

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HEPATOPANKREATOBİLİYER KANSERLERDE BÜYÜME
FAKTÖRLERİNİN VE DOLAŞAN KANSER HÜCRELERİNİN
PROGNOZLA İLİŞKİSİ

İlkay Tuğba ÜNEK
ORCID: 0000-0002-9124-6123

ONKOLOJİ ANABİLİM DALI
TEMEL ONKOLOJİ DOKTORA PROGRAMI

DOKTORA TEZİ

İZMİR
HAZİRAN 2022

TEZ KODU: DEU.HSL.PhD -2010970035

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HEPATOPANKREATOBİLİYER KANSERLERDE BÜYÜME
FAKTÖRLERİNİN VE DOLAŞAN KANSER HÜCRELERİNİN
PROGNOZLA İLİŞKİSİ

İlkay Tuğba ÜNEK

ORCID: 0000-0002-9124-6123

ONKOLOJİ ANABİLİM DALI

TEMEL ONKOLOJİ DOKTORA PROGRAMI

DOKTORA TEZİ

Tez Danışmanı: Prof.Dr. İlhan ÖZTOP

ORCID: 0000-0002-0425-0651

İkinci Danışman: Prof.Dr.Yasemin BAŞBINAR

ORCID: 0000-0001-9439-2217

Bu araştırma DEU Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü tarafından
2015.KB.SAĞ.031 proje numarası ile desteklenmiştir.

İZMİR
HAZİRAN 2022

T.C.

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE**

ETİK BEYANI

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğum “Hepatopankreatobiliyer Kanselerde Büyüme Faktörlerinin ve Dolaşan Kansер Hücrelerinin Prognozla İlişkisi” 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:

Öğrencinin Adı Soyadı: İlkay Tuğba ÜNEK

Tarih: 01.06.2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLolar DİZİNİ	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
TEŞEKKÜR	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xii
1.GİRİŞ	1
1.1.Problemin Tanımı ve Önemi	1
1.2.Araştırmanın Amacı	1
1.3.Araştırmanın Hipotezleri	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Hepatopankreatobiliyer Kanserlerin Büyüme Faktörleri ile İlişkisi	2
2.1.1.Hepatoselüler Karsinomun Büyüme Faktörleri ile İlişkisi.....	2
2.1.2.Pankreas Kanserinin Büyüme Faktörleri ile İlişkisi.....	3
2.1.3.Safra Yolu Kanserlerinin Büyüme Faktörleri ile İlişkisi.....	4
2.1.4.Ampulla Vateri Kanserinin Büyüme Faktörleri ile İlişkisi	5
2.2.Hepatopankreatobiliyer Kanselerde Dolaşan Kansere Hücreleri	5
2.2.1. Dolaşan Kansere Hücrelerinin Önemi	5
2.2.2.Dolaşan Kansere Hücrelerinin Periferik Kandan İzolasyon (Zenginleştirme) ve Tanımlama Yöntemleri	6
3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1. Araştırmanın Tipi	13
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	13
3.3. Araştırmanın Örneklemi.....	13
3.4. Çalışma Materyali	16

3.5. Araştırmanın Değişkenleri	13
3.6. Veri Toplama Araçları.....	13
3.6.1.Kan Örnekleri	15
3.6.2. Serum Elde Edilmesi	15
3.6.3. VEGF ve HGF Analizi	15
3.6.4. Dolaşan Kanser Hücrelerinin İzalasyonu (Zenginleştirilmesi)	15
3.6.5. Dolaşan Kanser Hücrelerinin Tanımlanması	16
3.7.Araştırma Planı.....	16
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi.....	17
3.9.Araştırmanın Kısıtlılıkları	17
3.10.Etik Kurul Onay	17
4. BULGULAR	18
4.1. Hepatopankreatobiliyer Kansere Tanılı Hastalarda VEGF ve HGF Analizi ...	18
4.1.1 Hastaların Klinik ve Patolojik Özelliklerine göre VEGF ve HGF Düzeyleri.	19
4.2. Pankreatobiliyer Kansere Tanılı Hasta Alt Grubunun Klinik ve Laboratuvar Parametreleri	20
4.2.1. Pankreatobiliyer Kansere Tanılı Hastaların Serum HGF Gruplarına göre Klinik Özellikleri	21
4.2.2. Serum HGF Medyan Değerine göre Hastaların Laboratuvar Parametreleri	22
4.2.3. Pankreatobiliyer Kansere Tanılı Hastaların Hastaların Genel Sağkalımını Etkileyen Faktörler	24
4.3. CTCs Tanımlaması Yapılan Hastalar	26
4.3.1. CTCs Tanımlaması Yapılan Hastaların Klinik ve Patolojik Özellikleri	26
4.3.2. Hastaların Klinik ve Patolojik Özelliklerine göre Medyan CTCs Sayısı	28
4.3.3. CTCs Gruplarına göre Hastaların Klinik ve Patolojik Özellikleri	30
4.3.4. Hastaların Genel Sağkalımını Etkileyen Faktörler.....	30

5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	40
7. KAYNAKLAR	42
8. EKLER	59



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Pankreatobiliyer kanser tanılı hastalarda CTCs'nin klinik önemini değerlendiren çalışmalar	8
Tablo 2. Çalışmada kullanılan sarf malzemeler	14
Tablo 3. Hepatopankreatobiliyer kanser tanılı hastaların klinik ve patolojik özellikleri.....	18
Tablo 4. Hepatopankreatobiliyer kanser tanılı hastaların klinik ve patolojik özelliklerine göre VEGF ve HGF düzeyleri	19
Tablo 5. Pankreatobiliyer kanser tanılı hasta alt grubunun klinik ve laboratuvar parametreleri	20
Tablo 6. Pankreatobiliyer kanser tanılı hastalarda HGF gruplarına göre klinik özellikler.....	22
Tablo 7. Serum HGF medyan değerine göre hastaların laboratuvar parametreleri ...	23
Tablo 8. Genel sağkalım için tek-değişkenli analiz	25
Tablo 9. CTCs tanımlaması yapılan hastaların klinik ve patolojik özellikleri.....	27
Tablo 10. Hastaların klinik ve patolojik özelliklerine göre medyan CTCs sayısı	29
Tablo 11. CTCs gruplarına göre hastaların klinik ve patolojik özellikleri	31
Tablo 12. CTCs tanımlaması yapılan hastalarda genel sağkalım için tek değişkenli analiz.....	32
Tablo 13. CTCs tanımlaması yapılan hastalarda genel sağkalım için çok-değişkenli analiz.....	33

SİMGELER VE KISALTMALAR

AVK	: Ampulla vateri kanseri
ALCAM	: Aktive lökosit hücre adezyon molekülü
ALDH	: Aldehid dehidrogenaz
BIRC5	: "Baculoviral inhibitör of apoptosis repeat-containing 5"
Ca 19-9	: Karbonhidrat antijeni 19-9
CD	: Farklılaşma kümesi (Cluster of differentiation)
CEA	: Karsinoembryonik antijen
CEACAM5	: Karsinoembryonik antijen ilişkili hücre adezyon molekülü-5
CECs	: Dolaşan epitelyal hücreler
CEP8	: Kromozom 8 sentromeri
CK	: Sitokeratin
Cm	: Santimetre
cMet	: c-Mezenkimal epitelyal dönüşüm
CS	: Cerrahi sınır
CSCs	: Kanseri kök hücreleri
CTCs	: Dolaşan kanser hücreleri
DAPI	: "4',6-diamidino-2-phenylindole"
DK	: Duodenum kanseri
ddPCR	: Dijital droplet polimeraz zincir reaksiyonu
dk	: Dakika
DMEM	: "Dulbecco's modified eagle media"
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DNA	: Deoksiribo nükleik asit

EpCAM	: Epitelyal hücre adezyon molekülü
EGFR	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
ELISA	: "Enzyme-linked immunosorbent assay"
EMT	: Epitelyal-mezenkimal dönüşüm
FBS	: Fötal sığır serum
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
FACS	: Florösan aktive hücre ayırma
g/dL	: Gram/Desilitre
GA	: Güven aralığı
GEDİ	: Geometrik olarak güçlendirilmiş diferansiyel immünyakalama
GEM	: Geometrik olarak güçlendirilmiş karıştırma
GSK	: Genel sağkalım
HGF	: Hepatosit büyüme faktörü
HGFR	: Hepatosit büyüme faktör reseptörü
HPBK	: Hepatopankreatobiliyer kanser
h-TERT	: İnsan telomeraz revers transkriptaz
HER2	: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2
HSK	: Hastalıksız sağkalım
IHC	: İmmunohistokimya
ISET	: Epitelyal tümör hücrelerinin büyüklüğüyle izolasyon
KRAS	: Kirsten rat sarkoma
KRT19	: Keratin 19
LN	: Lenf düğümü
MACS	: Manyetik-aktive hücre ayırma sistemi
MAPK	: Mitojen-aktive protein kinaz

μL	: Mikrolitre
mg/L	: Miligram/litre
mL	: Mililitre
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
mTOR	: Rapamisin memeli hedefi
MUC1	: Müsin 1
N	: Hasta sayısı
ng/mL	: Nanogram/ mililitre
NLR	: Nötrofil/lenfosit oranı;
PBS	: Fosfat tampon çözeltisi
PK	: Pankreas kanseri
PDGF	: Platelet-ilişkili büyüme faktörü
PI3K	: Fosfoinositid 3-kinaz
PIK3CA	: Fosfotidil inositol 3-kinaz katalitik alt ünite alfa
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PSK	: Progresyonsuz sağkalım
RAS	: Rat sarkoma
RNA-ISH	: Ribonükleik asit-in situ hibridizasyon
RT-PCR	: Revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu
SE-iFISH	: Zenginleştirme ve immünboyama-floresan in situ hibridizasyon
SHH	: Sonik hedgehog sinyal molekülü
SISH	: Silver in situ hibridizasyon
SMO	: Düzleştirilmiş, kıvrılmış sınıf reseptörü (Smoothened frizzled class receptor)
SYK	: Safra yolu kanseri

TGF-β	: Transforme edici büyüme faktörü-beta
TP53	: Tümör protein 53
U/mL	: Ünite/mililitre
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VEGFR	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü



TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi birikimi ve katkılarıyla bana destek olan değerli tez danışmanım Prof. Dr. İlhan ÖZTOP'a ve tez ikinci danışmanım Translasyonel Onkoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yasemin BAŞBINAR'a,

Bilgisi ve tecrübesi ile bize daima destek olan hocalarımız Onkoloji Enstitüsü Müdürü Prof. Dr. Nur OLGUN'a, Temel Onkoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Safiye AKTAŞ'a, Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Özgül SAĞOL'a ve destekleriyle yanımda olan güler yüzlü tüm Onkoloji Enstitüsü idari personellerine,

İçtenliği ve gülümsemesiyle hep yanımda olan, bilgi ve tecrübesiyle tüm sorunlarımızı çözerek desteğini esirgemeyen çok değerli hocamız Onkoloji Enstitüsü Prevanatif Onkoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ'a,

Değerli çalışma arkadaşlarım Tuğba UYSAL'a, Ece ÇAKIROĞLU'na, Asım LEBLEBİCİ'ye ve Caner KARACA'ya,

Tez çalışmamın her aşamasında bana destek veren ve en zor anlarımda yanımda olan eşim Tarkan ÜNEK'e, annem Nuriye GÜN'e ve babam Ahmet GÜN'e teşekkür ederim.

İlkay Tuğba ÜNEK

HEPATOPANKREATOBİLİYER KANSERLERDE BÜYÜME FAKTÖRLERİNİN VE DOLAŞAN KANSER HÜCRELERİNİN PROGNOZLA İLİŞKİSİ

Doktora Tezi

İlkay Tuğba ÜNEK

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Onkoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Hepatopankreatobiliyer kanserlerin prognozu kötüdür ve hastalık yönetiminde kullanılabilecek prognostik belirteçler kısıtlıdır. Bu çalışmada, hepatopankreatobiliyer kanserli hastalarda büyüme faktörlerinin ve dolaşan kanser hücrelerinin (CTCs) prognozla ilişkisinin incelenmesi amaçlandı.

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve hepatosit büyüme faktörü (HGF) serum düzeyleri ELISA testiyle ölçüldü. Periferik kandan CTCs izolasyonu için OncoQuick® testiyle yoğunluk gradyanlı santrifüjleme yapıldı. Zenginleştirilmiş örneklerle akış sitometri analizi yapıldı. CD45 negatif ve EPCAM pozitif hücreler CTCs olarak tanımlandı.

Çalışmaya hepatopankreatobiliyer kanserli 74 hasta alındı. Medyan VEGF ve HGF düzeyleri sırasıyla, 22.26 ng/mL ve 329.79 ng/mL saptandı. Metastatik hastalardaki HGF düzeyi, operabl hastalara kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (198.58 vs. 467.38, $p=0.004$). Pankreatobiliyer kanser alt grubundaki 62 hastanın medyan HGF düzeyi 329.1 ng/mL tespit edildi. Yüksek HGF grubunda, düşük HGF grubuna kıyasla, monosit, monosit/lenfosit oranı, C-reaktif protein (CRP) ve CRP/albumin oranının medyan değerleri belirgin şekilde yüksek bulundu ($p<0.050$). CTCs izolasyon ve tanımlaması yapılan pankreatobiliyer kanserli 21 hastanın medyan CTCs sayısı 15 saptandı. Cerrahi sınırı negatif olan hastaların %23.1'i yüksek CTC grubunda saptanırken, cerrahi sınırı pozitif hastaların %83.3'ü yüksek CTC grubunda tespit edildi ($p=0.041$). Medyan nötrofil/lenfosit oranı (NLR), düşük CTCs grubuna kıyasla, yüksek CTCs grubunda istatistiksel anlamlılığa yakın bir şekilde daha yüksek saptandı (2.37 vs. 1.41; $p=0.055$).

Metastaz varlığı ve serum HGF düzeyi arasında anlamlı ilişkinin gösterildiği bu çalışma, HGF/c-MET sinyal yolağının metastaz gelişimindeki önemini ortaya koymakta ve serum HGF düzeyinin hepatopankreatobiliyer kanserli hastalarda prognostik biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Pankreatobiliyer kanserli hastaların serum HGF düzeyleri ile sistemik inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki, literatürde ilk kez bu çalışmada tespit edildi. Bu ilişkinin, tümör mikroçevresindeki HGF ile inflamasyon arasındaki ilişkinin periferik kandaki yansıması olduğu düşünülmektedir. CTCs'in cerrahi sınır pozitifliği ile anlamlı ilişkisi olduğu ilk kez bu

Çalışmada tespit edildi, bu da preoperatif hastalarda periferik kandaki CTC sayısının pozitif cerrahi sınırı öngören bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. CTCs ve NLR arasında anlamlılığa yakın ilişki saptayan bu çalışma, lenfositlerin CTCs klerensindeki olası rolü konusunda literatüre önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Hepatopankreatobiliyer kanser, dolaşan kanser hücreleri, hepatosit büyüme faktörü, vasküler endotelyal büyüme faktörü, inflamasyon, prognoz.

Tezin sayfa adedi: 64

Danışman: Prof.Dr. İlhan ÖZTOP

İkinci Danışman: Prof. Dr. Yasemin BAŞBINAR



**THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF GROWTH FACTORS AND
CIRCULATING TUMOR CELLS IN PATIENTS WITH
HEPATOPANCREATOBILIARY CANCER**

Doctora Thesis

İlkay Tuğba ÜNEK

DOKUZ EYLUL UNIVERSITY HEALTH SCIENCE INSTITUTE

Department of Oncology

ABSTRACT

Hepatopancreatobiliary cancers have poor prognosis and the valuable prognostic markers are very limited in the management of the disease. In this study, the aim was to research the relationship of growth factors and circulating tumor cells (CTCs) with the prognosis of patients with hepatopancreatobiliary cancer

The serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and hepatocyte growth factor (HGF) were measured by ELISA test. Density gradient centrifugation with the OncoQuick® assay was performed for isolation of CTCs from peripheral blood. Enriched samples underwent flow cytometric analysis. The cells characterized by CD45 negative and EpCAM positive signals were defined as CTCs.

This study included 74 patients with hepatopancreatobiliary cancer. The median levels of the VEGF and HGF were 22.26 ng/mL and 329.79 ng/mL, respectively. In patients with metastatic disease, the levels of HGF were significantly higher comparing to patients with operable disease (198.58 vs. 467.38, $p=0.004$). The median HGF level was 329.1 ng/mL in the subgroup of 62 patients with pancreatobiliary cancer. The median levels of monocyte, monocyte-to-lymphocyte ratio, C-reactive protein (CRP), and CRP-to-albumin ratio were significantly higher in the high HGF group compared to the low HGF group ($p<0.050$). The median CTCs count of 21 patients diagnosed with pancreatobiliary cancer, whose CTCs were isolated and identified, was 15. The rate of patients with negative surgical margin in the high CTC group was 23.1%, while the rate of patients with positive surgical margin in the high CTC group was 83.3% ($p=0.041$). Median neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) was found to be higher in the high CTC group compared to the low CTC group, which was close to statistical significance (2.37 vs. 1.41; $p=0.055$).

This study, which showed a significant relationship between the presence of metastasis and serum HGF level, reveals the importance of the HGF/c-MET signaling pathway in the development of metastasis and suggests that serum HGF level may be a prognostic biomarker in patients with hepatopancreatobiliary cancer. The relationship between serum HGF levels and systemic inflammation markers in patients with pancreatobiliary cancer was detected for the first time in the literature in this

study. This relationship is thought to be the reflection of the relationship between HGF and inflammation in the tumor microenvironment to the peripheral blood.

CTCs were identified to have a significant relationship with surgical margin positivity in this study for the first time, suggesting that the CTCs count in peripheral blood in preoperative patients may be a biomarker predicting positive surgical margin. This study which identified relationship close to statistical significance between CTCs and NLR, significantly contributes to the literature on the topic of the possible role of lymphocytes in CTC clearance.

Keywords: Hepatopancreatobiliary cancer, circulating tumor cells, hepatocyte growth factor, vascular endothelial growth factor, inflammation, prognosis.

Page number: 64

Advisor: Prof.Dr. İlhan OZTOP

Second Advisor: Prof. Dr. Yasemin BASBINAR

1. GİRİŞ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Cerrahi teknik ve perioperatif tedavi yöntemlerinde son yıllarda sağlanan gelişmelere rağmen, hepatopankreatobiliyer kanserler (HPBK)'in prognozu hala çok kötüdür, hastalık yönetiminde kullanılabilecek prognostik ve prediktif belirteçler kısıtlıdır. Bu kanserlerin prognozunun iyileştirilmesi, sağkalımının uzatılması için, kanserin fenotipik ve genotipik özelliklerine göre bireyselleştirilmiş tedaviler ve yeni terapötik hedefler tanımlanması zorunludur.

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmada, HPBK [hepatoselüler karsinom, pankreas kanseri (PK), safra yolu kanseri (SYK), Ampulla Vateri kanseri (AVK)] tanıılı hastalarda büyüme faktörlerinin ve dolaşan kanser hücrelerinin, hastaların klinik ve patolojik özellikleriyle, genel sağkalım (GSK) süreleriyle ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

Büyüme faktörlerinin ve dolaşan kanser hücrelerinin periferik kandaki düzeyi, hastaların klinik ve patolojik risk faktörleri ile ilişkilidir. Büyüme faktörlerinin ve dolaşan kanser hücrelerinin periferik kandaki düzeyi yüksek olan hastaların, düşük olan hastalara kıyasla prognozları daha kötüdür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatopankreatobiliyer Kanserlerin Büyüme Faktörleri ile İlişkisi

2.1.1. Hepatoselüler Karsinomun Büyüme Faktörleri ile İlişkisi

Hepatoselüler karsinom, en sık görülen karaciğer kanser türüdür ve dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olarak önemini korumaktadır. Hastaların yarısından fazlası ileri evrede ya da tedavisi mümkün olmayan durumda başvurmaktadır. İleri evre hepatoselüler karsinom tanılı hastaların beş-yıllık sağkalımı yalnızca %3 rapor edilmektedir. Hepatoselüler karsinom, kanser ilişkili ölüm nedenleri arasında erkeklerde ikinci sırada, kadınlarda altıncı sırada yer almaktadır (1,2). Hepatoselüler karsinom, vasküler invazyona yüksek düzeyde eğilim gösteren hipervasküler solid bir tümördür. Hepatoselüler karsinomda anjiyogenezin en önemli medyatörü, vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü (VEGFR)'ne bağlanan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)'dür. Diğer büyüme faktörleri olan platelet-ilişkili büyüme faktörü (PDGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) de anjiyogeneze katkıda bulunur. Artmış anjiyogeneze yanında, hepatosit büyüme faktör reseptörü (HGFR) sinyal yolağı, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) sinyal yolağı, fosfoinositid 3-kinaz (PI3K)/AKT/rapamisin memeli hedefi (mTOR) sinyal yolağı olmak üzere hücre büyümesiyle ilişkili sinyal yolaklarındaki kontrol kaybı da hepatoselüler karsinom gelişiminde önemlidir. Hepatosit büyüme faktörü (HGF), karaciğer rejenerasyonu ve tamiri için önemli bir büyüme faktörüdür. Hepatosit büyüme faktörü reseptörü olan "c-mezenkimal epitelyal dönüşüm (c-Met)", tipik bir reseptör tirozin kinazdır. Hepatosit büyüme faktörü bağlanmasıyla HGF/c-Met sinyal yolağı aktive olduğunda, PI3K/AKT/mTOR ve rat sarkoma (RAS)/RAF/MEK/ERK sinyal yolakları aktive olur (2). Hepatoselüler karsinom tanılı hastalarda, kandaki VEGF ve HGF düzeylerinin hastalık prognozuyla ilişkisini değerlendiren çalışmalar mevcuttur (3-9). Hepatoselüler karsinom tedavisinde karsinogenez ile ilişkili sinyal yolaklarını (VEGFR, HGF/c-Met, EGFR, PI3K/AKT/mTOR, RAS/RAF/MEK/ERK) hedefleyen tedaviler geliştirilmektedir. Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü hedefli tirozin kinaz inhibitörleri arasında sorafenib, lenvatinib, regorafenib, cabozantinib ve VEGFR hedefli monoklonal antikorlar arasında ramucirumab, ileri evre hepatoselüler karsinom tedavisinde etkinlikleri gösterilerek onaylanmıştır.

Cabozantinib, hepatoselüler karsinom tedavisinde cMET reseptörünü de hedefleyen bir çoklu-tirozin kinaz inhibitörüdür (2).

2.1.2. Pankreas Kanserinin Büyüme Faktörleri ile İlişkisi

Pankreas kanseri kötü prognozlu bir kanserdir, beş-yıllık genel sağkalım oranı %10 rapor edilmektedir. Kanser ilişkili ölüm sıralamasında, pankreas kanseri her iki cinsiyette de dördüncü sırada yer alır (10). Pankreas kanserinde yüksek sıklıkta ve erken metastaz görülmesi, spesifik semptomların yokluğu ve erken tanı için bir biyobelirtecini olmaması nedeniyle hastaların çoğunluğu ileri evrede tanı alır. Tanı koyulduğunda ileri evrede olma eğilimi, küratif cerrahi sonrası yüksek relaps oranları ve kemoterapiye dirençli olma özelliği, pankreas kanserinin neden kötü prognozlu olduğunu açıklar (10-13). Pankreasın normal duktal epitelinden, invaziv ve metastatik kansere kadarki süreçten kazanılmış spesifik mutasyonlar sorumludur (14). Hedgehog, Wnt, Notch ve PI3K/AKT sinyal yolları olmak üzere kanser ilişkili çeşitli sinyal yollarının aşırı aktivasyonu, pankreas kanserinde sıkça gözlenmektedir. Pankreas kanserinde kanser ilişkili genlerin aşırı ekspresyonu gözlenir ve bu durum "Kirsten rat sarkoma (K-RAS)" onkogenindeki mutasyonla, tümör baskılayıcı genlerin mutasyonu ile yakın ilişkilidir. Pankreas kanserinde, epidermal büyüme faktörü reseptörü, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü (HER)-2/Neu ve diğer tirozin kinaz reseptör ve ligandlarının, transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β)'nin kontrolsüz ekspresyonunun varlığı bilinmektedir (15). Pankreas kanserinde HGF/c-Met sinyal yolağının, tümör oluşumunda, progresyonunda, invazyonunda ve uzak metastazında rol oynadığı düşünülmektedir. Normal dokuya kıyasla pankreas kanseri hücrelerinde c-Met ekspresyonu artmıştır. Hepatosit büyüme faktörü ise tümör ilişkili fibroblastlar tarafından üretilerek c-Met reseptörüne bağlanır. Hepatosit büyüme faktörü/c-Met sinyal yolağının aktivasyonu, tümör mikroçevresindeki kanser ilişkili fibroblastların HGF üretimini daha da arttırmaktadır. Hepatosit büyüme faktörü, endotel hücrelerindeki reseptörlerine bağlanarak anjiyogenezi doğrudan uyarır. Ayrıca, HGF tümör mikroçevresindeki diğer stromal hücreleri de pro-anjiyojenik faktörler (VEGF vb.) üretmeleri için uyatarak, anjiyogeneze dolaylı olarak katkıda bulunur. c-Met aşırı ekspresyonu, tümörün derecesiyle, agresif fenotip ile doğrudan ilişkilidir. Pankreas kanserli hastalarda, tümörün fibrotik stromasında yüksek düzeyde HGF ekspresyonu daha kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (16). Pankreas kanseri

tanılı hastaların serumlarındaki anjiyogenik sitokinlerin (VEGF, PDGF, EGF) düzeyinin, tümör evresiyle, hastalık prognozuyla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (17-21). Pankreas kanserinin parafin blok tümör örneklerinde de VEGF ekspresyonunun, karaciğer metastazı, kanser yinelemesi ve kısa sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır (22-24). Bu sonuçların aksine, pankreas kanserinde anjiyogenez-ilişkili moleküllerin serum düzeylerinin veya tümör dokusundaki ekspresyonlarının prognozu belirlemediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (25-28).

2.1.3. Safra Yolu Kanserlerinin Büyüme Faktörleri ile İlişkisi

Safra yolu kanserleri, safra kesesi ve safra kanalı kanserleri olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Safra kanalı kanserleri (kolanjiyokarsinomlar) de, köken aldıkları anatomik bölgeye göre intrahepatik veya ekstrahepatik kolanjiyokarsinomlar olarak sınıflandırılırlar. Safra yolu kanserleri kötü prognozlu kanserlerdir, hastaların çoğu ileri evrede başvururlar, beş-yıllık genel sağkalım %19 rapor edilmektedir. Kanser ilişkili ölümlerin sıralamasında, erkeklerde beşinci sırada ve kadınlarda yedinci sırada yer almaktadır (10,29-33). Kolanjiyosellüler karsinomda, EGFR, VEGF ve HER2 ekspresyonu, potansiyel terapötik hedefler olarak araştırılmıştır. Epidermal büyüme faktörü reseptörünün aşırı ekspresyonunun kolanjiyosellüler karsinomda kötü risk faktörü olduğu gösterilmiştir (34). Yapılan genomik çalışmalarda, hücre büyümesi ve anjiyogenez ilişkili olan EGFR, RAS, AKT ve c-Met sinyal yollarının, safra yolu kanserlerinde aktive olduğu gösterilmiştir (35). Opere olmuş 94 kolanjiyokarsinom tanılı hastada KRAS mutasyonunun %13 oranında olmak üzere en sık gözlenen mutasyon olduğu saptanmıştır, PIK3CA, MET, EGFR, BRAF ve NRAS, saptanan diğer mutasyonlardır. Somatik mutasyonların klinik olarak test edilmesi, safra yolu kanserinde bireyselleştirilmiş tedavilerin geliştirilmesine ışık tutabilecektir (36-37). Kolanjiyosellüler karsinom doku örneklerinin çoğunluğunda VEGF, VEGFR ve TGF- β reseptörü ekspresyonu saptanmış, in-vitro çalışmalarda TGF- β 'nın VEGF gen transkripsiyonunu arttırdığı görülmüştür. Tümör ilişkili anjiyogenez indüksiyonunda en önemli rolü oynayan VEGF'ün yanında TGF- β 'nın da anjiyogenezi düzenlediği, hücre çoğalmasında, farklılaşmasında ve metastazda rol oynadığı bilinmektedir. vasküler endotelial büyüme faktörü ve TGF- β 'nın artmış ekspresyon varlığının ve fonksiyonel etkileşimlerinin, kolanjiyokarsinomların anjiyogenik dönüşümüne ve malign fenotipine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (38). Kolanjiyokarsinom

tümör örneklerinde yüksek VEGF ekspresyonunun, hematojen metastaz, lenf düğümü (LN) metastazı ve kısa sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (34-35,39-41). Kolanjiyokarsinomlu hastaların tümör dokularındaki c-Met ekspresyonunun kemoterapi yanıtı, progresyonsuz sağkalım (PSK) ve GSK ile ilişkisini değerlendiren çalışmalar mevcuttur (42-46).

2.1.4. Ampulla Vateri Kanserinin Büyüme Faktörleri ile İlişkisi

Ampulla Vateri kanseri, üç farklı epitel hücresinin (pankreas kanalı epitel hücresi, safra kanalı epitel hücresi ve duodenum mukozası) bulunduğu merkezden köken alır. Ampuller bölge kanserleri, tüm gastrointestinal sistem kanserlerinin %5'ini oluşturur. Beş-yıllık genel sağkalım %34-%66 arasında olmak üzere değişkenlik gösterir (47-48). Küratif cerrahisi yapılan AVK tanılı 62 hastanın alındığı bir çalışmada, c-Met aşırı ekspresyonu hastaların %38,7'sinde, HGF aşırı ekspresyonu hastaların %24,2'sinde saptanmıştır. c-Met aşırı ekspresyonu, KRAS mutasyonu ile ilişkili bulunmuş ancak diğer klinik/patolojik özellikler ve sağkalım ile ilişkili bulunmamıştır. c-Met aşırı ekspresyonu, MET geninin silver in situ hybridization (SISH) pozitifliği ile ilişkili bulunmuş, eşzamanlı MET SISH pozitifliğinin ve KRAS mutasyon varlığının, pankreatobiliyer tip Ampulla Vateri kanserli hastalarda hastalıksız sağkalım (HSK)'nin kısılmasında bağımsız belirleyici olduğu görülmüştür (49). Periapüller karsinomların diğer iyi huylu hastalıklardan ayrımında, plazma HGF düzeyinin yararlı olabileceği belirtilmiştir (50). Ampulla Vateri kanserli hastaların tümör dokusunda VEGF ekspresyonu saptanmış, VEGF ekspresyonunun lenf nodu metastazı, hastalık evresi ve sağkalım ile yakın ilişkili olduğu görülmüştür (51). Bu çalışmanın aksine, tümör dokusunda VEGF ekspresyonunun kötü prognoz göstergesi olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (52).

2.2. Hepatopankreatobiliyer Kanselerde Dolaşan Kanser Hücreleri

2.2.1. Dolaşan Kanser Hücrelerinin Önemi

Cerrahi teknik ve perioperatif tedavi yöntemlerinde son yıllarda sağlanan gelişmelere rağmen, HPBK'in prognozu hala çok kötüdür. Bu kanserlerin prognozunun iyileştirilmesi, sağkalımının uzatılması için, kanserin fenotipik ve

genotipik özelliklerine göre bireyselleştirilmiş tedaviler ve yeni terapötik hedefler tanımlanması zorunludur. Dolaşan kanser hücreleri (CTCs), HPBK'in erken tanısında, prognozunu ve en etkin anti-kanser ajanını belirlemede kullanılabilecek bir biyobelirteç olarak ümit vaad etmektedir (2,11,29,33,53-66).

Kanserin hematogen yayılımı, kanser hastalarının prognozunu belirleyen en önemli faktördür ve kanser ilişkili ölümlerin çoğundan sorumludur. Bu metastatik süreçte, tümör hücreleri primer tümör bölgesinden ayrılarak sistemik dolaşıma katılır ve uzak organlara ulaşarak sekonder tümör büyümesine yol açar. Dolaşan kanser hücreleri, primer tümörden ayrılarak sistemik dolaşıma geçen kanser hücreleridir. Dolaşan kanser hücrelerinin uzak organlarda metastaz oluşumundan sorumlu oldukları düşünülmektedir. Basit bir periferik kan örneğinden izole edilebilen CTCs, kanserin erken tespitini sağlayabilir, kanserin güncel biyolojik aktivitesi, yeni ortaya çıkan mutasyonları ve kemoterapi direnci konusunda bilgi verebilir. Dolaşan kanser hücreleri, prognostik biyobelirteç olarak kullanılabilirler ve CTCs'leri hedef alan tedaviler ile sistemik yinelemeler azaltılabilir, hastaların sağkalımı uzatılabilir. Günümüzde, CTCs'nin kanser prognozunu belirlemenin ötesinde, kanserin erken tanısında, etkin tedavi seçiminde ve tedavi yönetimindeki yerini değerlendiren pek çok klinik çalışma devam etmektedir. Kanser alanında yeni araştırmalar, CTCs izolasyonu ve moleküler karakterizasyonu için yöntemlerin geliştirilmesi yönünde ilerlemektedir (53-60,64-72).

2.2.2.Dolaşan Kanser Hücrelerinin Periferik Kandan İzolasyon (Zenginleştirme) ve Tanımlama Yöntemleri

Yaklaşık olarak periferik kanda her 10^7 kan hücresine karşılık 1 CTC bulunmaktadır. Çok sayıda kan hücrelerine kıyasla tümör hücrelerinin sayısının dolaşımda çok az olması nedeniyle CTCs'nin kandan izolasyonu, teknik olarak zordur. Dolaşan kanser hücrelerinin sayımının yapılabilmesi, zenginleştirme ve tanımlama yöntemleri ile mümkündür. Periferik kandan bu nadir hücrelerin izolasyonunu sağlayan yöntemler arasında, tümör hücresi yüzey antijenlerine antikor bağlanması temeline dayanan immüno manyetik yöntem, yoğunluk-gradyanlı santrifüj yöntemi ve büyüklük-temelli izolasyon yöntemi sayılabilir. Dolaşan kanser hücrelerinin izolasyonu sonrasında, CTCs tanımlaması yapılmalıdır. Güncel tanımlama yöntemleri arasında, immünohistokimyasal analizler, nükleik asit temelli analizler [polimeraz

zincir reaksiyonu (PCR), vb.] ve sitometrik analizler (akış sitometrisi, vb.) yer almaktadır. İmmünomanyetik yöntem ile CTCs izolasyonunun yapıldığı ve immün boyama ile CTC tanımlamasının yapıldığı "CellSearch" sistemi, meme, kolon ve prostat kanserli hastaların prognozunun tahmininde kullanılabilecek FDA onaylı tek platformdur (67-73).

Likid biyopsi/CTCs alanındaki araştırmalarda son yıllarda gösterilmiş tüm çaba ve gelişmelere rağmen, hepatopankreatobiliyer kanserli hastalarda standart hale gelen CTCs izolasyon/tanımlama yöntemi bulunmamaktadır ve CTCs'nin prognostik rolü konusunda literatürde çelişkili bilgiler mevcuttur. Bu nedenle CTCs izolasyon ve izolasyon sonrasında tanımlama için yöntemlerin geliştirilmesine, CTCs'nin klinik uygulamadaki yerinin prospektif çalışmalarla belirlenmesine ihtiyaç vardır (33,53-58,64-66,71,74-78). Dolaşan kanser hücrelerinin pankreatobiliyer kanserli hastalarda klinik/patolojik özellikler ve sağkalım ile ilişkisini değerlendiren çalışmalar, CTCs zenginleştirme ve tanımlama yöntemlerine göre gruplandırılarak Tablo 1'de gösterilmektedir (65-66,74-115).

Tablo 1. Pankreatobiliyer kanser tanılı hastalarda CTCs'nin klinik önemini değerlendiren çalışmalar

İlk yazar [kaynak], yıl	Tümör tipi, N	CTCs zenginleştirme	CTCs tanımlama	CTCs'nin prognostik değeri
Miyazono F [79], 1999	PK/SYK, 40	Yoğunluk-gradyanlı santrifüjleme	RT-PCR: CEA-mRNA	Erken evreye kıyasla ileri evrede CEA-mRNA pozitiflik oranı daha yüksek bulundu.
Mataki Y [80], 2004	PK/SYK/AVK, 53	Yoğunluk-gradyanlı santrifüjleme	RT-PCR: CEA-mRNA	Hastalık nüksü olmayanlara kıyasla, nüks hastalığı olanlarda CEA-mRNA tespit oranı daha yüksek bulundu.
Piva MG [81], 2000	PK, 27	Yoğunluk-gradyanlı santrifüjleme	RT-PCR: CEA-mRNA	CEA-mRNA ve tümör evresi arasında bir ilişki bulunmadı.
Hoffmann K [82], 2007	PK, 37	Yoğunluk-gradyanlı santrifüjleme	RT-PCR: CK19-mRNA	CK19-mRNA hastaların GSK ile ilişkili bulunmadı.
Soeth E [83], 2005	PK, 154	Yoğunluk-gradyanlı santrifüjleme	RT-PCR: CK 20	CK-20 tespit oranları, LN metastazı, uzak metastaz ve kısa GSK süresi ile ilişkili bulundu.
Z'graggen K [84], 2001	PK, 105	Yoğunluk-gradyanlı santrifüjleme	IHC: CK 7/19/20, AE1/AE3	CTCs prevelansı, tümör evresiyle birlikte artmaktaydı, rezektabilite ve peritoneal yayılma ile ilişkiliydi. CTCs tespiti, sağkalımı öngördürmedi.
Sergeant G [85], 2011	PK, 48	Zenginleştirme yok	RT-PCR: EPCAM mRNA	EPCAM pozitifliğinin perioperatif tespiti, hastaların klinik ve patolojik özellikleriyle, genel sağkalımıyla ilişkili bulunmadı.
Zhao XH [86], 2019	PK, 107	Büyüklik temelli izolasyon: CanPatrol sistemi	RNA-ISH: EPCAM, CK 8/18/19, vimentin, twist, CD45	CTCs pozitifliği, LN metastazı, evre, uzak metastaz, kandaki lenfosit sayısı ve NLR ile ilişkiliydi. CTCs sayısı < 6 olanlara kıyasla, CTCs sayısı ≥ 6 olan hastaların GSK ve PSK süresi belirgin olarak kısaydı.
Poruk KE [87], 2017	PK, 60	Büyüklik temelli izolasyon: ISET®	IHC: PanCK, CD133, CD44, ALDH	CK ⁺ , CD133 ⁺ , CD44 ⁺ CTCs ve CK ⁺ , ALDH ⁺ CTCs varlığı tümör yinelemesi, HSK ve GSK ile anlamlı olarak ilişkiliydi.
Poruk KE [88], 2016	PK, 50	Büyüklik temelli izolasyon: ISET®	IHC: PanCK, CD45, vimentin	CK ⁺ ve vimentin ⁺ CTCs tespiti, hastalık yinelemesini öngördürdü. CK ⁺ CTCs varlığı kısa GSK süresi ile ilişkiliydi.

Gemenetzi G [89], 2018	PK, 136	Büyüklik temelli izolasyon: ISET®	IHC: PanCK, vimentin, CD45, CD11b, CD14, CD34	Preoperatif CTCs'in sayısı hastalığın erken yinelemesini öngördüren tek belirteçti. Postoperatif CTCs'in sayısı, neoadjuvan tedavi grubunda GSK ile ilişkili bulundu.
Khoja L [90], 2012	PK, 54	Büyüklik temelli izolasyon: ISET İmmüno manyetik: CellSearch®	IHC: EPCAM, panCK, E-Cadherin, vimentin	CTCs pozitifliği, PSK ve GSK ile ilişkili bulunmadı.
Cauley CE [74], 2015	PK, 105	Büyüklik temelli izolasyon: ScreenCell®	Sitomorfoloji	Pankreas lezyonu olan hastalarda CECs varlığının pankreas kanseri için tanısal değeri yoktu. Pankreas kanserli hastalarda CECs varlığının prognostik değeri yoktu.
Kulemann B [91], 2015	PK, 11	Büyüklik temelli izolasyon: ScreenCell®	Sitomorfoloji PCR: KRAS mutasyonu.	Erken evre ve ileri evre hastalar arasında CTCs tespit oranlarında farklılık yoktu.
Kulemann B [92], 2017	PK, 58	Büyüklik temelli izolasyon: ScreenCell®	Sitomorfoloji PCR: KRAS mutasyonu	CTCs KRAS ^{G12V} mutasyonlu hastalarda, diğer KRAS mutasyonları olanlara ya da hiç KRAS mutasyonu olmayanlara kıyasla GSK daha uzundu.
Sefrioui D [93], 2017	PK, 52	Büyüklik temelli izolasyon: ScreenCell	Sitomorfoloji	CTCs düzeyi, GSK ile ilişkili bulunmadı.
Amantini C [94], 2019	PK, 20	Büyüklik temelli izolasyon: ScreenCell®	IHC: EPCAM, panCK, CD45, CD16, DAPI ddPCR: mRNAs for ALCAM, POU5F1B, SMO, SHH, vimentin	Yüksek CTCs sayısı, kısa PSK ve kısa GSK ile ilişkili bulundu. Yüksek düzeyde ALCAM, POU5F1B ve SMO mRNA ekspresyonları, kısa PSK ve GSK ile ilişkili bulundu. Yüksek düzeyde vimentin, ve düşük düzeyde SHH mRNA ekspresyonları kısa PSK ile ilişkili bulundu.
Bobek V [95], 2014	PK, 24	Büyüklik temelli izolasyon: MetaCell®	Sitomorfoloji IHC: CK 7/18, CEA, vimentin, DAPI	CTCs pozitifliği, hastalık evresi, tümör boyutu ya da LN tutulumu ile ilişkili bulunmadı.

Yang JD [65], 2016	SYK, 88	İmmünomanyetik: CellSearch®	IHC: EPCAM, CK 8/18/19, CD45, DAPI	CTCs, büyük tümör boyutu, multinodüler hastalık, bilober hastalık, LN tutulumu, metastatik hastalık ve kısa GSK ile ilişkili bulundu.
Hugenschmidt H [66], 2020	PK/SYK/AVK /DK, 212	İmmünomanyetik: CellSearch®	IHC: EPCAM, CK, CD45, DAPI	CTCs pozitifliği, kısa HSK ve GSK ile ilişkili bulundu.
Ustwani OA [75], 2012	SYK, 16	İmmünomanyetik: CellSearch®	IHC: EPCAM, CK 8/18/19, CD45, DAPI	CTCs pozitif ve CTC negatif gruplar arasında anlamlı GSK farkı bulunmadı.
Earl J [96], 2015	PK, 35	İmmünomanyetik: CellSearch®	IHC: EPCAM, CK, CD45, DAPI	CTCs pozitif hastalarda GSK anlamlı olarak kısa bulundu.
Bidard FC [97], 2013	PK, 79	İmmünomanyetik: CellSearch®	IHC: EPCAM, CK, CD45, DAPI IF: EGFR	CTCs pozitifliği, kötü tümör diferansiyasyonu ve kısa GSK ile ilişkili bulundu.
Kurihara T [98], 2008	PK, 26	İmmünomanyetik: CellSearch®	IHC: EPCAM, CK 8/18/19, CD45, DAPI	CTCs pozitifliği kısa GSK ile ilişkili bulundu.
Bissolati M [99], 2015	PK, 20	İmmünomanyetik: CellSearch®	IHC: EPCAM, CK 8/18/19, CD45, DAPI	CTCs pozitifliği HSK ve GSK ile ilişkili bulunmadı.
Dotan E [100], 2016	PK, 48	İmmünomanyetik: CellSearch®	IHC: CK 8/18/19, CD45, DAPI, MUC1	CTCs pozitifliği GSK ile ilişkili bulunmadı. MUC1 ⁺ CTCs varlığı, kısa GSK ile ilişkili bulundu.
Vicente D [101], 2019	PK, 14	İmmünomanyetik: CellSearch®	IHC: EPCAM, CK 8/18/19, CD45, DAPI	CTCs sayısı yüksek olan hastalarda, preoperatif radyoterapi almadan opere olanların ve T3 tümörlerin daha fazla olduğu, rezeksiyon sonrası patolojik incelemede canlı tümör oranının daha fazla olduğu saptandı.
Okubo K [102], 2017	PK, 65	İmmünomanyetik: CellSearch®	IHC: EPCAM, CK 8/18/19, CD45, DAPI	CTCs pozitifliği, karaciğer metastazıyla ve kısa GSK ile ilişkili bulundu.
Zhou J [103], 2011	PK, 25	İmmünomanyetik: MACS®	IHC: EPCAM RT-PCR: C-MET, h-TERT, CK 20, CEA	C-MET, CK 20 ve CEA ekspresyonu, tümör evresiyle yakın ilişkiliydi.

Ren C [104], 2011	PK, 41	İmmünomanyetik: MACS®	IHC: Ca 19-9, CK 8/18, CD45, DAPI	Apopitotik CTCs varlığı, kemoterapi etkinliğini gösterebilir.
Effenberger KE [105], 2018	PK, 69	İmmünomanyetik: MACS®	IHC: EPCAM, panCK, CD45, DAPI	CTCs pozitif hastalarda, PSK ve GSK belirgin olarak kısa bulundu. CTCs varlığı, LN tutulumu, evre, cerrahi sınır, tümör boyutu ve derecesiyle ilişkili bulunmadı.
de Albuquerque A [106], 2012	PK, 34	İmmünomanyetik: Dynabeads™	IHC: EPCAM, MUC1 RT-PCR: mRNAs (KRT19, MUC1, EPCAM, CEACAM5, BIRC5)	CTCs pozitifliği, kısa PSK ile ilişkili bulundu. CTCs pozitifliği, evre, tümör boyutu, LN tutulumu ve metastazla ilişkili bulunmadı.
Tien YW [76], 2016	PK/SYK/AVK /DK, 60	Mikroakışkan: CMx chip	IHC: EPCAM, panCK, CD45, DAPI	Periferik venöz kandaki CTC sayısı, karaciğer metastazını öngördüren bir belirteç değildi.
Chang MC [77], 2016	PK, 63	Mikroakışkan: CMx chip	IHC: EPCAM, panCK, CD45, DAPI	CTCs sayısı, PSK, GSK, evre, lökosit sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, NLR, CEA ve Ca 19-9 ile ilişkili bulunmadı.
Rhim AD [107], 2014	PK, 11	Mikroakışkan: GEDI	IHC: CK 19, PDX-1, CD45, DAPI	CECs sayısı ile tümör boyutunun ve evrenin anlamlı ilişkisi bulunmadı.
Sheng W [108], 2014	PK, 18	Mikroakışkan: GEM chip	IHC: EPCAM, CK 7/8, CD45, DAPI	CTCs sayısı, tümör boyutu ve kanser tedavisine olan yanıt ile ilişkili bulundu.
Kamande JW [109], 2013	PK, 12	Mikroakışkan: Modüler mikrosistem	IHC: EPCAM, CK 8/19, CD45, DAPI	CTCs sayısı, metastatik hastalar ile rezeksiyona uygun hastalar arasında anlamlı ölçüde farklı bulundu.
Court CM [110], 2018	PK, 100	Mikroakışkan: NanoVelcro chip	IHC: EPCAM, CK, CD45, DAPI	CTCs sayısı, GSK ve evre ile anlamlı düzeyde ilişkili bulundu.
Ankeny JS [111], 2016	PK, 72	Mikroakışkan: NanoVelcro chip	IHC: EPCAM, panCK, CEA, CD45, DAPI PCR: KRAS mutasyonu	CTCs sayısı, metastatik hastalar ile lokal hastalığı olanlar arasında anlamlı ölçüde farklı bulundu.
Varillas JI [112], 2019	PK, 24	Mikroakışkan: GEM chip	IHC: EPCAM, panCK, CD45, DAPI, CD133	CTCs sayısı, CSCs sayısı, serum Ca19-9 düzeyiyle ve tedavi süresiyle anlamlı olarak ilişkili bulundu.

Wei T [113], 2019	PK, 100	Mikroakışkan: CTC-chip	IHC: EPCAM, panCK, CD45, vimentin	≥2 vimentin ⁺ CTCs tespiti, ileri evre hastalıkla, metastaz varlığıyla ve kötü tümör diferansiyasyonu ile anlamlı olarak ilişkili bulundu. Kemoterapi sonrası CTCs sayısında belirgin düşme gözlemlendi. Yüksek CTCs sayısı, kısa PSK ile ilişkili bulundu.
Wu G [78], 2018	PK, 19	SE-iFISH	IHC: CK 18, CD45, DAPI FISH: CEP8	CTCs sayısı, tümör boyutuyla, perinöral ve damar invazyonuyla ilişkili bulundu ancak LN tutulumuyla, evreyle, tümör derecesiyle ve sağkalımla ilişkili bulunmadı.
Zhang Y [114], 2015	PK, 22	SE-iFISH	IHC: CK, CD45, DAPI FISH: CEP8	CTCs pozitif hastaların sağkalım oranı daha düşüktü. CTCs sayısı, evreyle, histolojik tipte, Ca 19-9 düzeyiyle, LN tutulumuyla ve uzak metastazla ilişkili bulunmadı.
Gao Y [115], 2016	PK, 25	SE-iFISH	IHC: CK 18, CD45, DAPI FISH: CEP8	Yüksek CTCs sayısı olan hastalarda, GSK belirgin olarak kısa bulundu. CTCs sayısı tümör boyutuyla, LN tutulumuyla ve uzak metastazla ilişkili bulunmadı.

ALCAM, aktive lökosit hücre adezyon molekülü; ALDH, aldehyd dehidrogenaz; AVK, ampulla vateri kanseri; BIRC5, baculoviral inhibitör of apoptosis repeat-containing 5; Ca 19-9, karbonhidrat antijeni 19-9; CD, farklılaşma kümesi; CEA, karsinoembryonik antijen; CEACAM5, karsinoembryonik antijen-ilişkili hücre adezyon molekülü 5; CECs, dolaşan epitelyal hücreler; CEP8, kromozom 8 sentromeri; CK, sitokeratin; cMET, c-mezenkimal epitelyal dönüşüm; CSCs, kanser kök hücre benzeri hücreler; CTCs, dolaşan kanser hücreleri; DAPI, 4',6-diamidino-2-phenylindole; DK, duodenum kanseri; ddPCR, dijital droplet polimeraz zincir reaksiyonu; EGFR, epidermal büyüme faktörü reseptörü; EPCAM, epitelyal hücre adezyon molekülü; FACS, florösan aktive hücre ayırma; FISH, floresan in situ hibridizasyon; GEDI, geometrik olarak güçlendirilmiş diferansiyel immünyakalama; GEM, geometrik olarak güçlendirilmiş karıştırma; GSK, genel sağkalım; HSK, hastaliksız sağkalım; h-TERT, insan telomeraz revers transkriptaz; IF, immüno floresan; IHC, immunohistokimya; ISET, epitelyal tümör hücrelerinin büyüklüğüyle izolasyon; KRAS, kirsten rat sarkoma; KRT19, keratin 19; LN, lenf düğümü; MACS, manyetik-aktif hücre ayırma sistemi; MAPK, mitojen-aktif protein kinaz; mRNA, mesajcı ribonükleik asit; MUC1, müsin 1; N, hasta sayısı; NLR, nötrofil/lenfosit oranı; PK, pankreas kanseri; PCR, polimeraz zincir reaksiyonu; PDX-1, pankreas ve duodenum homeobox protein-1; PSK, progresyonsuz sağkalım; RNA-ISH, ribonükleik asit-in situ hibridizasyon; RT-PCR, revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu; SE-iFISH, zenginleştirme ve immün boyama-floresan in situ hibridizasyon; SHH, sonik hedgehog sinyal molekülü; SMO, düzleştirilmiş, kıvrılmış sınıf reseptörü; SYK, safra yolu kanseri.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu tez çalışması prospektif, tanımlayıcı bir proje olarak gerçekleştirilmiştir.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda ve Translasyonel Onkoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında, 2015-2020 yılları arasında gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırmanın Örneklemi

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen, HPBK tanılı hastalar alındı.

3.4. Çalışma Materyali

Çalışmaya dahil edilen hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra hastaların yaşı, cinsiyeti, tümör tipi, tümör evresi, cerrahi sınır durumu, tümör boyutu, tümör derecesi, LN tutulumu, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı, laboratuvar ve radyolojik inceleme sonuçları kaydedildi. Hepatopankreatobiliyer kanser tanısıyla operasyon planlanan hastalardan, operasyon öncesinde, sistemik tedavi planlanan hastalardan da sistemik tedavi öncesi periferik kan örnekleri alındı.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

Periferik kan örneklerinde çalışılan büyüme faktörlerinin (VEGF, HGF) ve CTCs'in düzeyi bağımlı değişken. Hastaların yaşı, cinsiyeti, tümör tipi, tümör evresi, cerrahi sınır durumu, tümör boyutu, tümör derecesi, lenf nodu tutulumu, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı, laboratuvar ve radyolojik inceleme sonuçları bağımsız değişken.

3.6. Veri Toplama Araçları

Klinik verilerin olduğu Genel Cerrahi Anabilim Dalı ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı takip dosyaları, periferik venöz kan örneğinde CTCs düzeylerinin ölçüleceği

EPCAM (epitelyal hücre adezyon molekülü) temelli test ve büyüme faktörlerinin (VEGF, HGF) ölçüleceği ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) temelli test.

Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar

Tablo 2: Çalışmada kullanılan sarf malzemeler

Malzeme Adı	Markası/Kod	Kullanım Amacı
OncoQuick-Plus Tube®	Greiner BioOne, Frickenhäusen, Germany	CTCs zenginleştirme
PBS	Cegrogen Biotech GmbH	Hücre dondurma çözeltisinde kullanıldı
DMSO	Sigma Aldrich	Hücre dondurma çözeltisinde kullanıldı
FBS	Cegrogen Biotech GmbH	Hücre dondurma çözeltisinde kullanıldı
DMEM	Sigma Aldrich	Hücre dondurma çözeltisinde kullanıldı
CryoTube®	Greiner	Dondurulan örneklerin saklanması
Tripan mavisi	Sigma Aldrich	Hücre sayımında kullanıldı
Anti-Hu CD326 PE konjuge monoklonal antikor	eBioscience	EPCAM belirteci
Anti-Hu CD45 PE-Cyanine 7 monoklonal antikor	eBioscience	CD45 belirteci
Mouse IgG1 kappa PE konjuge monoklonal antikor (clone P3.6.2.8.1)	eBioscience	İzotip kontrol
Mouse IgG1 kappa PE-Cyanine 7 konjuge monoklonal antikor (clone P3.6.2.8.1)	eBioscience	İzotip kontrol
VEGF ELISA Kiti	eBioscience	VEGF ölçümü
HGF ELISA Kiti	eBioscience	HGF ölçümü

DMEM, Dulbecco's modified eagle media; DMSA, dimetil sülfoksit; FBS, fetal sığır serum; HGF, hepatosit büyüme faktörü; PBS, fosfat tamponlu tuz çözeltisi; VEGF, vasküler endotelyal büyüme faktörü.

3.6.1. Kan Örnekleri

Operasyon planlanan hastalardan operasyon öncesinde, sistemik tedavi planlanan metastatik hastalardan sistemik tedavi öncesi periferik venöz kan örnekleri alındı. CTCs analizi için 8 cc periferik kan antikoagüle tüpe alındı. Büyüme faktörü analizi için 8 cc periferik kan serum ayırma tüpüne (biyokimya tüpüne) alındı.

3.6.2. Serum Elde Edilmesi

Biyokimya tüpüne alınan periferik kan örnekleri bekletilmeden 3000 devirde 15-20 dk. santrifüj edildi. Serum örnekleri analiz aşamasına kadar -20 °C soğutmada saklandı.

3.6.3. VEGF ve HGF Analizi

Vasküler endotelyal büyüme faktörü analizi, VEGF ELISA kiti protokolüne uygun olarak yapıldı. Serum örnekleri ve standartlar, insan VEGF monoklonal antikor ile kaplanmış kuyucuklara eklendi. Kuyucuklarda mevcut olan VEGF, immobilize antikor tarafından bağlandı. Bağlanmayan materyal, yıkamayla uzaklaştırıldı. İkinci (detektör) antikorun eklenmesiyle sandwich yöntem oluşturuldu. Bağlanmayan antikor-enzim reaktifinin yıkamayla uzaklaştırılmasından sonra, bir substrat solüsyonu kuyucuklara eklendi. Solüsyonun rengi, yoğunluğu numunedeki VEGF miktarıyla orantılı olan mavi renge döndü. Durdurma reaktifinin etkisiyle, renk değişikliği tespit edildi ve otomatik ELISA okuyucusu kullanılarak rengin yoğunluğu ölçüldü. VEGF sonuçları nanogram/mililitre (ng/mL) olarak ifade edildi. HGF analizi de aynı yöntem kullanılarak, HGF ELISA kiti protokolüne uygun olarak yapıldı.

3.6.4. Dolaşan Kanser Hücrelerinin İzolasyonu (Zenginleştirilmesi)

OncoQuick® yöntemiyle yapılan yoğunluk gradyanlı santrifüj, üretici firma (Grenier BioOne, Frickenhausen, Germany) tarafından sağlanan standart protokole uygun olarak gerçekleştirildi. Buz üzerinde önceden soğutulmuş 8 mL periferik kan örnekleri, buz üzerinde önceden soğutulmuş OncoQuick® tüplerine aktarıldı ve 4

°C’de 1600 g ile 20 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üstteki plazma ile alttaki seperation medium arasında kalan interfaz hücrelerin bulunduğu kompartmanın tüm hacmi yeni santrifüj tüpüne aktarıldı. Bu hücreler washing buffer ile birlikte 4 °C’de 200 g ile 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası oluşan cell pellet’e zarar vermeden, olabildiğince çok süpernatant aspire edildi. Cell pellet, phosphate buffered saline (PBS) içinde yeniden suspanse edildi ve flow sitometrik analiz yapılincaya kadar -145° C’de saklandı.

3.6.5. Dolaşan Kanser Hücrelerinin Tanımlanması

Dolaşan kanser hücrelerinin tanımlanması amacıyla, zenginleştirilmiş örneklerde, "Navios EX Flow Cytometer (O’Callaghan’s Mill, Beckman Coulter, Ireland)" cihazı ile "Kaluza Analysis 2.1 software (O’Callaghan’s Mill, Beckman Coulter, Ireland)" kullanarak, akış sitometrisi analizi yapıldı. Örnekler, phycoerythrin (PE) ile konjuge edilmiş CD326 (EPCAM) monoklonal antikoruyla (clone 1B7) ve PE-Cyanine7 ile konjuge edilmiş CD45 monoklonal antikoruyla (clone HI30) boyandı.

Özelliği olmayan bağlanmaların etkisini azaltmak amacıyla, "fare IgG1 kappa izotip kontrol (clone P3.6.2.8.1), PE" ve "fare IgG1 kappa izotip kontrol (clone P3.6.2.8.1), PE-Cyanine7", izotip kontrol olarak kullanıldı. Tüm antikorlar "eBioscience™" firmasından satın alındı. Tüm hücreler CD45 ve EPCAM yüzey antijenlerine göre ayrıştırıldı. CD45 negatif olan ve EPCAM pozitif olan hücreler CTCs olarak kabul edildi.

3.7. Araştırma Planı

- Çalışma için olguların kaydedilmesi, hastaların klinik ve patolojik bilgilerinin elde edilmesi, periferik kan örneklerinin toplanması
- Toplanan periferik kan örneklerinden serum elde edilerek HGF ve VEGF analizine kadar dondurularak saklanması
- OncoQuick® yöntemiyle CTC zenginleştirme yapılan örneklerin CTC tanımlama için akış sitometrisi analizi yapılincaya kadar dondurularak saklanması

- ELISA temelli HGF, VEGF analizi ve akış sitometrisi yöntemiyle CTC tanımlaması yapılması
- Elde edilen verilerin değerlendirilmesi, istatistiksel analizi, analizin yorumu, araştırmanın sonuçlarının yazılması

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin analizi SPSS 24.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) programı ile gerçekleştirildi. Sayımla belirlenen değişkenler, kıkare analizi ile ölçümle belirtilen değişkenler nonparametrik Mann-U Whitney testi ve Kruskal Wallis testi ile analiz edildi. Pearson korelasyon analizi yapıldı. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında nonparametrik Mann-Whitney U testi, 2’den fazla grupların Kruskal Wallis testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında Fisher exact testi uygulandı. Faktörlerin mortalite ile yaşam sürelerine etkilerini incelemek için Kaplan-Meier-Log Rank (Mantel-Cox) analizi kullanıldı. Univariante analizden anlamlı gelen parametreler multivariate Cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Kantitatif veriler tablolarda ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan (minimum- maksimum) değerler şeklinde, kategorik veriler S (sayı) ve yüzdelerle (%) ifade edildi. Veriler %95 güven aralığında incelendi, p değeri 0,05’den küçük olanlar anlamlı kabul edildi.

3.9. Araştırmanın Kısıtlılıkları

Dolaşan kanser hücresi zenginleştirilen ve tanımlanan hasta sayısının azlığı ve tanımlanan CTCs’lerin fenotiplerinin belirlenmemesi çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır.

3.10. Etik Kurul Onay

"Hepatopankreatobiliyer Kanserlerde Büyüme Faktörlerinin ve Dolaşan Kanser Hücrelerinin Prognozla İlişkisi" başlıklı tezin 26.06.2014 tarih ve 2014/23-21 karar numarası ile "Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu" onayı alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hepatopankreatobiliyer Kanser Tanılı Hastalarda VEGF ve HGF Analizi

Çalışmamıza HPBK tanılı 74 hasta alındı. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri Tablo 3’de gösterilmektedir. Hastaların %60.8’i erkek, %39.2’si kadın idi. Medyan tanı yaşı 64 saptandı. Hastaların %9.5’i hepatoselüler karsinom, %43.2’si pankreas kanseri, %29.7’si safra yolu kanseri ve %17.6’sı ampulla vateri kanseri tanılı idi. Hastaların %70.3’ü operabl iken %29.7’si metastatik evrede saptandı. Hastaların medyan genel sağkalımı 14 ay (5.57-22.43) saptandı. Opere olan 52 hastanın operasyon öncesinde, metastatik olan 22 hastanın kemoterapi öncesinde alınan kan örneklerinde, medyan VEGF düzeyi 22.26 ng/mL (0-183.20) ve medyan HGF düzeyi 329.79 ng/mL (1.42-1909.22) saptandı.

Tablo 3. Hepatopankreatobiliyer kanser tanılı hastaların klinik ve patolojik özellikleri

Karakteristik	n (%)
Medyan Yaş	64 (40-89)
Cinsiyet	
Erkek	45 (60.8)
Kadın	29 (39.2)
Tümör tipi	
Hepatoselüler karsinom	7 (9.5)
Pankreas kanseri	32 (43.2)
Safra yolu kanseri	22 (29.7)
Ampulla Vateri kanseri	13 (17.6)
Evre	
Operabl	52 (70.3)
Metastatik	22 (29.7)

4.1.1 Hastaların Klinik ve Patolojik Özelliklerine göre VEGF ve HGF Düzeyleri

Hastaların klinik ve patolojik özelliklerine göre, VEGF ve HGF düzeyleri Tablo 4’de gösterilmektedir. Hastaların yaşı, cinsiyeti, tümör tipi, opere olanlarda cerrahi sınır durumu, tümör boyutu, LN metastaz varlığı, LN metastaz sayısı, perinöral invazyon, lenfatik ve venöz invazyon varlığı ile VEGF ve HGF düzeyleri anlamlı olarak ilişkili bulunmadı. Ancak, metastatik hastalardaki HGF düzeyi, operabl olan hastalara kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.004$).

Tablo 4. Hepatopankreatobiliyer kanser tanılı hastaların klinik ve patolojik özelliklerine göre VEGF ve HGF düzeyleri

Karakteristik	VEGF (ng/mL)	p	HGF (ng/mL)	p
Yaş		0.413		0.965
≤65	21.79		347.52	
>65	26.45		235.46	
Cinsiyet		0.520		0.595
Erkek	21.79		336.17	
Kadın	27.5		323.40	
Tümör tipi		0.278		0.129
Hepatoselüler karsinom	7.58		323.40	
Pankreas kanseri	22.09		174.47	
Safra yolu kanseri	24.47		393.62	
Ampulla Vateri kanseri	33.21		229.79	
Evre		0.493		0.004
Operabl	22.09		198.58	
Metastatik	29.02		467.38	
Cerrahi sınır		0.690		0.572
Negatif	21.85		224.12	
Pozitif	24.01		174.47	
Tümör boyutu		0.281		0.669
≤3 cm	24.77		204.26	
>3 cm	21.79		196.46	
LN metastazı		0.729		0.806
Yok	21.91		174.47	
Var	21.79		178.72	
LN metastazı		0.569		0.497

	≤3	21.79		174.47	
	>3	22.49		282.27	
Perinöral invazyon			0.442		0.511
	Yok	21.44		202.13	
	Var	22.38		176.60	
Lenfatik/Venöz invazyon			0.795		0.888
	Yok	21.91		164.54	
	Var	22.03		239.72	

Cm, santimetre; HGF, hepatosit büyüme faktörü; LN, lenf düğümü; ng/mL, nanogram/mililitre; VEGF, vasküler endotelial büyüme faktörü.

4.2. Pankreatobiliyer Kanser Tanılı Hasta Alt Grubunun Klinik ve Laboratuvar Parametreleri

Hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri Tablo 5’de gösterilmektedir. Cerrahi rezeksiyon yapılan 44 (%71.0) hastanın operasyon öncesinde ve metastatik olan 18 hastanın (%29.0) kemoterapi öncesinde alınan kan örneklerinde medyan HGF düzeyi 329.1 ng/mL (1.4-1051.1) saptandı.

Tablo 5. Pankreatobiliyer kanser tanılı hasta alt grubunun klinik ve laboratuvar parametreleri

Karakteristik	Medyan veya %	Aralık
Yaş	64.0	43.0-89.0
Cinsiyet		
Erkek	59.7	
Kadın	40.3	
Tümör tipi		
Pankreas kanseri	43.6	
Safra yolu kanseri	35.5	
Ampulla Vateri kanseri	20.9	
Evre		
M0	71.0	
M1	29.0	
Ca 19-9 (U/mL)	62.4	0.8-38580.0
Nötrofil (/µL)	4900	1900-13100
Lenfosit (/µL)	2100	700-4900
Monosit (/µL)	700	200-2600

Platelet (/mL)	259000	108000-486000
NLR	2.5	0.7-12.6
MLR	0.32	0.12-1.86
PLR	128.9	56.0-357.8
SII (Platelet*Nötrofil/Lenfosit)	613333.3	154285.7-4042888.9
Alb (g/dL)	3.6	2.3-4.8
CRP (mg/L)	9.9	0.5-233.0
CAR (CRP/Alb)	2.8	0.1-90.4
HGF (ng/mL)	329.1	1.4-1051.1

Alb, albümin; Ca 19-9, karbonhidrat antijeni 19-9; CAR, CRP/albumin oranı; CRP, C-reaktif protein; HGF, hepatosit büyüme faktörü; MLR, monosit/lenfosit oranı; NLR, nötrofil/lenfosit oranı; PLR, platelet/lenfosit oranı; SII, sistemik immün-inflamasyon indeksi..

4.2.1. Pankreatobiliyer Kanser Tanılı Hastaların Serum HGF Gruplarına göre Klinik Özellikleri

Hastalar, medyan HGF düzeyinin altında olanlar (düşük HGF) ve medyan HGF düzeyinin üzerinde olanlar (yüksek HGF) şeklinde iki gruba ayrıldı, klinik ve laboratuvar parametreleri bu iki grup arasında karşılaştırıldı (Tablo 6).

Pankreas kanserli hastaların %33.3'ü yüksek HGF grubunda, ampulla vateri kanserli hastaların %46.2'si yüksek HGF grubunda saptanırken, safra yolu kanserli hastaların %72.7'sinin yüksek HGF grubunda olduğu görüldü ($p=0.022$).

Metastazı olmayan hastaların %40.9'u yüksek HGF grubunda saptanırken, metastatik hastaların %72.2'sinin yüksek HGF grubunda olduğu görüldü ($p=0.025$).

Yüksek HGF grubunda, düşük HGF grubuna kıyasla, monosit medyan değeri, monosit/lenfosit oranı (MLR) medyan değeri, C-reaktif protein (CRP) medyan değeri ve CRP/Albumin (Alb) oranının (CAR) medyan değeri belirgin bir şekilde yüksek saptanırken ($p<0.050$), nötrofil(lenfosit oranı (NLR) ve sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) medyan değerleri istatistiksel anlamlılığa yakın bir şekilde daha yüksek saptandı ($p=0.050$, $p=0.089$, sırasıyla).

4.2.2. Serum HGF Medyan Değerine göre Hastaların Laboratuvar Parametreleri

Hastaların laboratuvar parametreleri, medyan değerlerinin altında olanlar (düşük grup) ve medyan değerlerinin üzerinde olanlar (yüksek grup) şeklinde gruplandı, HGF düzeyleri bu gruplar arasında karşılaştırıldı (Tablo 7).

Yüksek monosit grubunda, yüksek platelet grubunda, yüksek SII grubunda, yüksek CRP grubunda ve yüksek CAR grubunda, medyan HGF düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı ($p<0.050$). Yüksek NLR grubunda ve yüksek platelet/lenfosit oranı (PLR) grubunda ise, medyan HGF düzeyleri istatistiksel anlamlılığa yakın bir şekilde daha yüksek saptandı ($p= 0.063$, $p=0.055$, sırasıyla).

Tablo 6. Pankreatobiliyer kanser tanılı hastalarda HGF gruplarına göre klinik özellikler

Karakteristik	HGF $\leq$ 329.1 ng/mL		HGF $>$ 329.1 ng/mL		p
	Medyan veya %	Aralık	Medyan veya %	Aralık	
Yaş	64.0	43.0-88.0	64.0	44.0-89.0	0.994
Cinsiyet					0.796
Erkek	51.4		48.6		
Kadın	48.0		52.0		
Tümör tipi					0.022
Pankreas kanseri	66.7		33.3		
Safra yolu kanseri	27.3		72.7		
Ampulla Vateri kanseri	53.8		46.2		
Evre					0.025
M0	59.1		40.9		
M1	27.8		72.2		
Ca 19-9 (U/mL)	40.25	0.8-6856.0	80.0	0.8-38580.0	0.413
Nötrofil (/µL)	4550	1900-9600	5000	2900-13100	0.127
Lenfosit (/µL)	2200	700-4500	2000	700-4900	0.268
Monosit (/µL)	600	200-1200	800	400-2600	0.036

Platelet (/mL)	240500	135000-455000	295000	108000-486000	0.334
NLR	2.27	0.78-8.00	3.15	0.73-12.56	0.050
MLR	0.29	0.15-1.14	0.37	0.12-1.86	0.018
PLR	117.54	56.00-280.00	150.00	60.45-357.78	0.163
SII	573414.03	154285.71-1961692.31	727636.36	217636.36-4042888.89	0.089
Alb (g/dL)	3.76	2.89-4.76	3.38	2.32-4.23	0.028
CRP (mg/L)	5.50	0.5-35.1	21.20	0.9-233.0	0.000
CAR (CRP/Alb)	1.38	0.13-10.87	6.72	0.24-90.40	0.000

Alb, albümin; Ca 19-9, karbonhidrat antijeni 19-9; CAR, CRP/albumin oranı; CRP, C-reaktif protein; g/dL, gram/desilitre; HGF, hepatosit büyüme faktörü; µL, mikrolitre; mg/L, miligram/litre; mL, mililitre; MLR, monosit/lenfosit oranı; ng/mL, nanogram/mililitre; NLR, nötrofil/lenfosit oranı; PLR, platelet/lenfosit oranı; SII, sistemik immün-inflamasyon indeksi; U/mL, ünite/mililitre.

Tablo 7. Serum HGF medyan değerine göre hastaların laboratuvar parametreleri

Karakteristik	HGF (ng/mL), medyan	Aralık	<i>p</i>
Ca 19-9			0.259
≤ 62.4 U/mL	239.72	4.26-1051.06	
> 62.4 U/mL	371.63	1.42-1002.84	
Nötrofil			0.184
≤ 4900 /µL	229.79	1.42-964.54	
> 4900 /µL	350.36	49.65-1051.06	
Lenfosit			0.373
≤ 2100 /µL	350.36	1.42-1051.06	
> 2100 /µL	209.93	5.67-981.56	
Monosit			0.016
≤ 700 /µL	218.44	1.42-964.54	
> 700 /µL	398.58	58.16-1051.06	
Platelet			0.018
≤ 259000 /mL	229.79	1.42-858.16	
> 259000 /mL	407.09	4.26-1051.06	
NLR			0.063
≤ 2.5	209.93	4.26-981.56	
> 2.5	370.92	1.42-1051.06	
MLR			0.278

	≤ 0.32	234.05	4.26-981.56	
	> 0.32	357.45	1.42-1051.06	
PLR				0.055
	≤ 128.9	219.86	1.42-981.56	
	> 128.9	398.58	4.26-1051.06	
SII				0.028
	≤ 613333.3	224.12	1.42-612.77	
	> 613333.3	398.58	4.26-1051.06	
CRP				0.010
	≤ 9.9 mg/L	176.59	1.42-778.72	
	> 9.9 mg/L	402.84	5.67-1051.06	
CAR				0.040
	≤ 2.8	178.72	1.42-858.16	
	> 2.8	371.63	5.67-1051.06	

Ca 19-9, karbonhidrat antijeni 19-9; CAR, CRP/albumin oranı; CRP, C-reaktif protein; HGF, hepatosit büyüme faktörü; μ L, mikrolitre; mg/L, miligram/litre; mL, mililitre; MLR, monosit/lenfosit oranı; ng/mL, nanogram/mililitre; NLR, nötrofil/lenfosit oranı; PLR, platelet/lenfosit oranı; SII, sistemik immün-inflamasyon indeksi; U/mL, ünite/mililitre.

4.2.3. Pankreatobiliyer Kanser Tanılı Hastaların Hastaların Genel Sağkalımını Etkileyen Faktörler

Medyan takip süresi 13.0 ay (aralık: 0.17-58.13) idi ve bu takip süresinde 62 hastanın 51'i (%82.3) kaybedildi. Hastaların medyan genel sağkalımı 12.8 ay (%95 GA, 7.882-17.785) saptandı. Medyan genel sağkalım, >65 yaş olanlarda, metastatik hastalarda, yüksek Ca19-9 grubunda ve yüksek MLR grubunda belirgin olarak daha kısaydı ($p < 0.05$). Düşük HGF grubu ile yüksek HGF grubu arasında genel sağkalım farkı saptanmadı (Tablo 8). Çok-değişkenli genel sağkalım analizinde, yaşın (OR= 2.146; %95 GA= 1.188-3.876, $p = 0.011$), metastaz varlığının (OR= 2.260; %95 GA= 1.189-4.297, $p = 0.013$) ve Ca19-9 düzeyinin (OR= 2.160; 95% CI= 1.174-3.973, $p = 0.013$), sağkalımın bağımsız belirleyicileri olduğu saptandı.

Tablo 8. Genel sağkalım için tek-değişkenli analiz

Karakteristik	Medyan genel sağkalım (ay)	95% Güven aralığı (GA)	Log-Rank <i>p</i>
Yaş			0.007
≤ 65	20.9	10.214-31.586	
> 65	4.5	2.956-6.111	
Cinsiyet			0.534
Erkek	12.7	6.668-18.665	
Kadın	14.2	8.684-19.782	
Tümör tipi			0.111
Pankreas kanseri	12.1	3.822-20.445	
Safra yolu kanseri	12.8	5.134-20.533	
Ampulla Vateri kanseri	32.4	NA	
Evre			0.008
M0	18.3	9.416-27.184	
M1	5.0	0.668-9.399	
Ca 19-9			0.016
≤ 62.4 U/mL	21.6	13.403-29.864	
> 62.4 U/mL	7.8	1.906-13.627	
Nötrofil			0.404
≤ 4900 /μL	14.2	4.671-23.795	
> 4900 /μL	10.4	2.502-18.232	
Lenfosit			0.740
≤ 2100 /μL	12.1	5.032-19.168	
> 2100 /μL	15.5	6.793-24.207	
Monosit			0.339
≤ 700 /μL	20.5	10.131-30.869	
> 700 /μL	12.1	0.342-23.924	
NLR			0.445
≤ 2.5	13.2	9.495-16.839	
> 2.5	10.4	0.000-29.294	
MLR			0.010
≤ 0.32	20.9	14.325-27.475	
> 0.32	7.7	1.873-13.594	
PLR			0.509
≤ 128.9	13.2	10.304-16.029	
> 128.9	12.8	0.00-32.641	

SII				0.859
	≤ 613333.3	13.2	11.1-15.3	
	> 613333.3	12.1	0.0-39.3	
CRP				0.381
	≤ 9.9 mg/L	12.8	1.2-24.4	
	> 9.9 mg/L	10.4	1.6-19.1	
CAR				0.841
	≤ 2.8	12.8	0.0-25.9	
	> 2.8	13.2	5.9-20.5	
HGF				0.819
	≤ 329.1 ng/mL	13.2	0.078-26.255	
	> 329.1 ng/mL	12.8	6.907-18.760	

Ca 19-9, karbonhidrat antijeni 19-9; CAR, CRP/albumin oranı; CRP, C-reaktif protein; HGF, hepatosit büyüme faktörü; μ L, mikrolitre; mg/L, miligram/litre; MLR, monosit/lenfosit oranı; ng/mL, nanogram/mililitre; NLR, nötrofil/lenfosit oranı; PLR, platelet/lenfosit oranı; SII, sistemik immün-inflamasyon indeksi; U/mL, ünite/mililitre.

4.3. CTCs Tanımlaması Yapılan Hastalar

Dolaşan kanser hücreleri, pankreas kanseri, safra yolu kanseri veya ampulla vateri kanseri tanılı 21 hastada zenginleştirildi ve tanımlandı.

4.3.1. CTCs Tanımlaması Yapılan Hastaların Klinik ve Patolojik Özellikleri

Hastaların klinik ve patolojik özellikleri Tablo 9’da gösterilmektedir. Medyan tanı yaşı 61.0 (aralık, 40.0-83.0) saptandı. Hastaların %66.7’si erkek, % 33.3’ü kadın idi. Hastaların %57.1’i PK, %19.0’u SYK ve %23.8’i AVK tanılı idi. 13 hastaya (%61.9) pankreatikoduodenektomi (Whipple) operasyonu, 3 hastaya (%14.3) distal pankreatektomi operasyonu ve 3 hastaya (%14.3) segmental karaciğer rezeksiyonu yapıldı, 2 hasta (%9.5) metastatik olması sebebiyle opere edilmedi. Opere edilen hastalarda medyan tümör çapı 2.8 cm (aralık, 1.0-7.0) saptanırken, tümör boyutu ≤ 3 cm olan hastaların oranı %57.1 idi. Hastaların %23.8’inde LN metastazı görülmezken, 1-3 LN metastazı olanların oranı %38.1 ve ≥ 4 LN metastazı olanların oranı %28.6 saptandı. Histolojik diferansiyasyon hastaların %71.4’ünde iyi diferansiye, cerrahi sınır (CS) hastaların %61.9’unda negatif idi. Opere olan hastaların operasyon öncesinde, metastatik hastaların ise kemoterapi öncesinde alınan periferik kan

örneklerinde, medyan Ca 19-9 düzeyi 23.2 U/mL (aralık, 0.8-4880.0) ve medyan CTCs sayısı 15 (aralık, 1-61), medyan lökosit 6900 / μ L, medyan nötrofil 4200 / μ L, medyan lenfosit 2100 / μ L, medyan monosit 600 / μ L saptandı.

Tablo 9. CTCs tanımlaması yapılan hastaların klinik ve patolojik özellikleri

Karakteristik	n	%
Yaş, medyan (aralık)	61.0 (40.0-83.0)	
Cinsiyet		
Erkek	14	66.7
Kadın	7	33.3
Tümör tipi		
Pankreas kanseri	12	57.1
Safra yolu kanseri	4	19.0
Ampulla Vateri kanseri	5	23.8
Cerrahi		
Pankreatikoduodonektomi (Whipple)	13	61.9
Distal pankreatektomi	3	14.3
Segmental karaciğer rezeksiyonu	3	14.3
Cerrahi yapılmayan	2	9.5
Evre [†]		
T ₂ , N ₀ , M ₀	2	9.5
T ₃ , N ₀ , M ₀	3	14.3
T ₁₋₃ , N ₁ , M ₀	12	57.1
T ₁₋₃ , N ₂ / T ₄ , N ₀₋₁₋₂ , M ₀	2	9.5
M ₁	2	9.5
Tümör çapı, medyan (aralık)	2.8 (1.0-7.0)	
Tümör çapı		
Tümör ≤ 3 cm	12	57.1
Tümör > 3 cm	7	33.3
NA	2	9.5
LN tutulumu		
LN negatif	5	23.8
1-3 LN pozitif	8	38.1
≥ 4 LN pozitif	6	28.6
NA	2	9.5
Histolojik diferansiyasyon		

	İyi	15	71.4
	Orta	2	9.5
	Kötü	4	19.0
Cerrahi sınır			
	Negatif (R0)	13	61.9
	Pozitif (R1)	6	28.6
	NA	2	9.5
Perinöral invazyon		13	61.9
Lenfovasküler invazyon		15	71.4
Ca 19-9 ‡, medyan (aralık)		23.2 (0.8-4880.0)	
CTCs *, medyan (aralık)		15 (1-61)	

†Tümör evreleri "American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Evreleme (8.baskı., 2017)" kullanılarak belirlenmiştir, ‡ U/mL, *8 mL venöz kan.

Ca 19-9, karbonhidrat antijeni 19-9; CTCs, dolaşan kanser hücreleri; LN, lenf düğümü; NA, uygulanamaz.

4.3.2. Hastaların Klinik ve Patolojik Özelliklerine göre Medyan CTCs Sayısı

Hastaların klinik ve patolojik özelliklerine göre, medyan CTCs sayısı Tablo 10'da gösterilmektedir. Hastaların yaşına, cinsiyetine, tümör tipine, tümör boyutuna, lenf nodu metastaz sayısına, histolojik diferansiyasyonuna, perinöral invazyon ve lenfovasküler invazyon varlığına göre medyan CTCs sayısı farklı bulunmaz iken, CS pozitifliği olan hastalarda, CS negatif olanlara kıyasla medyan CTCs sayısı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı (30 vs. 9; $p= 0.043$). Lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit sayılarının ve NLR'nin medyan değerine göre hastalar gruplandırıldığında, $NLR > 2$ olanlarda, $NLR \leq 2$ olanlara kıyasla, medyan CTCs sayısı daha fazla idi, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı (19 vs. 7; $p= 0.090$).

Tablo 10. Hastaların klinik ve patolojik özelliklerine göre medyan CTCs sayısı

Karakteristik	CTCs/8 mL, medyan (aralık)	p
Yaş		0.116
≤ 65	11 (1-61)	
> 65	32 (2-42)	
Cinsiyet		0.432
Erkek	15 (1-61)	
Kadın	8 (2-32)	
Tümör tipi		0.838
Pankreas kanseri	15 (1-42)	
Safra yolu kanseri	13 (5-61)	
Ampulla Vateri kanseri	13 (2-19)	
Tümör çapı		0.351
Tümör ≤ 3 cm	11 (1-42)	
Tümör > 3 cm	21 (1-61)	
LN tutulumu		0.930
≤ 3 LN pozitif	15 (1-61)	
> 3 LN pozitif	14 (2-35)	
Histolojik diferansiyasyon		0.969
İyi	15 (1-61)	
Orta / Kötü	12 (2-35)	
Cerrahi sınır		0.043
Negatif (R0)	9 (1-61)	
Pozitif (R1)	30 (5-42)	
Perinöral invazyon		0.312
Negatif	11 (2-21)	
Pozitif	19 (1-61)	
Lenfovasküler invazyon		0.688
Negatif	17 (2-42)	
Pozitif	15 (1-61)	
Ca 19-9		0.346
≤ 35 U/mL	11 (1-61)	
> 35 U/mL	15 (2-42)	
Lökosit		0.269
≤ 6900 /µL	9 (1-61)	
> 6900 /µL	15 (2-42)	
Nötrofil		0.765

	$\leq 4200 /\mu\text{L}$	12 (1-61)	
	$> 4200 /\mu\text{L}$	15 (1-42)	
Lenfosit	$\leq 2100 /\mu\text{L}$	15 (1-61)	1.000
	$> 2100 /\mu\text{L}$	14 (1-42)	
Monosit	$\leq 600 /\mu\text{L}$	13 (1-61)	0.558
	$> 600 /\mu\text{L}$	15 (5-42)	
NLR	≤ 2	7 (1-38)	0.090
	> 2	19 (1-61)	
C-reaktif protein	$\leq 5 \text{ mg/L}$	13 (1-38)	0.521
	$> 5 \text{ mg/L}$	15 (1-61)	

Ca 19-9, karbonhidrat antijeni 19-9; cm, santimetre; CTCs, dolaşan kanser hücreleri; LN, lenf düğümü; μL , mikrolitre; mg/L, miligram/litre; mL, mililitre; NLR, nötrofil/lenfosit oranı; U/mL, ünite/mililitre.

4.3.3. CTCs Gruplarına göre Hastaların Klinik ve Patolojik Özellikleri

Hastalar, CTCs sayılarına göre, düşük CTC grubu ($\text{CTCs} \leq 15$) ve yüksek CTC grubu ($\text{CTCs} > 15$) olmak üzere iki gruba ayrılarak, klinik ve patolojik özellikleri karşılaştırıldı (Tablo 11). Cerrahi sınırı negatif olan hastaların %76.9'u düşük CTCs grubunda, %23.1'i yüksek CTCs grubunda saptanırken, CS pozitif olan hastaların %16.7'si düşük CTC grubunda, %83.3'ü yüksek CTC grubunda saptandı ($p= 0.041$). Medyan NLR, düşük CTCs grubuna kıyasla, yüksek CTCs grubunda istatistiksel olarak anlamlılığa yakın bir şekilde daha yüksek saptandı ($p= 0.055$). Bununla beraber, diğer klinik ve patolojik değişkenler ile CTCs sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı, çalışmamızdaki hasta sayısının az olmasının buna neden olabileceği düşünüldü (Tablo 11).

4.3.4. Hastaların Genel Sağkalımını Etkileyen Faktörler

Ortalama takip süresi 17.5 ay (aralık, 0.2-42.2) idi ve hastaların %71.4'ü bu takip süresinde kaybedildi. Hastaların medyan genel sağkalımı 12.7 ay (%95 GA, 0.0-27.3) saptandı. Genel sağkalımı belirleyen faktörleri araştırmak amacıyla tek-değişkenli analiz yapıldı (Tablo 12). Yaşı ≤ 65 olan hastalara kıyasla, yaşı > 65 olan hastalarda medyan OS daha kısa saptandı (23.2 ay vs. 4.2 ay; $p=0.003$). Histolojik

diferansiyasyonu iyi olan hastalara kıyasla, histolojik diferansiyasyonu orta/kötü olan hastalarda medyan OS daha kısa saptandı (21.6 ay vs. 4.2 ay; $p=0.043$).

Lenf düğümü tutulumu ≤ 3 olanlara kıyasla LN tutulumu >3 olanlarda (18.3 ay vs. 5.6 ay; $p=0.312$), CS (-) olanlara kıyasla CS (+) olanlarda (21.6 ay vs. 7.5 ay; $p=0.319$), Ca 19-9 ≤ 35 U/mL olanlara kıyasla Ca19-9 > 35 U/mL olanlarda (21.6 ay vs. 7.5 ay; $p=0.368$) ve CTCs ≤ 15 olanlara kıyasla medyan CTCs >15 olanlarda (18.3 ay vs. 8.5 ay; $p=0.779$), medyan GSK daha kısa saptandı ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (Tablo 12). Gözlenen sağkalım farkının istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasının sebebinin, hasta sayısının azlığı olabileceği düşünüldü. Yapılan çok-değişkenli analizde, yaşın ve histolojik diferansiyasyonun genel sağkalımın bağımsız belirleyicileri olduğu saptandı (Tablo 13).

Tablo 11. CTCs gruplarına göre hastaların klinik ve patolojik özellikleri

Karakteristik	CTCs/8 mL ≤ 15		CTCs/8 mL > 15		<i>p</i>
	Medyan veya %	Aralık	Medyan veya %	Aralık	
Yaş, medyan	58	40-83	64	53-79	0.275
Cinsiyet					0.656
Erkek	57.1		42.9		
Kadın	71.4		28.6		
Tümör tipi					0.607
Pankreas kanseri	58.3		41.7		
Safra yolu kanseri	50.0		50.0		
Ampulla Vateri kanseri	80.0		20.0		
Tümör çapı, medyan	2.0	1.0-5.0	3.0	1.5-7.0	0.481
Tümör çapı					0.377
Tümör ≤ 3 cm	66.7		33.3		
Tümör > 3 cm	42.9		57.1		
LN tutulumu					0.603
LN negatif	40.0		60.0		
LN pozitif	64.3		35.7		
LN tutulumu					1.000
≤ 3 LN pozitif	61.5		38.5		
> 3 LN pozitif	50.0		50.0		

Histolojik diferansiyasyon					1.000
İyi	60.0		40.0		
Orta / Kötü	66.7		33.3		
Cerrahi sınır					0.041
Negatif (R0)	76.9		23.1		
Pozitif (R1)	16.7		83.3		
Perinöral invazyon					0.177
Negatif	83.3		16.7		
Pozitif	46.2		53.8		
Lenfovasküler invazyon					1.000
Negatif	50.0		50.0		
Pozitif	60.0		40.0		
Ca 19-9, medyan (U/mL)	20.8	5.7-262.9	41.3	0.8-4880	0.447
Lökosit (/µL)	6600	5100-11300	7100	6300-10000	0.261
Nötrofil (/µL)	4100	800-6500	4200	3700-6500	0.167
Lenfosit (/µL)	2400	1200-4200	1800	1500-2900	0.514
Monosit (/µL)	500	400-1500	600	400-900	0.578
NLR	1.41	0.19-3.75	2.37	1.45-3.82	0.055
C-reaktif protein (mg/L)	6.2	0.6-31.2	5.55	0.5-21.2	0.515

Ca 19-9, karbonhidrat antijeni 19-9; cm, santimetre; CTCs, dolaşan kanser hücreleri; LN, lenf düğümü; µL, mikrolitre; mg/L, miligram/litre; mL, mililitre; NLR, nötrofil/lenfosit oranı; U/mL, ünite/mililitre.

Tablo 12. Genel sağkalım için tek-değişkenli analiz

Karakteristik	Medyan genel sağkalım (ay)	%95 Güven aralığı (GA)	Log-Rank <i>p</i>
Yaş			0.003
≤ 65	23.2	8.8-37.7	
> 65	4.2	0.0-13.8	
Cinsiyet			0.740
Erkek	12.7	0.0-30.6	
Kadın	12.1	0.0-28.7	
Tümör tipi			0.842
Pankreas kanseri	8.5	0.0-17.3	
Safra yolu kanseri	23.2	3.1-43.4	
Ampulla Vateri kanseri	12.1	0.0-35.5	
Tümör çapı			0.993

Tümör ≤ 3 cm	12.1	0.0-30.5	
Tümör > 3 cm	12.7	2.0-23.4	
LN tutulumu			0.312
≤ 3 LN pozitif	18.3	5.2-31.4	
> 3 LN pozitif	5.6	0.5-10.8	
Histolojik diferansiyasyon			0.043
İyi	21.6	8.3-35.0	
Orta / Kötü	4.2	0.0-13.0	
Cerrahi sınır			0.319
Negatif (R0)	21.6	8.6-34.7	
Pozitif (R1)	7.5	4.0-10.9	
Ca 19-9			0.368
≤ 35 U/mL	21.6	14.0-29.3	
> 35 U/mL	7.5	2.1-12.8	
CTCs/8 mL			0.779
CTCs ≤ 15	18.3	1.5-35.1	
CTCs > 15	8.5	1.3-15.7	

Ca 19-9, karbonhidrat antijeni 19-9; cm, santimetre; CTCs, dolaşan kanser hücreleri; LN, lenf düğümü; U/mL, ünite/mililitre.

Tablo 13. Genel sağkalım için çok-değişkenli analiz

Karakteristik	Katsayı (Coefficient) β	Standard hata (SE)	p	Odds Oranı	%95 Güven aralığı (GA)
Yaş	1.945	0.625	0.002	6.991	2.052-23.817
Histolojik diferansiyasyon	1.714	0.635	0.007	5.549	1.598-19.270

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, hepatopankreatobiliyer kanserli hastaların klinik ve patolojik özellikleriyle, genel sağkalım süreleriyle, VEGF, HGF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişkili bulunmadı. Ancak, metastatik hastalardaki HGF düzeyi, operabl olan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptandı (Tablo 4, $p=0.004$).

Metastatik hastalık gelişiminde, primer tümördeki hücrel ayrılmadan, metastatik odaktaki hücrel birleşmeye kadar olan pek çok basamakta HGF/c-MET sinyal yolağı anahtar rol oynamaktadır (16). HGF'nin c-MET reseptörüne bağlanması, hücre sağkalımında, proliferasyonunda, migrasyonunda, invazyon ve metastazında rol oynayan PI3K/AKT/mTOR ve RAS/RAF/MEK/ERK sinyal yollarının aktivasyonunu sağlamaktadır (2,16,116,117). HGF/c-MET sinyal yolağının aktivasyonu, tümör mikroçevresindeki kanser ilişkili fibroblastların HGF üretimini daha da arttırmaktadır. HGF, endotel hücrelerindeki reseptörlerine bağlanarak anjiyogenezi doğrudan uyarır. Ayrıca, HGF tümör mikroçevresindeki diğer stromal hücreleri de VEGF gibi proanjiyojenik faktörler üretmeleri için uyararak, anjiyogeneze dolaylı olarak katkıda bulunur (16).

Hepatopankreatobiliyer kanserler de dahil olmak üzere pek çok kanser türünde, c-MET proteininin aşırı ekspresyonu tümör dokusunda gösterilmiş ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (3,16,118-120). Hepatoselüler karsinomda yüksek serum HGF düzeyinin kötü prognozla ilişkili olduğunu belirten çalışmalar olsa da (3-8), pankreatobiliyer kanserlerde, kandaki HGF düzeyinin klinik önemi konusunda kısıtlı bilgi mevcuttur (25,50,121). Pankreatobiliyer kanserli hastaların kanındaki HGF düzeyinin tanısal değerini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (25,50,121). Kandaki HGF düzeyinin prognostik önemini değerlendiren bir çalışmada pankreas kanserli hastaların kanındaki HGF düzeyinin, ileri tümör evresinde, LN ve uzak metastaz varlığında belirgin yüksek olduğu saptanmış, kandaki HGF düzeyinin kanser şiddetini yansıtabileceği belirtilmiştir (121). Pankreas kanserli hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise, metastazı olanların, metastazı olmayanlara kıyasla kandaki HGF düzeylerinin anlamlılığa yakın bir şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır (25). Pankreatobiliyer kanserli hastalarda da serum HGF düzeyi ile metastaz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptayan bizim çalışmamız

(Tablo 6, $p=0.025$), HGF/c-MET sinyal yolağının metastaz gelişiminde oynadığı kritik role dikkat çekmektedir. Operabl hastalara kıyasla, metastatik hastalarda belirgin yüksek saptanan HGF düzeyi dikkate alındığında, bu çalışma, HPBK'lerin izleminde HGF'ün prognostik bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

İnflamasyon ve kanser arasında yakın bir ilişki vardır (122). Pankreatobiliyer kanserli hastalarda, periferik kandaki lökosit, nötrofil, monosit, NLR, MLR, PLR, CRP, CAR ve SII düzeyinin yüksek olmasının kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilerek, inflamasyonun kanser biyolojisindeki önemine vurgu yapılmıştır (123-129). Tümör mikroçevresindeki inflamatuvar hücreler, genel olarak immünespresif bir ortam yaratmaktadırlar. Kanser ilişkili inflamasyonun, tümör progresyonunda kritik rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır (122). Tümör mikroçevresinde inflamasyon ve HGF/c-MET sinyal yolağı aktivasyonu arasında ilişki gösterilmiştir. Tümör mikroçevresinde bulunan inflamatuvar medyatörler, stromal hücrelerdeki HGF gen ekspresyonunu arttırmaktadır (130). Deneysel kronik pankreatit gelişimi sırasında, dokuda HGF ve c-MET ekspresyonunun belirgin olarak yükseldiği saptanmıştır (131). Hepatopankreatik cerrahi sonrasında, akut ve kronik pankreatitte kandaki HGF düzeyinin yükseldiğini saptayan çalışmalar da HGF'nin inflamasyon ile ilişkisini değerlendiren çalışmalar arasındadır (132-134).

Tümör mikroçevresinde kanser ilişkili inflamasyon bileşenleri, miyeloid hücreler (makrofajlar ve nötrofiller), bazofiller ve eozinofillerdir. İnflamatuvar hücreler özellikle de tümör-ilişkili makrofajlar, tümör hücrelerinin doku invazyonunu, intravazasyonunu ve metastazını teşvik ederler (122). Tümör hücreleri çoğunlukla, "nötrofil çekici kemokinler" gibi çeşitli inflamatuvar kemokinler üretirler. Nötrofillerin tümöre doğru olan göçü, tümör tarafından salgılanan bu kemokinler aracılığıyla olur (135). Nötrofillerin de sayısız kemokin, sitokin ve anjiyojenik faktör [transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β), VEGF, HGF vb.] salgılayabildiği gösterilmiştir. Tümör mikroçevresindeki nötrofiller, tümör büyümesinde, invazyonunda, anjiyogenez ve metastazında rol oynamaktadır (122,136).

HGF/c-MET sinyal yolağının, nötrofil fonksiyonlarının düzenlenmesinde, monosit/makrofaj diferansiyasyonunun, aktivasyonunun ve fonksiyonunun düzenlenmesinde, trombopoezde rol oynadığına dair kanıtlar giderek artmaktadır

(137). Plateletler, tromboz, inflamasyon, tümör hücrelerinin sağkalımı, büyümesi, migrasyonu ve epitelial-mezenkimal dönüşüm (EMT)'de rol oynamaktadırlar. Plateletler, çeşitli büyüme faktörleri (VEGF, TGF- β , PDGF, EGF vb.) salgılayarak tümör büyümesini teşvik etmektedirler. Dolaşımdaki platelet-tümör etkileşimi, tümör hücrelerini korumakta ve metastazlarını kolaylaştırmaktadır (122,138). Yakın zaman önce yapılan bir çalışmada, kanser ilişkili trombositozun, tümöre karşı olan T lenfosit cevabını baskılayarak, immüniteyi azalttığı gösterilmiştir (139).

Çalışmamızda yüksek HGF grubunda, düşük HGF grubuna kıyasla, monosit medyan değeri, MLR medyan değeri, CRP medyan değeri ve CAR medyan değerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek, NLR ve SII medyan değerlerinin istatistiksel anlamlılığa yakın bir şekilde yüksek saptanması, pankreatobiliyer kanserlerde kandaki HGF düzeyi ile inflamasyon arasındaki yakın ilişkiyi göstermektedir (Tablo 6). Benzer şekilde, medyan HGF değerlerinin, yüksek monosit grubunda, yüksek platelet grubunda, yüksek SII grubunda, yüksek CRP grubunda ve yüksek CAR grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek, yüksek NLR grubunda ve yüksek PLR grubunda ise istatistiksel anlamlılığa yakın bir şekilde daha yüksek saptanması yine pankreatobiliyer kanserlerde kandaki HGF düzeyi ile inflamasyon arasındaki yakın ilişkiye dikkat çekmektedir (Tablo 7). Pankreatobiliyer kanserli hastaların kandaki HGF düzeyi ile sistemik inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki, literatürde ilk kez bizim çalışmamızda gösterilmektedir.

Tanı koymada, prognozu belirlemede ve tedaviyi belirlemede önemli bir hedef olarak kabul edilmesi nedeniyle, HGF/c-MET sinyal yolağı pek çok solid kanser türünde araştırılmaktadır. HGF/c-MET sinyal yolağını hedef alan tedaviler arasında MET spesifik tirozin kinaz inhibitörleri, MET monoklonal antikorlar, HGF monoklonal antikorlar bulunmaktadır (116,117,130). Pankreatobiliyer kanserlerde HGF/c-MET sinyal yolağını hedef alan onaylanmış bir tedavi henüz bulunmamaktadır ancak klinik çalışmalar devam etmekte, HGF/c-MET sinyal yolağı, terapötik bir hedef olarak önemini korumaktadır (118).

Çalışmamızda, dolaşan kanser hücreleri, pankreas kanseri, safra yolu kanseri veya ampulla vateri kanserli 21 hastada zenginleştirildi ve tanımlandı. Cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda, cerrahi sınır negatif olanlara kıyasla medyan CTCs sayısı

istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı (9 vs. 30; $p= 0.043$) (Tablo 10). Benzer şekilde, Cerrahi sınırı negatif olan hastaların %23.1'i yüksek CTC grubunda saptanırken, cerrahi sınırı pozitif hastaların %83.3'ü yüksek CTC grubunda saptandı (Tablo 11, $p=0.041$).

Pankreatobiliyer kanser tanılı hastalarda CTCs'nin cerrahi sınır pozitifliği ile ilişkisini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır (83,87,88,92,101,105). Bildiğimiz kadarıyla, pankreatobiliyer kanserli hastalarda cerrahi sınır durumu ile CTCs sayısı arasında anlamlı ilişki saptanan ilk çalışma, bizim çalışmamızdır. Soeth ve arkadaşları, opere olan pankreas kanserli hastalarda CTCs pozitiflik oranının, LN metastazı, uzak metastaz ve kısa sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermişler, cerrahi sınır durumuna göre ise, CTCs pozitiflik oranında anlamlı fark saptamamışlardır (83). Vicente ve arkadaşları opere olan pankreas kanserli hastalarda düşük sayıda CTCs saptananlar ile yüksek sayıda CTCs saptananlarda, cerrahi sınır pozitiflik oranının benzer olduğunu saptamışlardır (101). Benzer şekilde, pankreas kanserli hastaların alındığı diğer çalışmalarda da CTCs ile cerrahi sınır durumu arasında anlamlı ilişki gösterilmemiştir (87,88,92,105).

Pankreatobiliyer kanserlerde Ca 19-9 düzeyi, ileri tümör evresi, LN metastazı, tümörün yerleşimi ve boyutu, cerrahi sınır pozitifliği ile ilişkili bulunan klinik parametrelerdir (140-142). Çalışmamızda saptanan CTCs sayısı ve cerrahi sınır pozitifliğinin anlamlı ilişkisi, operasyon öncesi hastalardan alınan periferik kandaki CTCs sayısının, cerrahi sınır pozitifliğini öngördüren bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda $NLR > 2$ olanlarda, $NLR \leq 2$ olanlara kıyasla, medyan CTCs sayısı daha fazla idi (7 vs. 19; $p= 0.090$) (Tablo 10). Benzer şekilde, medyan NLR düşük CTCs grubuna kıyasla, yüksek CTCs grubunda istatistiksel olarak anlamlılığa yakın bir şekilde daha yüksek saptandı (1.41 vs. 2.37; $p= 0.055$) (Tablo 11). CTCs ≤ 15 olan hastalara kıyasla CTCs >15 olan hastalarda, lenfosit sayısı daha düşük saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı (2400 / μ L vs. 1800 / μ L; $p= 0.514$) (Tablo 11). Bizim çalışmamıza benzer şekilde, Zhao ve arkadaşlarının pankreas kanserli hastalarda CTCs durumuna göre klinik ve patolojik özellikleri inceledikleri bir çalışmada, CTCs (-) olanlara kıyasla CTCs (+) olan hastalarda lenfosit sayısı anlamlı

olarak daha düşük, NLR ise anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Lökosit, nötrofil ve monosit sayıları, CTCs grupları arasında farklılık göstermemiştir. Zhao ve arkadaşlarının çalışmasının sonuçları, CTCs klirensinde lenfositlerin önemli rolü olabileceğini göstermiştir (86). Bununla beraber, Chang ve arkadaşları pankreas kanserli hastalarda CTCs sayısının, lenfosit sayısı ve NLR ile ilişkili olmadığını saptamışlardır (77). Literatürde, CTCs ile lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit sayılarının ve NLR'nin ilişkisini değerlendiren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (77,86,97). Bizim çalışmamızda, yüksek CTCs grubunda anlamlılığa yakın bir şekilde yüksek saptanan NLR sonucu, lenfositlerin CTCs klirensinde önemli rol oynayabileceği fikrini desteklemektedir. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatürde PBK tanımlı hastaların sağkalımını belirlemede CTCs'in rolünü değerlendiren çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır (Tablo 1). Bunun sebebi, bu çalışmalarda farklı yöntemlerle, farklı platformlarda, farklı biyolojik özellikleri olan CTCs alt-tipleri elde edilmiş olmasıdır. CTCs tanımlama platformu aynı olan çalışmalarda bile birbiriyle uyumlu olmayan sonuçlar elde edilebilmektedir (78). Yoğunluk gradyanlı santrifüj yöntemi kullanılan bir çalışmada CTCs ile sağkalım ilişkisi saptanmış (83), ancak aynı yöntemi kullanan diğer iki çalışmada CTCs ile sağkalım ilişkisi saptanmamıştır (82,84).

Yoğunluk gradyanlı santrifüj yöntemi kullanılan bizim çalışmamızda ise CTCs ≤ 15 olanlara kıyasla CTCs >15 olanlarda, medyan GSK daha kısa saptandı (18.3 ay vs. 8.5 ay), ancak istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı (Tablo 12). Büyüklük-temelli izolasyon yöntemi kullanılan çalışmalarda CTCs ile sağkalım ilişkisi saptananların yanında (86-89,94), sağkalım ilişkisi saptanmayan çalışmalar da yayımlanmıştır (74,90,92,93).

Yüzey antijenlerine yönelik immünolojik yöntem kullanılan çalışmalarda, CTC'nin sağkalımla ilişkisinin gösterildiği çalışmalar olduğu gibi (65,66,96-98,100,102,105,106), sağkalımla ilişkisinin gösterilmediği çalışmalar da vardır (75,99).

"EPCAM antikoru kaplanmış mikroakışkan sistem" kullanılan iki çalışmada, CTCs'in sağkalımla ilişkisi saptanmış (110,113), aynı yöntemi kullanan başka bir çalışmada ise CTCs'in sağkalımla ilişkisi saptanmamıştır (77).

"EPCAM-bağımsız zenginleştirme ve immün boyama-floresan in situ hibridizasyon (SE-iFISH)" yöntemiyle CTC tespiti yapılan iki çalışmada, CTCs pozitifliğinin, kısa sağkalım ile anlamlı ilişkisi gösterilmiş (114,115), ancak aynı yöntemi kullanan diğer çalışmada CTCs ile sağkalım ilişkisi saptanmamıştır (78).

Pankreas kanserli hastalarda bizim çalışmamızda kullandığımız CTC izolasyon yöntemini (OncoQuick® yoğunluk gradyanlı santrifüj) ve CTC tanımlama yöntemini (akış sitometrisi) kullanan tek çalışma, Sergeant ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Pankreas kanserli 10 hastanın periferik kanından izole ettikleri ve tanımladıkları CTCs'lerin, mikroarray analiz ile gen ekspresyonlarını incelemişlerdir. p38 MAPK sinyal yolağı ve hücre motilitesi ile ilişkili olan TGF- β 1, cPLA2, MAX ve diğer 9 genin, dolaşan kanser hücrelerinde aşırı eksprese olduğunu bulmuşlardır. Pankreas kanserli 78 hastanın primer tümör dokusunda, bu yeni tanımlanmış hücre motilite genlerinin ekspresyonunun, sağkalımın bağımsız belirleyicisi olduğunu saptamışlardır (143).

Epitelyal-mezenkimal dönüşüm, epitelyal proteinlerin azaldığı, EPCAM ekspresyonunun negatifleşerek mezenkimal proteinlerin arttığı pek çok moleküler ve hücresel değişiklikler içermektedir. EMT özellikleri taşıyan kanser hücreleri, kanser metastazı, progresyonu ve tedavi direnci ile ilişkilendirilmekte, çok malign kabul edilmektedir (86). EPCAM temelli CTCs tanımlama yöntemi ile CTCs tanımlaması yapılan bu çalışmamızda, EPCAM negatif kanser hücrelerinin tanımlanamaması, CTCs'in sağkalımla ilişkisinin gösterilememesinin bir sebebi olabilir.

Kanser kök hücreleri (CSCs), kök hücre benzeri özellikleri nedeniyle, tümör büyümesini başlatma, kendi kendine yenilenmeyi sürdürme yeteneğine sahiptir ve uzak metastazdan, tümör yinelemesinden, kemoterapi ve radyoterapi direncinden sorumlu oldukları düşünülmektedir (144,145). Dolaşan CSCs, CTCs'in küçük bir bölümünü oluşturur ve hem EMT hem de CSCs özellikleri-fenotipi taşırlar (144). Yapılan çalışmalarda, kanser hastalarında dolaşan CSCs düzeyindeki yüksekliğin, kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (87,146,147). Hastaların prognozunu belirlemede, CTCs sayısından ziyade CTCs fenotipinin daha önemli bir rol oynadığı düşünülmüştür (87).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuçlarımız, HGF'ün HPBK progresyonunda önemli rol oynadığını düşündürmekte ve HGF'ü hedef alan tedavi ajanlarının üretilmesi konusunda yapılacak çalışmalara ışık tutmaktadır. Metastaz varlığı ve kandaki HGF düzeyi arasında anlamlı ilişkinin gösterildiği bu çalışmamız, HGF/c-MET sinyal yolağının metastaz gelişimindeki önemini ortaya koymakta ve kandaki HGF düzeyinin hepatopankreatobiliyer kanserli hastalarda prognostik biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Kandaki HGF düzeyi hastalık şiddetini gösterebileceği gibi kişiselleştirilmiş hedef tedaviler açısından da yol gösterici olabilir. Pankreatobiliyer kanserlerde kandaki HGF düzeyinin prognostik ve prediktif önemi değerlendirilen daha fazla sayıda hastanın alındığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızda pankreatobiliyer kanserli hastaların serum HGF düzeyinin, sistemik inflamasyon belirteçleri ile saptanan yakın ilişkisinin, tümör mikroçevresindeki HGF ile inflamasyon arasındaki ilişkinin periferik kandaki yansıması olduğu düşünülmektedir. Pankreatobiliyer kanserli hastaların serum HGF düzeyi ile sistemik inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki, literatürde ilk kez bizim çalışmamızda gösterilmektedir.

Dolaşan kanser hücrelerinin kanserli hastalarda sistemik yinelemenin potansiyel kaynağı olduğu dikkate alındığında, pankreatobiliyer kanserler gibi postoperatif sistemik yineleme riski yüksek olan kanserlerde, bu hücrelerin izolasyonu ve tanımlanması büyük önem taşımaktadır. Bizim çalışmamızda kullanılan CTCs izolasyon ve tanımlama yöntemi, PBK'li hastalarda yapılacak CTCs çalışmalarına örnek teşkil etmektedir. Literatürde çok çeşitli klinik ve patolojik değişkenler ile anlamlı ilişkisi gösterilen CTCs'in, cerrahi sınır pozitifliği ile ilk kez bizim çalışmamızda saptanan anlamlı ilişkisi, PBK'li hastalarda CTCs'in prognostik önemine işaret etmektedir. Dolaşan kanser hücreleri ile NLR'nin ilişkisini değerlendiren çok az sayıda çalışma mevcut olması sebebiyle, CTCs ile NLR'nin istatistiksel anlamlılığa yakın ilişkisi saptanan çalışmamız, lenfositlerin CTCs klirensindeki olası rolü konusunda literatüre önemli katkı sağlamaktadır.

Daha fazla sayıda hastanın alındığı, CTCs sayısına ilaveten CTCs fenotipinin belirlendiği ve prognozunun bu fenotip altgrupları arasında karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Kötü prognozla ilişkili CTCs fenotipinin belirlenmesi, bu fenotipteki CTCs'leri hedef alan tedavilerin geliştirilmesine ve hastaların sağkalımının uzamasına imkan sağlayacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-49.
2. Fan Y, Xue H, Zheng H. Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Current Updates and Outlook. *J Hepatocell Carcinoma.* 2022; 9: 233-63.
3. Goyal L, Muzumdar MD, Zhu AX. Targeting the HGF/c-MET pathway in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(9): 2310-18.
4. Vejchapipat P, Tangkijvanich P, Theamboonlers A, Chongsrisawat V, Chittmittrapap S, Poovorawan Y. Association between serum hepatocyte growth factor and survival in untreated hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 2004; 39(12): 1182-88.
5. Wu F, Wu L, Zheng S, Ding W, Teng L, Wang Z ve ark. The clinical value of hepatocyte growth factor and its receptor--c-met for liver cancer patients with hepatectomy. *Dig Liver Dis.* 2006; 38(7): 490-97.
6. Mizuguchi T, Nagayama M, Meguro M, Shibata T, Kaji S, Nobuoka T ve ark. Prognostic impact of surgical complications and preoperative serum hepatocyte growth factor in hepatocellular carcinoma patients after initial hepatectomy. *J Gastrointest Surg.* 2009;13 (2): 325-33.
7. Kim HY, Lee DH, Lee JH, Cho YY, Cho EJ, Yu SJ ve ark. Novel biomarker-based model for the prediction of sorafenib response and overall survival in advanced hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study. *BMC Cancer.* 2018; 18(1): 307.
8. Llovet JM, Peña CE, Lathia CD, Shan M, Meinhardt G, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2012; 18(8): 2290-300.

9. Poon RT, Ho JW, Tong CS, Lau C, Ng IO, Fan ST. Prognostic significance of serum vascular endothelial growth factor and endostatin in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2004; 91(10): 1354-60.
10. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(1): 7-33.
11. Grossberg AJ, Chu LC, Deig CR, Fishman EK, Hwang WL, Maitra A ve ark. Multidisciplinary standards of care and recent progress in pancreatic ductal adenocarcinoma. *CA Cancer J Clin*. 2020; 70(5): 375-403.
12. Stathis A, Moore MJ. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010; 7(3): 163-72.
13. Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, Klein AP, Erdek MA, Fishman EK ve ark. Recent progress in pancreatic cancer. *CA Cancer J Clin*. 2013; 63(5): 318-48.
14. Giovinazzo F, Turri G, Zanini S, Butturini G, Scarpa A, Bassi C. Clinical implications of biological markers in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Surg Oncol*. 2012; 21: e171-82.
15. Herreros-Villanueva M, Gironella M, Castells A, Bujanda L. Molecular markers in pancreatic cancer diagnosis. *Clin Chim Acta*. 2013; 418: 22-29.
16. Modica C, Tortarolo D, Comoglio PM, Basilico C, Vigna E. MET/HGF Co-Targeting in Pancreatic Cancer: A Tool to Provide Insight into the Tumor/Stroma Crosstalk. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(12): 3920.
17. Rahbari NN, Schmidt T, Falk CS, Hinz U, Herber M, Bork U ve ark. Expression and prognostic value of circulating angiogenic cytokines in pancreatic cancer. *BMC Cancer*. 2011; 11: 286.
18. Yang C, Bork U, Schölch S, Kulu Y, Kaderali L, Bolstorff UL ve ark. Postoperative course and prognostic value of circulating angiogenic cytokines after pancreatic cancer resection. *Oncotarget*. 2017; 8(42): 72315-23.

19. Karayiannakis AJ, Bolanaki H, Syrigos KN, Asimakopoulos B, Polychronidis A, Anagnostoulis S ve ark. Serum vascular endothelial growth factor levels in pancreatic cancer patients correlate with advanced and metastatic disease and poor prognosis. *Cancer Lett.* 2003; 194(1): 119-24.
20. Kobayashi A, Yamaguchi T, Ishihara T, Ohshima T, Baba T, Shirai Y ve ark. Usefulness of plasma vascular endothelial growth factor in the diagnosis of pancreatic carcinoma: differential diagnosis, tumor progression, and patient survival. *Pancreas.* 2005; 31(1): 74-8.
21. Chang YT, Chang MC, Wei SC, Tien YW, Hsu C, Liang PC ve ark. Serum vascular endothelial growth factor/soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 ratio is an independent prognostic marker in pancreatic cancer. *Pancreas.* 2008; 37(2): 145-50.
22. Seo Y, Baba H, Fukuda T, Takashima M, Sugimachi K. High expression of vascular endothelial growth factor is associated with liver metastasis and a poor prognosis for patients with ductal pancreatic adenocarcinoma. *Cancer.* 2000; 88(10): 2239-45.
23. Niedergethmann M, Hildenbrand R, Wostbrock B, Hartel M, Sturm JW, Richter A ve ark. High expression of vascular endothelial growth factor predicts early recurrence and poor prognosis after curative resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Pancreas.* 2002; 25(2): 122-9.
24. Kuwahara K, Sasaki T, Kuwada Y, Murakami M, Yamasaki S, Chayama K. Expressions of angiogenic factors in pancreatic ductal carcinoma: a correlative study with clinicopathologic parameters and patient survival. *Pancreas.* 2003; 26(4): 344-9.
25. Sakamoto H, Kimura H, Sekijima M, Matsumoto K, Arao T, Chikugo T ve ark. Plasma concentrations of angiogenesis-related molecules in patients with pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2012; 42(2): 105-12.
26. Ellis LM, Takahashi Y, Fenoglio CJ, Cleary KR, Bucana CD, Evans DB. Vessel counts and vascular endothelial growth factor expression in pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer.* 1998; 34(3): 337-40.

27. Fujimoto K, Hosotani R, Wada M, Lee JU, Koshiba T, Miyamoto Y, ve ark. Expression of two angiogenic factors, vascular endothelial growth factor and platelet-derived endothelial cell growth factor in human pancreatic cancer, and its relationship to angiogenesis. *Eur J Cancer*. 1998; 34(9): 1439-47.
28. Fujioka S, Yoshida K, Yanagisawa S, Kawakami M, Aoki T, Yamazaki Y. Angiogenesis in pancreatic carcinoma: thymidine phosphorylase expression in stromal cells and intratumoral microvessel density as independent predictors of overall and relapse-free survival. *Cancer*. 2001; 92(7): 1788-97.
29. Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh DY, Zhu AX. Biliary tract cancer. *Lancet*. 2021; 397(10272): 428-44.
30. Ghouri YA, Mian I, Blechacz B. Cancer review: Cholangiocarcinoma. *J Carcinog*. 2015; 14: 1.
31. Zhu AX, Hong TS, Hezel AF, Kooby DA. Current management of gallbladder carcinoma. *Oncologist*. 2010; 15: 168-81.
32. Unal OU, Oztop I, Unek IT, Yilmaz AU. Two-Week Combination Chemotherapy with Gemcitabine, High-Dose Folinic Acid and 5 Fluorouracil (GEMFUFOL) as First-Line Treatment of Metastatic Biliary Tract Cancers. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14(9): 5263-7.
33. Rodrigues PM, Vogel A, Arrese M, Balderramo DC, Valle JW, Banales JM. Next-Generation Biomarkers for Cholangiocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(13): 3222.
34. Yoshikawa D, Ojima H, Iwasaki M, Hiraoka N, Kosuge T, Kasai S ve ark. Clinicopathological and prognostic significance of EGFR, VEGF, and HER2 expression in cholangiocarcinoma. *Br J Cancer*. 2008; 98(2): 418-25.
35. Simone V, Brunetti O, Lupo L, Testini M, Maiorano E, Simone M, ve ark. Targeting Angiogenesis in Biliary Tract Cancers: An Open Option. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(2): 418.
36. Voss JS, Holtegaard LM, Kerr SE, Fritcher EG, Roberts LR, Gores GJ ve ark. Molecular profiling of cholangiocarcinoma shows potential for targeted therapy treatment decisions. *Hum Pathol*. 2013; 44(7): 1216-22.

37. Zhu AX, Hezel AF. Development of molecularly targeted therapies in biliary tract cancers: Reassessing the challenges and opportunities. *Hepatology*. 2011; 53: 695-704.
38. Benckert C, Jonas S, Cramer T, Von Marschall Z, Schäfer G, Peters M ve ark. Transforming growth factor beta 1 stimulates vascular endothelial growth factor gene transcription in human cholangiocellular carcinoma cells. *Cancer Res*. 2003; 63(5): 1083-92.
39. Giatromanolaki A, Sivridis E, Simopoulos C, Polychronidis A, Gatter KC, Harris AL ve ark. Hypoxia inducible factors 1alpha and 2alpha are associated with VEGF expression and angiogenesis in gallbladder carcinomas. *J Surg Oncol*. 2006; 94(3): 242-7.
40. Park BK, Paik YH, Park JY, Park KH, Bang S, Park SW ve ark. The clinicopathologic significance of the expression of vascular endothelial growth factor-C in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2006; 29(2): 138-42.
41. Hida Y, Morita T, Fujita M, Miyasaka Y, Horita S, Fujioka Y ve ark. Vascular endothelial growth factor expression is an independent negative predictor in extrahepatic biliary tract carcinomas. *Anticancer Res*. 1999; 19(3B): 2257-60.
42. Heo MH, Kim HK, Lee H, Kim KM, Lee J, Park SH ve ark. The Clinical Impact of c-MET Over-Expression in Advanced Biliary Tract Cancer (BTC). *J Cancer*. 2017; 8(8): 1395-99.
43. Miyamoto M, Ojima H, Iwasaki M, Shimizu H, Kokubu A, Hiraoka N ve ark. Prognostic significance of overexpression of c-Met oncoprotein in cholangiocarcinoma. *Br J Cancer*. 2011; 105(1): 131-8.
44. Park HJ, Kim K, Paik JH, Chie EK, Kim S, Jang JY ve ark. Is c-Met oncoprotein expression an adverse prognosticator in extrahepatic bile duct cancer treated with curative resection followed by adjuvant chemoradiotherapy? *Clin Transl Oncol*. 2016; 18(6): 625-31.

45. Watanabe H, Yokoyama Y, Kokuryo T, Ebata T, Igami T, Sugawara G ve ark. Prognostic Value of Hepatocyte Growth Factor Receptor Expression in Patients with Perihilar Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(7): 2235-42.
46. Hida Y, Morita T, Fujita M, Miyasaka Y, Horita S, Fujioka Y ve ark. Clinical significance of hepatocyte growth factor and c-Met expression in extrahepatic biliary tract cancers. *Oncol Rep*. 1999; 6(5): 1051-6.
47. Kohler I, Jacob D, Budzies J, Lehmann A, Weichert W, Schulz S ve ark. Phenotypic and genotypic characterization of carcinomas of the papilla of Vater has prognostic and putative therapeutic implications. *Am J Clin Pathol*. 2011; 135(2): 202-11.
48. Schönleben F, Qiu W, Allendorf JD, Chabot JA, Remotti HE, Su GH. Molecular analysis of PIK3CA, BRAF, and RAS oncogenes in periampullary and ampullary adenomas and carcinomas. *J Gastrointest Surg*. 2009; 13(8): 1510-6.
49. Kwon MJ, Kim JW, Jeon JY, Nam ES, Cho SJ, Park HR ve ark. Concurrent MET copy number gain and KRAS mutation is a poor prognostic factor in pancreatobiliary subtype ampullary cancers. *Pathol Res Pract*. 2017; 213(4): 381-8.
50. Barakat O, Rodriguez GC, Rajman I, Allison PM, Nieto J, Ozaki CF ve ark. Clinical value of plasma hepatocyte growth factor measurement for the diagnosis of periampullary cancer and prognosis after pancreaticoduodenectomy. *J Surg Oncol*. 2010; 102(7): 816-20.
51. Chen L, Tao SF, Zheng YX. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor expression and microvessel density in carcinoma of ampulla of Vater. *Hepatogastroenterology*. 2006; 53(67): 45-50.
52. Santini D, Vincenzi B, Perrone G, Rabitti C, Borzomati D, Valeri S ve ark. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression is not associated with prognosis in patients with radically resected ampullary carcinoma. *Ann Oncol*. 2005; 16(11): 1847-8.
53. Yang JC, Hu JJ, Li YX, Luo W, Liu JZ, Ye DW. Clinical Applications of Liquid Biopsy in Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol*. 2022; 12: 781820.

54. Tjensvoll K, Nordgård O, Smaaland R. Circulating tumor cells in pancreatic cancer patients: methods of detection and clinical implications. *Int J Cancer*. 2014; 134(1): 1-8.
55. Nagrath S, Jack RM, Sahai V, Simeone DM. Opportunities and challenges for pancreatic circulating tumor cells. *Gastroenterology*. 2016; 151(3): 412-26.
56. Imamura T, Komatsu S, Ichikawa D, Kawaguchi T, Miyamae M, Okajima W ve ark. Liquid biopsy in patients with pancreatic cancer: circulating tumor cells and cell-free nucleic acids. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(25): 5627-41.
57. Ren C, Chen H, Han C, Jin G, Wang D, Wang D ve ark. Detection and molecular analysis of circulating tumor cells for early diagnosis of pancreatic cancer. *Medical Hypotheses*. 2013; 80: 833-6.
58. Cen P, Ni X, Yang J, Graham DY, Li M. Circulating tumor cells in the diagnosis and management of pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 11826(12): 350-6.
59. Han L, Chen W, Zhao Q. Prognostic value of circulating tumor cells in patients with pancreatic cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014; 35(3): 2473-80.
60. Martini V, Timme-Bronsert S, Fichtner-Feigl S, Hoepfner J, Kulemann B. Circulating tumor cells in pancreatic cancer: current perspectives. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(11): 1659.
61. Buscail E, Maulat C, Muscari F, Chiche L, Cordelier P, Dabernat S ve ark. Liquid biopsy approach for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(6): 852.
62. Lee JS, Park SS, Lee YK, Norton JA, Jeffrey SS. Liquid biopsy in pancreatic ductal adenocarcinoma: current status of circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Mol Oncol*. 2019; 13(8): 1623-50.
63. Habib J, Yu J. Circulating tumor cells in pancreatic cancer: a review. *J Pancreatol*. 2019; 2(2): 54-9.

64. Catenacci DV, Chapman CG, Xu P, Koons A, Konda VJ, Siddiqui UD ve ark. Acquisition of portal venous circulating tumor cells from patients with pancreaticobiliary cancers by endoscopic ultrasound. *Gastroenterology*. 2015; 149(7): 1794-1803.
65. Yang JD, Campion MB, Liu MC, Chaiteerakij R, Giama NH, Ahmed Mohammed H ve ark. Circulating tumor cells are associated with poor overall survival in patients with cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2016; 63: 148-58.
66. Hugenschmidt H, Labori KJ, Brunborg C, Verbeke CS, Seeberg LT, Schirmer CB ve ark. Circulating tumor cells are an independent predictor of shorter survival in patients undergoing resection for pancreatic and perampullary adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2020; 271(3): 549-58.
67. Heidrich I, Aćkar L, Mossahebi Mohammadi P, Pantel K. Liquid biopsies: Potential and challenges. *Int J Cancer*. 2021; 148(3): 528-45.
68. Sun YF, Yang XR, Zhou J, Qiu SJ, Fan J, Xu Y. Circulating tumor cells: advances in detection methods, biological issues, and clinical relevance. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011; 137(8): 1151-73.
69. Arya SK, Lim B, Abdur Rahman AR. Enrichment, detection and clinical significance of circulating tumor cells. *Lab Chip*. 2013; 13: 1995-2027.
70. Joosse SA, Pantel K. Biologic challenges in the detection of circulating tumor cells. *Cancer Res*. 2013; 73(1): 8-11.
71. Lianidou ES, Strati A, Markou A. Circulating tumor cells as promising novel biomarkers in solid cancers. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2014; 51(3): 160-71.
72. Gerges N, Rak J, Jabado N. New technologies for the detection of circulating tumour cells. *Br Med Bull*. 2010; 94: 49-64.
73. Rosenberg R, Gertler R, Friederichs J, Fuehrer K, Dahm M, Phelps R ve ark. Comparison of two density gradient centrifugation systems for the enrichment of disseminated tumor cells in blood. *Cytometry*. 2002; 49(4): 150-8.

74. Cauley CE, Pitman MB, Zhou J, Perkins J, Kuleman B, Liss AS ve ark. Circulating epithelial cells in patients with pancreatic lesions: clinical and pathologic findings. *J Am Coll Surg*. 2015; 221(3): 699-707.
75. Ustwani OA, Iancu D, Yacoub R, Iyer R. Detection of circulating tumor cells in cancers of biliary origin. *J Gastrointestinal Oncology*. 2012; 3(2): 97-104.
76. Tien YW, Kuo HC, Ho BI, Chang MC, Chang YT, Cheng MF ve ark. A high circulating tumor cell count in portal vein predicts liver metastasis from periampullary or pancreatic cancer: a high portal venous CTC count predicts liver metastases. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(16): e3407.
77. Chang MC, Chang YT, Chen JY, Jeng YM, Yang CY, Tien YW ve ark. Clinical significance of circulating tumor microemboli as a prognostic marker in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Chem*. 2016; 62(3): 505-13.
78. Wu G, Zhu R, Li Y, Zhao Y, Dai M. Prognostic significance of circulating tumor microemboli in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncol Lett*. 2018; 15(5): 7376-82.
79. Miyazono F, Takao S, Natsugoe S, Uchikura K, Kijima F, Aridome K ve ark. Molecular detection of circulating cancer cells during surgery in patients with biliary-pancreatic cancer. *Am J Surg*. 1999; 177(6): 475-9.
80. Mataka Y, Takao S, Maemura K, Mori S, Shinci H, Natsugoe S ve ark. Carcinoembryonic antigen messenger RNA expression using nested reverse transcription-PCR in the peripheral blood during follow-up period of patients who underwent curative surgery for biliary-pancreatic cancer: longitudinal analyses. *Clin Cancer Res*. 2004; 10(11): 3807-14.
81. Piva MG, Navaglia F, Basso D, Fogar P, Roveroni G, Gallo N ve ark. CEA mRNA identification in peripheral blood is feasible for colorectal, but not for gastric or pancreatic cancer staging. *Oncology*. 2000; 59(4): 323-8.
82. Hoffmann K, Kerner C, Wilfert W, Mueller M, Thiery J, Hauss J ve ark. Detection of disseminated pancreatic cells by amplification of cytokeratin-19 with quantitative RT-PCR in blood, bone marrow and peritoneal lavage of pancreatic carcinoma patients. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(2): 257-63.

83. Soeth E, Grigoleit U, Moellmann B, Röder C, Schniewind B, Kremer B ve ark. Detection of tumor cell dissemination in pancreatic ductal carcinoma patients by CK 20 RT-PCR indicates poor survival. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2005; 131(10): 669-76.
84. Z'graggen K, Centeno BA, Fernandez-del Castillo C, Jimenez RE, Werner J, Warshaw AL. Biological implications of tumor cells in blood and bone marrow of pancreatic cancer patients. *Surgery*. 2001; 129(5): 537-46.
85. Sergeant G, Roskams T, van Pelt J, Houtmeyers F, Aerts R, Topal B. Perioperative cancer cell dissemination detected with a real-time RT-PCR assay for EpCAM is not associated with worse prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2011; 11: 47.
86. Zhao XH, Wang ZR, Chen CL, Di L, Bi ZF, Li ZH ve ark. Molecular detection of epithelial-mesenchymal transition markers in circulating tumor cells from pancreatic cancer patients: Potential role in clinical practice. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(1): 138-50.
87. Poruk KE, Blackford AL, Weiss MJ, Cameron JL, He J, Goggins M ve ark. Circulating tumor cells expressing markers of tumor-initiating cells predict poor survival and cancer recurrence in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(11): 2681-90.
88. Poruk KE, Valero V 3rd, Saunders T, Blackford AL, Griffin JF, Poling J ve ark. Circulating tumor cell phenotype predicts recurrence and survival in pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2016; 264(6): 1073-81.
89. Gemenetzi G, Groot VP, Yu J, Ding D, Teinor JA, Javed AA ve ark. Circulating tumor cells dynamics in pancreatic adenocarcinoma correlate with disease status: results of the prospective CLUSTER study. *Ann Surg*. 2018; 268(3): 408-20.
90. Khoja L, Backen A, Sloane R, Menasce L, Ryder D, Krebs M ve ark. A pilot study to explore circulating tumour cells in pancreatic cancer as a novel biomarker. *Br J Cancer*. 2012; 106(3): 508-16.

91. Kulemann B, Pitman MB, Liss AS, Valsangkar N, Fernández-Del Castillo C, Lillemoe KD ve ark. Circulating tumor cells found in patients with localized and advanced pancreatic cancer. *Pancreas*. 2015; 44(4): 547-50.
92. Kulemann B, Rösch S, Seifert S, Timme S, Bronsert P, Seifert G ve ark. Pancreatic cancer: circulating tumor cells and primary tumors show heterogeneous KRAS mutations. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 4510.
93. Sefrioui D, Blanchard F, Toure E, Basile P, Beaussire L, Dolfus C ve ark. Diagnostic value of CA19.9, circulating tumour DNA and circulating tumour cells in patients with solid pancreatic tumours. *Br J Cancer*. 2017; 117(7): 1017-25.
94. Amantini C, Morelli MB, Nabissi M, Piva F, Marinelli O, Maggi F ve ark. Expression profiling of circulating tumor cells in pancreatic ductal adenocarcinoma patients: biomarkers predicting overall survival. *Front Oncol*. 2019; 9: 874.
95. Bobek V, Gurlich R, Eliasova P, Kolostova K. Circulating tumor cells in pancreatic cancer patients: enrichment and cultivation. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(45): 17163-70.
96. Earl J, Garcia-Nieto S, Martinez-Avila JC, Montans J, Sanjuanbenito A, Rodríguez-Garrote M ve ark. Circulating tumor cells (Ctc) and kras mutant circulating free Dna (cfdna) detection in peripheral blood as biomarkers in patients diagnosed with exocrine pancreatic cancer. *BMC Cancer*. 2015; 15: 797.
97. Bidard FC, Huguet F, Louvet C, Mineur L, Bouché O, Chibaudel B ve ark. Circulating tumor cells in locally advanced pancreatic adenocarcinoma: the ancillary CirCe 07 study to the LAP 07 trial. *Ann Oncol*. 2013; 24: 2057-61.
98. Kurihara T, Itoi T, Sofuni A, Itokawa F, Tsuchiya T, Tsuji S ve ark. Detection of circulating tumor cells in patients with pancreatic cancer: a preliminary result. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008; 15(2): 189-95.
99. Bissolati M, Sandri MT, Burtulo G, Zorzino L, Balzano G, Braga M. Portal vein-circulating tumor cells predict liver metastases in patients with resectable pancreatic cancer. *Tumour Biol*. 2015; 36(2): 991-6.

100. Dotan E, Alpaugh RK, Ruth K, Negin BP, Denlinger CS, Hall MJ ve ark. Prognostic significance of MUC-1 in circulating tumor cells in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*. 2016; 45(8): 1131-35.
101. Vicente D, Lee AJ, Hall CS, Lucci A, Lee JE, Kim MP ve ark. Circulating tumor cells and transforming growth factor beta in resected pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Res*. 2019; 243: 90-9.
102. Okubo K, Uenosono Y, Arigami T, Mataka Y, Matsushita D, Yanagita S ve ark. Clinical impact of circulating tumor cells and therapy response in pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43(6): 1050-55.
103. Zhou J, Hu L, Yu Z, Zheng J, Yang D, Bouvet M ve ark. Marker expression in circulating cancer cells of pancreatic cancer patients. *J Surg Res*. 2011; 171: 631-6.
104. Ren C, Han C, Zhang J, He P, Wang D, Wang B ve ark. Detection of apoptotic circulating tumor cells in advanced pancreatic cancer following 5-fluorouracil chemotherapy. *Cancer Biol Ther*. 2011; 12(8): 700-6.
105. Effenberger KE, Schroeder C, Hanssen A, Wolter S, Eulenburg C, Tachezy M ve ark. Improved risk stratification by circulating tumor cell counts in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2018; 24(12): 2844-50.
106. de Albuquerque A, Kubisch I, Breier G, Stamminger G, Fersis N, Eichler A ve ark. Multimarker gene analysis of circulating tumor cells in pancreatic cancer patients: a feasibility study. *Oncology*. 2012; 82(1): 3-10.
107. Rhim AD, Thege FI, Santana SM, Lannin TB, Saha TN, Tsai S ve ark. Detection of circulating pancreas epithelial cells in patients with pancreatic cystic lesions. *Gastroenterology*. 2014; 146(3): 647-51.
108. Sheng W, Ogunwobi OO, Chen T, Zhang J, George TJ, Liu C ve ark. Capture, release and culture of circulating tumor cells from pancreatic cancer patients using an enhanced mixing chip. *Lab Chip*. 2014; 14(1): 89-98.

109. Kamande JW, Hupert ML, Witek MA, Wang H, Torphy RJ, Dharmasiri U ve ark. Modular microsystem for the isolation, enumeration, and phenotyping of circulating tumor cells in patients with pancreatic cancer. *Anal Chem*. 2013; 85(19): 9092-100.
110. Court CM, Ankeny JS, Sho S, Winograd P, Hou S, Song M ve ark. Circulating tumor cells predict occult metastatic disease and prognosis in pancreatic pancer. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(4): 1000-8.
111. Ankeny JS, Court CM, Hou S, Li Q, Song M, Wu D ve ark. Circulating tumour cells as a biomarker for diagnosis and staging in pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2016; 114(12): 1367-75.
112. Varillas JI, Zhang J, Chen K, Barnes II, Liu C, George TJ ve ark. Microfluidic isolation of circulating tumor cells and cancer stem-like cells from patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Theranostics*. 2019; 9(5): 1417-25.
113. Wei T, Zhang X, Zhang Q, Yang J, Chen Q, Wang J ve ark. Vimentin-positive circulating tumor cells as a biomarker for diagnosis and treatment monitoring in patients with pancreatic cancer. *Cancer Lett*. 2019; 452: 237-43.
114. Zhang Y, Wang F, Ning N, Chen Q, Yang Z, Guo Y ve ark. Patterns of circulating tumor cells identified by CEP8, CK and CD45 in pancreatic cancer. *Int J Cancer*. 2015; 136(5): 1228-33.
115. Gao Y, Zhu Y, Zhang Z, Zhang C, Huang X, Yuan Z. Clinical significance of pancreatic circulating tumor cells using combined negative enrichment and immunostaining-fluorescence in situ hybridization. *J Exp Clin Cancer Res*. 2016; 35: 66.
116. Fu J, Su X, Li Z, Deng L, Liu X, Feng X ve ark. HGF/c-MET pathway in cancer: from molecular characterization to clinical evidence. *Oncogene*. 2021; 40(28): 4625-51.
117. Moosavi F, Giovannetti E, Saso L, Firuzi O. HGF/MET pathway aberrations as diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in human cancers. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2019; 56(8): 533-66.

118. Pothula SP, Xu Z, Goldstein D, Pirola RC, Wilson JS, Apte MV. Targeting HGF/c-MET Axis in Pancreatic Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(23): 9170.
119. Kim JH, Kim HS, Kim BJ, Lee J, Jang HJ. Prognostic value of c-Met overexpression in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017; 8(42): 73098-104.
120. Zhou W, Jiang C, Zhan N, Lv X, Fan L, Ninu M. Human epidermal growth factor receptor 2, epidermal growth factor receptor, and c-MET overexpression and survival in biliary tract cancer: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther.* 2018; 14(Supplement): S28-S35.
121. Kemik O, Purisa S, Kemik AS, Tuzun S. Increase in the circulating level of hepatocyte growth factor in pancreatic cancer patients. *Bratisl Lek Listy.* 2009; 110(10): 627-9.
122. Mantovani A, Ponzetta A, Inforzato A, Jaillon S. Innate immunity, inflammation and tumour progression: double-edged swords. *J Intern Med.* 2019; 285(5): 524-32.
123. Zhang K, Hua YQ, Wang D, Chen LY, Wu CJ, Chen Z ve ark. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients with advanced pancreatic cancer. *J Transl Med.* 2019; 17(1): 30.
124. Qi Q, Geng Y, Sun M, Wang P, Chen Z. Clinical implications of systemic inflammatory response markers as independent prognostic factors for advanced pancreatic cancer. *Pancreatology.* 2015; 15(2): 145-50.
125. Hang J, Xue P, Yang H, Li S, Chen D, Zhu L ve ark. Pretreatment C-reactive protein to albumin ratio for predicting overall survival in advanced pancreatic cancer patients. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 2993.
126. Sellers CM, Uhlig J, Ludwig JM, Stein SM, Kim HS. Inflammatory markers in intrahepatic cholangiocarcinoma: Effects of advanced liver disease. *Cancer Med.* 2019; 8(13): 5916-29.
127. Hoshimoto S, Hishinuma S, Shirakawa H, Tomikawa M, Ozawa I, Ogata Y. Association of Preoperative Platelet-to-Lymphocyte Ratio with Poor Outcome in Patients with Distal Cholangiocarcinoma. *Oncology.* 2019; 96(6): 290-8.

128. Zhu S, Yang J, Cui X, Zhao Y, Tao Z, Xia F ve ark. Preoperative platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio as predictors of clinical outcome in patients with gallbladder cancer. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 1823.
129. Choi YH, Lee JW, Lee SH, Choi JH, Kang J, Lee BS ve ark. A High Monocyte-to-Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis in Patients with Advanced Gallbladder Cancer Receiving Chemotherapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019; 28(6): 1045-51.
130. Matsumoto K, Umitsu M, De Silva DM, Roy A, Bottaro DP. Hepatocyte growth factor/MET in cancer progression and biomarker discovery. *Cancer Sci.* 2017; 108(3): 296-307.
131. Otte JM, Schwenger M, Brunke G, Sparmann G, Emmrich J, Schmitz F ve ark. Expression of hepatocyte growth factor, keratinocyte growth factor and their receptors in experimental chronic pancreatitis. *Eur J Clin Invest.* 2001; 31(10): 865-75.
132. Justinger C, Schlüter C, Oliviera-Frick V, Kopp B, Rubie C, Schilling MK. Increased growth factor expression after hepatic and pancreatic resection. *Oncol Rep.* 2008; 20(6): 1527-31.
133. Ueda T, Takeyama Y, Toyokawa A, Kishida S, Yamamoto M, Saitoh Y. Significant elevation of serum human hepatocyte growth factor levels in patients with acute pancreatitis. *Pancreas.* 1996; 12(1): 76-83.
134. Matsuno M, Shiota G, Umeki K, Kawasaki H, Kojo H, Miura K. Clinical evaluation of hepatocyte growth factor in patients with gastrointestinal and pancreatic diseases with special reference to inflammatory bowel disease. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 1997; 97(1): 25-37.
135. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2011; 11(8): 519-31.
136. Granot Z, Jablonska J. Distinct Functions of Neutrophil in Cancer and Its Regulation. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 701067.

137. Ilangumaran S, Villalobos-Hernandez A, Bobbala D, Ramanathan S. The hepatocyte growth factor (HGF)-MET receptor tyrosine kinase signaling pathway: Diverse roles in modulating immune cell functions. *Cytokine*. 2016; 82: 125-39.
138. Borsig L. The role of platelet activation in tumor metastasis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008; 8(8): 1247-55.
139. Rachidi S, Metelli A, Riesenberg B, Wu BX, Nelson MH, Wallace C ve ark. Platelets subvert T cell immunity against cancer via GARP-TGF β axis. *Sci Immunol*. 2017; 2(11): eaai7911.
140. Lai CC, Wang SY, Liao CH, Hsu JT, Chiang KC, Yeh TS ve ark. Surgical margin status of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma undergoing surgery with radical intent: risk factors for the survival impact of positive margins. *In Vivo*. 2018; 32(6): 1591-97.
141. Yeh CN, Hsieh FJ, Chiang KC, Chen JS, Yeh TS, Jan YY ve ark. Clinical effect of a positive surgical margin after hepatectomy on survival of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Drug Des Devel Ther*. 2014; 9: 163-74.
142. John BJ, Naik P, Ironside A, Davidson BR, Fusai G, Gillmore R ve ark. Redefining the R1 resection for pancreatic ductal adenocarcinoma: tumour lymph nodal burden and lymph node ratio are the only prognostic factors associated with survival. *HPB (Oxford)*. 2013; 15(9): 674-80.
143. Sergeant G, van Eijdsden R, Roskams T, Van Duppen V, Topal B. Pancreatic cancer circulating tumour cells express a cell motility gene signature that predicts survival after surgery. *BMC Cancer*. 2012; 12: 527-35.
144. Abbaszadegan MR, Bagheri V, Razavi MS, Momtazi AA, Sahebkar A, Gholamin M. Isolation, identification, and characterization of cancer stem cells: a review. *J Cell Physiol*. 2017; 232(8): 2008-18.
145. Sergeant G, Vankelecom H, Gremeaux L, Topal B. Role of cancer stem cells in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009; 6(10): 580-6.

146. Zahran AM, Abdel-Rahim MH, Refaat A, Sayed M, Othman MM, Khalak LMR ve ark. Circulating hematopoietic stem cells, endothelial progenitor cells and cancer stem cells in hepatocellular carcinoma patients: contribution to diagnosis and prognosis. *Acta Oncol.* 2020; 59(1): 33-9.
147. Zahran AM, Rayan A, Fakhry H, Attia AM, Ashmawy AM, Soliman A ve ark. Pretreatment detection of circulating and tissue CD133⁺ CD44⁺ cancer stem cells as a prognostic factor affecting the outcomes in Egyptian patients with colorectal cancer. *Cancer Manag Res.* 2019; 11: 1237-48.



8. EKLER

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2014/23-21	Tarih: 26.06.2014
	Doç.Dr.İlkay Tuğba ÜNEK'in sorumlusu olduğu "Hepatopankreatobiliyer Kanserlerde Büyüme Faktörlerinin ve Dolaşan Kanser Hücrelerinin Prognozla İlişkisi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Olgu Rapor / Veri Kayıt Formu

Araştırma Adı: Hepatopankreatobiliyer kanserlerde büyüme faktörlerinin ve dolaşan kanser hücrelerinin prognozla ilişkisi

Hasta No:

Ad:

Soyad:

Doğum tarihi:

Cinsiyet:

Tanısı:

Tanı tarihi:

Operasyon tipi:

Operasyon tarihi:

Evresi:

Metastaz varsa metastaz yerleri:

Radıofrekans Ablasyon / Kemoembolizasyon varsa işlem tarihi:

Sistemik kemoterapi / Hedefe yönelik tedavi:

Aldığı sistemik tedavi rejimi – Başlangıç tarihi - Kür sayısı

Tedaviye alınan yanıt: Regresyon - Stabil hastalık - Progresyon

Hastalık nüksü / Progresyonu varsa tarihi:

Büyüme faktörlerinin düzeyi:

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF):

Platelet-derived büyüme faktörü (PDGF):

İnsülin-benzeri büyüme faktör-1,-2 (IGF-1,-2):

Hepatosit büyüme faktörü (HGF):

Fibroblast büyüme faktörü (FGF):

Epidermal büyüme faktörü (EGF):

Transforme edici büyüme faktörü- α (TGF- α):

Amphiregulin:

β -cellulin:

|

Dolaşan kanser hücresi (CTC) düzeyi:

Bilgilendirilmiş Onam Formu (EK.2)

1. ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ BİLGİLER

Araştırmanın amacı:

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen, hepatopankreatobiliyer kanser (HCC, safra yolu kanseri, pankreas kanseri, ampulla vateri kanseri) tanılı hastalar alınacaktır.

Haziran 2014 - Eylül 2016 tarihleri arasında toplam 120 hastadan periferik kan örneği alınacaktır. Kan örneklerinde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), platelet-derived büyüme faktörü (PDGF), insülin-benzeri büyüme faktör-1,-2 (IGF-1,-2) hepatosit büyüme faktörü (HGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), transforme edici büyüme faktörü- α (TGF- α), amphiregulin ve β -cellulin olmak üzere büyüme faktörleri düzeylerine bakılacaktır. Ayrıca, dolaşan kanser hücre (CTC) düzeyi ölçülecektir. Büyüme faktörleri düzeyinin ölçümü için 10 cc ve CTC düzeyinin ölçümü için 10 cc olmak üzere toplam 20 cc periferik kan örneği alınacaktır. Hastaların ayrıntılı öyküleri, öz ve soygeçmiş bilgileri, sistemik muayene bulguları ve laboratuvar ve radyolojik inceleme sonuçları, almış oldukları lokal ya da sistemik tedaviler kaydedilecektir.

Hastalarda büyüme faktörlerinin ve dolaşan kanser hücrelerinin, hastalığın seyriyle (remisyonda hastalık, ilerleyen hastalık ya da gerileyen hastalık) ilişkisi incelenecektir. Büyüme faktörlerinin ve dolaşan kanser hücrelerinin serum düzeylerinde, hastaların almakta oldukları rutin tedavi yöntemleriyle meydana gelebilecek değişiklikler incelenecek, tedavi yanıtını belirleyip belirlemediği değerlendirilecektir.

Kişilerin katılımları için öngörülen süre, çalışmanın yeri ve gönüllü sayısı: Bu çalışmanın, gönüllülerin katılımıyla, ortalama olarak 24 ay boyunca devam etmesi planlanmaktadır. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı takip ve tedavisi altında olan hepatosellüler kanser, pankreas kanseri veya safra yolu kanseri tanılı hastalar çalışmaya alınacaktır. Çalışmaya 120 hastanın alınması planlanmaktadır.

Takip edilecek prosedürlerin açıklaması: Bu çalışmaya katılan gönüllülere, hastalıklarının tanı ve tedavisi için yapılması gerekenlerin dışında herhangi bir ek

işlem uygulanmayacaktır. Çalışma, ilaç uygulaması, tedavi protokol değişikliği ve invaziv bir süreci kapsamayacaktır. Yalnızca, kol damarından hemogram kan örneği alınarak bu kandan inceleme yapılacaktır. Bu sırada, hastalığın tutulumu, aktivite durumu, uygulanmış olan tedaviler, radyolojik olarak hastalığın durumu, kişinin yaşı, cinsiyeti gibi bazı veriler kaydedilecektir. Kesitsel ve gözlemsel düzeyde bilgi üretimine yönelik olacaktır. Elde edilen örnekler, yalnızca bilimsel araştırmaların yapılması amacıyla kullanılacaktır. Bu bilgiler doğrultusunda, çalışmaya katılan gönüllülere herhangi bir yasal işlem yapılmayacaktır. Araştırmada uygulanacak testlerin bedelleri katılımcıya veya güvencesi altında bulunduğu resmi ya da özel hiçbir kurum/kuruluşa ödetilmeyecektir. Katılımcıya da araştırmaya katıldığı için ücret ödenmeyecektir.

2. GÖNÜLLÜNÜN KARŞILAŞABİLECEĞİ RAHATSIZLIKLAR VE RİSKLER

Bu araştırmada hastalardan kol damarından 20 cc kan alma dışında herhangi bir rahatsızlık ya da risk sözkonusu değildir.

Kan alımı sırasında oluşabilecek riskler: Çok düşük olasılıkla, iğne batması sonrasında kanamanın uzaması ve morluk oluşturma riskidir.

3. ARAŞTIRMADAN BEKLENEN YARAR

Bu çalışmada, ülkemizde oldukça yaygın olarak gözlenen HCC hastalarında ve safra yolu kanseri, pankreas kanseri, ampulla vateri kanseri tanılı hastalarda büyüme faktörlerinin ve dolaşan kanser hücrelerinin hastalığın seyriyle ilişkisi incelenecektir. Büyüme faktörlerinin ve dolaşan kanser hücrelerinin serum düzeylerinde, hastaların almakta oldukları rutin tedavi yöntemleriyle meydana gelebilecek değişiklikler incelenecek, tedavi yanıtını belirleyip belirlemedikleri değerlendirilecektir. Çalışmamızda, büyüme faktörlerinin ve dolaşan kanser hücrelerinin, hastalık seyriyle ve tedavi yanıtıyla ilişkisi gösterilirse, alınan sonuçlar, kanser erken tanısında, izleminde ve tedavisinde kullanılacak yeni hedeflerin geliştirilmesine yönelik çalışmalara ışık tutacaktır.

4. HASTAYA AİT KAYITLARIN GİZLİLİĞİ

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel

bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

5. GÖNÜLLÜNÜN HAKLARI

Gönüllü bu çalışmaya katılmayı red etme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Kişilerin araştırmaya katılmaması veya başladıktan sonra ayrılması, daha sonraki tıbbi bakımını etkilemeyecek, hekimle ilişkisini, tedavisini değiştirmeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir.

6. İLETİŞİM ADRES VE TELEFON NUMARALARI

Araştırma ve araştırmada katılımcıların hakları konusunda ortaya çıkan sorularınızı ve konuyla ilgili ek sorularınızı Dr. İlkay Tuğba ÜNEK'e yöneltebilir ve her türlü yardımı alabilirsiniz.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullar ile söz konusu klinik araştırmayı kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

☐

Okudum, izin veriyorum.

Tarih:

Gönüllünün adı, soyadı, imzası, telefon numarası

Velayet veya vesayet altındakiler için veli veya vasinin adı, soyadı, imzası, telefon numarası

Açıklamaları yapan araştırmacının adı, soyadı, imzası

Rıza işlemine tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı, soyadı, imzası, görevi



T.C.DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi

PROJE ÖZET RAPORU

Proje Yürütücüsü	Prof.Dr. İLHAN ÖZTOP		
Proje Kodu	2015.KB.SAG.031		
Proje Başlığı	Hepatopankreatobiller kanserlerde büyüme faktörlerinin ve dolaşan kanser hücrelerinin prognozla ilişkisi		
Proje Türü	Tez Projesi, Doktora		
Proje Grubu	Tıp Sağlık		
Süresi (Ay)	24		
Proje Durumu	Kapanmış		
Başvuru Tarihi	27.11.2014	Muhtemel Bitiş Tarihi	5.06.2017
Başlangıç Tarihi	5.6.2015	Bitiş Tarihi	5.6.2017
Ek Süre 1 (Ay)	0	Ek Süre 2 (Ay)	
Onaylanan Bütçesi	₺54.000,00		
Ek Ödenek 1	₺0,00		
Ek Ödenek 2	₺0,00		
Ek Ödenek 3	₺0,00		
Toplam Bütçe	₺54.000,00	Gerçekleşen Harcama	₺53.197,92

Araştırma Alanları

--

Rapor Takvimi (Projenin onaylanan rapor planı)

Sıra	Başlık	Beklenen Tarih	Ekleme Tarihi	Onay Tarihi

Proje Bütçesi

Bütçe Türü	Tanımı / Adı	Miktar	K.Miktar	Birimi	Birim Fiyatı	KDV	Tutar (KDV'li)	Durumu
Tüketim Malzemesi (Genel)	Eski Sistemden Yapılan Harcamalar	1	0	Adet	₺53.197,92	0	₺53.197,92	Onaylanan
Tüketim Malzemesi (Genel)	Eski Projelerde Harcanmamış Bütçe	1	1	Adet	₺802,08	0	₺802,08	Onaylanan

Bütçe Özeti

Bütçe Türü	Tutar	Yüzde (%)
Tüketim Malzemesi (Genel)	₺54.000,00	100

Bilimsel Teknolojik Faaliyet Alanları

Bilimsel Teknolojik Faaliyet Alanı Bilgileri

Sağlık Bilimleri -- Tıp -- Dahili Tıp Bilimleri -- İç Hastalıkları -- Onkoloji

Anahtar Kelimeler

Pankreas Kanseri
Hepatoselüler Karsinoma
Kolon Kanseri
Mide Kanseri
Meme Kanseri
Jinekolojik Kanser

Ar-Ge Yetkinlik

Kitaplar

İ. T. ÜNEK, Pankreas kanserleri, Geriatrik Onkoloji(263 - 268), ISBN: 978-065-335-662-2: Nobel Tıp Kitabevleri, Kitapta Bölüm.

İ. T. ÜNEK & İ. ÖZTOP, Hepatosellüler Karsinomda Karaciğer Transplantasyonu Sonrası Adjuvan Tedavi, Karaciğer Transplantasyonu(697 - 703): Ven Kitabevi, Kitapta Bölüm.

Makaleler

B. PEHLİVANOĞLU, A. AYSAL AĞALAR, C. AĞALAR, T. EGELİ, M. ÖZBİLGİN, T. ÜNEK, İ. T. ÜNEK, İ. ÖZTOP & Ö. SAĞOL, Peritumoral histopathologic findings in patients with chronic viral hepatitis-associated hepatocellular carcinoma, APMIS, 2022, 0903-4641, 130, 6, 346-356.

İ. T. ÜNEK, İ. ÖZTOP, D. KOCA, T. ÜNEK, A. AYSAL AĞALAR, Z. G. GÜÇ, S. ÜNAL, L. Z. ARICAN ALICIKUŞ, A. LEBLEBİCİ, H. ELLİDOKUZ, Ö. SAĞOL & A. U. YILMAZ, Combination of gemcitabine, infusional 5-fluorouracil and high-dose folinic acid (GEMFUFOL) as adjuvant chemotherapy in resected pancreatic cancer, JBUON, 2021, 2241-6293, 26, 6.

F. ÖZKAN, İ. T. ÜNEK, O. Ü. ÜNAL, M. EMİROĞLU, A. LEBLEBİCİ, H. ELLİDOKUZ, N. Ü. BAYOL, G. DEMİR & H. AKAR, HER-2(+) meme kanserinde modifiye lenf nodu oranının ve LODDS'un prognostik önemi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi, 2021, 1305-7073, 31, 2, 253-260.

S. Ç. ÜNNÜ, İ. T. ÜNEK & Ö. TOPALOĞLU, Metastatik Mide ve Kolorektal Kanserli Hastalarda Kemoterapinin Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi, The Journal of Tepecik Education and Research Hospital, 2021, 1305-7073, 31, 2, 209-218.

İ. T. ÜNEK, T. ÜNEK, D. KOCA, T. AKMAN, T. SALMAN, H. ELLİDOKUZ, O. Ü. ÜNAL, İ. ÖZTOP, F. OBUZ & A. U. YILMAZ, PROGNOSTIC FACTORS AND PROGNOSTIC INDEX FOR PATIENTS WITH ADVANCED PANCREATIC CANCER Single Center Experience and Review of the Literature , JBUON, 2021, 2241-6293, 26, 6.

O. BÜLBÜL, İ. T. ÜNEK, A. KEFİ, E. B. TUNA & R. BEKİŞ, Factors affecting overall survival and progression-free survival in patients with metastatic castration resistant prostate cancer received 177 Lu PSMA lampT therapy, Hellenic Journal of Nuclear Medicine, 2020, 1790-5427, 23, 3, 165-171.

C. AĞALAR, A. AYSAL AĞALAR, T. ÜNEK, T. EGELİ, M. ÖZBİLGİN, N. AKTURK, H. S. SEMİZ, İ. T. ÜNEK, M. AKARSU, M. SOYTÜRK, H. ELLİDOKUZ, Ö. SAĞOL, İ. K. ASTARCIOĞLU & C. ŞAVKILI, The role of log odds of positive lymph nodes in predicting the survival after resection for ampullary adenocarcinoma, Pathology Oncology Research, 2020, 1219-4956, 26, 1, 467-473.

T. EGELİ, T. ÜNEK, M. ÖZBİLGİN, C. AĞALAR, Z. S. DERİCİ, M. AKARSU, İ. T. ÜNEK, A. BACAĞOĞLU & İ. K. ASTARCIOĞLU, De Novo Malignancies After Liver Transplantation: A Single Institution Experience, EXPERIMENTAL AND CLINICAL TRANSPLANTATION, 2019, 1304-0855, 17, 1, 74-78.

İ. T. ÜNEK & T. EGELİ, Solid Organ Transplantasyonu ve Malignite, Türkiye Klinikleri, 2017, 1308-0970, 10, 2, 239-251.

E. ATAĞ, S. N. KAZAZ, H. S. SEMİZ, İ. T. ÜNEK, S. SARİOĞLU & T. YAVUZŞEN, Epstein-Barr Virus Associated Lymphoepithelioma-Like Carcinoma of the Esophagogastric Junction and Stomach: A Case Report and Review of the Literature, Journal of Clinical Experimental Oncology, 2016, 2324-9110.

T. SALMAN, D. TÜRKİYİLMAZ, T. YAVUZŞEN, İ. SOMALİ, A. ALACACIOĞLU, D. KOCA, İ. T. ÜNEK, T. AKMAN, O. ÜNAL, U. OFLAZOĞLU & A. U. YILMAZ, Evalution of Central Venous Catheter Ports Placed by Medical Oncologists A Single Center Experience, Acta Oncologica Turcica, 2016, 0304-596X, 49, 2, 102-110.

T. SALMAN, S. N. KAZAZ, U. VAROL, U. OFLAZOĞLU, İ. T. ÜNEK, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU, E. ATAĞ, H. S. SEMİZ, H. CENGİZ, İ. ÖZTOP & M. O. TARHAN, 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, 2016, 0009-3157.

T. AKMAN, İ. ÖZTOP, Y. BAŞBINAR, İ. T. ÜNEK, N. DEMİR, H. ELLİDOKUZ & A. U. YILMAZ, The association of clinicopathological features and survival in colorectal cancer patients with kras mutation status, JOURNAL OF CANCER RESEARCH AND THERAPEUTICS, 2016, 0973-1482, 12, 1, 96-102.

T. AKMAN, M. A. OKTAN, İ. T. ÜNEK, T. ÜNEK, İ. ÖZTOP, T. YAVUZŞEN, A. U. YILMAZ & Ö. SAĞOL, Adulthood hepatoblastoma, TURKISH JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY, 2015, 1300-4948, 26, 73-74.

N. TURAN, M. BENEKLİ, O. Ü. ÜNAL, İ. T. ÜNEK, D. TAŞTEKİN, F. DANE, E. ALGIN, Ş. ÜLGER, T. EREN, T. Ö. TOPÇU, T. ESMA, N. A. BABACAN, G. TUFAN, Z. URAKÇI, B. Ö. USTAALIOĞLU, Ö. S. UYSAL, Ö. B. ERCELEP, B. Y. TAŞKÖYLÜ, A. AKSOY, M. CANHOROZ, U. DEMİRCİ, E. DOĞAN, V. BERK, O. BALAKAN, A. Ş. EKİNCİ, M. UYSAL, İ. PETEKKAYA, S. C. ÖZTÜRK, Ö. TONYALI, B. ÇETİN, M. N. ALDEMİR, K. HELVACI, N. ÖZDEMİR, İ. ÖZTOP, U. COŞKUN, A. UNER, A. ÖZET & S. BÜYÜKBERBER, Impact of adjuvant treatment modalities on survival outcomes in curatively resected pancreatic and periampullary adenocarcinoma, CHINESE JOURNAL OF CANCER RESEARCH, 2015, 1000-9604, 27, 4, 408-416.

İ. T. ÜNEK, Kolorektal Kanserli Hastalarda Karaciğer Metastazlarına Yaklaşım, Türkiye Klinikleri J Med Oncol - Special Topics, 2015, 0000-0000, 8, 1, 24-37.

Y. TUĞBA, N. DEMİR, U. OFLAZOĞLU, S. N. KAZAZ, İ. SOMALİ, İ. T. ÜNEK, Ö. SAĞOL, S. SARİOĞLU & K. ATILA, P-093 HER2 protein over-expression in early stage gastric cancer: correlation with clinicopathological features and survival, ANNALS OF ONCOLOGY, 2015, 0923-7534, 26, 26.

A. İNAL, T. KOS, E. ALGIN, R. YILDIZ, V. BERK, İ. T. ÜNEK, D. ÇOLAK, F. DANE, Ç. GEREDELİ & A. IŞIKDOĞAN, Prognostic factors for gemcitabine refractory patients with advanced pancreatic cancer a retrospective analysis of a multicentre study Anatolian Society of Medical Oncology, CONTEMPORARY ONCOLOGY, 2015, 0000-0000, 19, 2, 125-129.

İ. T. ÜNEK, İ. T. ÜNEK & İ. T. ÜNEK, Clitoris metastasis from a retroperitoneal leiomyosarcoma: A case report., World Journal of Clinical Oncology, 2014, 2218-4333, 5, 1, 28-32.

M. DEMİRPENCE, T. AKMAN, İ. ÖZTOP, İ. T. ÜNEK, T. YAVUZŞEN & A. U. YILMAZ, Impact of Accompanying Comorbidities on Survival in Patients with Stage IIIB- IV Non-Small-Cell Lung Cancer, UHOD-ULUSLARARASI HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ DERGİSİ, 2014, 1306-133X, 24, 4, 223-232.

S. COKMERT, L. DEMİR, L. DOGANAY, N. DEMİR, K. KOCACELEBİ, İ. T. ÜNEK, E. GEZER, K. KİLİC & M. ALAKAVUKLAR, Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Ovary and Its Skin Metastases A Case Report and Review of the Literature, WEST INDIAN MEDICAL JOURNAL, 2014, 0043-3144, 63, 6, 667-672.

T. AKMAN, İ. ÖZTOP, İ. T. ÜNEK, D. KOCA, O. Ü. ÜNAL, T. SALMAN, T. YAVUZŞEN, A. U. YILMAZ, I. SOMALI, N. DEMİR & H. ELLİDOKUZ, Long term outcomes and prognostic factors of high risk malignant melanoma patients after surgery and adjuvant high dose interferon treatment a single center experience, CHEMOTHERAPY, 2014, 0009-3157, 60, 4, 228-238.

T. AKMAN, A. ALACACIOĞLU, D. DOLEK, İ. T. ÜNEK, D. GÜREL, A. U. YILMAZ & A. ONEN, Malign Recurrence of Primary Chest Wall Hemangiopericytoma in the Lung after Four Years: A Case Report and Review of the Literature, Case Reports in Oncological Medicine, 2014, 2090-6706, 2014, 1-4.

U. DEMİRCİ, G. TUFAN, B. AKTAŞ, O. BALAKAN, A. ALACACIOĞLU, F. DANE, H. ENGİN, M. A. KAPLAN, Y. GÜNAYDIN, N. ÖZDEMİR, İ. T. ÜNEK, H. KARACA, T. AKMAN, Ö. SÖNMEZ, U. COŞKUN, H. HARPUTLUOĞLU, A. SEVİNÇ, Ö. TONYALI, S. BÜYÜKBERBER & M. BENEKLİ, Bevacizumab plus irinotecan in recurrent or progressive malign glioma a multicenter study of the Anatolian Society of Medical Oncology ASMO, Journal of Cancer Research Clinical Oncology, 2013, 0000-0000, 139, 829-835.

U. DEMİRCİ, U. DEMİRCİ, G. TUFAN, G. TUFAN, B. AKTAS, B. AKTAS, O. BALAKAN, O. BALAKAN, A. ALACACIOĞLU, A. ALACACIOĞLU, F. DANE, F. DANE, H. ENGİN, H. ENGİN, M. A. KAPLAN, M. A. KAPLAN, Y. GÜNAYDIN, Y. GÜNAYDIN, N. Y. ÖZDEMİR, N. Y. ÖZDEMİR, İ. T. ÜNEK, İ. T. ÜNEK, H. KARACA, H. KARACA, T. AKMAN, T. AKMAN, O. U. SONMEZ, O. U. SONMEZ, U. COŞKUN, U. COŞKUN, H. HARPUTLUOĞLU, H. HARPUTLUOĞLU, A. SEVİNÇ, A. SEVİNÇ, O. TONYALI, O. TONYALI, S. BÜYÜKBERBER, S. BÜYÜKBERBER, M. BENEKLİ & M. BENEKLİ, Bevacizumab plus irinotecan in recurrent or progressive malign glioma: a multicenter study of the Anatolian Society of Medical Oncology (ASMO), JOURNAL OF CANCER RESEARCH AND CLINICAL ONCOLOGY, 2013, 0171-5216, 139, 5, 829-835.

İ. T. ÜNEK, İ. T. ÜNEK, T. AKMAN, T. AKMAN, İ. ÖZTOP, İ. ÖZTOP, O. U. ÜNAL, O. U. ÜNAL, T. SALMAN, T. SALMAN, U. YILMAZ & U. YILMAZ, Bimonthly regimen of high-dose leucovorin, infusional 5-fluorouracil, docetaxel, and cisplatin (modified DCF) in advanced gastric adenocarcinoma, GASTRIC CANCER, 2013, 1436-3291, 16, 3, 428-434.

T. ÜNEK, T. ÜNEK, İ. T. ÜNEK, İ. T. ÜNEK, A. A. AGALAR, A. A. AGALAR, O. SAGOL, O. SAGOL, H. ELLİDOKUZ, H. ELLİDOKUZ, O. ERTENER, O. ERTENER, İ. ÖZTOP, İ. ÖZTOP, S. KARADEMİR, S. KARADEMİR, U. YILMAZ, U. YILMAZ, İ. ASTARÇIOĞLU & İ. ASTARÇIOĞLU, CD40 Expression In Pancreatic Cancer, HEPATO-GASTROENTEROLOGY, 2013, 0172-6390, 60, 128, 2085-2093.

Y. DEMİR, İ. T. ÜNEK, A. TUNCEL, V. KARATOSUN, S. ÖZKAL & G. ÇAPA KAYA, Increased 18F FDG uptake in an unusual localization of giant cell tumor of the tendon sheath, Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular, 2013, 2253-654X, 32, 3, 205-206.

M. GUMUS, M. GUMUS, F. DANE, F. DANE, B. KARABULUT, B. KARABULUT, K. UYGUN, K. UYGUN, B. ORHAN, B. ORHAN, K. AYDIN, K. AYDIN, S. BÜYÜKBERBER, S. BÜYÜKBERBER, S. K. OKUTUR, S. K. OKUTUR, T. ÜNEK, T. ÜNEK, R. S. OZEN & R. S. OZEN, Interim results of observational study to determine K-ras mutation rates in patients with metastatic colorectal cancer in Turkey (TURKRAS study),

A. BİLİCİ, A. BİLİCİ, T. SALMAN, T. SALMAN, B. B. O. USTAALIOĞLU, B. B. O. USTAALIOĞLU, T. UNEK, T. UNEK, M. SEKER, M. SEKER, M. ALIUSTAĞLU, M. ALIUSTAĞLU, C. GEZEN, C. GEZEN, T. UNEK, T. UNEK, D. YAVUZER, D. YAVUZER, M. UNLU, M. UNLU, M. GUMUS, M. GUMUS, U. YILMAZ & U. YILMAZ, The prognostic value of detecting symptomatic or asymptomatic recurrence in patients with gastric cancer after a curative gastrectomy, JOURNAL OF SURGICAL RESEARCH, 2013, 0022-4804, 180, 1, E1-E9.

O. U. UNAL, O. U. UNAL, I. OZTOP, I. OZTOP, I. T. UNEK, I. T. UNEK, A. U. YILMAZ & A. U. YILMAZ, Two-Week Combination Chemotherapy with Gemcitabine, High-Dose Folinic Acid and 5 Fluorouracil (GEMFUFOL) as First-Line Treatment of Metastatic Biliary Tract Cancers, ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION, 2013, 1513-7368, 14, 9, 5263-5267.

I. T. UNEK, I. T. UNEK, T. AKMAN, T. AKMAN, I. OZTOP, I. OZTOP, O. U. UNAL, O. U. UNAL, T. SALMAN, T. SALMAN, A. U. YILMAZ & A. U. YILMAZ, BIMONTHLY REGIMEN OF HIGH DOSE LEUCOVORIN, INFUSIONAL 5-FLUOROURACIL, DOCETAXEL AND CISPLATIN (MODIFIED DCF) IN ADVANCED GASTRIC ADENOCARCINOMA, ANNALS OF ONCOLOGY, 2012, 0923-7534, 23, 234-234.

I. T. UNEK, I. T. UNEK, T. UNEK, T. UNEK, I. OZTOP, I. OZTOP, T. AKMAN, T. AKMAN, K. ATILLA, K. ATILLA, H. ELLİDOKUZ, H. ELLİDOKUZ, S. BORA, S. BORA, S. SARIOĞLU, S. SARIOĞLU, U. YILMAZ & U. YILMAZ, Bimonthly Regimen of High-Dose Leucovorin, Infusional 5-Fluorouracil, Epirubicin and Cisplatin (Modified ECF) as Adjuvant Chemotherapy in Resected Gastric Adenocarcinoma, CHEMOTHERAPY, 2012, 0009-3157, 58, 3, 233-240.

A. İNAL, A. İNAL, F. T. KOS, F. T. KOS, E. ALGİN, E. ALGİN, R. YILDIZ, R. YILDIZ, M. DİKİLTAS, M. DİKİLTAS, I. T. UNEK, I. T. UNEK, D. COLAK, D. COLAK, E. T. ELKİRAN, E. T. ELKİRAN, K. HELVACI, K. HELVACI, C. GEREDELİ, C. GEREDELİ, F. DANE, F. DANE, O. BALAKAN, O. BALAKAN, M. A. KAPLAN, M. A. KAPLAN, A. G. DURNALI, A. G. DURNALI, H. HARPUTOĞLU, H. HARPUTOĞLU, G. GOKSEL, G. GOKSEL, N. OZDEMİR, N. OZDEMİR, S. BUYUKBERBER, S. BUYUKBERBER, M. GUMUS, M. GUMUS, M. KUCUKONER, M. KUCUKONER, M. OZKAN, M. OZKAN, D. UNCU, D. UNCU, M. BENEKLİ, M. BENEKLİ, A. İSİKDOĞAN & A. İSİKDOĞAN, Gemcitabine Alone versus combination of Gemcitabine and Cisplatin for the Treatment of Patients with Locally Advanced and/or Metastatic Pancreatic Carcinoma: A Retrospective Analysis of multicenter study, NEOPLASMA, 2012, 0028-2685, 59, 3, 297-301.

A. İNAL, A. İNAL, A. CİLTAS, A. CİLTAS, R. YILDIZ, R. YILDIZ, V. BERK, V. BERK, F. T. KOS, F. T. KOS, F. DANE, F. DANE, I. T. UNEK, I. T. UNEK, D. COLAK, D. COLAK, N. Y. OZDEMİR, N. Y. OZDEMİR, S. BUYUKBERBER, S. BUYUKBERBER, M. GUMUS, M. GUMUS, M. OZKAN, M. OZKAN, A. İSİKDOĞAN & A. İSİKDOĞAN, Long Term Survivors with Metastatic Pancreatic Cancer Treated with Gemcitabine Alone or Plus Cisplatin: a Retrospective Analysis of an Anatolian Society of Medical Oncology Multicenter Study, ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION, 2012, 1513-7368, 13, 5, 1841-1844.

A. İNAL, F. T. KÖŞ, E. A. ŞENTÜRK, R. YILDIZ, V. BERK, İ. T. ÜNEK, D. ÇOLAK, M. KÜÇÜKÖNER, E. T. ELKİRAN, K. HELVACI, Ç. GEREDELİ, F. DANE, O. BALAKAN, M. A. KAPLAN, A. DURNALI, H. HARPUTLUOĞLU, N. ÖZDEMİR, S. BÜYÜKBERBER, M. GÜMÜŞ, M. ÖZKAN, M. BENEKLİ & A. İŞIKDOĞAN, Prognostic factors in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine alone or gemcitabine plus cisplatin retrospective analysis of a multicenter study, Journal of BUON, 2012, 0000-0000, 17, 102-105.

I. T. UNEK, I. T. UNEK, M. A. KOCDOR, M. A. KOCDOR, A. İ. SEVİNC, A. İ. SEVİNC, A. ONEN, A. ONEN, O. OZDOĞAN, O. OZDOĞAN, I. OZTOP, I. OZTOP, T. CANDA, T. CANDA, R. CETİNGÖZ, R. CETİNGÖZ, B. DEĞİRMENCİ, B. DEĞİRMENCİ, M. G. DURAK, M. G. DURAK, D. GÜREL, D. GÜREL, A. KARGİ, A. KARGİ, O.

HARMANCIÖGLÜ, O. HARMANCIÖGLÜ, U. YILMAZ & U. YILMAZ, Adrenalectomy for Isolated Metastasis in Five Patients with Lung Cancer: Single Centre Experience and Review of the Literature, UHOD-ULUSLARARASI HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ DERGİSİ, 2011, 1306-133X, 21, 4, 230-240.

İ. T. ÜNEK, İ. T. ÜNEK & İ. T. ÜNEK, Ayaktan tedavi gören kanser hastalarının kemoterapi sırasında uğraşı seçimleri: Anket çalışmasının sonuçları., Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2011, 1309-470X, 2, 1, 31-36.

D. KOCA, D. KOCA, T. SALMAN, T. SALMAN, İ. T. ÜNEK, İ. T. ÜNEK, İ. OZTOP, İ. OZTOP, H. ELLİDOKUZ, H. ELLİDOKUZ, M. EREN, M. EREN, U. YILMAZ & U. YILMAZ, Clinical and Electrocardiography Changes in Patients Treated with Capecitabine, CHEMOTHERAPY, 2011, 0009-3157, 57, 5, 381-387.

N. ALKIŞ, U. DEMİRCİ, M. BENEKLİ, A. U. YILMAZ, A. IŞIKDOĞAN, A. SEVİNÇ, N. ÖZDEMİR, D. KOCA, T. YETİŞYİĞİT, M. A. KAPLAN, D. UNCU, İ. T. ÜNEK & M. GÜMÜŞ, Mitomycin C in combination with fluoropyrimidines in the treatment of metastatic colorectal cancer after oxaliplatin and irinotecan failure, Journal of BUON, 2011, 0000-0000, 16, 80-83.

İ. T. ÜNEK, F. BAYRAKTAR, D. SOLMAZ, H. ELLİDOKUZ, A. ŞİŞMAN & S. YEŞİL, Enhanced Levels of Soluble CD40 Ligand and C reactive Protein in a Total of 312 Patients with Metabolic Syndrome, METABOLISM-CLINICAL AND EXPERIMENTAL, 2010, 0026-0495, 59, 305-313.

İ. OZTOP, İ. OZTOP, A. ALACACIOĞLU, A. ALACACIOĞLU, İ. T. ÜNEK, İ. T. ÜNEK, O. TARHAN, O. TARHAN, İ. SOMALİ, İ. SOMALİ, S. COKMERT, S. COKMERT, T. YAVUZSEN, T. YAVUZSEN, U. YILMAZ & U. YILMAZ, Gemcitabine plus infusional 5-fluorouracil and high dose leucovorin in advanced stage pancreatic cancer, JOURNAL OF BUON, 2010, 1107-0625, 15, 3, 462-469.

İ. T. ÜNEK, F. BAYRAKTAR, D. SOLMAZ, H. ELLİDOKUZ, A. ŞİŞMAN, F. YÜKSEL & S. YEŞİL, The Levels of Soluble CD40 Ligand and C-Reactive Protein in Normal Weight, Overweight and Obese People, Clinical Medicine Research, 2010, 1539-4182, 8, 2, 89-95.

B. DEMİRKAN, B. DEMİRKAN, İ. T. ÜNEK, İ. T. ÜNEK, B. ERİKSSON, B. ERİKSSON, M. AKARSU, M. AKARSU, H. DURAK, H. DURAK, O. SAGOL, O. SAGOL, F. OBUZ, F. OBUZ, C. BİNİCİER, C. BİNİCİER, M. FUZUN, M. FUZUN, M. ALAKAVUKLAR & M. ALAKAVUKLAR, A patient with nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumor and incidental metachronous colon carcinoma detected by positron emission tomography: Case report, TURKISH JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY, 2009, 1300-4948, 20, 3, 214-219.

İ. T. ÜNEK, A. CELTİK, A. S. YENER, T. YAVUZŞEN, A. ALACACIOĞLU, S. COKMERT, İ. OZTOP, H. M. B. DEMİRKAN, O. DİCLE, O. SAGOL, R. BEKİŞ & A. U. YILMAZ, Hypoglycemia induced by long-acting somatostatin analogues in a patient with nonfunctional neuroendocrine tumor., Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology, 2009, 1107-0625, 14, 1, 135-8.

A. ALACACIOĞLU, A. ALACACIOĞLU, İ. SOMALİ, İ. SOMALİ, İ. SİMSEK, İ. SİMSEK, İ. ASTARCIÖĞLU, İ. ASTARCIÖĞLU, M. OZKAN, M. OZKAN, C. CAMCİ, C. CAMCİ, N. ALKİS, N. ALKİS, A. KARAOĞLU, A. KARAOĞLU, O. TARHAN, O. TARHAN, T. ÜNEK, T. ÜNEK, U. YILMAZ & U. YILMAZ, Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in Turkey: Outcome of multicenter study, JAPANESE JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, 2008, 0368-2811, 38, 10, 683-688.

İ. T. ÜNEK, İ. T. ÜNEK, A. ALACACIOĞLU, A. ALACACIOĞLU, O. TARHAN, O. TARHAN, A. İ. SEVİNÇ, A. İ. SEVİNÇ, İ. OZTOP, İ. OZTOP, O. SAGOL, O. SAGOL, T. CANDA, T. CANDA, F. OBUZ, F. OBUZ, P. BALCI, P. BALCI, U. YILMAZ & U. YILMAZ, Synchronous appearance of male breast cancer and pancreatic cancer 15 years after the diagnosis of testicular cancer - report of a case, JOURNAL OF BUON, 2008, 1107-0625, 13, 3, 421-424.

I. T. UENEK, I. T. UENEK, A. CELTİK, A. CELTİK, A. ALACACIOĞLU, A. ALACACIOĞLU, S. COKMERT, S. COKMERT, T. YAVUZSEN, T. YAVUZSEN, N. S. DOĞAN, N. S. DOĞAN, I. OEZTOP, I. OEZTOP, B. DEMİRKAN, B. DEMİRKAN, U. YILMAZ & U. YILMAZ, Gastric carcinoma during pregnancy: Report of a case, TURKISH JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY, 2007, 1300-4948, 18, 1, 41-43.

A. ALACACIOĞLU, A. ALACACIOĞLU, T. YAVUZSEN, T. YAVUZSEN, M. DİRİÖZ, M. DİRİÖZ, S. COKMERT, S. COKMERT, I. T. UENEK, I. T. UENEK, A. U. YILMAZ & A. U. YILMAZ, Changes in anxiety levels patients with cancer receiving chemotherapy: Pilot study of a group intervention, ANNALS OF ONCOLOGY, 2006, 0923-7534, 17, 280-280.

A. U. YILMAZ, A. U. YILMAZ, I. T. UENEK, I. T. UENEK, A. SİFİL, A. SİFİL, A. ALACACIOĞLU, A. ALACACIOĞLU, S. COKMERT, S. COKMERT, I. OZTOP & I. OZTOP, Totally implantable venous access port systems via femoral vein for cancer patients: Results of a monocentre series of 30 patients, ANNALS OF ONCOLOGY, 2006, 0923-7534, 17, 299-299.

İ. T. ÜNEK, A. CELİK, S. YILDIZ, C. CAVDAR, C. COKER, Y. GOKTAY, R. BEKİS, A. SİFİL & T. CAMSARI, Intermittent Chyluria: Case Report, Turkish journal of nephrology (Online), 2005, 1300-7718, 14, 3, 140-142.

İ. T. ÜNEK, M. BİRLİK, C. CAVDAR, R. ERSOY, F. ONEN, A. CELTİK & T. CAMSARI, Reflex sympathetic dystrophy syndrome due to arteriovenous fistula., Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis, 2005, 1492-7535, 9, 4, 344-8.

İ. T. ÜNEK, F. SAGLAM, U. DEMİR & K. BIBEROĞLU, Weil Hastalığı: Aseptik Menenjit, Akut Böbrek Yetmezliği ve Şiddetli Üst Gastrointestinal Sistem Kanaması ile Seyreden Bir Olgu Sunumu, Dahili Tıp Bilimleri Dergisi, 2005, 1300-9338.

C. CAVDAR, İ. T. ÜNEK, S. NADERİ, Y. YENICERIOĞLU, R. ERSOY & T. CAMSARI, Paraspinal Muscle Abscess Due To Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) In a Patient With Chronic Renal Failure, Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi, 2002, 1300-7718.

İ. T. ÜNEK, İ. ÖZTOP, D. KOCA, T. ÜNEK, A. AYSAL AĞALAR, Z. G. GÜÇ, S. ÜNAL, L. Z. ARICAN ALICIKUŞ, A. LEBLEBİCİ, H. ELLİDOKUZ, Ö. SAĞOL & A. U. YILMAZ, Opere pankreas kanserinin adjuvan tedavisinde gempitabin, infüzyonel 5-fluorourasil ve yüksek doz folinik asit (GEMFUFOL) kombinasyonu, Sözlü Sunum, 9. Türk Tıbbi Onkoloji Kongresi, 18 Mayıs 2022, 22 Mayıs 2022.

İ. T. ÜNEK, İ. ÖZTOP, Y. BAŞBINAR, T. ÜNEK, A. LEBLEBİCİ, C. KARACA, E. ÇAKIROĞLU, T. UYSAL, A. AYSAL AĞALAR, H. ELLİDOKUZ, Ö. SAĞOL & İ. ASTARCIOĞLU, Pankreatobilier kanserli hastalarda dolaşan tümör hücrelerinin prognostik önemi, Sözlü Sunum, 9. Türk Tıbbi Onkoloji Kongresi, 18 Mayıs 2022, 22 Mayıs 2022.

İ. T. ÜNEK, İ. ÖZTOP, Y. BAŞBINAR, T. ÜNEK, A. LEBLEBİCİ, E. ÇAKIROĞLU, T. UYSAL, B. AKAGÜNDÜZ, H. ELLİDOKUZ & İ. ASTARCIOĞLU, Pankreatobilier kanserli hastalarda serum hepatosit büyüme faktörü ile sistemik enflamasyon biyobelirteçleri arasında ilişki, Sözlü Sunum, 9. Türk Tıbbi Onkoloji Kongresi, 18 Mayıs 2022, 22 Mayıs 2022.

T. BİŞGİN, M. B. SAKAOĞLU, I. BAŞARA AKIN, İ. T. ÜNEK, S. SARİOĞLU, S. ÖZKARDEŞLER & S. SÖKMEN, Neglected prognostic importance of ileal resection in patient with peritoneal metastasis, Poster Sunumu, ESPEN Virtual Congress, 19 Eylül 2021, 21 Eylül 2021.

T. BİŞGİN, M. B. SAKAOĞLU, I. BAŞARA AKIN, İ. T. ÜNEK, S. SARİOĞLU, S. ÖZKARDEŞLER & S. SÖKMEN, Neglected prognostic importance of ileal resection

in patient with peritoneal metastasis, Poster Sunumu, ESPEN Virtual Congress, 19 Eylül 2021, 21 Eylül 2021.

Ö. ÖZER, M. KESKİNKILIÇ, İ. T. ÜNEK & İ. ÖZTOP, İleri evre pankreas kanseri tanılı geriatrik hastalarda ALBI skorunun prognostik önemi, Sözlü Sunum, 4. Geriatrik Onkoloji Kongresi, 12 Aralık 2020, 13 Aralık 2020, 1, SB17, 53 - 53.

I. ASTARCIÖĞLU, T. ÜNEK, T. EGELİ, M. ÖZBİLGİN, F. OBUZ, C. ALTAY, İ. T. ÜNEK, C. AĞALAR, A. D. ÇEVİLİK, M. ÜNAL & H. A. ÖZGÜL, Yetersiz Karaciğer Volumü Olan Ve Hepatektomi Planlanan Metastatik Karaciğer Tümörlü Hastalarda ALPPS Prosedürü, Sözlü Sunum, 14. Türk Hepatopankreatobilier cerrahi kongresi, 23 Ekim 2019, 26 Ekim 2019.

L. Z. ARICAN ALICIKUŞ, B. AYDIN, Z. S. DERİCİ, İ. T. ÜNEK, Ş. M. ÜNLÜ & İ. GÖRKEN, Adjuvan kemoradyoterapi uygulanan lokal ileri evre mide kanserli hastalarda tutulu lenf nodu oranı lokal kontrolü etkiliyor mu ?, Sözlü Sunum, 23. Ulusal Kanser Kongresi, 17 Nisan 2019, 21 Eylül 2019.

C. AĞALAR, A. AYSAL AĞALAR, T. ÜNEK, T. EGELİ, M. ÖZBİLGİN, N. AKTÜRK, H. S. SEMİZ, İ. T. ÜNEK, M. AKARSU, M. SOYTÜRK, Ö. SAĞOL & I. ASTARCIÖĞLU, Ampuller Adenokarsinomlarda Lenf Nodu Metastazı Varlığının ve Pozitif Lenf Nodu Oranı Logaritmasının(LODDS) Prognostik Önemi, Sözlü Sunum, 21. Ulusal Cerrahi Kongresi, 11 Nisan 2018, 15 Nisan 2018.

T. SALMAN, D. TÜRKYILMAZ, D. KOCA, İ. T. ÜNEK, O. Ü. ÜNAL, T. AKMAN, T. YAVUZŞEN, A. ALACACIOĞLU & A. U. YILMAZ, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği tarafından intravenöz port yerleştirilen olguların retrospektif incelenmesi, Basılı, 21.Ulusal Kanser Kongresi, 22 Nisan 2015, 26 Nisan 2016.

T. SALMAN, S. KAZAZ, U. VAROL, U. OFLAZOĞLU, İ. T. ÜNEK, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU, E. ATAG, H. SEMİZ, H. CENGİZ, İ. ÖZTOP & M. O. TARHAN, Nötrofil lenfosit oranı ve platelet lenfosit oranının nöroendokrin tümörlerde prognostik önemi, Basılı, 8.Gastrointestinal Onkoloji Kongresi, 08 Nisan 2016, 09 Nisan 2016.

T. YAVUZŞEN, N. DEMİR, U. OFLAZOĞLU, S. N. KAZAZ, I. SOMALI, İ. T. ÜNEK, Ö. SAĞOL, S. SARIOĞLU, K. ATILA & İ. ÖZTOP, HER2 protein over expression in early stage gastric cancer Correlation with clinicopathological features and survival, Basılı, ESMO 17th World Congress on Gastrointestinal Cancer (İSPANYA), 01 Temmuz 2015, 04 Temmuz 2015.

N. TURAN, M. ARAZ, E. ALGIN, O. Ü. ÜNAL, M. BENEKLİ, D. TAŞTEKİN, İ. T. ÜNEK, T. EREN, E. TÜRKMEN, T. KAÇAN, M. N. ALDEMİR, A. Ş. EKİNCİ, Ş. ÜLGER, Z. URAKÇI, A. AKSOY, G. TUFAN, U. COŞKUN, A. ÖZET & S. BÜYÜKBERBER, The prognostic value of lymph node ratio in patients with curatively resected pancreatic adenocarcinoma, Elektronik, ASCO 2015 ANNUAL MEETING, 29 Mayıs 2015, 02 Haziran 2015, 1527-7755, 33, SUPPL, 15238 - 15238.

İ. T. ÜNEK, I. B. AKIN, E. ATAĞ, H. S. SEMİZ, S. N. KAZAZ, N. DEMİR, U. OFLAZOĞLU, E. S. UÇAN, D. GÜREL, P. BALCI & İ. ÖZTOP, Akciğerde miliyer nodüllerle prezente olan akciğer adenokarsinomu Olgu sunumu, Basılı, 21. Ulusal Kanser Kongresi, 22 Nisan 2015, 26 Nisan 2015.

E. ATAĞ, İ. T. ÜNEK, S. N. KAZAZ, H. S. SEMİZ, U. OFLAZOĞLU, N. DEMİR, T. YAVUZŞEN, I. SOMALI, A. KARAOĞLU & İ. ÖZTOP, Geriatrik Hastada Senkron Mide ve Kolon Adenokarsinomu, Basılı, 21. ULUSAL KANSER KONGRESİ, 22 Nisan 2015, 26 Nisan 2015.

E. ATAĞ, H. S. SEMİZ, S. N. KAZAZ, N. DEMİR, U. OFLAZOĞLU, İ. T. ÜNEK, T. YAVUZŞEN, I. SOMALI, İ. ÖZTOP & A. KARAOĞLU, Metastatik Kolon Kanserli Hastada İkinci Sıra Tedavi Olarak FOLFOXIRI ve Bevasizumab Rejimi, Basılı, 21. ULUSAL KANSER KONGRESİ, 22 Nisan 2015, 26 Nisan 2015.

D. A. SERT, S. N. KAZAZ, H. S. SEMİZ, E. ATAĞ, U. OFLAZOĞLU, N. DEMİR, İ. T. ÜNEK, T. YAVUZŞEN, I. SOMALI, H. ELLİDOKUZ, H. M. B. DEMİRKAN, İ. ÖZTOP, A. U. YILMAZ & A. KARAOĞLU, Mide Kanseri Hastaların Klinikopatolojik Özelliklerinin Retrospektif Değerlendirilmesi ve Sağkalım ile Korelasyonu, Basılı, 21. Ulusal Kanseri Kongresi, 22 Nisan 2015, 26 Nisan 2015.

H. S. SEMİZ, İ. T. ÜNEK, E. ATAĞ, S. N. KAZAZ, U. OFLAZOĞLU, N. DEMİR, I. SOMALI & İ. ÖZTOP, Senkron akciğer ve rektum kanseri tedavisinde kapesitabin ve vinorelbin kombinasyonu Olgu sunumu, Basılı, 21. Ulusal Kanseri Kongresi, 22 Nisan 2015, 26 Nisan 2015.

N. DEMİR, T. YAVUZŞEN, U. OFLAZOĞLU, S. N. KAZAZ, I. SOMALI, İ. T. ÜNEK, Ö. SAĞOL, S. SARİOĞLU, K. ATILA & İ. ÖZTOP, Erken Evre Mide Kanseri Hastalarında HER2 Ekspresyonu ve Klinikopatolojik Özellikleri, Elektronik, 7. ULUSAL GASTROİNTESTİNAL ONKOLOJİ KONGRESİ GİOK, 09 Nisan 2015, 12 Nisan 2015.

İ. T. ÜNEK, S. N. KAZAZ, H. S. SEMİZ, E. ATAĞ, U. OFLAZOĞLU, N. DEMİR, Y. BAŞBINAR, F. OBUZ, T. YAVUZŞEN, I. SOMALI, A. KARAOĞLU & İ. ÖZTOP, Kolon Kanseri Karaciğer Metastazı Tanılı Olguda Panitumumab Kapesitabin ve Oksaliptin Kombinasyonu P CAPEOX ile Radyolojik Tam Yanıt, Basılı, 7. ULUSAL GASTROİNTESTİNAL ONKOLOJİ KONGRESİ GİOK, 10 Nisan 2015, 12 Nisan 2015, 9 - 9.

N. TURAN, M. ARAZ, E. ALGIN, O. Ü. ÜNAL, M. BENEKLİ, D. TASTEKİN, F. DANE, İ. T. ÜNEK, T. EREN, E. TÜRKMEN, M. N. ALDEMİR, A. Ş. EKİNCİ, Ş. ÜLGER, Z. URAKÇI, A. AKSOY, T. Ö. TOPÇU, G. TUFAN, U. COŞKUN, A. ÖZET & S. BÜYÜKBERBER, Pankreas adenokarsinomlarında küratif cerrahi sonrası lenf nodu oranının prognostik önemi, Poster Sunumu, 7. Ulusal Gastrointestinal Onkoloji Kongresi, 10 Nisan 2015, 12 Nisan 2015.

S. N. KAZAZ, E. ATAĞ, H. S. SEMİZ, U. OFLAZOĞLU, N. DEMİR, H. M. B. DEMİRKAN, İ. T. ÜNEK, T. YAVUZŞEN, I. SOMALI, A. KARAOĞLU, S. SARİOĞLU, Ö. SAĞOL, F. OBUZ, S. SÖKMEN & İ. ÖZTOP, Kolonun Nadir Görülen ve Hızlı Progresyon İzlenen Mikst Adenonöroendokrin Karsinomu MANEK Olgu Sunumu, Basılı, 2. NADİR TÜMÖRLER SEMPOZYUMU, 27 Şubat 2015, 01 Mart 2015, 5.

S. N. KAZAZ, H. S. SEMİZ, E. ATAĞ, N. DEMİR, U. OFLAZOĞLU, İ. T. ÜNEK, T. YAVUZŞEN, I. SOMALI & A. KARAOĞLU, Metronomik Tedaviye Yanıt Veren Miksoid Liposarkom Olgu Sunumu, Basılı, 2. NADİR TÜMÖRLER SEMPOZYUMU, 27 Şubat 2015, 01 Mart 2015.

E. ATAĞ, H. S. SEMİZ, S. N. KAZAZ, N. DEMİR, U. OFLAZOĞLU, İ. T. ÜNEK, T. YAVUZŞEN, I. SOMALI, A. KARAOĞLU, H. M. B. DEMİRKAN & İ. ÖZTOP, Nadir Bir Tümörün Nadir Bir Prezantasyonu Batın İçi Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü, Basılı, 2. NADİR TÜMÖRLER SEMPOZYUMU, 27 Şubat 2015, 01 Mart 2015.

T. SALMAN, A. ALACACIOĞLU, T. AKMAN, O. Ü. ÜNAL, İ. T. ÜNEK, Z. SEVGİN & T. YAVUZŞEN, İnce Barsak Lokalizasyonlu Berrak Hücreli Sarkoma, Basılı, İzmir Onkoloji Günleri II. Nadir Tümörler Sempozyumu, 27 Şubat 2015, 01 Mart 2015.

N. TURAN, M. BENEKLİ, Ü. O. ÜNAL, İ. T. ÜNEK, D. TAŞTEKİN, F. DANE, E. ALGIN, Ş. ÜLGER, T. EREN, T. Ö. TOPCU, E. TÜRKMEN, N. A. BABACAN, G. TUFAN, Z. URAKÇI, B. Ö. USTAALIOĞLU, Ö. S. UYSAL, Ö. B. ERCELEP, B. Y. TAŞKÖYLÜ, A. AKSOY & M. CANHOROZ, Impact of adjuvant treatment modalities on survival outcomes in curatively resected pancreatic and periampullary adenocarcinoma, Poster Sunumu, ECCO-ESMO-ESTRO 2014, 26 Eylül 2014, 30 Eylül 2014.

N. TURAN, O. ÜNAL, İ. T. ÜNEK, F. DANE, E. ALGIN, T. EREN, T. ÖZTÜRK, Ş. ÜLGER, E. TÜRKMEN, N. A. BABACAN, A. İNAL, B. USAALIOĞLU, Ö. UYSAL, A. AKSOY, O. BALAKAN, M. CANHOROZ, U. DEMİRCİ, V. BERK, E. DOĞAN, K. HELVACI, M. UYSAL, C. ÖZTÜRK, G. TUFAN, N. ÖZDEMİR, İ. ÖZTOP, U. COŞKUN, A. ÜNER, A. ÖZET & M. BENEKLİ, Opere pankreas kanserlerinde adjuvan tedavi ve prognoza etki eden faktörler, Poster Sunumu, 10. tıbbi ulusal onkoloji kongresi, 17 Eylül 2014, 21 Eylül

N. TURAN, M. BENEKLİ, O. ÜNAL, İ. T. ÜNEK, D. TAŞTEKİN, F. DANE, E. ALGIN, Ş. ÜLGER, T. EREN, T. Ö TOPÇU, E. TÜRKMEN, N. A BABACAN, G. TUFAN, Z. URAKÇI, B. Ö. USTAALİOĞLU, Ö. S. UYSAL, Ö. B ERÇELEP, B. Y. TAŞKÖYLÜ, M. CANHOROZ, A. AKSOY, U. DEMİRCİ, A. Ş EKİNCİ, M. UYSAL, İ. PETEKKAYA, S. S. ÖZTÜRK, Ö. TONYALI, B. ÇETİN, M. N. ALDEMİR, N. ÖZDEMİR, İ. ÖZTOP, U. COŞKUN, A. ÜNER, A. ÖZET & S. BÜYÜKBERBER, Pankreas kanserlerinde cerrahi tam rezeksiyon sonrası lenf nodu metastazının prognostik önemi, Poster Sunumu, XI .ULUSAL TIBBİ ONKOLOJİ KONGRESİ, 17 Eylül 2014, 21 Eylül 2014.

N. TURAN, M. BENEKLİ, O. ÜNAL, İ. T. ÜNEK, D. TAŞTEKİN, F. DANE, Ş. ULGER, T. EREN, T. OZTURK, E. TÜRKMEN, N A BABACAN, G. TUFAN, A. İNAL, B. USTAALİOĞLU, Ö. UYSAL, Ö. ERÇELEP, B. TAŞKÖYLÜ, A. AKSOY, M. CANHOROZ, U. DEMİRCİ, E. DOĞAN, V. BERK, O. BALAKAN, İ. PETEKKAYA, C. ÖZTÜRK, Ö. TONYALI, B. ÇETİN, K. HELVACI, N. ÖZDEMİR, İ. ÖZTOP, U. COŞKUN, A. ÜNER, A. ÖZET & S. BÜYÜKBERBER, PANKREAS KANSERLERİNDE ADJUVAN TEDAVİ MODALİTELERİNİN SAĞKALIMA ETKİSİ, Poster Sunumu, 6. GİOK, 03 Nisan 2014, 06 Nisan 2014.

İ. T. ÜNEK, T. AKMAN, İ. ÖZTOP, O. Ü. ÜNAL, T. SALMAN & A. U. YILMAZ, Bimonthly Regimen of High Dose Leucovorin İnfusional 5 Fluorouracil Docetaxel and Cisplatin Modified DCF In Advanced Gastric Adenocarcinoma, Basılı, 37th ESMO Congress, 28 Eylül 2012, 02 Ekim 2012.

A. İNAL, A. ÇILTAŞ, R. YILDIZ, V. BERK, F. T. KÖŞ, F. DANE, İ. T. ÜNEK, D. ÇOLAK, S. BÜYÜKBERBER & A. IŞIKDOĞAN, Gemcitabin Tedavisi Altında 1 Yıldan Uzun Yaşamış Olan Metastatik Pankreas Kanserli Hastalarda Surveye Etki Eden Prognostik Faktörler ATOD Çalışması, Basılı-Elektronik, 4. Ulusal Gastrointestinal Onkoloji Kongresi, 11 Nisan 2012, 15 Nisan 2012, SB24.

A. İNAL, F. T. KÖŞ, E. ALGIN, R. YILDIZ, V. BERK, İ. T. ÜNEK, D. ÇOLAK, M. KÜÇÜKÖNER, E. T. ELKIRAN, K. HELVACI, Ç. GEREDLİ, F. DANE, O. BALAKAN, M. A. KAPLAN, A. DURNALI, H. HARPUTLUOĞLU, G. GÖKSEL ÖZTÜRK, N. ÖZDEMİR, M. GÜMÜŞ, M. ÖZKAN & A. IŞIKDOĞAN, Lokal ileri veya metastatik pankreas kanserinde gemcitabin ile gemcitabin + cisplatin tedavisi alan hastalarda sağkalımı etkileyen prognostik faktörler., Poster Sunumu, VIII. Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 14 Eylül 2011, 18 Eylül 2011.

O. Ü. ÜNAL, T. BAŞOĞLU, T. SALMAN, İ. T. ÜNEK, T. AKMAN, A. KARAOĞLU & A. U. YILMAZ, Merkel hücreli karsinom ve nadir metastazları Olgu sunumu, Basılı, VIII.Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 14 Eylül 2011, 18 Eylül 2011.

M. DEMİRPENÇE, T. AKMAN, İ. T. ÜNEK, T. YAVUZŞEN, İ. ÖZTOP & A. U. YILMAZ, Survival in Stage IIIB and Stage IV Non small Cell Lung Cancer Patients, Basılı, 2011 International MASCC/ISOO Syposium, 23 Haziran 2011, 25 Haziran 2011.

O. Ü. ÜNAL, İ. T. ÜNEK, D. KOCA, T. AKMAN, S. TARIK, A. KARAOĞLU & A. U. YILMAZ, Meme kanseri nedeniyle tamoxifen kullanan olguda gelişen ağır hipertriglisideremi ve senkop Olgu sunumu, Basılı, VII. Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 22 Eylül 2010, 26 Eylül 2010, 158 - 158.

İ. T. ÜNEK, T. ÜNEK, O. Ü. ÜNAL, T. AKMAN, H. ELLİDOKUZ, A. KARAOĞLU, Ö. SAĞOL, S. KARADEMİR, İ. K. ASTARCIOĞLU & A. U. YILMAZ, Pankreas adenokarsinomunda küratif cerrahi sonrası sağkalımı etkileyen faktörler, Basılı, VII. Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 22 Eylül 2010, 26 Eylül 2010, 153 - 153.

B. ERGÜN (Tez Yazarı) , İ. T. ÜNEK (Tez Danışmanı) , Endometrium kanserli hastalarda klinik ve patolojik özelliklerin değerlendirmesi, 2016.

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

