analizinde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. Grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren nonparametrik değişkenler için ki-kare ve Fisher’s exact test, parametrik değişkenler için student-t test kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sağkalım analizinde kaplan-meier sağ kalım analizi ve çeşitli değişkenlerin sağkalıma etkisi log-rank testi ile değerlendirilmiştir. Sağkalıma etkili faktörlerin çok değişkenli analizi, Cox regresyon analizi ile yapılmıştır. Veri sunumu; sayı, yüzde değerler, en küçük-en büyük değerler kullanılarak yapılmıştır. $P < 0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 16. Akış şeması

Tablo 3. Çalışmada kullanılan sarf malzemeler

Malzeme/Cihaz Adı	Marka
MUC1 İmmünohistokimya	MUC1 (H23) PAB Roche
MUC2 İmmünohistokimya	MUC2 PAb, Cell Marque Roche
Cytokeratin7 İmmünohistokimya	Cytokeratin7 RabbitMono Roche
Cytokeratin 20 İmmünohistokimya	Cytokeratin 20 Rabbit Mono Roche
CDX2 İmmünohistokimya	CDX-2 (EPR2764Y) PAb, Roche
PD-1 İmmünohistokimya	PD-1 (NAT105) PAb, Cell Marque Roche
MUC5AC İmmünohistokimya	MUC5AC PAb, Roche
PDL-1 İmmünohistokimya	VENTANA PD-L1 SP263
EGFR PCR	PANAGENE marka EGFR MD kit
Santrifüj cihazı	Centric 250
Steril Tüp (15mL)	Greiner Bio-one
Steril Tüp (50mL)	Greiner Bio-one
PCR cihazı	Applied Bio Systems ait 7500 Real Time PCR System cihazı
Derin Dondurucu -80 C	Thermo
Buzdolabı +4 C	Ariston
Otoklav	Hirayama
İmmünohistokimya cihazı	Ventana BenchMark Ultra cihazı
Derin Dondurucu -20 C	Ariston

Tablo 4. Araştırma planı tablosu

Eylül 2016 - Ocak 2017	Tez önerisi hazırlanması
	Tez önerisi sunumu ve kabulü
Nisan 2017 – Haziran 2017	Etik kurul onayı
	Proje önerisinin hazırlanması
Eylül 2017- Haziran 2018	Örnek toplama süreci
	Hasta isimlerinin temini
Eylül 2018 – Haziran 2020	Proje için malzemelerin tespiti
	Malzeme alımı
Eylül 2020 – Ocak 2021	İmmünohistokimyasal analizlerin yapılması
	PCR ile örneklerin analiz edilmesi
Mart 2021 – Haziran 2021	İstatistiksel analiz
	Tezin yazımı

BULGULAR

Ocak 2006-Aralık 2016 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde pankreatikoduodenektomi ameliyatı yapılmış ve Tıbbi Onkoloji Kliniğinde takip ve tedavisi yapılmış 83 lokal ya da lokal ileri ampuller kanserli hasta değerlendirilmeye alınmıştır. Olguların medyan yaşı 61 (39-79) olup; 48'i (%57,8) erkek, 35'si (%42,2) kadın idi.

Hastaların hepsi pankreatikoduodenektomi olan hastalardı ve hemen tüm hastalara R0 rezeksiyon yapılmıştı (n:78), sadece 5 hastanın cerrahi sınırları malignite açısından pozitif (R1 rezeksiyon). Altmış sekiz hastada tanı anında sarılık vardı, diğer hastalarda (n:15) sarılık yoktu. Tüm hastalar içinde 57 ve 68 hasta için başlangıç CEA ve CA 19-9 verileri mevcuttu ve medyan CEA seviyesi 1,70 U/mL ($1,2 \pm 11,9$) ve CA 19-9 seviyesi 94,31 U/mL ($1,2 \pm 25232,4$) idi.

Çalışmamızda histolojik tümör tiplerinden sadece adenokarsinom tanısı olan hastalar değerlendirildiğinden adenokarsinom olguları dışındaki invazif papiller adenokarsinom, şeffaf hücreli karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, müsinöz adenokarsinom ve adenoskuamöz karsinom olguları dışlanmıştı. Sadece iki olguda tümör içerisinde müsinöz komponent dikkati çekti. Müsinöz komponent taşıyan olguların ikisi de intestinal tip adenokarsinom idi.

Adenokarsinomlar, histolojik derecesine göre incelendiğinde; olguların 13'ü iyi diferansiye (derece 1), 53'ü orta derece diferansiye (derece 2), 17'si kötü diferansiye (derece 3) olarak değerlendirildi. Lenfovasküler invazyon olguların %48,2'sinde; perinöral invazyon olguların %49,4'ünde, pankreatik invazyon olguların %60,2 ve duodenal invazyon olguların %90,4 dikkati çekti.

Hastaların patolojik evreleri değerlendirildiğinde, en sık pT3a (%38,6), en az pT1a (%2,4) tümör izlenirken; pT4 tümör sadece 5 hastada görüldü. Olguların diseke edilen lenf nodlarına göre N0 hastalık hastaların %53,0'unda (n:44), lenf nodu metastazı ise %46,9'unda (N1:%36,1, N2:%10,8) görüldü. Tanı anında hastalık evreleri sırasıyla Evre IA için 2 hasta (%2,4), Evre IB için 19 hasta (%22,9), Evre IIA için 17 hasta (%20,5), Evre IIB için 5 hasta (%6,0), Evre IIIA için 28 hasta (%33,7) ve Evre IIIB için 12 hasta (%14,5) olarak bulunmuştur. Olguların demografik ve histopatolojik verileri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 5. Hasta karakteristikleri

Karakteristikler	Hasta sayısı	
	n	(%)
Cinsiyet		
Kadın	48	(57,8)
Erkek	35	(42,2)
Yaş (yıl)		
Medyan	61	
Aralık	39-79	
Derece		
I	13	(15,7)
II	53	(63,9)
III	17	(20,5)
Evre		
IA	2	(2,4)
IB	19	(22,9)
IIA	17	(20,5)
IIB	5	(6,0)
IIIA	28	(33,7)
IIIB	12	(14,5)
Cerrahi Sınır		
R0	78	(94,0)
R1	5	(6,0)
İnvazyon Tipi		
Lenfovasküler invazyon	40	(48,2)
Pankreatik invazyon	50	(60,2)
Duodenal invazyon	75	(90,4)
Perinöral invazyon	41	(49,4)
Tanı Anında Sarılık		
Var	68	(81,9)
Yok	15	(18,1)

İmmunohistokimyasal Bulgular

Olguların 76'sında (%91,6) tümörde CK7 ile boyanma izlenirken 55 olguda %100 boyanma izlenmiştir. Hemen tüm olgularda (n:82) MUC5AC ile boyanma saptanmasına rağmen sadece 6 olguda %100 boyanma izlenmiştir. Ayrıca CAP üçlü ve ikili değerlendirme sisteminde kullanılan CK20, CDX2, MUC1 ve MUC2 ile pozitif boyanan hastaların sayısı sırasıyla 48 (%57,8), 63 (%75,9), 81 (97,6), 19 (22,9)'dur. CK20 ile boyanmanın izlendiği 48 olgunun 19'undeki (%22,9) ve MUC2

ile boyanmanın izlendiği 19 olgunun 11'inde (%13,3) boyanma yaygınlığı %5'in altında saptanmıştır. CDX2 ile boyanmanın izlendiği 63 olgunun 24'ündeki (%29,0) boyanma yaygınlığı %10'nun altında ve MUC1 ile boyanmanın izlendiği 81 olgunun 44'ünde (%13,3) ise boyanma yaygınlığı %90'nın üzerinde saptanmıştır.

Olguların sadece hematoxilen eozin boyası ile histolojik alt tipleri ön değerlendirmesinde 42'si (%50,6) intestinal tip adenokarsinom, 29'u (%34,9) pankreatobiliyer tip adenokarsinom ve 12'si (%14,5) belirsiz olarak bulundu. CAP üçlü sisteme göre histolojik alt tipleri değerlendirildiğinde 17'si (%20,5) intestinal tip adenokarsinom, 22'si (%26,5) pankreatobiliyer tip adenokarsinom ve 44'ü (%53,0) belirsiz olarak bulundu. CAP ikili sisteme göre histolojik alt tipleri değerlendirildiğinde 62'si (%74,7) intestinal tip adenokarsinom ve 21'i (%25,3) pankreatobiliyer tip adenokarsinom olarak bulundu. Bu üç farklı değerlendirme sonucuna göre adenokarsinomun nihai olarak alt tipleri tanımlanmıştır. Her üç değerlendirmede aynı alt tip saptanmışsa net bir şekilde tanımlama yapılmıştır. Bir veya iki değerlendirmede uyumsuzluk saptanmışsa mevcut bulgular değerlendirilerek ve CAP sınıflamasında bulunmayan CK7 ve MUC5AC İHK boyanma paternleri (pankreatobiliyer tip ampuller kanserde daha fazla boyanma gösteren) göz önünde bulundurularak tanımlama yapılmıştır. Nihai değerlendirmemize göre 27 tümör dokusunun pankreatobiliyer ve 56'sının ise intestinal tip olduğuna karar verilmiştir.

PDL1 ve PD1 İHK boyanması açısından karşılaştırdığımızda sırasıyla intestinal tip tümörlerin %19,6 (n:11), %26,7 (n:15) ve pankreatobiliyer tip tümörlerde %29,6 (n:8), %29,6 (n:8) pozitif olarak bulunmuştur (p:0,260; p:0,422). PDL1 ve PD1 pozitifliğinin ampuller kanserli hastaların prognozu açısından bir rolü var mı diye araştırdığımızda anlamlı bir rolü saptanamamıştır (p:0,345; p:0,119). EGFR mutasyonu toplam 6 hastada saptanmıştır (4 hastada G719X mutasyonu, 1 hastada L861Q mutasyonu ve 1 hastada da E19 delesyonu). Altı hastada ise EGFR mutasyon durumu değerlendirilememiştir. Bu 6 mutasyonun 5'i intestinal tip ve 1 tanesi de pankreatobiliyer tip tümörde görülmüştür. Fakat bu aradaki belirgin numerik fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır (p:0,359). Diğer taraftan,

EGFR mutasyonunun varlığının ampuller kanserli hastaların prognozu açısından negatif anlamda anlamlı bir rolü olduğu saptanabilmiştir (p:0,008).

Table 6. Ampuller kanser alt tip değerlendirmesi

	Hasta Sayısı n (%)
Hematoksilen Eosin Kesit İle Histolojik Alt Tip Ön Değerlendirme	
İntestinal Tip	42 (50,6)
Pankreatobiliyer Tip	29 (34,9)
Belirsiz Tip	12 (14,5)
İmmünhistokimya Sonuçları İle CAP Üçlü Sistemde Histolojik Alt Tip Değerlendirme	
İntestinal Tip	17 (20,5)
Pankreatobiliyer Tip	22 (26,5)
Belirsiz Tip	44 (53,0)
İmmünhistokimya Sonuçları İle CAP İkili Sistemde Histolojik Alt Tip Değerlendirme	
İntestinal Tip	62 (74,7)
Pankreatobiliyer Tip	21 (25,3)
Nihai Değerlendirme	
İntestinal Tip	56 (67,5)
Pankreatobiliyer Tip	27 (32,5)

Adjuvan ve Metastatik Tedaviler

Hastalar aldıkları adjuvan tedaviler açısından incelendiğinde beş hasta grubu saptandı (yalnızca adjuvan kemoterapi, yalnızca adjuvan radyoterapi, adjuvan eşzamanlı / sekansiyel kemoterapi ve radyoterapi, kemoradyoterapi sonrası adjuvan kemoterapi ve adjuvan tedavi almayan) ve bunların sayısı sırasıyla 13, 5, 14, 19 ve 32 idi. Tek başına veya RT sonrası veya kemoradyoterapi sonrası adjuvan KT alan toplam 46 hasta (%55) vardı. Kullanılan en yaygın adjuvan rejim, tek ajan

gemsitabin (n:22), ardından gemsitabin + kapesitabin veya 5-florourasil (n:10), gemsitabin artı sisplatin (n:4) ve tek ajan kapesitabin (n:1) idi. Adjuvan kemoterapi siklusunun medyan sayısı 6 (aralık, 1-9) idi. Radyoterapi ile kombinasyon halinde kemoterapi 9 hastada gemsitabin ve 20 hastada kapesitabin veya 5-FU olmak üzere toplam sayı 29 (%34,9) olarak bulunmuştur.

Adjuvan tedavi sırasında veya sonrasında lokal nüks (n:10) veya metastaz gelişen (karaciğer metastazı n:22, peritoneal metastaz n:4, pulmoner metastaz n:3 ve diğer organ metastazı n:3) 32 hasta (%50,6) vardı. Elli hasta (%60,2) veri analizi sırasında ölüydü. Bu 50 hastadan 10'u kanser dışı nedenlerle ölmüştür; 4 hastada sekonder başka bir kansere bağlı ve 6 hastada kardiyak nedenlere bağlı (koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği vb.). Nüks eden 42 hastanın 14'ü komorbiditeler, düşük performans durumu veya hasta reddi nedeniyle kemoterapi rejimine girmede; 27 hasta birinci basamak kemoterapi almıştı.

Birinci basamak kemoterapi olarak 8 hasta tek ajan gemsitabin, 8 hasta oxaliplatin + kapesitabin veya 5-FU rejimini, 3 hasta gemsitabin + kapesitabin, 3 hasta gemsitabin + sisplatin ve 5 hastada diğer kemoterapi rejimlerini almıştı. 27 hastadan 11'i ikinci basamak tedaviyi alabildi, 2 hastada progresyon izlenmedi ve diğer hastalar kemoterapiye devam edemedi. İkinci basamak kemoterapiyi alanlardan 5 hasta kapesitabin + oksaliplatin, 4 hasta 5-FU + irinotekan ve 1 hasta tek ajan gemsitabin ve 1 hasta da gemsitabin + sisplatin ile tedavi edildi. İkinci basamak kemoterapi alan 11 hastanın sadece 7'si üçüncü basamak kemoterapi rejimi aldı ve 4 hasta tedaviye devam edemedi. Üçüncü basamak kemoterapiyi alanlardan 2 hasta tek ajan sisplatin, 2 hasta 5-FU + irinotekan ve 3 hasta da diğer kemoterapi rejimleri ile tedavi edildi. Birinci basamak tedavilerle 1 hastada tam yanıt, 4 hastada parsiyel yanıt ve 1 hastada stabil yanıt alınmıştı. İkinci basamak tedavilerle sadece 1 hastada ve üçüncü basamak tedavilerle ise iki hastada stabil yanıt izlendi.

Sağkalım Sonuçları

Tüm hastalar için tanı anından itibaren OS süresini analiz ettik ve medyan 33 ay (%95 CI, 15,6-50,3) bulduk. Nüks veya metastaz gelişen hastalar için medyan

genel sağkalım 15 aydı (%95 CI, 11,37-18,62). Hastaların evreye göre OS süresi; Evre I (n:21) için ulaşamadı, Evre II (n:22) için 35 ay ve Evre III (n:40) için 19 ay (p:0,000). R0 (n:78) ve R1 (n:5) rezeksiyon olan hastaların sağkalımları sırasıyla 35 ay ve 13 ay (p:0,179). Hastalardan lenf nodu pozitif olanların (n:39) sağkalımı 20 ay lenf nodu negatif olanlar (n:44) için 47 ay olarak bulundu (p:0,001) (Tablo 4). İntestinal tip adenokarsinomu olan hastaların (n:56) medyan OS'si 23 ay (%95 CI, 9,38-36,61) iken, pankreatobiliyer tip adenokarsinomu olan hastaların (n:27) medyan sağkalımı 76 ay (%95 CI, 26,91-125,09) idi (p:0,201). PD1 pozitif, PDL1 pozitif olan hastalarla ve PD1 negatif, PDL1 negatif hastaların sağkalımları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı (p:0,118; p:0,884). EGFR mutasyonu olan hastalarla EGFR mutasyonu olmayan hastaların sağkalımları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı (p:0,08) (Tablo 5) (Şekil 9).

Adjuvan tedavi almayan hastaların medyan sağkalımını herhangi bir adjuvan tedavi alan hastalarla karşılaştırdığımızda, gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark bulamadık (23 ay; %95 CI, 0,0-70,6'a karşı 33 ay; %95 CI, 21,14-44,85; p:0,741). İntestinal ve pankreatobiliyer tümörler açısından değerlendirdiğimizde yine adjuvan tedavinin herhangi bir katkısını saptayamadık (p:0,179). Tüm tedavi gruplarının medyan sağkalımları herhangi bir adjuvan tedavi almayan hasta grubu ile tek tek karşılaştırıldığında tedavi alan gruptaki hastalar daha uzun yaşamış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir katkı saptanamadı. Ayrıca her tedavi grubunun sağkalımları da kendi aralarında karşılaştırıldı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Daha sonra, adjuvan monoterapi (sadece kemoterapi veya sadece radyoterapi) ile tedavi edilen 18 hasta, kombine modalite tedavileri ile tedavi edilen hastalarla (n:41) karşılaştırıldı ve herhangi bir istatistiksel anlamlılık bulamadık (39 aya karşı 35 ay; p:0,752). Ayrıca birinci basamak kemoterapi alan hastalar ile (n:27) birinci basamak kemoterapi almayan hastaların (n:15) medyan sağkalımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (19 ay; %95 CI, 13,91-24,08). vb. 9 ay; %95 CI, 5,21-12,78; p<0,001) (Şekil 10).

Tüm hastalar için tanı anından itibaren DFS süresini analiz ettik ve medyan 22 ay $\pm$ 7,15 bulduk. İntestinal tip adenokarsinomu olan hastaların medyan DFS'si

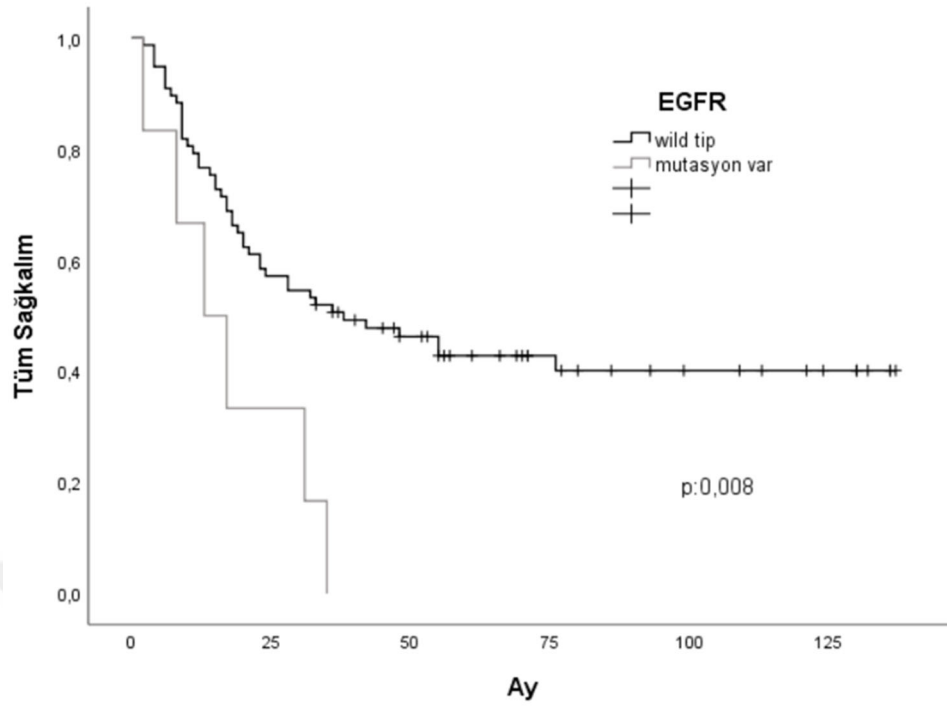
medyan 22 ay $\pm$ 8,69 iken, pankreatobiliyer tip adenokarsinomu olan hastaların medyan DFS'si ulaşamadı ($p=0,819$). PD1 pozitif ve PDL1 pozitif olan hastaların DFS'si PD1 negatif ve PDL1 negatif hastaların DFS'si ile karşılaştırıldığında fark bulunamadı ($p:0,590$; $p:0,395$). EGFR mutasyonu olmayan hastaların DFS'si ve EGFR mutasyonu olan hastaların DFS'sine göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu ($p:0,010$) (Tablo 5). Adjuvan tedavi almayan hastaların medyan DFS'si herhangi bir adjuvan tedavi alan hastalarla karşılaştırdığımızda, gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark bulamadık ($p:0,887$). Çok değişkenli analizde, ampullar adenokarsinomda T evresini, N evresini ve EGFR mutasyon durumunu bağımsız prognostik faktörler olarak saptadık.

Table 7. Hasta gruplarında medyan sağkalım

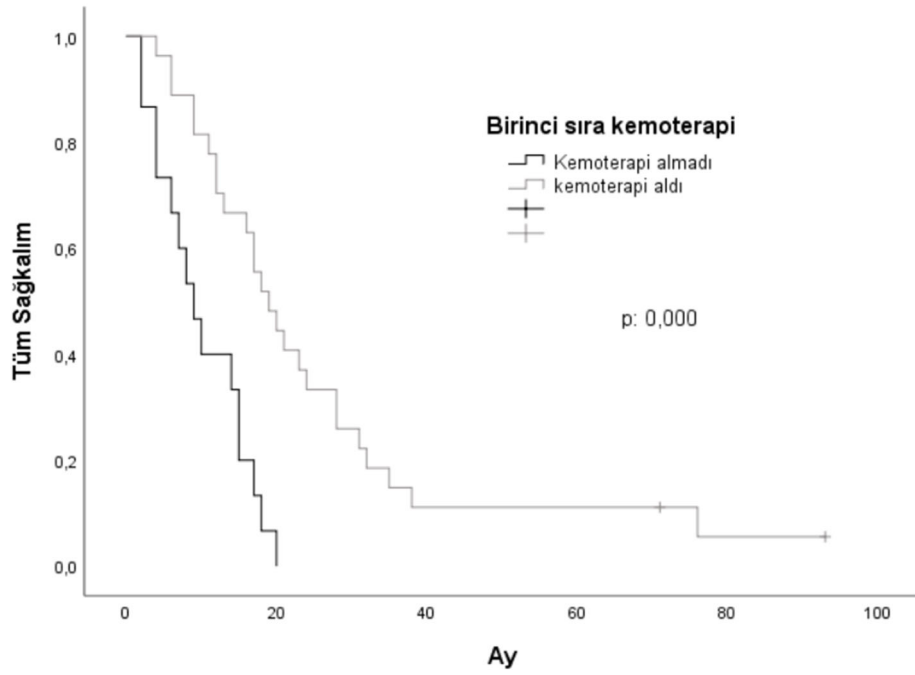
	Hasta sayısı		Medyan Sağkalım (ay)
	n	(%)	
Tedavi			
Sadece adjuvan kemoterapi	13	(15,7)	35 $\pm$ 3,37
Sadece adjuvan radyoterapi	5	(6,1)	36 $\pm$ 24,1
Adjuvan kemoradyoterapi	14	(16,8)	28 $\pm$ 12,1
Adjuvan kemoradyoterapi sonrası kemoterapi	19	(22,9)	28 $\pm$ 17,7
Hiç adjuvan tedavi almayan	32	(38,5)	23 $\pm$ 24,31
Evre			
I	21	(25,3)	77 $\pm$ 11,52
II	22	(26,5)	35 $\pm$ 23,26
III	40	(48,2)	19 $\pm$ 1,89
Cerrahi sınır			
R0	78	(93,9)	35 $\pm$ 10,46
R1	5	(6,1)	13 $\pm$ 15,14
Lenf Nodu Durumu			
Negatif	44	(53,1)	47 $\pm$ 9,0
Pozitif	39	(46,9)	20 $\pm$ 3,11

Tablo 8. Adenokarsinom alt tiplerine, PD1 ve PDL1 pozitifliğine, EGFR mutasyon durumuna göre sağkalım sonuçları

	n	Median OS (month)	p	Median DFS (month)	p
İntestinal Tip	56	23 ± 6,91	P:0,201	22 ± 8,69	P:0,819
PankreatobiliyerTip	27	76 ± 25,04		14 ± 12,51	
EGFR mutasyonu var	6	13 ± 5,51	P:0.008	5 ± 1,83	P:0,010
EGFR mutasyonu yok	77	38 ± 12,34		22 ± 7,15	
PDL1 pozitif	19	18 ± 6,36	P:0,884	12 ± 4,83	P:0,395
PDL1 negatif	64	35 ± 7,8		29 ± 8,03	
PD1 pozitif	23	55 ± 12,2	P:0,118	15 ± 13,60	P:0,590
PD1 negatif	60	24 ± 8,39		19 ± 8,32	



Şekil 17. EGFR mutasyon durumuna göre sağkalım eğrisi



Şekil 18. Birinci basamak kemoterapiye göre sağkalım eğrisi

TARTIŞMA

Ampuller tümörler, gastrointestinal sistem maligniteleri içinde nadir görülen tümörlerdir. Ampuller bölge tümörleri, ampullanın kompleks anatomik yapısı nedeniyle pankreatik kanal, distal safra yolu, ampulla ve duodenum epitelinden köken alabilmektedir. Tanım olarak bu tümörler; ampullanın merkezinden kaynaklanan, ampullayı çepeçevre saran ya da ampullanın lokalizasyonunu tamamen değiştiren tümörler olarak bilinmektedir. Ancak bu bölgede yer alan özellikle büyük çaplı tümörlerin, kökenini bulmak güç olabilmektedir.

Bu konuyla ilgili çok sayıda çalışma incelendiğinde ampuller tümörlerinin büyük kısmının adenokarsinomlardan oluştuğu ve genellikle pankreatobiliyer ve intestinal tip olmak üzere iki ana morfolojik görünümde olduğu görülmüştür. Ampuller adenokarsinomun histopatolojik ve prognostik açıdan iki subtipin belirgin farklılıklar gösterdiği de kanıtlanmıştır (74-77). Bu iki subtipin birbirinden ayrılması çoğunlukla H&E kesitlerde direkt mikroskopik inceleme ile ve tümörlerin histopatolojik özellikleri ile mümkün olmaktadır ancak immunhistokimyasal belirteçler uygulanarak bu ayrımın daha kolay ve güvenli yapılabileceği bildirilmektedir. Üçlü ve ikili CAP sınıflamasında CD20, MUC1, MUC2 ve CDX2 İHK boyanma paternleri kullanılmaktadır. Fakat, ampuller adenokarsinomun bu alt tiplerini ayırmada çalışmaların hiçbirinde standart bulunmamaktadır. Ayrıca üçlü CAP sistemindeki kompleks İHK boyanma paternine uymayan hastalar olabilmektedir ve bu oran bizim çalışmamızda %44 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur. Diğer yandan CAP ikili sisteminde de iki İHK boyanma (MUC1, CDX2) paterni kullanılmaktadır ve sadece kaba bir ayırım yapılabilmektedir. Bu yüzden ampuller kanser alt tiplerini net bir şekilde ayırabilmek için çalışmalarda adenokarsinom alt tiplerini ayırmak için kullanılan bütün İHK parametrelerini (CK7, CK20, CDX2 ve MUC1, MUC2, MUC5AC) çalışmamızda araştırdık. Yani çalışmamızda intestinal ve pankreatobiliyer tip adenokarsinom ayırımında sadece H&E kesitler değerlendirilmemiş aynı zamanda ek tanısal yöntemler de kullanılmıştır. Tümörler histopatolojik özelliklerine, CAP ikili ve üçlü sistemine göre

alt tiplerine ayrılmış, eğer bu sınıflamalarda diskordans varsa o zaman pankreatobiliyer alt tiplerde daha fazla pozitif olan CK7 ve MUC5AC İHK boyanma paterninden faydalanılmıştır.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde adenokarsinomun histolojik alt tipi yönünden oldukça farklı sonuçlar görülmektedir. Balcı ve ark.'nın 313 olguyu inceleyen çalışmasında pankreatobiliyer tip adenokarsinom %55, intestinal tip adenokarsinom %22, mikst ve diğer tümörler %23 olarak belirtilmiştir (78). Bu çalışmaya benzer şekilde, literatürde ampuller tümör alt tiplerini inceleyen çalışmalarda pankreatobiliyer tip adenokarsinomların intestinal tip adenokarsinomdan daha sık olduğunun görüldüğü çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda pankreatobiliyer tip adenokarsinomların yüzdesi %44 ile %72 arasında değişmekte olup bu alt tipin baskın olarak görüldüğü belirtilmektedir. Roh ve ark. %64. pankreatobiliyer, %35.3 intestinal; de Paiva ve ark. %48.5 pankreatobiliyer, %44.3 intestinal, %7.2 diğer tümörler; Morini ve ark. %48.6 pankreatobiliyer, %43.1 intestinal ve %8.3 diğer tümörler olarak saptamıştır (79-82). Diğer taraftan; Okano ve ark.'nın 86 olgudan oluşan çalışmasında olguların %60.6'sı intestinal, %39.4'ü pankreatobiliyer tip adenokarsinom; Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi'nin çalışmasında %49 intestinal, %22 pankreatobiliyer tip adenokarsinom olmak üzere intestinal tip adenokarsinomlar baskın olarak saptanmıştır (83,84). Bizim çalışmamızda ise %32,5 pankreatobiliyer tip adenokarsinom, %67,5 intestinal tip adenokarsinom, oluşmakta idi ve intestinal tip adenokarsinom, pankreatobiliyer tipe göre oldukça baskın idi.

Tümör çapı ve lenf nodu tutulumu ampuller karsinomlar için en önemli bağımsız prognostik faktörlerdir. Bizim çalışmamızda da DSÖ TNM sınıflamasındaki pT ve pN durumu prognoz açısından en önemli belirleyici olarak çıkmıştır. Bu konuda Roder ve ark. tarafından yapılan çalışmada 3 ve daha fazla metastatik lenf nodu olanların 1 ve 2 metastatik lenf nodu bulunan hastalarına göre daha kötü prognozlu olduğunu saptamıştır (85). Başka bir çalışmada Castro ve ark., 1 lenf nodu metastazı olan hastalar ile birden çok lenf nodu metastazı bulunan hastaları karşılaştırmış ve birden çok lenf nodu metastazı bulunan hastaların prognozunun

daha kötü olduğunu saptamıştır (86). Japonya’da yapılan bir analizinde ise 4 ve daha fazla lenf nodu metastazı bulunan hastaların sağkalımı 29 ay iken 1-3 lenf nodu metastazı bulunan hastaların medyan sağkalımı 59 ay olarak bulunmuştur (87). Zaten 2017 son TNM evrelemesinde de 1-3 lenf nodu pozitifliği N1 ve 4 ve üstü lenf nodu pozitifliği N2 olarak kabul edilmiştir. Kang ve ark., tümör çaplarına göre tümörleri sınıflandırdığında 2 cm.’den büyük çaplı tümörlerin lenf nodu metastazı yapma olasılığının küçüklere göre daha fazla olduğunu belirtmiştir (88).

Histolojik olarak da birbirine benzeyen bu tümörlerin köken aldığı doku tipine göre iki farklı alt tipin farklı prognoz gösterebileceği düşünülmüştür. Ampuller adenokarsinomun iki majör histolojik alt tipinden biri olan intestinal tip adenokarsinomların büyük kısmının adenom ile ilişkili olduğu bilinmektedir ve veriler çelişkili de olsa bu tümörlerin, diğerlerine göre daha küçük çaplı ve daha iyi prognozlu olduğu bildirilmektedir. Diğer taraftan, başka çalışmalarda bunun tama tersi bulunmuş veya ampuller kanserin bu alt tipleri arasında bir genel sağkalım farkı saptanamamıştır [8-12]. Bizim çalışmamızda intestinal tip adenokarsinom daha kötü sağkalımla ilişkili bulunmuştur. Dolayısıyla tümör ve lenf nodu evresi prognostik aşamasının önemli bir bileşeniyken histomoleküler fenotipin prognostik rolü henüz netleşmemektedir. Fakat diğer yandan histomoleküler fenotip, lenf nodu durumu ile beraber değerlendirdiğinde prognoz açısından daha tanımlayıcı olabilir.

Rezeke ampuller kanserli hastalarda adjuvan tedavinin kullanımına rehberlik edebilecek yayınlanmış çok az çalışma vardır ve bu klinik çalışmaların sonuçları da kesin değildir. Bu yüzden ampuller kanserin rezeksiyonundan sonra hastaların optimal yönetimi konusunda fikir birliği yoktur. Bazı otörler, ampuller kanserin adjuvan tedavileri ile ilgili randomize çalışmalardaki veri eksikliğini öne sürerek rezeke ampuller kanserler için adjuvan tedaviyi önermemektedir. Diğer yandan, bu hastaların, opere pankreas kanserli hastaların aldığı adjuvan tedaviye benzer bir şekilde tedavi edilmesi gerektiğini öneren klinisyenler de vardır. Biz ampuller kanserli hastalarımızda adjuvan tedavinin sağkalıma herhangi bir katkı sağlamadığını saptadık. Fakat tıpkı pankreas kanserli hastalarda olduğu gibi özellikle yüksek grade, pozitif cerrahi sınır ve çoklu lenf nodu pozitifliği olan yüksek riskli hastalarda

adjuvan tedavinin uygulanabilirliği tartışılabilir. Tabiki bu hastalara da adjuvan kemoterapi, adjuvan radyoterapi veya bu iki tedavinin çeşitli şekillerde kombinasyonlarından (eşzamanlı kemoradyoterapi, sekansiyel kemoradyoterapi ve kemoradyoterapi sonrası kemoterapi) hangisinin verileceği de belirsizdir.

Nadir görülen ve tıkanma sarılığı yapması nedeniyle diğer pankreatobiliyer kanserlere göre nispeten daha erken saptanan ampuller kanserli hastaların küratif cerrahi rezeksiyon şansı yüksektir. Bu nedenle zaten nadir görülen ampuller kanser hastalarında metastaz da diğer bölge tümörlerine göre çok sık değildir. Böylesine nadir rastlanan ileri evre ampuller kanser tedavisi ile ilgili çalışmalar ya çok azdır ya da ince bağırsak, pankreas, periampuller ve safra yolu kanserli hastaları da birlikte içeren kombine serilerdir. Dolayısıyla adjuvan tedavide olduğu gibi metastatik hastalığı olan gerçek ampuller kanserli hastalar için en iyi tedavi yaklaşımı konusunda fikir birliği yoktur. ABC çalışmasına dayanarak gemsitabin bazlı kombinasyon kemoterapileri önerilse de ilerlemiş pankreas kanserine mi yoksa ince bağırsak kanserine mi göre tedavi edileceği henüz netlik kazanmamıştır [71,72]. Çalışmamızda adjuvan tedavinin etkinliğini gösteremedik fakat nüks ya da metastaz gelişen hastaların birinci basamak kemoterapi almasının anlamlı bir sağkalım katkısı sağladığını gösterdik. Hastalarımız adjuvan tedavide almadıysa metastatik süreçte gemsitabin ± cisplatin bazlı tedaviler, eğer adjuvan tedavide gemsitabin almışlarsa 5-FU/kapesitabin ± okzalipatin bazlı tedavi rejimlerini almışlardır.

Son on yılda immünoterapilerin günlük kullanıma girmesinden dolayı PD1 ve özellikle de PDL1 analizi önem kazanmıştır. Birçok solid tümörde anlamlı bir sağkalım katkısı sağlayan immün checkpoint inhibitörlerinin etkinliğini predikte edebilecek birçok belirteç saptanmıştır. Tümör mutasyon yükü ve mikrosatelit instabilite gibi PDL1 de başta akciğer kanseri olmak üzere hangi hastaların bu tedavilerden fayda göreceğini anlayabilmek için önemli bir prediktör olarak kullanılmaktadır. Sistemik tedavinin etkinliği çok da iyi bilinmeyen ampuller tümörlerde mevcut kemoterapilere direnç geliştiğinde PDL1 pozitifliği gösteren hastalarda immünoterapilerin yeri olabilir. Buradan yola çıkarak biz de çalışmamızda hem PD1 hem de PDL1 pozitifliğini araştırdık. Yüzde birden daha fazla PDL-1

pozitifliği gösteren hasta oranını %20 ler civarında saptadık. Literatürü taradığımızda ampuller kanserli hastalarda PDL-1'in araştırıldığı sadece bir çalışma bulabildik ve bu çalışmada yüksek PDL-1 tümör ekspresyonunun artmış kanser spesifik sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuştur [89]. Bu biyobelirteçin prognostik bir önemini ortaya koyamadık fakat bu bulgumuzun immün checkpoint inhibitörlerinin kullanılabilirliği ile ilgili gelecek çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.

Hedefleyici tedaviler yan etkilerinin azlığı ve toksik ajanlardan daha etkin olması nedeniyle günümüzde ileri evre kanserlerde birçok kullanım alanı bulmuştur. Örneğin akciğer kanserinde EGFR, ALK, ROS1, MET, HER2, RET, NTRK1, MEK1, PIK3CA ve BRAF inhibitörleri bu moleküler hedef mutasyonlarını ya da rearanjmanlarını barındıran tümörlerin tedavilerinde sistemik kemoterapinin yerini almıştır. Biz de çalışmamızda birçok solid tümörde araştırılan ve etkin inhibitörlerinin bulunduğu EGFR mutasyonunun varlığını araştırdık. Hastalarımızda yaklaşık %7 gibi literatürle uyumlu bir oranda EGFR mutasyonu saptadık. Doksan üç pankreas başı ve ampuller karsinomlu hastayı içeren bir çalışmada, ampuller kanserlilerin sağkalımının pankreas başı kanserlilerden daha iyi olduğunu bulmuşlar ve bunun muhtemelen EGFR ekspresyonundaki farklılıklara bağlı olabileceği düşünmüşlerdir [90]. Bu çalışmaya benzer şekilde EGFR mutasyonu gösteren hastaların sağkalımlarının istatistiksel anlamlı olarak kötü olduğunu tespit ettik. Bu kötü prognostik belirteçin ampuller kanserli hastalarda araştırıldığı ve mutasyonu saptanan hastalarda EGFR inhibitörlerinin denendiği faz çalışmalarını ileride görmemiz kuvvetle muhtemel.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da vardır. Bunlardan biri her ne kadar postoperatif ilk 2 ay içinde mortalitesi olan hastaları analiz için dışlamış olsak da whipple gibi oldukça zor bir cerrahinin yakın dönem morbiditesi adjuvan tedavi uygulanmasında zorluklara neden olabilmektedir ve hatta 2 aydan sonraki dönem için hastalarda mortalite yaratabilmektedir. Çalışmamızın bir başka kısıtlılığı da nüks etmeyen 10 hastanın doğal sebeplerle ölmesi (4 hastanın sekonder malinite ve 6 hastanın kardiyovasküler hastalıklar) ve bunun sağkalım sonuçlarına olumsuz etki yaratabilmesidir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Ampuller tümörler kompleks anatomik yapısı ve hibrid histolojik özellikleri nedeniyle, değerlendirilmesi oldukça zor tümörlerdir. Ampuller bölgenin, anatomik olarak küçük bir alan olması da incelemeyi zorlaştıran sebeplerdendir. Patolojik inceleme sırasında ampulla yerleşimli tümörlerin çevreyi infiltre edebileceği ya da distal safra duktusu, pankreas kaynaklı büyük çaplı tümörlerin de ampullaya ulaşarak bu alanı invaze edebileceği akılda tutulmalıdır. Ampuller adenokarsinomların intestinal ve pankreatobiliyer tip olmak üzere alt tiplerine ayrılmasının klinik ve prognostik önemi net bir şekilde ortaya konamamıştır. Bu iki alt tipi histopatolojik özelliklerine göre ayırmada her ne kadar başta CAP'in olmak üzere bazı kriterler geliştirilmiş olsa da literatürdeki çalışmalarda hep farklı metodolojiler kullanılmıştır. Bu yüzden biz çalışmamızda özellikle İHK açısından şimdiye kadar araştırılmış mevcut bütün belirteçleri değerlendirdik ve böylelikle daha sağlıklı bir ayırım yaptığımızı düşünüyoruz. Bu iki alt tipin gerek sıklığı gerekse prognozu açısından da bir fikir birliği yoktur. Bizim çalışmamızda intestinal tip adenokarsinom daha sık görülmüş ve prognozu da daha kötü çıkmıştır.

Çalışmamızda PD1 ve PDL1 gibi immünoterapilerin etkinliğini predikte edebilecek biyobelirteçlerin sıklığını ve prognostik önemini araştırdık. Prognostik bir önemini ortaya koyamadık fakat yaklaşık 5 hastanın birinde pozitif olabileceğini tespit ettik. Yine hedef bir molekül olan EGFR mutasyonu varlığını araştırdık ve geçmiş çalışmalarla uyumlu bir oranda olduğunu bulduk. EGFR mutasyonu olan hastaların daha kötü OS ve DFS ile ilişkili olduğunu analiz ettik.

Hastaların yaklaşık yarısı adjuvan tedavi almamıştı ve alanların da kemoterapi, radyoterapi, kemoradyoterapi ve kemoradyoterapi sonrası konsolidasyon kemoterapisi olmak üzere 4 farklı kategoride adjuvan tedavi aldığını saptadık. Metastatik dönemde verilen kemoterapi rejimlerinde de farklılıklar vardı. Böylesine tedavi standardı olmayan bir kanser için çok da şaşılacak sonuçlar değildir. Adjuvan kemoterapinin herhangi bir faydasını gösteremedik fakat metastatik birinci basamak kemoterapinin sağkalım faydasını gösterebildik.

Sonuç olarak nadir görülen ama erken saptandığında pankreatikoduodenektomi ile kür şansı olan gerçek ampuller kanserli hastalarda nüks ya da progresyon geliştiğinde izlenecek yolla ilgili bilginiz oldukça sınırlıdır. Literatürde çok az klinik çalışmanın olduğu düşünüldüğünde bu kanserlerle ilgili geniş ölçekli ve çok merkezli birçok çalışma gerekliliği olduğu ortadadır.

KAYNAKLAR

1. Morris-Stiff G, Alabraba E, Tan YM, et al. Assessment of survival advantage in ampullary carcinoma in relation to tumour biology and morphology. *Eur J Surg Oncol.* 2009; 35: 746.
2. Woo SM, Ryu JK, Lee SH, et al. Recurrence and prognostic factors of ampullary carcinoma after radical resection: comparison with distal extrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14: 3195.
3. Ruemmele P, Dietmaier W, Terracciano L, et al. Histopathologic features and microsatellite instability of cancers of the papilla of vater and their precursor lesions. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33: 691.
4. Kadmon M, Tandara A, Herfarth C. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis coli. A review of the literature and results from the Heidelberg Polyposis Register. *Int J Colorectal Dis.* 2001; 16: 63.
5. Howe JR, Klimstra DS, Cordon-Cardo C, et al. K-ras mutation in adenomas and carcinomas of the ampulla of vater. *Clin Cancer Res.* 1997; 3: 129.
6. Ang DC, Shia J, Tang LH, et al. The utility of immunohistochemistry in subtyping adenocarcinoma of the ampulla of vater. *Am J Surg Pathol.* 2014; 38: 1371.
7. Perrone G, Santini D, Zagami M, et al. COX-2 expression of ampullary carcinoma: correlation with different histotypes and clinicopathological parameters. *Virchows Arch.* 2006; 449: 334.
8. Chang DK, Jamieson NB, Johns AL, et al. Histomolecular phenotypes and outcome in adenocarcinoma of the ampulla of vater. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 1348.
9. Schueneman A, Goggins M, Ensor J, et al. Validation of histomolecular classification utilizing histological subtype, MUC1, and CDX2 for prognostication of resected ampullary adenocarcinoma. *Br J Cancer.* 2015; 113: 64.
10. Zimmermann C, Wolk S, Aust DE, et al. The pathohistological subtype strongly predicts survival in patients with ampullary carcinoma. *Sci Rep.* 2019; 9: 12676.
11. Perkins G, Svrcek M, Bouchet-Doumenq C, et al. Can we classify ampullary tumours better? Clinical, pathological and molecular features. Results of an AGEO study. *Br J Cancer.* 2019; 120: 697.

12. Shaib WL, Sharma R, Brucher E, et al. Treatment utilization and surgical outcome of ampullary and duodenal adenocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2014; 109: 556.
13. Herman JM, Pawlik TM, Merchant NB, et al. Ampulla of Vater. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago. 2017. p.327.
14. Overman MJ, Zhang J, Kopetz S, et al. Gene expression profiling of ampullary carcinomas classifies ampullary carcinomas into biliary-like and intestinal-like subtypes that are prognostic of outcome. *PLoS One*. 2013; 8: e65144.
15. Chu PG, Schwarz RE, Lau SK, Yen Y, Weiss LM. Immunohistochemical staining in the diagnosis of pancreatobiliary and ampulla of Vater adenocarcinoma: application of CDX2, CK17, MUC1, and MUC2. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29: 359-67.
16. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA*. 2012; 308: 147.
17. Van Dyke AL, Shiels MS, Jones GS, et al. Biliary tract cancer incidence and trends in the United States by demographic group, 1999-2013. *Cancer*. 2019; 125: 1489.
18. Church J, Simmang C, Standards Task Force, et al. Practice parameters for the treatment of patients with dominantly inherited colorectal cancer (familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Dis Colon Rectum*. 2003; 46: 1001.
19. Xue Y, Balci S, Aydin Mericoz C, et al. Frequency and clinicopathologic associations of DNA mismatch repair protein deficiency in ampullary carcinoma: Routine testing is indicated. *Cancer*. 2020; 126: 4788.
20. O'Connell JB, Maggard MA, Manunga J Jr, et al. Survival after resection of ampullary carcinoma: a national population-based study. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15: 1820.
21. Smith RC. Surgical treatment for ampullary carcinoma. *Aust N Z J Surg*. 1999; 69: 170.
22. Tsukada K, Takada T, Miyazaki M, et al. Diagnosis of biliary tract and ampullary carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008; 15: 31.
23. Camp ER, Vogel SB. Blind Whipple resections for periampullary and pancreatic lesions. *Am Surg*. 2004; 70: 6.
24. Herman JM, Pawlik TM, Merchant NB, et al. Ampulla of Vater. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amin, MB (Eds), AJCC, Chicago 2017. p.327. Corrected at 4th printing, 2018.

25. Skordilis P, Mouzas IA, Dimoulis PD, et al. Is endosonography an effective method for detection and local staging of the ampullary carcinoma? A prospective study. *BMC Surg.* 2002; 2: 1.
26. Bakkevold KE, Arnesjø B, Kambestad B. Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater: presenting symptoms, signs, and diagnosis related to stage and tumour site. A prospective multicentre trial in 472 patients. Norwegian Pancreatic Cancer Trial. *Scand J Gastroenterol.* 1992; 27: 317.
27. Rivadeneira DE, Pochapin M, Grobmyer SR, et al. Comparison of linear array endoscopic ultrasound and helical computed tomography for the staging of periampullary malignancies. *Ann Surg Oncol.* 2003; 10: 890.
28. Domagk D, Wessling J, Reimer P, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, intraductal ultrasonography, and magnetic resonance cholangiopancreatography in bile duct strictures: a prospective comparison of imaging diagnostics with histopathological correlation. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99: 1684.
29. Chen CH, Tseng LJ, Yang CC, et al. The accuracy of endoscopic ultrasound, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, computed tomography, and transabdominal ultrasound in the detection and staging of primary ampullary tumors. *Hepatogastroenterology.* 2001; 48: 1750.
30. Mitake M, Nakazawa S, Tsukamoto Y, et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of depth invasion and lymph node metastasis of carcinoma of the papilla of Vater. *J Ultrasound.* 2010; 21: 430-444.
31. Müller MF, Meyenberger C, Bertschinger P, et al. Pancreatic tumors: evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging. *Radiology.* 1994; 190: 745.
32. Itoh A, Goto H, Naitoh Y, et al. Intraductal ultrasonography in diagnosing tumor extension of cancer of the papilla of Vater. *Gastrointest Endosc.* 1997; 45: 251.
33. Uchiyama Y, Imazu H, Kakutani H, et al. New approach to diagnosing ampullary tumors by magnifying endoscopy combined with a narrow-band imaging system. *J Gastroenterol.* 2006; 41: 483.
34. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut.* 2002; 51 Suppl 6:VII.
35. Todoroki T, Koike N, Morishita Y, et al. Patterns and predictors of failure after curative resections of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg Oncol.* 2003; 10: 1176.
36. Cloyd JM, Wang H, Overman M, et al. Influence of Preoperative Therapy on Short- and Long-Term Outcomes of Patients with Adenocarcinoma of the Ampulla of Vater. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24: 2031.
37. Bettschart V, Rahman MQ, Engelken FJ, et al. Presentation, treatment and outcome in patients with ampullary tumours. *Br J Surg.* 2004; 91: 1600.

38. Sommerville CA, Limongelli P, Pai M, et al. Survival analysis after pancreatic resection for ampullary and pancreatic head carcinoma: an analysis of clinicopathological factors. *J Surg Oncol*. 2009; 100: 651.
39. Herman JM, Pawlik TM, Merchant NB, et al. Ampulla of Vater. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago. 2017. 327.
40. Brown KM, Tompkins AJ, Yong S, et al. Pancreaticoduodenectomy is curative in the majority of patients with node-negative ampullary cancer. *Arch Surg*. 2005; 140: 529.
41. Hsu HP, Yang TM, Hsieh YH, et al. Predictors for patterns of failure after pancreaticoduodenectomy in ampullary cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14: 50.
42. Beger HG, Treitschke F, Gansauge F, et al. Tumor of the ampulla of Vater: experience with local or radical resection in 171 consecutively treated patients. *Arch Surg*. 1999; 134: 526.
43. Roggin KK, Yeh JJ, Ferrone CR, et al. Limitations of ampullectomy in the treatment of nonfamilial ampullary neoplasms. *Ann Surg Oncol*. 2005; 12: 971.
44. Lindell G, Borch K, Tingstedt B, et al. Management of cancer of the ampulla of Vater: does local resection play a role? *Dig Surg*. 2003; 20: 511.
45. Woo SM, Ryu JK, Lee SH, et al. Feasibility of endoscopic papillectomy in early stage ampulla of Vater cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 24: 120.
46. Hornick JR, Johnston FM, Simon PO, et al. A single-institution review of 157 patients presenting with benign and malignant tumors of the ampulla of Vater: management and outcomes. *Surgery*. 2011; 150: 169.
47. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and neck cancer. Version 1.2021. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/ (Accessed on January 29, 2020).
48. Eckel F, Jelic S, ESMO Guidelines Working Group. Biliary cancer: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009; 20 Suppl 4:46.
49. Fowler AL, Barham CP, Britton BJ, Barr H. Laser ablation of ampullary carcinoma. *Endoscopy*. 1999; 31: 745.
50. O'Connell JB, Maggard MA, Manunga J Jr, et al. Survival after resection of ampullary carcinoma: a national population-based study. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15: 1820.
51. Todoroki T, Koike N, Morishita Y, et al. Patterns and predictors of failure after curative resections of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg Oncol*. 2003; 10: 1176.

52. Falconi M, Crippa S, Domínguez I, et al. Prognostic relevance of lymph node ratio and number of resected nodes after curative resection of ampulla of Vater carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15: 3178.
53. Sierzega M, Nowak K, Kulig J, et al. Lymph node involvement in ampullary cancer: the importance of the number, ratio, and location of metastatic nodes. *J Surg Oncol*. 2009; 100: 19.
54. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for perampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg*. 2002; 236: 355.
55. Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, et al. Clinicopathologic features of ampullary carcinoma without jaundice. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40: 162.
56. Yao HS, Wang Q, Wang WJ, Hu ZQ. Intraoperative allogeneic red blood cell transfusion in ampullary cancer outcome after curative pancreatoduodenectomy: a clinical study and meta-analysis. *World J Surg*. 2008; 32: 2038.
57. Smith RA, Ghaneh P, Sutton R, et al. Prognosis of resected ampullary adenocarcinoma by preoperative serum CA19-9 levels and platelet-lymphocyte ratio. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12: 1422.
58. Li HB, Zhao FQ, Zhou J. Prognostic Nomogram for Disease-Specific Survival in Patients with Non-metastatic Ampullary Carcinoma After Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26: 1079.
59. Balachandran P, Sikora SS, Kapoor S, et al. Long-term survival and recurrence patterns in ampullary cancer. *Pancreas*. 2006; 32: 390.
60. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 297: 267.
61. Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and perampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg*. 1999; 230: 776.
62. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1200.
63. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected perampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 perampullary cancer randomized trial. *JAMA*. 2012; 308: 147.
64. Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized

controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer*. 2002; 95: 1685.

65. Bhatia S, Miller RC, Haddock MG, et al. Adjuvant therapy for ampullary carcinomas: the Mayo Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 66: 514.

66. Kim K, Chie EK, Jang JY, et al. Role of adjuvant chemoradiotherapy for ampulla of Vater cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 75: 436.

67. Sikora SS, Balachandran P, Dimri K, et al. Adjuvant chemo-radiotherapy in ampullary cancers. *Eur J Surg Oncol*. 2005; 31: 158.

68. Zhou J, Hsu CC, Winter JM, et al. Adjuvant chemoradiation versus surgery alone for adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *Radiother Oncol*. 2009; 92: 244.

69. Narang AK, Miller RC, Hsu CC, et al. Evaluation of adjuvant chemoradiation therapy for ampullary adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. *Radiat Oncol*. 2011; 6: 126.

70. Acharya A, Markar SR, Sodergren MH, et al. Meta-analysis of adjuvant therapy following curative surgery for periampullary adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2017; 104: 814.

71. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1273.

72. Jiang ZQ, Varadhachary G, Wang X, et al. A retrospective study of ampullary adenocarcinomas: overall survival and responsiveness to fluoropyrimidine-based chemotherapy. *Ann Oncol*. 2013; 24: 2349.

73. Xue Y, Balci S, Aydin Mericoz C, et al. Frequency and clinicopathologic associations of DNA mismatch repair protein deficiency in ampullary carcinoma: Routine testing is indicated. *Cancer*. 2020; 126: 4788.

74. Kim WS, Choi DW, Choi SH, Heo JS, You D Do, Lee HG. Clinical significance of pathologic subtype in curatively resected ampulla of vater cancer. *J Surg Oncol*. 2012; 105(3): 266–72.

75. Kohler I, Jacob D, Budzies J, Lehmann A, Weichert W, Schulz S, et al. Phenotypic and Genotypic Characterization of Carcinomas of the Papilla of Vater Has Prognostic and Putative Therapeutic Implications. *Am J Clin Pathol*. 2011;135(2): 202–211.

76. de Paiva Haddad LB, Patzina RA, Penteado S, Montagnini AL, da Cunha JEM, Machado MCC, et al. Lymph node involvement and not the histopathologic subtype is correlated with outcome after resection of adenocarcinoma of the ampulla of vater. *J Gastrointest Surg*. 2010; 14(4): 719–728.

77. Carter JT, Grenert JP, Rubenstein L, Stewart L, Way LW. Tumors of the Ampulla of Vater: Histopathologic Classification and Predictors of Survival. *J Am Coll Surg*. 2008; 207(2): 210–218.

78. Balci S, Basturk O, Saka B, Bagci P, Postlewait LM, Tajiri T, et al. Substaging Nodal Status in Ampullary Carcinomas has Significant Prognostic Value: Proposed Revised Staging Based on an Analysis of 313 Well- Characterized Cases. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22(13): 4392–4401.
79. Kimura, Wataru Futakawa, Noriaki Yamagata, Seiichi Wada, Yoshiyuki Kuroda, Akira Muto, etsuichiro Esaki Y. Different clinicopathologic fiindings in two histologic types of carcinoma of papilla of vater. *Jpn J Cancer Res.* 1994;85(2): 161–166.
80. Morini S, Perrone G, Borzomati D, Vincenzi B, Rabitti C, Righi D, et al. Carcinoma of the Ampulla of Vater. *Pancreas.* 2013; 42(1): 60–66.
81. Zhou H, Schaefer N, Wolff M, Fischer HP. Carcinoma of the ampulla of vater: Comparative histologic/ immunohistochemical classification and follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28(7): 875–882.
82. Roh YH, Kim YH, Lee HW, Kim SJ, Roh MS, Jeong JS JG. The clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of ampulla of Vater carcinoma: the intestinal type is associated with a better prognosis. *Hepatogastroenterology.* 2007; 54(78): 1641–1644.
83. Albores-Saavedra J, Henson DE KD. Tumors of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, and ampulla of Vater. In: Rosai J, Sobin LH, editors *Atlas of tumour pathology Third series Fascicle 27* Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology. 2000. p. 259–316.
84. Okano K, Oshima M, Yachida S, Kushida Y, Kato K, Kamada H, et al. Factors predicting survival and pathological subtype in patients with ampullary adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2014; 110(2): 156–162.
85. Jürgen D. Roder, Paul Magnus Schneider +1 author Joerg Ruediger Siewert. Number of lymph node metastases is significantly associated with survival in patients with radically resected carcinoma of the ampulla of Vater. *Br J Surg.* 1995; 82(12): 1693–1696.
86. De Castro SMM, Van Heek NT, Kuhlmann KFD, Busch ORC, Offerhaus GJA, Van Gulik TM, et al. Surgical management of neoplasms of the ampulla of Vater. Local resection or pancreatoduodenectomy and prognostic factors for survival. *Surgery.* 2004; 136(5): 994–1002.
87. Sakata J, Shirai Y, Wakai T, Yokoyama N, Sakata E, Akazawa K, et al. Number of positive lymph nodes independently affects long-term survival after resection in patients with ampullary carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2007; 33(3): 346–51.
88. Kang HJ, Eo SH, Kim SC, Park KM, Lee YJ, Lee SK, et al. Increased number of metastatic lymph nodes in adenocarcinoma of the ampulla of Vater as a prognostic factor: A proposal of new nodal classification. *Surg (United States).* 2014; 155(1): 74–84.

89. Sideras K, Biermann K, Yap K, Mancham S, Boor PPC, Hansen BE, Stoop HJA, Peppelenbosch MP, van Eijck CH, Sleijfer S, Kwekkeboom J, Bruno MJ. Tumor cell expression of immune inhibitory molecules and tumor-infiltrating lymphocyte count predict cancer-specific survival in pancreatic and ampullary cancer. *Int J Cancer*. 2017; 141(3): 572-582.
90. Smeenk HG, Erdmann J, van Dekken H, van Marion R, Hop WC, Jeekel J, van Eijck CH. Long-term survival after radical resection for pancreatic head and ampullary cancer: a potential role for the EGF-R. *Dig Surg*. 2007; 24(1): 38-45.



8. EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayları



İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar / İZMİR
Tel:0 232 245 04 38 --- 0 232 244 44 44 / 1234 Fax: 0 232 245 04 38 E-posta ikcetik2@gmail.com)

Prof. Dr. Işıl SOMALI
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

Karar No: 157
Tarih : 02.06.2016

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı hekimlerinden **Prof. Dr. Işıl SOMALI** sorumluluğunda yapılması planlanan “Pankreatikobiliyer Sistem Tümörlerinin Moleküler Ayırıcı Tanısı ve Mevcut Tedavilerin Etkinliğini Predikte Edebilecek Belirteçler” adlı araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca **bulunmadığına** toplantıya katılan etik kurul üyelerinin **oy birliği** ile karar verilmiştir.

Uzm. Dr. D. Barış KILIÇÇIOĞLU
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Raportörü

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Karar Formu
(İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar / İZMİR)

Sayın Prof. Dr. Işıl SOMALI

Karar No: 267
Tarih : 26.09.2018

KARAR

02.06.2016 tarihinde 157 karar numarası ile etik kurul onayı alınan "Pankreatikobiliyer Sistem Tümörlerinin Moleküler Ayırıcı Tanısı ve Mevcut Tedavilerin Etkinliğini Predikte Edebilecek Belirteçler" isimli çalışmanın, çalışma ekibinde yer alan yardımcı araştırmacı Uzm. Dr. Betül Bolat KÜÇÜKZEYBEK'in çalışmadan çıkarılması, yerine Prof. Dr. Fatma Hüsnüye DİLEK, Prof. Dr. Osman Nuri DİLEK, Doç. Dr. Umut VAROL ve Doç. Dr. İzzetiye Ebru ÇAKIR'ın dahil edilmesi yönündeki talebiniz kurulumuzda incelenmiştir. İnceleme sonucunda etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.

Doç. Dr. Oğkan GÖKALP

(T. KATILMADI)
Doç. Dr. Serdar BAYATA
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Göksemin TOKEM
Üye

Prof. Dr. Belde Kaya DEMİR
Üye

Doç. Dr. Özgür TOŞUN

(T. KATILMADI)
Doç. Dr. Aşlı BAYSAL
Üye

Uzm. Dr. Ayşenur ATAY
Üye

(T. KATILMADI)
Dr. Mehmet ERTAN
Üye

Uzm. Dr. Doğu Barış KILIÇIOĞLU
Raportör Üye

KARŞI OY

EK-2. Tez ile İlişkili Makale 1

An analysis of adjuvant treatment strategies in operated pancreatic cancer patients: An Izmir oncology group study

Umut Varol¹, Yusuf Uzun², Adem Sengul³, Ugur Bayram Korkmaz², Murtaza Parvizi⁴, Murat Akyol⁴, Halil Taskaynatan¹, Tarik Salman¹, Utku Oflazoglu¹, Yasar Yildiz¹, Ahmet Alacacioglu¹, Yuksel Kucukzeybek¹, Mustafa Oktay Tarhan⁵,

¹ Department of Medical Oncology, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training and Research Hospital, Izmir, Turkey

² Department of Internal Medicine, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training and Research Hospital, Izmir, Turkey

³ Department of Radiation Oncology, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training and Research Hospital, Izmir, Turkey

⁴ Department of Oncology Clinic, Manisa Government Hospital, Manisa, Turkey

⁵ Department of Institute of Oncology, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey

Correspondence Address:

Ahmet Alacacioglu

Department of Medical Oncology, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training and Research Hospital, Izmir
Turkey

Abstract

Background: Adjuvant treatment is necessary in pancreatic cancer patients, but the optimal approach is not clear yet. Our aim was to explore the effectiveness of adjuvant treatment modalities in patients with operated pancreatic cancer. **Methods:** There were five groups of patients operated for primary pancreas adenocarcinoma. The first two groups included patients who were treated with only adjuvant chemotherapy or radiotherapy. The patients in third group had received combination chemotherapy and radiotherapy either sequentially or concomitantly. The fourth group was composed of patients who were treated with adjuvant chemotherapy after concurrent chemoradiotherapy, whereas the patients in the fifth group were only observed after surgery without any adjuvant treatment. **Results:** There were 83 operated pancreatic cancer patients available for analysis. Median age of the patients was 63 years (range, 40–82 years). There were 55 patients who had local disease recurrence ($n = 14$) or metastasis ($n = 41$) during or after adjuvant treatment. The median overall survival for all patients was 14 months. When we compared the median survival of patients who had any adjuvant treatment with the patients treated without any adjuvant therapy, we found a significant statistical difference between the groups (32.4 vs 6.5 months; $P = 0.000$). In addition, survival of each treatment group was also compared with each other but we did not find any significant statistical difference. **Conclusions:** Our result suggests that any adjuvant therapy in the treatment of pancreatic cancer patients is important. However, we could not find any superiority between adjuvant treatment modalities.

How to cite this article:

Varol U, Uzun Y, Sengul A, Korkmaz UB, Parvizi M, Akyol M, Taskaynatan H, Salman T, Oflazoglu U, Yildiz Y, Alacacioglu A, Kucukzeybek Y, Tarhan MO. An analysis of adjuvant treatment strategies in operated pancreatic cancer patients: An Izmir oncology group study. Indian J Cancer 2020;57:158-163

How to cite this URL:

Varol U, Uzun Y, Sengul A, Korkmaz UB, Parvizi M, Akyol M, Taskaynatan H, Salman T, Oflazoglu U, Yildiz Y, Alacacioglu A, Kucukzeybek Y, Tarhan MO. An analysis of adjuvant treatment strategies in operated pancreatic cancer patients: An Izmir oncology group study. Indian J Cancer [serial online] 2020 [cited 2021 Apr 21];57:158-163
Available from: <https://www.indianjancer.com/text.asp?2020/57/2/158/284471>

Search ▸ An analysis of adjuvant tr...

[Full text at publisher](#)[Export ▾](#)[Add To Marked List](#)

< 1 of 1 >

An analysis of adjuvant treatment strategies in operated pancreatic cancer patients: An Izmir oncology group study

By: Varol, U (Varol, Umut) ¹; Uzum, Y (Uzum, Yusuf) ²; Sengul, A (Sengul, Adem) ³; Korkmaz, U (Korkmaz, Ugur) ²; Parvizi, M (Parvizi, Murtaza) ⁵; Akyol, M (Akyol, Murat) ⁵; Taskaynatan, H (Taskaynatan, Halil) ⁴; Salman, T (Salman, Tarik) ¹; Oflazoglu, U (Oflazoglu, Utku) ¹; Yildiz, Y (Yildiz, Yasar) ¹; ...More

INDIAN JOURNAL OF CANCER

Volume: 57 Issue: 2 Page: 158-163

DOI: 10.4103/ijc.IJC_318_18

Published: APR-JUN 2020

Document Type: Review

Abstract

Background: Adjuvant treatment is necessary in pancreatic cancer patients, but the optimal approach is not clear yet. Our aim was to explore the effectiveness of adjuvant treatment modalities in patients with operated pancreatic cancer. Methods: There were five groups of patients operated for primary pancreas adenocarcinoma. The first two groups included patients who were treated with only adjuvant chemotherapy or radiotherapy. The patients in third group had received combination chemotherapy and radiotherapy either sequentially or concomitantly. The fourth group was composed of patients who were treated with adjuvant chemotherapy after concurrent chemoradiotherapy, whereas the patients in the fifth group were only observed after surgery without any adjuvant treatment. Results: There were 83 operated pancreatic cancer patients available for analysis. Median age of the patients was 63 years (range, 40-82 years). There were 55 patients who had local disease recurrence (n = 14) or metastasis (n = 41) during or after adjuvant treatment. The median overall survival for all patients was 14 months. When we compared the median survival of patients who had any

Journal information[Indian Journal Of Cancer](#)

ISSN: 0019-509X

eISSN: 1998-4774

Current Publisher: WOLTERS KLUWER MEDKNOW PUBLICATIONS, WOLTERS KLUWER INDIA PVT LTD, A-202, 2ND FLR, QUBE, C T S NO 1498A-2 VILLAGE MAROL, ANDHERI EAST, MUMBAI 400059, INDIA

Research Areas: Oncology**Web of Science Categories:** Oncology**1.224**

Journal Impact Factor™ (2020)

Citation Network

In Web of Science Core Collection

1

Citation

[▲ Create citation alert](#)**All Citations**

1 In All Databases

[+ See more citations](#)**Cited References****30**[View Related Records](#)[See all](#)**Most Recently Cited by**

Kothari, R;
[Commentary on adjuvant therapy in operated pancreatic carcinoma by the Izmir group](#)
INDIAN JOURNAL OF CANCER

Use in Web of Science

Web of Science Usage Count

0

Last 180 Days

2

Since 2013

[Learn more](#)**This record is from:**

Web of Science Core Collection

Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)

ORIGINAL ARTICLE

Prognostic role of De Ritis and basal neutrophil to lymphocyte ratio in patients with advanced stage pancreatic cancer [Izmir Oncology Group (IZOG) Study]

Umut Varol¹, Ezgi Kaya², Utku Oflazoglu¹, Tarik Salman¹, Yasar Yildiz¹, Halil Taskaynatan¹, Seray Saray¹, Yuksel Kucukzeybek¹, Ahmet Alacacioglu¹, Mustafa Oktay Tarhan³

¹Department of Medical Oncology, Izmir Katip Celebi University, Ataturk Training and Research Hospital, Izmir, Turkey. ²Department of Internal Medicine, Izmir Katip Celebi University, Ataturk Training and Research Hospital, Izmir, Turkey. ³Institute of Oncology, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey.

Summary

Purpose: We aimed to investigate the prognostic significance of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), an indirect indicator for the immune response and AST/ALT ratio (De Ritis), liver enzymes that are commonly used in various clinical fields, in patients with advanced-stage pancreatic cancer.

Methods: NLR and De Ritis of the patients with diagnosis of locally advanced and metastatic pancreatic cancer between the 2010-2017 were evaluated retrospectively. All patients were divided into two groups as high and low according to NLR and De Ritis cut-off values which were 2.4 and 0.75, respectively.

Results: A total of 191 patients were evaluated. The mean overall survival (OS) in patients with NLR<2.4 at the time of diagnosis was 10±0.8 months, while it was 4±0.49 months

in patients with NLR>2.4 ($p<0.0001$). The mean OS of the patients with a De Ritis <0.75 was 8±1.2 months, whereas the survival of those with De Ritis >0.75 was 6±0.74 months ($p=0.024$). The mean progression free survival (PFS) in patients with NLR<2.4 and De Ritis <0.75 at diagnosis were 5±0.76 months and 6±0.87 months respectively, whilst it was 3±0.37 months in patients with NLR>2.4 ($p=0.017$) and 4±0.3 months in patients with De Ritis >0.75 ($p=0.14$).

Conclusions: The NLR and De Ritis are associated with prognosis in many cancers and have been found to be associated with survival outcome in advanced-stage pancreatic cancer patients.

Key words: pancreatic cancer, advanced stage, neutrophil/lymphocyte ratio, De Ritis, prognosis

Introduction

Pancreatic ductal adenocarcinoma is one of the most aggressive solid malignancies. Despite a low incidence, it remains the fourth leading cause of cancer-related deaths [1,2]. Only 20% of patients diagnosed with pancreatic cancer (PC) are eligible for surgical resection, and a significant proportion of patients present with local and distant spread at the time of diagnosis with a very poor 5-year survival [3,4]. Thus, identifying advanced stage PC pa-

tients with a high possibility of early progression is important for improving their prognosis. So, it is important to use reliable prognostic markers that are especially easy to measure using non-invasive techniques [5].

The importance of inflammation and biomarkers reflecting the inflammatory state in malignant diseases is known. During the inflammatory response, the rates of circulating leukocytes may

Search > An analysis of adjuvant tr... > Prognostic role of De Ritis...

Export ▾

Add To Marked List

< 1 of 1 >

Prognostic role of De Ritis and basal neutrophil to lymphocyte ratio in patients with advanced stage pancreatic cancer [Izmir Oncology Group (IZOG) Study]

By: Varol, U (Varol, Umut) ¹; Kaya, E (Kaya, Ezgi) ²; Ofiazoglu, U (Ofiazoglu, Utku) ¹; Salman, T (Salman, Tarik) ¹; Yildiz, Y (Yildiz, Yasar) ¹; Taskaynatan, H (Taskaynatan, Halil) ¹; Saray, S (Saray, Seray) ¹; Kucukzeybek, Y (Kucukzeybek, Yuksel) ¹; Alacacioglu, A (Alacacioglu, Ahmet) ¹; Tarhan, MO (Tarhan, Mustafa Oktay) ³

JOURNAL OF BUON

Volume: 25 Issue: 2 Page: 1063-1069

Published: MAR-APR 2020

Document Type: Article

Abstract

Purpose: We aimed to investigate the prognostic significance of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), an indirect indicator for the immune response and AST/ALT ratio (De Ritis), liver enzymes that are commonly used in various clinical fields, in patients with advanced-stage pancreatic cancer.

Methods: NLR and De Ritis of the patients with diagnosis of locally advanced and metastatic pancreatic cancer between the 2010-2017 were evaluated retrospectively. All patients were divided into two groups as high and low according to NLR and De Ritis cut-off values which were 2.4 and 0.75, respectively.

Results: A total of 191 patients were evaluated. The mean overall survival (OS) in patients with NLR <2.4 at the time of diagnosis was 10 +/- 0.8 months, while it was 4 +/- 0.49 months in patients with NLR >2.4 (p<0.0001). The mean OS of the patients with a De Ritis <0.75 was 8 +/- 1.2 months, whereas the

Journal information

Journal Of Buon

ISSN: 1107-0625

eISSN: 2241-6293

Current Publisher: IMPRIMATUR PUBLICATIONS, 30 DEM POLIORKETES ST, ATHENS 136 76, GREECE

Research Areas: Oncology

Web of Science Categories: Oncology

2.533Journal Impact
Factor™ (2020)**Citation Network**

In Web of Science Core Collection

0

Citations

🔔 Create citation alert

Cited References

42[View Related Records](#)

You may also like...

New

Wang, Y; Li, YN; Che, GW; et al.

Prognostic value of the pretreatment systemic immune-inflammation index (SII) in patients with non-small cell lung cancer: a meta-

Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio can significantly predict mortality outcomes in patients with non-muscle invasive bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumor
ONCOTARGET

[See all](#)**Use in Web of Science**

Web of Science Usage Count

0

Last 180 Days

0

Since 2013

[Learn more](#)**This record is from:**

Web of Science Core Collection

Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)

EK-4. Tez ile İlişkili Makale 3 (Dergi Gönderim Belgesi)



Medical Oncology (MEDO) <em@editorialmanager.com>
To: Umut Varol



Sun, Jul 25 at 6:41 PM ★

Dear Dr. Varol,

Thank you for submitting your manuscript, Differential Diagnosis, Prognostic Markers and Treatment Outcome of Ampullary Adenocarcinoma Subtypes, to Medical Oncology.

The submission id is: MEDO-D-21-01028

Please refer to this number in any future correspondence.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the journal's website.

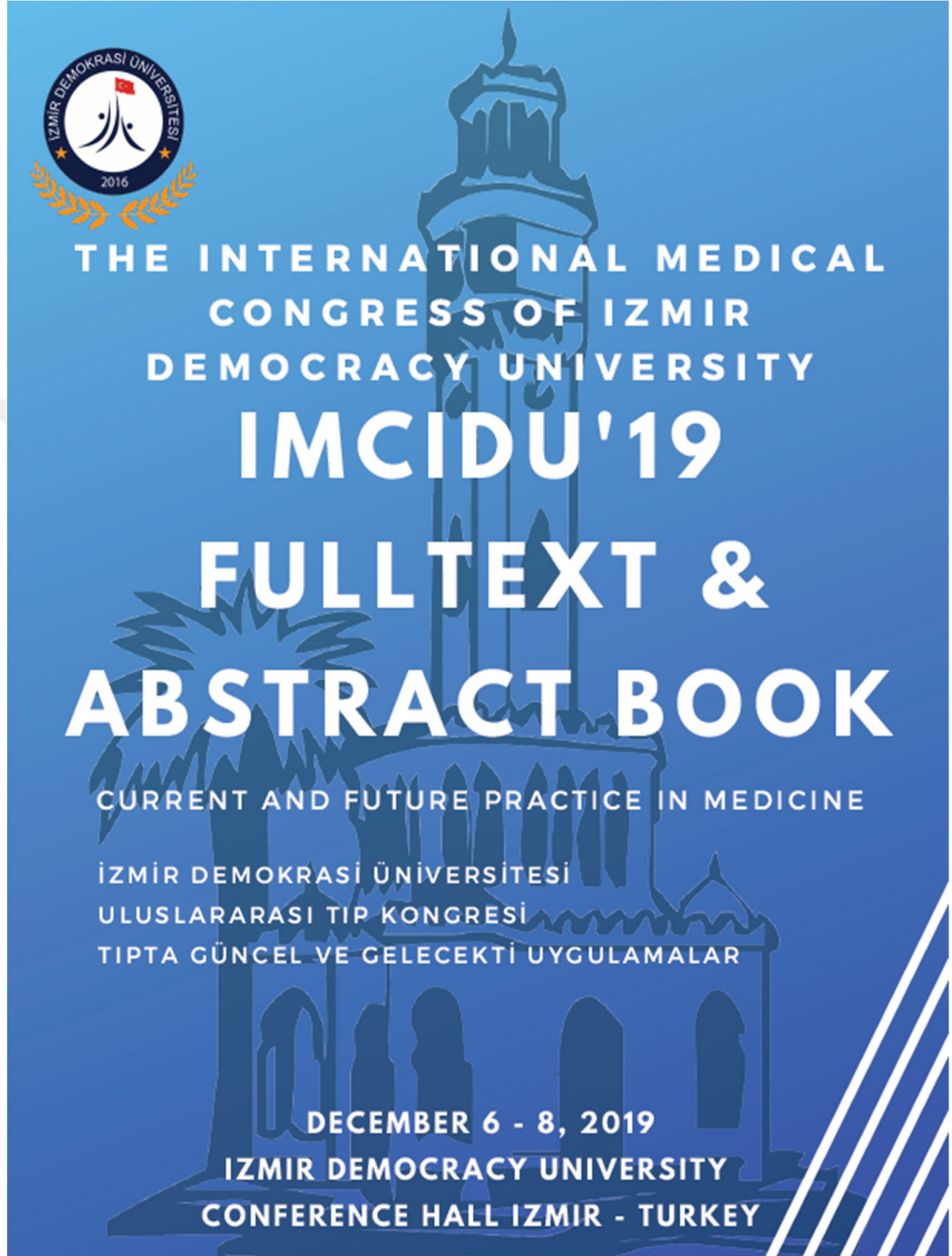
Your username is: varolumut

If you forgot your password, you can click the 'Send Login Details' link on the EM Login page at <https://www.editorialmanager.com/medo/>.

Should you require any further assistance please feel free to e-mail the Editorial Office by clicking on "Contact Us" in the menu bar at the top of the screen.

With kind regards,
Springer Journals Editorial Office
Medical Oncology





Safra Kesesi Kanseri Olan Hastaların Demografik Özellikleri ve Sağkalım Analizi: Tek Merkez Deneyimi

Umut Varol

İzmir Demokrasi Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Giriş ve Amaç: Safra kesesi kanserleri (SKK) gastrointestinal sistemin 5. sıklıkla görülen kanserleridir. Safra kesesi kanserlerinin tedavisi ile ilgili çalışmalar küçük vaka serileri şeklindedir veya safra yolu kanserlerini de içeren heterojen çalışmalardır. SKK hastalarında tek potansiyel küratif yöntem cerrahidir, fakat bu tümörlere genellikle ileri evrede tanı konduğundan hastaların çoğunda cerrahi rezeksiyon mümkün olmamaktadır. Adjuvan dönemde kemoterapinin rolü tam olarak tanımlanamamışsa da ameliyata rağmen hastaların sağkalımları kötü olması nedeniyle halen aktif olarak kullanılmaktadır. İleri evre SKK hastalarında standart tedavi yaklaşımı gemsitabin – cisplatin kombinasyonudur. Floroprimidin bazı tedavilerin sınırlı bir etkinliği olsa da ikinci sıra kemoterapinin yeri net olarak ortaya konamamıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2005-2017 yılları arasında takip ve tedavi edilen 66 safra kesesi kanserli hasta alınmıştır. Hastaların dosyaları retrospektif olarak taranmış, verileri eksik olanlar araştırmaya dahil edilmemiştir.

Bulgular: Hastaların ortalama tanı yaşı 66'dır. Hastaların çoğunluğu kadın hastadan (n:43, %68) oluşmaktadır. Elli beş hastada safra kesesi kanseri patolojisi adenokanserdir. Elli altı hastada küratif amaçlı operasyon yapılmışken 10 hasta tanı anında ileri evredir. Bir hasta adjuvan radyoterapi, 3 hasta adjuvan kemoradyoterapi ve 4 hasta da adjuvan kemoterapi almıştır. Eş zamanlı kemoradyoterapideki kemoterapi ajanı 2 hastada sisplatin ve 1 hastada da 5-FU+Lökovorindir. Adjuvan kemoterapi olarak 2 hasta tek ajan gemsitabin, 1 hasta sisplatin+5-FU ve 1 hasta da sisplatin+etoposid almıştır. Hastaların takiplerinde 2 hastada lokal nüks ve 15 hastada metastaz gelişmiştir. En sık metastaz karaciğerde izlenirken (n:11), 3 hastada periton ve 1 hastada da akciğer metastazı görülmüştür. Nüks veya metastaz gelişen hastalardan dört hastaya birinci basamak gemsitabin bazlı kemoterapi verilebilmiştir. On sekiz hasta ameliyat sonrasındaki birinci ayda postoperatif komplikasyonlar nedeniyle ölmüştür. Tüm hastaların ortalama sağkalımı 21,9 aydır.

Tartışma ve Sonuç: Bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi ileri evre safra kesesi kanserli hastalarda prognoz kötüdür. Fakat tüm dünyada görüntüleme modalitelerindeki gelişmelere bağlı olarak başka nedenlerle yapılan tetkiklerde tesadüfen saptanma ihtimali giderek artmaktadır. Böylelikle erken dönemde saptanıp uygun cerrahiyle çıkartılabilir ve sonrasında kanıt düzeyi düşük olsa da adjuvan tedaviler uygulanabilirse prognoz iyileşebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: prognoz, safra kesesi kanseri, sağkalım, tedavi

ÖZGEÇMİŞ



UMUT VAROL

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

İletişim Adresi

Telefon

E-posta

İnternet Sayfası

Öğrenim Bilgileri

02 Eylül 2016 - Şu Anda (4 yıl 11 ay)
Doktora, Doktora, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, TEMEL ONKOLOJİ (DR)
Diploma Numarası: -
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.94 / 4.0

01 Nisan 2009 - 01 Nisan 2012 (3 yıl 1 ay)
Tıpta Uzmanlık, Yandal, EGE ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
EGE TIP FAKÜLTESİ, EGE TIP PR.

01 Kasım 2002 - 01 Kasım 2007 (5 yıl 1 ay)
Tıpta Uzmanlık, Anadal/Normal Öğretim, İZMİR ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ, TÜRKİYE
Tez Başlığı: Kronik Hemodiyaliz Programındaki Diyabetli Hastalarda, Uygulanan
Antidiyabetik Tedavinin Laktik Asidoz ile İlişkisinin Araştırılması
Tez Konusu: Hemodiyaliz
Tarih: 2007
Tez Danışmanı: MUSTAFA CİRİT

15 Ekim 2001 - 06 Haziran 2005 (3 yıl 8 ay)
Ön Lisans, Açıköğretim, ANADOLU ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
YÖNETİM VE ORGANİZASYON BÖLÜMÜ, SAĞLIK KURUMLARI İŞLETMECİLİĞİ PR.
(AÇIKÖĞRETİM)
Diploma Numarası: 2005-23712
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 61.25 / 100.0

04 Eylül 1996 - 01 Ağustos 2002 (5 yıl 11 ay)
Lisans, Anadal/Normal Öğretim, İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ, CERRAHPAŞA TIP PR. (İNGİLİZCE)
Diploma Numarası: Cİ-555
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 80.11 / 100.0

Deneyim / İşyeri Bilgileri

24 Nisan 2019 - Şu Anda (2 yıl 3 ay) (Tam Zamanlı)
DOÇ. DR., İZMİR DEMOKRASİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DAHİLİ TIP BİLİMLERİ
BÖLÜMÜ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Yabancı Dil Bilgileri

İNGİLİZCE (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

Ar-Ge Yetkinlik

Kitaplar

U. VAROL, Bölüm 17: Tükürük Bezi Tümörleri, Baş Boyun ve Santral Sınır Sistemli Tümörleri (161 - 173), ISBN: 978-605-258-553-5: Akademisyen Kitabevi, Kitapta Bölüm.

U. VAROL, Biliyer Sistem Tümörleri, CANCER Principles and Practice of Oncology, ISBN: 978-605-843-200-0: O Tıp Kitabevi, Kitapta Bölüm.

Makaleler

U. VAROL, Y. UZUM, A. SENGÜL, U. KORKMAZ, M. PARVİZİ, M. AKYOL, H. TASKAYNATAN, T. SALMAN, U. OFLAZOĞLU, Y. YILDIZ, A. ALACACIOĞLU, Y. KUCUKZEYBEK & M. TARHAN, An analysis of adjuvant treatment strategies in operated pancreatic cancer patients: An Izmir oncology group study, INDIAN JOURNAL OF CANCER, 2020, 0019-509X, 57, 2, 158-163.

U. OFLAZOĞLU, A. ALACACIOĞLU, U. VAROL, Y. KUCUKZEYBEK, T. SALMAN, H. TASKAYNATAN, Y. YILDIZ, S. SARAY & M. O. TARHAN, Chemotherapy-induced sarcopenia in newly diagnosed cancer patients: Izmir Oncology Group (IZOG) study, SUPPORTIVE CARE IN CANCER, 2020, 0941-4355, 28, 6, 2899-2910.

E. G. CAYIR, L. DEMİR, U. VAROL, M. K. ATAHAN, T. SALMAN, U. OFLAZOĞLU, Y. YILDIZ, H. TASKAYNATAN, S. SARAY, Y. KUCUKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU & M. O. TARHAN, Preliminary study of serum Galectin-1 in breast cancer carcinogenesis [Izmir Oncology Group (IZOG) study], JOURNAL OF BUON, 2020, 1107-0625, 25, 2, 675-680.

U. OFLAZOĞLU, A. ALACACIOĞLU, U. VAROL, Y. KUCUKZEYBEK, T. SALMAN, H. TASKAYNATAN, Y. YILDIZ, O. OZDEMİR & M. TARHAN, Prevalence and related factors of sarcopenia in newly diagnosed cancer patients, SUPPORTIVE CARE IN CANCER, 2020, 0941-4355, 28, 2, 837-843.

U. VAROL, E. KAYA, U. OFLAZOĞLU, T. SALMAN, Y. YILDIZ, H. TASKAYNATAN, S. SARAY, Y. KUCUKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU & M. O. TARHAN, Prognostic role of De Ritis and basal neutrophil to lymphocyte ratio in patients with advanced stage pancreatic cancer [Izmir Oncology Group (IZOG) Study], JOURNAL OF BUON, 2020, 1107-0625, 25, 2, 1063-1069.

U. OFLAZOĞLU, A. ALACACIOĞLU, U. VAROL, Y. KUCUKZEYBEK, T. SALMAN, H. T. ONAL, H. E. YILMAZ, Y. YILDIZ, H. TASKAYNATAN, S. SARAY, O. BUTUN & M. O. TARHAN, The role of inflammation in adjuvant chemotherapy-induced sarcopenia (Izmir Oncology Group (IZOG) study), SUPPORTIVE CARE IN CANCER, 2020, 0941-4355, 28, 8, 3965-3977.

Y. YILDIZ, G. KABADAYI, S. YIGİT, Y. KUCUKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU, U. VAROL, H. TASKAYNATAN, T. SALMAN, U. OFLAZOĞLU, M. AKYOL & M. O. TARHAN, High expression of mesothelin in advanced serous ovarian cancer is associated with poor prognosis, JOURNAL OF BUON, 2019, 1107-0625, 24, 4, 1549-1554.

Y. YILDIZ, G. KABADAYI, S. YIGİT, Y. KUCUKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU, U. VAROL, H. TASKAYNATAN, T. SALMAN, U. OFLAZOĞLU, M. AKYOL & M. O. TARHAN, High expression of mesothelin in advanced serous ovarian cancer is associated with poor prognosis, Journal of BUON, 2019, 1107-0625, 24, 4, 1549-1554.

U. VAROL, N. AKKAŞ, U. OFLAZOĞLU, T. SALMAN, Y. YILDIZ, A. ALACACIOĞLU, H. TASKAYNATAN, Y. KUCUKZEYBEK & M. O. TARHAN, Three Case Reports with Inoperable Mesenteric Desmoid Tumors, Acta Oncologica Turcica, 2019, 0304-596X, 52, 1, 189-193.

U. VAROL, Y. KUCUKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU, I. SOMALI, Z. ALTUN, S. AKTAS & M. O. TARHAN, BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2, JOURNAL OF BUON, 2018, 1107-0625, 23, 4, 862-866.

U. VAROL, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU, İ. SOMALI, Z. S. ALTUN, S. AKTAŞ & M. O. TARHAN, BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2., *Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology*, 2018, 1107-0625, 23, 4, 862-866.

Y. YILDIZ, A. ALACACIOĞLU, U. VAROL, Y. KÜÇÜKZEYBEK, N. AŞIK, T. SALMAN, H. TASKAYNATAN, U. OFLAZOĞLU, M. AKYOL & M. O. TARHAN, Evaluating Sexual Satisfaction and Quality of Life in Patients with Gynecological Cancer, *Acta Oncologica Turcica*, 2018, 0304-596X, 51, 3, 370-376.

H. TASKAYNATAN, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU, Y. YILDIZ, T. SALMAN, U. OFLAZOĞLU, U. VAROL, B. B. KÜÇÜKZEYBEK, M. K. ATAHAN & M. O. TARHAN, Is adjuvant chemotherapy necessary for Luminal A-like breast cancer?, *Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology*, 2018, 1107-0625, 23, 4, 877-882.

U. OFLAZOĞLU, H. TASKAYNATAN, Y. KUCUKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU, Y. YILDIZ, T. SALMAN, U. VAROL, B. B. KUCUKZEYBEK, M. K. ATAHAN & M. O. TARHAN, Is adjuvant chemotherapy necessary for Luminal A-like breast cancer?, *JOURNAL OF BUON*, 2018, 1107-0625, 23, 4, 877-882.

H. TASKAYNATAN, A. ALACACIOĞLU, Y. KUCUKZEYBEK, U. VAROL, Y. YILDIZ, T. SALMAN, U. OFLAZOĞLU & M. O. TARHAN, Is monitoring mean platelet volume necessary in breast cancer patients?, *OPEN MEDICINE*, 2018, 2391-5463, 13, 1, 450-455.

B. B. KÜÇÜKZEYBEK, H. TASKAYNATAN, S. YİĞİT, Y. YILDIZ, A. A. SARI, U. OFLAZOĞLU, D. ETİT, A. YAZICI, M. K. ATAHAN, A. ALACACIOĞLU, U. VAROL & Y. KÜÇÜKZEYBEK, Prognostic Significance of Immunohistochemical P53 Expression in Patients with Breast Cancer, *Acta Oncologica Turcica*, 2018, 0304-596X, 51, 2, 125-131.

U. OFLAZOĞLU, U. VAROL, A. ALACACIOĞLU, N. AŞIK, T. SALMAN, H. TASKAYNATAN, Y. KÜÇÜKZEYBEK, Y. YILDIZ & M. O. TARHAN, The Effect of Adjuvant Chemotherapy on Sexual Satisfaction and Quality of Life in Breast Cancer Patients and Their Partners Izmir Oncology Group (IZOG) Study, *Acta Oncologica Turcica*, 2018, 0304-596X, 51, 3, 357-362.

U. OFLAZOĞLU, H. TASKAYNATAN, Ü. O. ÜNAL, U. VAROL, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, T. SALMAN, Y. YILDIZ & M. O. TARHAN, The Effect of Chemotherapy in Patients with Node-Negative pT1c Breast Cancer, *Acta Oncologica Turcica*, 2018, 0304-596X, 51, 2, 179-187.

İ. YILDIZ, Y. YILDIZ, Y. KUCUKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU, U. VAROL, M. AKYOL, G. KABADAYI, H. TASKAYNATAN, T. SALMAN, M. O. TARHAN, V. BAYOĞLU & U. OFLAZOĞLU, Prognostic value of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with epithelial ovarian cancer, *EUROPEAN JOURNAL OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY*, 2017, 0392-2936, 38, 3, 444-448.

Y. KUCUKZEYBEK, Y. YILDIZ, A. ALACACIOĞLU, M. O. TARHAN, H. TASKAYNATAN, İ. YILDIZ, U. VAROL, L. DEMİR, M. AKYOL, T. KALKAN, T. SALMAN & U. OFLAZOĞLU, SERUM LEVELS OF OMENTIN-1 IN PATIENTS WITH ADVANCED EPITHELIAL OVARIAN CANCER: THE IZMİR ONCOLOGY GROUP (IZOG) STUDY, *ACTA MEDICA MEDITERRANEA*, 2017, 0393-6384, 33, 4, 549-555.

M. KARA, M. AKYOL, U. VAROL, M. O. TARHAN, H. TASKAYNATAN, A. ALACACIOĞLU, L. DEMİR, U. OFLAZOĞLU, H. ELLİDOKUZ, Y. KUCUKZEYBEK, Y. YILDIZ, V. BAYOĞLU, B. KUCUKZEYBEK, İ. YILDIZ, T. SALMAN & Z. GUMUS, THE EFFECTS OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY ON SERUM ADMA AND ENDOTHELIN-1 LEVELS IN EARLY STAGE BREAST CANCER PATIENTS (İZMİR ONCOLOGY GROUP (IZOG) STUDY), *ACTA MEDICA MEDITERRANEA*, 2017, 0393-6384, 33, 4, 557-564.

L. DEMİR, M. AKYOL, A. ALACACIOĞLU, Y. KUCUKZEYBEK, Y. YILDIZ, Z. GUMUS, U. OFLAZOĞLU, V. BAYOĞLU, M. O. TARHAN, M. KARA, T. SALMAN, U. VAROL & H. TASKAYNATAN, The alterations of serum FGF-21 levels, metabolic and body composition in early breast cancer patients receiving adjuvant endocrine therapy, *CANCER BIOMARKERS*, 2017, 1574-0153, 18, 4, 441-449.

U. OFLAZOĞLU, U. VAROL, A. ALACACIOĞLU, T. SALMAN, N. DEMİR, H. S. SEMİZ, A. KARAOĞLU & İ. ÖZTOP, Case report of a renal cell carcinoma patient with acute pancreatitis under both sunitinib and axitinib treatment, *Journal of Oncological Sciences*, 2016, 24523364, 2, 2-3, 63-65.

Y. VAROL, U. VAROL, M. DEĞİRMENÇİ, G. PIŞKIN, N. AŞIK, M. AKYOL, T. SALMAN, U. OFLAZOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU & M. O. TARHAN, Evaluating Depression, Anxiety, Sexuality and Quality of Life in Metastatic Lung Cancer Patients, *Acta Oncologica Turcica*, 2016, 0304-596X, 49, 3, 185-191.

S. KAYA, M. SEKER, M. OZCELIK, E. ERASLAN, E. ARPACI, N. ZENGİN, S. KOCA, D. YAZILITAS, U. VAROL, M. GUMUS, O. ERCELEP, E. OZASLAN, M. ALIUSTAOĞLU, A. AKSOY, A. CILTAS, I. HACIBEKIROĞLU, S. MENEKSE, B. Y. TASKOYLU & B. OKSUZOĞLU, Evaluation of prognostic factors in localized high-grade undifferentiated pleomorphic sarcoma: report of a multi-institutional experience of Anatolian Society of Medical Oncology, *TUMOR BIOLOGY*, 2016, 1010-4283, 37, 4, 5231-5237.

U. VAROL, T. SALMAN, L. DEMİR, M. AKYOL, U. OFLAZOĞLU, O. TARHAN, Y. YILDIZ, H. TASKAYNATAN, A. ALACACIOĞLU, H. CENGİZ, G. GUVENDİ & Y. KUCUKZEYBEK, Serum apelin levels and body composition changes in breast cancer patients treated with an aromatase inhibitor, *JOURNAL OF BUON*, 2016, 1107-0625, 21, 6, 1419-1424.

T. SALMAN, L. DEMİR, U. VAROL, M. AKYOL, U. OFLAZOĞLU, Y. YILDIZ, H. TASKAYNATAN, H. CENGİZ, G. GUVENDİ, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU & M. O. TARHAN, Serum apelin levels and body composition changes in breast cancer patients treated with an aromatase inhibitor, *Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology*, 2016, 1107-0625, 21, 6, 1419-1424.

T. SALMAN, L. DEMİR, Ç. ARSLAN, M. KOLDAŞ, U. VAROL, U. OFLAZOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU & U. YILMAZ, Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI), tissue factor pathway inhibitor (TFPI), and prothrombin fragment 12 levels in patients with advanced colorectal cancer, *Acta Oncologica Turcica*, 2016, 0304-596X, 49, 1, 6-12.

Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. DİRİCAN, L. DEMİR, S. YILDIRIM, M. AKYOL, Y. YILDIZ, İ. V. BAYOĞLU, A. ALACACIOĞLU, U. VAROL, T. SALMAN, İ. YILDIZ, H. CAN & M. O. TARHAN, Adjuvant chemotherapy and prognostic factors in stage II colon cancer--Izmir Oncology Group Study, *Asian Pacific Journal of cancer prevention : APJCP*, 2015, 2476-762X, 16, 6, 2413-8.

Z. G. SÜRMEİ, U. VAROL, B. ÇAKAR, M. DEĞİRMENÇİ, Ç. ARSLAN, G. D. PIŞKIN, B. ZENGEL, Ş. B. KARACA, U. A. ŞANLI & R. USLU, Capecitabine maintenance therapy following docetaxel/capecitabine combination treatment in patients with metastatic breast cancer, *Oncology letters*, 2015, 1792-1082, 10, 4, 2598-2602.

B. ÇAKAR, Z. G. SÜRMEİ, U. VAROL, M. DEĞİRMENÇİ, Ç. ARSLAN, G. D. PIŞKIN, B. ZENGEL, B. KARACA, U. A. ŞANLI & R. USLU, Capecitabine maintenance therapy following docetaxel/capecitabine combination treatment in patients with metastatic breast cancer, *ONCOLOGY LETTERS*, 2015, 1792-1074, 10, 4, 2598-2602.

İ. V. BAYOĞLU, İ. YILDIZ, U. VAROL, S. ÇOKMERT, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU, L. DEMİR, A. DİRİCAN, M. AKYOL, Y. YILDIZ & M. O. TARHAN, Comparison of first line bevacizumab in combination with mFOLFOX6 vs XELOX in metastatic colorectal cancer, *JOURNAL OF BUON*, 2015, 1107-0625, 20, 2, 460-

I. YILDIZ, I. V. BAYOGLU, U. VAROL, S. COKMERT, Y. KUCUKZEYBEK, M. O. TARHAN, A. ALACACIOGLU, L. DEMİR, A. DIRİCAN, M. AKYOL & Y. YILDIZ, Comparison of first-line bevacizumab in combination with mFOLFOX6 or XELOX in metastatic colorectal cancer, *JOURNAL OF BUON*, 2015, 1107-0625, 20, 2, 460-467.

Y. KUCUKZEYBEK, B. B. KUCUKZEYBEK, A. DIRİCAN, A. ALACACIOGLU, B. KOYUNCU, C. ERTEN, E. COBAN, F. C. UNAY, E. ULGER, U. VAROL, I. SOMALI, L. DEMİR, M. AKYOL, M. O. TARHAN, I. V. BAYOGLU & Y. YILDIZ, Do the derived neutrophil to lymphocyte ratio and the neutrophil to lymphocyte ratio predict prognosis in breast cancer?, *INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, 2015, 1341-9625, 20, 1, 70-81.

M. AKYOL, E. YILDIZ, T. SALMAN, I. YILDIZ, D. YAYUZER, M. UNLU, U. VAROL, Y. YILDIZ, A. ALACACIOGLU, V. BAYOGLU & Y. KUCUKZEYBEK, Evaluation of c-kit (CD 117) expression as a prognostic factor in testicular germ cell tumors: an Izmir Oncology Group (IZOG) study, *JOURNAL OF BUON*, 2015, 1107-0625, 20, 4, 1054-1060.

T. SALMAN, S. N. KAZAZ, U. VAROL, I. OZTOP, M. O. TARHAN, U. OFLAZOGLU, I. T. UNEK, Y. KUCUKZEYBEK, A. ALACACIOGLU, E. ATAG, H. S. SEMİZ & H. CENGİZ, Prognostic Value of the Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio for Patients with Neuroendocrine Tumors: An Izmir Oncology Group Study, *CHEMOTHERAPY*, 2015, 0009-3157, 61, 6, 281-286.

I. V. BAYOGLU, B. B. KUCUKZEYBEK, Y. KUCUKZEYBEK, U. VAROL, I. YILDIZ, A. ALACACIOGLU, M. AKYOL, L. DEMİR, A. DIRİCAN, Y. YILDIZ, M. O. TARHAN & T. SALMAN, Prognostic value of mesothelin expression in patients with triple negative and HER2-positive breast cancers, *BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY*, 2015, 0753-3322, 70, 190-195.

M. AKYOL, E. ULGER, A. ALACACIOGLU, Y. KUCUKZEYBEK, A. DIRİCAN, V. BAYOGLU, Y. YILDIZ, I. YILDIZ, T. SALMAN, U. VAROL, Z. GUMUS, M. O. TARHAN & L. DEMİR, Quality of life in colorectal cancer patients: an Izmir Oncology Group (IZOG) study, *JOURNAL OF BUON*, 2015, 1107-0625, 20, 4, 1015-1022.

Z. GUMUS, M. AKYOL, E. ULGER, A. ALACACIOGLU, Y. KUCUKZEYBEK, Y. YILDIZ, V. BAYOGLU, I. YILDIZ, S. AYAKDAS, T. SALMAN, M. O. TARHAN & U. VAROL, Sexual satisfaction, anxiety, depression and quality of life among Turkish colorectal cancer patients [Izmir Oncology Group (IZOG) study], *JAPANESE JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, 2015, 0368-2811, 45, 7, 657-664.

L. DEMİR, M. AKYOL, A. ALACACIOGLU, H. ELLİDOKUZ, Y. KUCUKZEYBEK, Y. YILDIZ, R. SUTCUB, Z. GUMUS, A. DIRİCAN, V. BAYOGLU, U. VAROL, M. O. TARHAN, L. DEMİR, B. KUCUKZEYBEK, I. YILDIZ & T. SALMAN, The Effects of Adjuvant Endocrine Treatment on Serum Leptin, Serum Adiponectin and Body Composition in Patients with Breast Cancer: The Izmir Oncology Group (IZOG) Study, *CHEMOTHERAPY*, 2015, 0009-3157, 61, 2, 57-64.

I. YILDIZ, I. V. BAYOGLU, U. VAROL, S. COKMERT, A. ALACACIOGLU, Y. KUCUKZEYBEK, M. AKYOL, L. DEMİR, A. DIRİCAN & O. TARHAN, Uracil/tegafur as a possible salvage therapy in chemo-refractory colorectal cancer patients: a single Institutional retrospective study, *WSPOLCZESNA ONKOLOGIA-CONTEMPORARY ONCOLOGY*, 2015, 1428-2526, 19, 5, 385-390.

İ. V. BAYOĞLU, İ. YILDIZ, U. VAROL, S. ÇOKMERT, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, M. AKYOL, L. DEMİR, A. DIRİCAN & M. O. TARHAN, Uracil/tegafur as a possible salvage therapy in chemo-refractory colorectal cancer patients: a single Institutional retrospective study, *Współczesna Onkologia*, 2015, 1428-2526, 5, 385-390.

U. VAROL, M. DEĞİRMENÇİ, B. KARACA, H. ATMACA, A. KİŞİM, S. UZUNOĞLU, C. SEZGİN, U. A. SANLI & R. USLU, Zoledronic acid increases cytotoxicity by inducing apoptosis in hormone and docetaxel-resistant prostate cancer cell lines, *TUMOR BIOLOGY*, 2015, 1010-4283, 36, 2, 779-786.

D. H. BIÇAKLI, U. VAROL, M. DEĞİRMENÇİ, D. TUNALI, B. ÇAKAR, R. DURUSOY, Ş. B. KARACA, U. A. ŞANLI & R. USLU, title: Reply To the Editor, Re: Bıçaklı et al. Adjuvant chemotherapy may contribute to an increased risk for metabolic syndrome in patients with breast cancer. *IJ Oncol Pharm Pract*/1, published online September 2014. DOI: 10.1177/1078155214551315/title, *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2015, 1078-1552, 21, 4, 318-319.

A. DİRİCAN, F. LEVENT, A. ALACACIOĞLU, Y. KUCUKZEYBEK, R. SUTCU, U. VAROL, U. KOCABAS, O. SENÖZ, S. V. EMREN, S. AKSUN, L. DEMİR, M. O. TARHAN & E. COBAN, Acute Cardiotoxic Effects of Adjuvant Trastuzumab Treatment and its Relation to Oxidative Stress, *ANGIOLOGY*, 2014, 0003-3197, 65, 10, 944-949.

U. VAROL, İ. YILDIZ, A. ALACACIOĞLU & R. USLU, Anticancer Therapy for Breast Cancer Patients with Skin Metastases Refractory to Conventional Treatments, *ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION*, 2014, 1513-7368, 15, 4, 1885-1887.

İ. YILDIZ, U. VAROL & A. ALACACIOĞLU, Assessment of the quality of life in Turkish breast cancer patients, *The Journal of Breast Health*, 2014, 13060945, 10, 4, 216-221.

U. VAROL, Y. VAROL, M. YAPRAK, A. UZUM & M. CİRİT, Association between hyperlactatemia and occult cardiac failure in diabetic patients on maintenance hemodialysis, *INTERNATIONAL UROLOGY AND NEPHROLOGY*, 2014, 0301-1623, 46, 8, 1639-1644.

İ. YILDIZ, U. VAROL, F. SEN & L. KİLİC, Cardiac tamponade in a patient treated by sunitinib for metastatic renal cell carcinoma, *ANADOLU KARDİYOLOJİ DERGİSİ- THE ANATOLIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY*, 2014, 1302-8723, 14, 7, 654-656.

Y. KUCUKZEYBEK, U. VAROL, A. ALACACIOĞLU, E. ULGER, İ. YILDIZ, H. CAN, T. SALMAN, İ. ALACACIOĞLU, M. O. TARHAN, G. ATAMAN, V. BAYOĞLU, A. DİRİCAN, L. DEMİR, M. AKYOL & Y. YILDIZ, Depression, Anxiety and Sexual Satisfaction in Breast Cancer Patients and their Partners-Izmir Oncology Group Study, *ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION*, 2014, 1513-7368, 15, 24, 10631-10636.

A. DİRİCAN, C. ERTEN, H. ATMACA, E. BOZKURT, Y. KUCUKZEYBEK, U. VAROL, M. O. TARHAN, B. KARACA & R. USLU, Enhanced cytotoxicity and apoptosis by thymoquinone in combination with zoledronic acid in hormone- and drug-resistant prostate cancer cell lines, *JOURNAL OF BUON*, 2014, 1107-0625, 19, 4, 1055-1061.

U. VAROL, A. DİRİCAN, İ. YILDIZ, E. OKTAY, M. DEĞİRMENÇİ, A. ALACACIOĞLU, S. BARUTCA, B. KARABULUT & R. USLU, First-Line Mono-Chemotherapy in Frail Elderly Patients with Metastatic Colorectal Cancer, *ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION*, 2014, 1513-7368, 15, 7, 3157-3161.

U. VAROL, A. ALACACIOĞLU, İ. YILDIZ, Y. KÜÇÜKZEYBEK & R. USLU, Gastric cancer with diffuse hepatic metastases and complete radiological response to triplet chemotherapy, *JOURNAL OF BUON*, 2014, 1107-0625, 19, 4, 1128-1129.

L. DEMİR, A. DİRİCAN, Y. KUCUKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU, U. VAROL, S. AKSUN, İ. V. BAYOĞLU, E. COBAN, R. SUTCU & M. O. TARHAN, Impact of pre-angiogenic factors on the treatment effect of bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer, *MEDICAL ONCOLOGY*, 2014, 1357-0560, 31, 4.

U. VAROL, Y. YILDIZ, Y. VAROL, A. ALACACIOĞLU & R. USLU, Importance of surveillance and risk factor evaluation in patients with multiple curable malignancies, *European Journal of Cancer Prevention*, 2014, 1473-5709, 24, 4, 363-363.

M. AKYOL, U. VAROL, İ. YILDIZ, İ. V. BAYOĞLU, Y. YILDIZ, L. DEMİR, A. DİRİCAN, A. CAN, S. ÇOKMERT, M. T. ÖZTOP, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK & M. O. TARHAN, Isolated liver metastasis of sacrococcygeal chordoma. Case report and review of the literature, *Case Reports in Oncological Medicine*, 2014, 2090-6706, 2014, 1-3.

M. DEĞİRMENÇİ, U. VAROL, A. ÖZGÜZER, M. BOZKURT & C. SEZGİN, Long term survival of a metastatic patient with pancreatic adenocarcinoma: a rare case report and review of the literature, *Turkish Journal of Oncology*, 2014, 13007457, 29, 3, 108-111.

U. VAROL, İ. YILDIZ, T. SALMAN, B. KARABULUT & R. USLU, Markers to predict the efficacy of bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer, *Tumori*, 2014, 2038-2529, 100, 4, 370-6.

U. VAROL, A. ALACACIOĞLU, İ. YILDIZ & M. O. TARHAN, Potential Curative Role of Chemotherapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Who Had Complete Response to First-line Treatment, *Acta Oncologica Turcica*, 2014, 0304-596X, 47, 3, 62-63.

Y. VAROL, U. VAROL, M. ÜNLÜ, İ. KAYAALP, A. AYSU, Ş. DERELİ & S. Z. GÜÇLÜ, Primary lung cancer coexisting with active pulmonary tuberculosis, *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2014, 10273719, 18, 9, 1121-1125.

Y. VAROL, U. VAROL, M. ÜNLÜ, İ. KAYAALP, A. AYRANCI, M. S. DERELİ & S. Z. GÜÇLÜ, Primary lung cancer coexisting with active pulmonary tuberculosis, *INTERNATIONAL JOURNAL OF TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASE*, 2014, 1027-3719, 18, 9, 1121-1125.

T. TOPTAŞ, İ. YILDIZ, M. YILDIZ, U. VAROL, İ. V. BAYOĞLU & M. ÖZGÜROĞLU, Quality-of-Life in Turkish Cancer Patients: The Impact of Sociodemographic Characteristics, Medical History, and Management, *UHOD-ULUSLARARASI HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ DERGİSİ*, 2014, 1306-133X, 24, 1, 23-29.

T. TOPTAŞ, İ. YILDIZ, M. YILDIZ, U. VAROL, İ. V. BAYOĞLU & M. ÖZGÜROĞLU, Quality-of-Life in Turkish Cancer Patients: The Impact of Sociodemographic Characteristics, Medical History, and Management, *International Journal of Hematology and Oncology*, 2014, 1306133X, 24, 1, 23-29.

İ. V. BAYOĞLU, U. VAROL, İ. YILDIZ, S. ÇOKMERT, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU, L. DEMİR, A. DİRİCAN, M. AKYOL, Y. YILDIZ & M. O. TARHAN, Second line capecitabine and oxaliplatin combination for gemcitabine resistant advanced pancreatic cancer, *Asian Pacific Journal of cancer prevention : APJCP*, 2014, 2476-762X, 15, 17, 7119-23.

U. VAROL, İ. V. BAYOĞLU, Y. YILDIZ, M. O. TARHAN, İ. YILDIZ, U. MUSLU, R. USLU, A. ALACACIOĞLU, Y. KUCUKZEYBEK, B. KARABULUT, M. AKYOL, L. DEMİR, A. DİRİCAN & S. ÇOKMERT, Second-Line Capecitabine and Oxaliplatin Combination for Gemcitabine-Resistant Advanced Pancreatic Cancer, *ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION*, 2014, 1513-7368, 15, 17, 7119-7123.

M. AKYOL, A. ALACACIOĞLU, E. ULGER, U. VAROL, H. CAN, T. YAVUZSEN, Y. YILDIZ, M. O. TARHAN, Y. KUCUKZEYBEK, İ. ALACACIOĞLU, İ. YILDIZ, V. BAYOĞLU, A. DİRİCAN, L. DEMİR & T. SALMAN, Sexual satisfaction, anxiety, depression and quality of life in testicular cancer survivors, *MEDICAL ONCOLOGY*, 2014, 1357-0560, 31, 7.

T. AKMAN, I. YILDIZ, M. EKENEL, M. KOCAR, O. YAZICI, M. UYSAL, A. ULAS, M. KANITEZ, U. VAROL, N. AVCI, I. V. BAYOGLU, Z. SURMELI, D. TURAL, M. A. KAPLAN, I. DEDE & M. BASARAN, Sunitinib for Patients with Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Multicenter Retrospective Turkish Oncology Group Trial, *ANTICANCER RESEARCH*, 2014, 0250-7005, 34, 8, 4329-4334.

U. VAROL, A. DIRICAN, Y. KUCUKZEYBEK, A. ALACACIOGLU, Y. YILDIZ, M. O. TARHAN, E. COBAN, C. ERTEN, I. SOMALI, B. KOYUNCU, A. CAN, L. DEMIR, I. V. BAYOGLU & M. AKYOL, Treatment of Metastatic Colorectal Cancer With or Without Bevacizumab: Can the Neutrophil/Lymphocyte Ratio Predict the Efficiency of Bevacizumab?, *ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION*, 2014, 1513-7368, 15, 12, 4781-4786.

U. VAROL, B. KARACA, P. PATIR, A. SENER, O. ZEKIOGLU, U. A. SANLI & R. USLU, Association of Rac1 Expression with Trastuzumab Resistance in HER2-Positive Breast Cancer, *UHOD-ULUSLARARASI HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ DERGİSİ*, 2013, 1306-133X, 23, 4, 219-226.

U. VAROL, B. KARACA, B. CAKAR, C. SEZGIN, B. KARABULUT & R. USLU, Comparing Time to Disease Progression of Irinotecan and Oxaliplatin-based Chemotherapies in Colorectal Cancer Patients With Liver Only Metastasis, *AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY-CANCER CLINICAL TRIALS*, 2013, 0277-3732, 36, 4, 388-391.

B. CAKAR, U. VAROL, B. JUNUSHOVA, U. MUSLU, P. G. ONER, R. USLU, Z. G. SURMELI, Y. CIRAK, B. KARACA, C. SEZGIN & B. KARABULUT, Evaluation of the efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with high-risk stage II colon cancer, *JOURNAL OF BUON*, 2013, 1107-0625, 18, 2, 372-376.

U. VAROL & O. TOPRAK, Filtering lymphocytes may decrease the need for immunosuppression in solid organ transplantation, *MEDICAL HYPOTHESES*, 2013, 0306-9877, 81, 4, 731-733.

Y. VAROL, U. VAROL, Z. M. BAŞER, L. USTA, G. BALCI & R. ÖZACAR, Hastanede tedavi edilen KOAH alevlenmelerinin maliyeti, *Türk Toraks Dergisi*, 2013, 2149-2530, 14, 1, 19-23.

I. YILDIZ, F. SEN, M. BASARAN, L. KILIC, M. EKENEL, C. ORDU, I. KILICASLAN, E. DARENDELİLER, H. M. TUNC, U. VAROL & S. BAVBEK, Prognostic factors associated with the response to sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma, *CURRENT ONCOLOGY*, 2013, 1198-0052, 20, 6, E546-E553.

U. VAROL, Y. CIRAK, B. CAKAR, B. KARACA, C. SEZGIN, R. USLU & B. KARABULUT, Survival analysis of metastatic colorectal cancer patients who were treated with the five major therapeutic agents over the course of disease, *JOURNAL OF BUON*, 2013, 1107-0625, 18, 3, 647-652.

U. VAROL, E. OKTAY, M. YILDIRIM, Z. G. SÜRMELİ, A. DIRICAN, N. MEYDAN, Ş. B. KARACA, B. KARABULUT & R. USLU, Tumor characteristics and metastatic sites may predict bevacizumab efficacy in the first line treatment of metastatic colorectal cancer, *Molecular and Clinical Oncology*, 2013, 2049-9450, 2, 1, 166-170.

Y. VAROL, U. VAROL, B. KARACA, B. KARABULUT, C. SEZGIN & R. USLU, The Frequency and Significance of Radiologically Detected Indeterminate Pulmonary Nodules in Patients with Colorectal Cancer, *MEDICAL PRINCIPLES AND PRACTICE*, 2012, 1011-7571, 21, 5, 457-461.

U. VAROL, B. KARACA, U. MUSLU, L. DOGANAY, M. DEĞİRMENCI, R. USLU & E. GOKER, Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver in an adult patient: Case report, *TURKISH JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY*, 2012, 1300-4948, 23, 3, 279-283.

Y. CİRAK, U. VAROL, H. ATMACA, A. KİSİM, C. SEZGİN, B. KARABULUT, S. UZUNOĞLU, R. USLU & B. KARACA, Zoledronic acid in combination with serine/threonine phosphatase inhibitors induces enhanced cytotoxicity and apoptosis in hormone-refractory prostate cancer cell lines by decreasing the activities of PP1 and PP2A, *BJU INTERNATIONAL*, 2012, 1464-4096, 110, 11C, E1147-E1154.

B. KARABULUT, B. KARACA, U. VAROL, U. MUSLU, B. ÇAKAR, H. ATMACA, A. KİSİM, S. UZUNOĞLU & R. USLU, Enhancing cytotoxic and apoptotic effect in OVCAR-3 and MDAH-2774 cells with all-trans retinoic acid and zoledronic acid: a paradigm of synergistic molecular targeting treatment for ovarian cancer, *JOURNAL OF EXPERIMENTAL & CLINICAL CANCER RESEARCH*, 2010, 1756-9966, 29.

U. VAROL, B. PAYZİN, M. SONBAHAR & M. YAPRAK, Chronic Renal Failure Secondary to Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, *UHOD-ULUSLARARASI HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ DERGİSİ*, 2008, 1306-133X, 18, 3, 175-179.

O. TOPRAK, M. CİRİT, M. YESİL, S. BAYATA, M. TANRISEV, U. VAROL, R. ERSOY & E. EŞİ, Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease, *NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION*, 2007, 0931-0509, 22, 3, 819-826.

U. VAROL, Y. ÜZÜM, A. ŞENGÜL, U. B. KORKMAZ, M. PARVİZİ, M. AKYOL, H. TASKAYNATAN, T. SALMAN, U. OFLAZOĞLU, Y. YILDIZ, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK & M. O. TARHAN, An analysis of adjuvant treatment strategies inoperated pancreatic cancer patients. An Izmir oncologygroup study, *Indian Journal of Cancer*, 1900, 0019-509X.

Bildiriler

M. AKYOL, L. DEMİR, A. ALACACIOĞLU, H. ELLİDOKUZ, Y. KÜÇÜKZEYBEK, Y. YILDIZ, Z. Z. GÜMÜŞ, İ. V. BAYOĞLU, İ. YILDIZ, T. SALMAN, U. VAROL, B. B. KÜÇÜKZEYBEK, L. DEMİR, A. DİRİCAN, R. SÜTÇÜ & M. O. TARHAN, The effects of adjuvant endocrine treatment on the serum leptin, adiponectin and body composition in patients with breast cancer [Izmir Oncology Group (ZOG) Study], Poster Sunumu, European Cancer Congress (Poster), 2015, 06 Eylül 2015, 09 Eylül 2015.

M. AKYOL, Y. KÜÇÜKZEYBEK, U. VAROL, İ. YILDIZ, S. ÇOKMERT, İ. V. BAYOĞLU, Y. YILDIZ, L. DEMİR, A. CAN, A. DİRİCAN, A. ALACACIOĞLU & M. O. TARHAN, First-Line Cisplatin Plus Bolus 5-Fluorouracil Combination in Patients With Locally Advanced And Metastatic Esophageal Cancer., Poster Sunumu, European Cancer Congress, 08 Eylül 2015, 11 Eylül 2015.

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

Hakemlik/Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
Raportörlük Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0