



Pankreas Adenokarsinomunda Serum Tenascin-C Düzeyi Potansiyel Bir Biyobelirteç Midir?

Senem Karabulut¹, Mehmet Karabulut², Halil Aliş², Makbule Tambaş³, Selin Kapan², Osman Köneş², Şule Karaman³, Murat Serilmez⁴, Faruk Taş¹

¹*İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*

²*Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul*

³*İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul*

⁴*İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*

ÖZET

Pankreas adenokarsinomunda serum tenascin-C düzeyi potansiyel bir biyobelirteç midir?

Amaç: Tenascin-C (TNC) doku yapılanmasında görev alan bir ekstrasellüler matriks proteindir. Normal dokularda düşük, birçok tümörde ise yüksek düzeyde ekspresyonu tespit edilmiştir. Bu çalışmada, pankreas adenokarsinom (PA)'lı hastalarda serum TNC düzeylerinin klinik önemini belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza histopatolojik olarak tanısı konfirme edilmiş 33 PA'lı hasta ile yaş-cinsiyet olarak eşleştirilmiş 30 sağlıklı kontrol alındı. Serum TNC düzeyleri, Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemiyle belirlendi.

Bulgular: Ortanca teşhis yaşı 59 (aralık, 32-84) idi. Hastaların %61'i erkek, %70'inin performans durumu iyi ve %68'inde tümör lokalizasyonu pankreas başı bölgesindeydi. Cerrahi uygulanan 9 (%27) hastanın; 5 (%15)'ine pankreatikoduodenektomi operasyonu, 4 (%12)'üne ise palyatif cerrahi uygulandı. Serum TNC düzeyleri, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). Serum TNC düzeyleri ile yaş, cinsiyet, performans durumu, tümör lokalizasyonu, tümör büyüklüğü, metastaz varlığı, kemoterapi cevabı ve laboratuvar parametrelerini de içeren klinikopatolojik parametreler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Ek olarak, serum TNC düzeylerinin genel sağkalım üzerinde etkisinin olmadığı gösterildi ($p=0.31$).

Sonuçlar: Serum TNC, PA'lı hastalarda tanısal biyobelirteçtir. Fakat, prediktif ve prognostik değeri mevcut değildir.

Anahtar kelimeler: Pankreas adenokanser, Tenascin-C, tanı

ABSTRACT

Is serum tenascin-C level potential biomarker in pancreatic adenocarcinoma?

Objective: Tenascin-C (TNC) is an extracellular matrix protein involved in the tissue construction. Its expression levels have been detected low levels in normal tissues, but high in many tumors. In this study, we aimed to determine the clinical significance of serum TNC levels in patients with pancreatic adenocarcinoma (PA).

Materials and Methods: Thirty-three patients with histopathologically confirmed PA diagnosis and sex- and age-matched 30 healthy controls were included into the current study. Serum TNC levels were measured using Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) method.

Results: Median age was 59 (range, 32-84). Of the patients, 61% were male, 70% had good performance status, and 68% had tumors localized at pancreas head. Pancreaticoduodenectomy and palliative surgery were performed in 5 (15%) and 4 (12%) of the 9 (27%) patients who underwent surgical procedure. Serum TNC levels were found to be significantly higher in patients compared with control group ($p<0.001$). A significant correlation between serum TNC levels and clinicopathological parameters including age, gender, performance status, tumor location, tumor size, metastasis, chemotherapy response, and laboratory parameters was not detected ($p>0.05$). Similarly, it was shown that serum TNC levels had no effect on overall survival ($p=0.31$).

Conclusions: Serum TNC level is a diagnostic biomarker for patients with PA. However, it has neither predictive nor prognostic value in this group of patients.

Key words: Pancreatic adenocarcinoma, Tenascin-C, diagnosis

Bakırköy Tıp Dergisi 2016;12:76-82

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Dr. Senem Karabulut, İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, 34390, İstanbul

Telefon / Phone: +90-212-414-2434

Elektronik posta adresi / E-mail address: drsenemkarabulut@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 22 Mayıs 2015 / May 22, 2015

Kabul tarihi / Date of acceptance: 25 Ekim 2015 / October 25, 2015

GİRİŞ

Pankreas adenokarsinomu (PA) tüm tümörlerin %2'sini oluşturmaktadır; ancak erken semptom vermemesi ve dolayısıyla ileri evrede prezante olması nedeniyle kötü prognoza sahiptir. Batı toplumlarında kanserle ilişkili ölüm nedenleri sıralamasında 4. sıradadır. 5-yıllık sağkalım oldukça düşüktür ve yaklaşık %5 civarındadır. Günümüzde PA'de tedavi yaklaşımı cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiden oluşmaktadır (1). Tenascin-C (TNC), yaklaşık otuz yıl önce tespit edilmiş, büyük (180-300 kDa), hekzamerik ve glikoprotein yapıda bir moleküldür. TNC, doku yapılanmasında anahtar rol oynayan ekstrasellüler matriks protein ailesine mensuptur ve adhezyonda görev almaktadır. Fetal dokuda geçici olarak, normal dokularda ise az miktarda ekspres edilmektedir. En fazla bulunduğu dokular; cilt bazal membranı, barsak mukozası ve tükrük bezidir. TNC; kalp yetersizliği, tromboz, ateroskleroz ve kanser gibi patolojik durumlarda yüksek düzeylerde ekspres edilmektedir. Karsinogenezin proliferasyon, anjiogenez ve invazyon sürecinde etkilidir. İmmün sistemi inhibe etme, mikroçevre ile hücre veya büyüme faktörlerinin arasındaki etkileşimi sağlama ve hücre büyümesi, migrasyonu ve diferansiyasyonu üzerinde etkileri bulunduğu gösterilmiştir (2,3). Güncel yayınlarda, yüksek TNC ekspresyonunun kötü prognostik etkisinin, karsinogenezde metastazı artırarak ve ERK/NF- κ B yolağını aktive ederek tümör hücrelerinin apoptozise direnç kazanmasını sağlayarak olduğu bildirilmiştir (4,5). Pankreas, kolon, mide, meme, uterus, over, akciğer, mesane, yumuşak doku, gliom ve prostat tümörlerinde, TNC'nin yüksek düzeylerde ekspres edildiği bulunmuştur. Ayrıca kolon, meme, akciğer tümörlerinde ve gliomda, yüksek ekspresyonun sağkalım süresi üzerine olumsuz etkisi olduğu ve prognostik bir molekül olduğu bildirilmiştir (6). Bir hayvan çalışmasında, TNC blokajının meme kanser hücrelerinin kolonizasyonunu ve akciğer metastazını azalttığı gösterilmiştir (7). Diğer tümörlerde var olan bulgulara rağmen, PA'da TNC rolünü araştıran çalışma sayısı oldukça azdır (8-18). Hasta serumlarının Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) tekniğiyle incelendiği çalışmalar, dokunun immünohistokimyasal veya quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction (QRT-PCR) teknikleriyle incelendiği çalışmalara göre, daha kolay yapılabilen ve maliyeti daha düşük çalışmalardır. Bu nedenle bu çalışmada, kötü prognozla seyreden

bu tümörde, serum TNC düzeylerinin diagnostik, prediktif ve prognostik önemini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Olgular ve Evreleme

Çalışmamıza, Şubat 2010 ile Temmuz 2013 tarihleri arasında, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'ne başvuran, histolojik olarak PA tanısı almış 33 hasta ile yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 30 sağlıklı kontrol alındı. Çalışma öncesi İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nden etik kurulu onayı alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu, kilo kaybı, sarılık, tümör büyüklüğü, tümör lokalizasyonu, metastaz varlığı ve kemoterapi cevabına ait bilgiler hasta dosyalarından kayıt edildi. Tümör lokalizasyonu, cerrahi, endoskopik veya radyolojik olarak belirlendi. Patolojik değerlendirme, cerrahi rezeksiyon ve/veya ince iğne aspirasyon biyopsi materyalinden yapıldı. Metastatik PA'lı hastalarda görüntüleme yöntemi olarak; bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve/veya pozitif emisyon tomografi (PET/CT) kullanıldı. Hastalık evrelemesi, the International Union Against Cancer TNM sınıflandırmasına göre yapıldı.

Tedavi Planı Ve Yanıtının Değerlendirilmesi

Metastatik hastalığı olan 23 PA'lı hastanın %87'sine (n=20) kemoterapi, tek ajan ya da kombinasyon şeklinde uygulandı. Tek ajan veya kombinasyon kemoterapi kararı, hastanın performans durumuna ve/veya hastalık yaygınlığına göre verildi. Hastaların 5'ine gemsitabin-platin, 1'ine gemsitabin-kapesitabin, 1'ine kapesitabin-oksaliplatin kombinasyonu ve 13'üne tek ajan gemsitabin tedavisi verildi. Cevap değerlendirmesi 2-3 siklüs kemoterapi sonrası RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterleri versiyon 1.1'e göre radyolojik olarak yapıldı. Tam cevap (TC); tüm hedef lezyonların kaybolması ve yeni lezyon ortaya çıkmaması, parsiyel cevap (PC); hedef lezyonların çaplarının toplamında en az %30'luk azalma, progresif hastalık (PH); hedef lezyonların çaplarının toplamında %20 ve daha fazla artış olması veya yeni lezyon ortaya çıkması, stabil hastalık (SH); ne kısmi yanıt kadar azalan ne de progresif hastalık kadar artma gösteren hastaları tanımlamak için kullanıldı. TC, PC veya SH cevabı alınan hastalar tedaviye cevaplı olarak

Tablo 1: Hasta ve hastalık özellikleri

Değişkenler	n
Hasta sayısı	33
Yaş, yıl	
Ortanca (aralık)	59 (32-84)
Cinsiyet	
Erkek/kadın	20/13
Performans durumu	
0/1/2/3	4/19/5/5
Kilo kaybı	
Var/yok	26/4
Sarıklık	
Var/yok	9/22
Tümör boyutu	
Küçük (<40 mm)/büyük (≥40 mm)	14/14
Lokalizasyon	
Baş/korpus-kuyruk	21/10
Kemoterapiye cevap	
Var (PC veya SH)/yok (PH)	9/11
Metastaz	
Var/yok	23/10

PC: parsiyel yanıt, SH: stabil hastalık, PH: progresif hastalık

kabul edildi. Metastatik PA'lı hastaların takipleri klinik, laboratuvar, BT veya MRG ile yapıldı.

Kan Örneklerinin Toplanması

Hasta ve sağlıklı kontrollerden tedavi öncesi; sabah 08.00-10.00 saatleri arasında, antekubital bölgeden 10 ml, 1/9 sitrat kan oranında kan örneği ve 5 ml antikoagülanlı kan örnekleri alındı. 10 dakika santrifüj edilerek plazma ve serum örnekleri ayrıldı. Her örnekten 0.5 ml'lik plazma ve serum örnekleri eppendorf tüplere konularak gerekli test sayısı tamamlanincaya kadar -80°C'de saklandı.

Kan Örneklerinin Çalışılması

Çalışmalarda klinik değeri olabileceği bildirilen laboratuvar parametreleri çalışmamızda değerlendirildi. Serum karsinoembryonik antijen (CEA) ve karbonhidrate antijen (CA) 19-9 düzeyleri microparticle enzyme immunoassay (Abbott Diagnostics, Chicago, IL) ile belirlendi. Serum LDH aktivitesi, 37°C'de kinetik metod kullanılarak Targa-3000 otoanalizer (Pointe Scientific Inc., Lincoln Park, MI, U.S.A.) ile değerlendirildi. Tüm laboratuvar parametreleri kurumumuzdaki normal sınırlara göre belirlendi.

Serum TNC (USCN Life Science Inc, Wuhan, China) düzeyleri ELISA yöntemiyle belirlendi. Örnekte test seviyesini belirlemek için, çift-antikörlü sandviç enzim-bağ-

Tablo 2: Laboratuvar parametreleri

Değişkenler	n
Beyaz kan hücresi (WBC)	
Normal (<10.000/mm ³)/yüksek (>10.000/mm ³)	19/11
Hemoglobin (Hb)	
Düşük (<12 g/dl)/normal (>12g/dl)	9/22
Platelet sayısı (PLT)	
Düşük (<150.000/mm ³)/normal (>150.000/mm ³)	5/26
Laktat dehidrogenaz (LDH)	
Normal (<450 IU/ml)/yüksek(>450 IU/ml)	21/8
Albumin	
Düşük (<4 gr/dl)/normal (>4 gr/dl)	10/17
Karsinoembryonik antijen (CEA)	
Normal (<5 ng/ml)/yüksek (>5 ng/ml)	19/10
Karbonhidrate antijen (CA 19-9)	
Normal (<38 U/ml)/yüksek(>38 U/ml)	7/22

lantılı immünosorban testi kullanıldı. Serum numuneleri ve standartları, testlere özgü monoklonal antikor ile önceden kaplanmış olan mikro kuyucuklara pipetlendi. İnkübasyondan sonra biyotin ile işaretlenmiş ve Streptavidin-HRP ile birleştirilmiş teste ait antikorlar, immun kompleks oluşturması için ilave edildi ve 1 saat boyunca inkübasyona bırakıldı. Antijenin antikorla bağlanması beklendikten sonra yıkama yapıldı. Renksiz olan bu çözeltinin numunedeki test miktarıyla orantılı yoğunluğu olan renkli çözeltiliye dönüşümü için kromojen çözeltisi ilave edildi. Çözeltinin etkisi ile asidik ortamda renk değiştirildi. İkinci yıkama işleminden sonra substratlar ilave edilerek reaksiyonun tamamlanması beklendi. Reaksiyon durdurulduktan sonra oluşan renk yoğunluğuna bağlı olarak antijenlerin miktarı 450 nm otomatik ELISA okuyucuda (ChroMate® 4300 micro plate awareness technology) okundu. Test için, konsantrasyonları bilinen standartlar yardımıyla, standart eğri çizildi ve bu standart eğri yardımıyla her bir örnekteki antijen konsantrasyonlarına göre serum TNC düzeyleri pg/mL olarak hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 21.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan değişkenler için, medyan ve aralık olarak verildi. Değişkenler gruplar arasında Mann-Whitney U testi, Student-T testi ve X2 testi kullanılarak karşılaştırıldı. Genel sağkalım (GS) süresi tedavi başlangıç tarihinden son kontrol tarihi veya ölüm tarihine kadar geçen süre

olarak belirlendi. Sağkalım analizi ve sağkalım ile histopatolojik bulguların karşılaştırılması için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Sağkalım farkları log-rank testi ile analiz edildi. p değeri ≤ 0.05 olduğu durumlar, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirildi.

BULGULAR

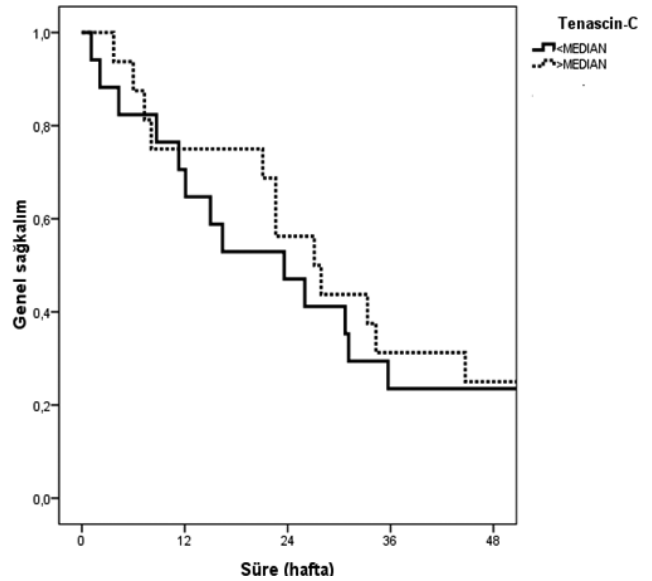
Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Bu çalışmada yer alan hastaların klinikopatolojik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1 ve 2'de özetlendi. Ortalama yaş 59 (aralık, 32-84)'du. Hastaların %61'i erkek, %70'inin performans durumu iyi (0-1) ve %68'inde tümör pankreas başı bölgesinde lokalizedi. Cerrahi uygulanan 9 (%27) hastanın; 5'ine (%15) pankreatikoduodenektomi operasyonu ve 4'üne (%12) palyatif cerrahi uygulandı. Metastaz bölgesi dağılımı şu şekildedeydi: karaciğer, n=19 (%83); periton, n=5 (%22); batın içi lenfadenopati, n=4 (%17); kemik n=2 (%9), akciğer n=2 (%9), sürrenal n=1 (%4) ve cilt/ciltaltı n=1 (%4). Metastatik hastalığa sahip (n=23, %70) hastaların büyük bir kısmına (n=20, %87) kemoterapi verildi. Kemoterapi alan hastaların %45'inde tedaviye cevap alındı.

Serum TNC Düzeylerinin PA ve Kontrol Grubunda Değerlendirilmesi Ve Klinikopatolojik Değişkenlerle İlişkisi

PA olan hastaların serum TNC düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu. PA'lı hastalarda serum TNC düzeyi 550.0 (160-2500) iken, kontrol grubunda 263.4 (79.2-1646.1) pg/mL olduğu görüldü ($p < 0.001$) (Tablo 3). Serum TNC düzeyleri ile klinikopatolojik değişkenler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p > 0.05$) (Tablo 4).

Ortalama takip süresi 26 (1-184) haftaydı. Takip süresinin sonunda, tüm hastalar hastalık nedeniyle yaşamını yitirdi. Medyan GS'nin, 42 (%95 güven aralığı (GA): 26-58) hafta, 1 yıllık GS oranının %24 (%95 GA: 10-39) olduğu tespit edildi. İleri yaş, performans durumu düşüklüğü, metas-



Şekil 1: Serum tenascin-C düzeylerinin genel sağkalım üzerine etkileri ($p=0.31$)

tatik hastalık ve kemoterapi cevapsızlığının GS süresi üzerine olumsuz etkisi olduğu belirlendi (sırasıyla, $p=0.008$, $p=0.002$, $p=0.008$ ve $p=0.03$) (Tablo 5). Serum TNC düzeyi ile GS arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.31$) (Şekil 1).

TARTIŞMA

TNC, karsinogenezin proliferasyon, angiogenez ve invazyon sürecinde etkili bir moleküldür. Ayrıca immün sistemi inhibe edici etkisi de bulunmaktadır. TNC ekspresyonunun karsinogenezdeki etkisini; metastazı artırarak ve tümör hücrelerinin apoptoze direnç kazanmasını sağlayarak yaptığı bildirilmiştir (4-6). Diğer tümörlerde TNC, hem diagnostik hem de prognostik role sahip olduğu gösterilmiştir; ancak PA ilgili klinik bilgilerimiz kısıtlıdır (2,6,8-18).

Literatürdeki ekstrahepatik safra yolları tümörlerinde TNC'nin klinik önemini araştıran ilk çalışma, ampulla vateri tümöründe yapılmıştır. Bu çalışmada TNC ile ki-67, c-erbB-2 ekspresyonları kombine olarak analiz edilmiş, bu moleküler biyolojik faktörlerin yüksek ekspresyonu-

Tablo 3: Serum tenascin-C düzeylerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması

Markır	Hasta grubu (n=33)		Kontrol grubu (n=30)		p
	Ortanca	Aralık	Ortanca	Aralık	
Tenascin-C (pg/mL)	550.0	160.0-2500.0	263.4	79.2-1646.1	$< 0.001^*$

* $p \leq 0.05$

Tablo 4: Serum tenascin-C düzeylerinin klinikopatolojik değişkenlere göre değerlendirilmesi

Değişkenler	Tenascin-C Ortanca (aralık) (pg/mL)	p değeri
Yaş, yıl		0.31
Genç (<60)	455.9 (160.0-2500.0)	
Yaşlı (>60)	1224.7 (180.0-2323.4)	
Cinsiyet (p)		0.81
Erkek	902.8 (160.0-2500.0)	
Kadın	460.0 (190.0-1986.8)	
Performans durumu		0.77
İyi (0-1)	899.9 (160.0-2500.0)	
Kötü (2-3)	550.0 (200.0-2051.7)	
Kilo kaybı		0.88
Var	725.0 (160.0-2500.0)	
Yok	898.5 (190.0-1660.7)	
Sarılık		0.69
Var	1046.5 (161.0-1570.9)	
Yok	725.0 (160.0-2500.0)	
Lokalizasyon		0.72
Baş	899.9 (160.0-2500.0)	
Gövde-kuyruk	682.8 (225.0-2280.6)	
Tümör büyüklüğü		0.80
Küçük	902.8 (160.0-1986.8)	
Büyük	507.9 (161.0-2500.0)	
Metastaz		0.22
Var	460.0 (160.0-2323.4)	
Yok	1206.7 (161.0-2500.0)	
Karaciğer metastazı		0.32
Var	451.8 (160.0-2323.4)	
Yok	1449.8 (200.0-1660.7)	
Hemoglobin düzeyi		0.83
Düşük	455.9 (161.0-2500.0)	
Normal	550.0 (160.0-2328.4)	
Lökosit düzeyi		0.19
Yüksek	310.0 (160.0-2051.7)	
Normal	902.8 (161.0-2500.0)	
Platelet düzeyi		0.58
Düşük	451.8 (161.0-1224.7)	
Normal	507.9 (160.0-2500.0)	
Albumin düzeyi		0.94
Düşük	500.9 (161.0-2500.0)	
Normal	899.9 (160.0-2323.4)	
Laktat dehidrogenaz düzeyi		0.62
Yüksek	845.3 (180.0-2051.7)	
Normal	460.0 (160.0-2500.0)	
CEA düzeyi		0.64
Yüksek	667.8 (180.0-1570.9)	
Normal	550.0 (160.0-2500.0)	
CA 19-9 düzeyi		0.44
Yüksek	505.0 (161.0-232.4)	
Normal	899.9 (160.0-2500.0)	
Kemoterapiye cevap		0.50
Var	300.0 (160.0-2323.4)	
Yok	465.9 (180.0-1946.17)	

nun, kötü prognozla ilişkili olduğu ortaya konmuştur (8). TNC'in PA'da klinik önemini araştıran ilk çalışma Juuti ve ark. tarafından, küratif veya palyatif cerrahi uygulanmış 146 hastanın cerrahi spesmeninin, immünohistokimyasal teknikle incelenmesiyle yapılmış, hastaların %49'unda

Tablo 5: Serum tenascin-C düzeylerinin genel sağkalım üzerine etkileri

Değişkenler	Sağkalım Ortanca (±SD)(hafta)	1-yıllık Sağkalım (%)(±SD)	p değeri
Yaş, yıl			
Genç (<60)	58.3 (13.1)	38.9 (11.5)	0.008*
Yaşlı (>60)	21.8 (6.6)	NR	
Cinsiyet			
Erkek	49.9 (12.6)	30.0 (10.2)	0.21
Kadın	29.0 (7.5)	NR	
Performans durumu			
İyi (0-1)	53.6 (10.9)	34.8 (9.9)	0.002*
Kötü (2-3)	15.6 (3.6)	NR	
Kilo kaybı			
Var	36.7 (6.6)	23.1 (8.3)	0.34
Yok	74.5 (41.5)	NR	
Sarılık			
Var	41.6 (18.8)	22.2 (13.9)	0.46
Yok	41.9 (7.8)	27.3 (9.5)	
Lokalizasyon			
Baş	48.3 (11.8)	28.6 (9.9)	0.54
Gövde-kuyruk	34.4 (10.4)	NR	
Tümör büyüklüğü			
Küçük	42.1 (9.4)	21.4 (11.0)	0.37
Büyük	36.4 (8.9)	NR	
Metastaz			
Var	26.5 (5.9)	NR	0.008*
Yok	76.7 (20.3)	50.0 (15.8)	
Karaciğer metastazı			
Var	30.0 (6.8)	NR	0.02*
Yok	9.5 (4.6)	NR	
Hemoglobin düzeyi			
Düşük	41.1 (11.5)	NR	0.66
Normal	32.1 (7.0)	NR	
Lökosit düzeyi			
Yüksek	38.2 (12.2)	NR	0.67
Normal	34.5 (7.2)	22.7 (8.9)	
Platelet düzeyi			
Düşük	27.5 (9.0)	NR	0.59
Normal	37.2 (7.1)	23.1 (8.3)	
Albumin düzeyi			
Düşük	30.9 (8.8)	NR	0.79
Normal	32.8 (8.7)	NR	
Laktat dehidrogenaz düzeyi			
Yüksek	24.5 (12.2)	NR	0.06
Normal	38.3 (6.8)	23.8 (9.3)	
CEA düzeyi			
Yüksek	30.1 (9.4)	NR	0.66
Normal	36.8 (7.7)	26.3 (10.1)	
CA 19-9 düzeyi			
Yüksek	32.5 (6.0)	NR	0.63
Normal	40.8 (16.0)	NR	
Kemoterapiye cevap			
Var	48.1 (11.4)	NR	0.03*
Yok	23.1 (8.9)	NR	
Tenascin-C			
<Ortanca	32.4 (7.8)	NR	0.31
>Ortanca	52.0 (14.8)	NR	

zayıf, %36'sında orta ve %7'sinde güçlü boyanma saptanmıştır. Bu çalışmayla ilk defa PA'da TNC ekspresyonunun yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, yüksek TNC eks-

presyonun yaş ve kötü diferansiye tümör (grad 3) ile ilişkisi gösterilmiş ve normal pankreas dokusunda olmasa da, tümör veya inflamasyon varlığında, TNC yüksek düzeyde eksprese edildiği bildirilmiştir (9). Bizim çalışmamızda da, literatürle uyumlu olarak PA'lı hastalarda serum TNC düzeylerinin yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). Serum TNC ile klinikopatolojik ve laboratuvar parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). Ayrıca, serum TNC düzeylerinin genel sağkalım analizi üzerinde etkisinin olmadığı gösterildi ($p = 0.31$).

Franklin ve arkadaşlarının çalışmasında, PA'da ve normal pankreas dokusunda karşılaştırmalı olarak, hem konvansiyonel (CA 19-9, doku polipeptid spesifik antijen, CEA ve CA 12-5) hem de stromal (tip IV kolajen, endostatin/tip XVIII kolajen, osteopontin ve TNC) markırların immünfloresan yöntemiyle ekspresyonları, ayrıca cerrahi öncesi ve sonrası tüm markırların serum düzeyleri ölçülmüştür. Değerlendirilen markırların tümünün cerrahi öncesi arttığı, fakat hastaların %17'sinde CA 19-9 seviyelerinin normal kabul edilen sınırlar içinde ortaya konmuştur. Yüksek preoperatif endostatin/tip XVIII kolajen ve postoperatif tip IV kolajenin, kısa sağkalımla ilişkili olduğu görülmüştür. Hem preoperatif hem de postoperatif doku polipeptid spesifik antijen, CA 12-5 veya CA 19-9 düzeyleri ile sağkalım arasında, anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Bu çalışmayla PA'nın stromadan zengin bir tümör olduğu ve tümörden salgılanan markırlara ek olarak stroma kaynaklı TNC gibi markırların da değerlendirilmesinin, tümörün biyolojisini aydınlatmada önemli olduğunu gösterilmiştir (10).

Bir diğer çalışmada, PA'da TNC ve TNC'e yüksek afiniteli hücre yüzey reseptörü olan Annexin II'nin hem mRNA hem de protein düzeyleri incelenmiş, pankreatik intraepitelyal neoplaziden PA'e ilerlemede, her iki markırın da artan sıklıkta eksprese edildiği gözlenmiştir. PA'nın desmoplastik stromasının, kolajen, tümör veya pankreatik yıldız hücreleri tarafından sentezlenen ekstrasellüler matriks proteinlerinden oluştuğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, bu bulguyu destekleyecek şekilde pankreatik yıldız hücrelerinden zengin tümör bölgelerinde, TNC ekspresyonunun da yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmayla PA'da desmoplastik stroma oluşumunda, TNC'nin etkin rol oynadığı gösterilmiştir (11). Bir diğer yayında ise, TNC'nin benign proseslerdeki etkisi araştırılmış ve benzer şekilde, yara iyileşmesinde olduğu gibi idiopatik pulmoner fibro-

ziste, fibrotik aktivite üzerinde etkin rol aldığı gösterilmiştir. Bu hastalıkta, TNC'nin TGF- β 1'i indükleyerek sinerjik etki oluşturduğu bildirilmiştir (12). Ayrıca hücre kültür çalışmasında, bu iki molekülün PA'da gemsitabin bazlı tedavilere dirençte de anahtar rol oynadığı saptanmıştır (13).

Pankreasın müsin üreten kistik tümörlerinde, benign veya malign ayırımında, ekstrasellüler matriks adhezyon proteinleri olarak syndecan-1 ve tenascin ekspresyonlarının etkinliğini inceleyen, 33 hasta içeren bir çalışmada; benign ve malign tümörler arasında syndecan-1 ekspresyon düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmasına karşın, tenascin ekspresyon düzeylerinde böyle bir farklılık tespit edilmemiştir (14).

Tenascin-W (TNW), TNC gibi ekstrasellüler matriks yapısında bulunan glikoprotein yapısında bir moleküldür. İlk olarak meme kanserinde, sonrasında kolorektal kanser ve gliomlarda etkin bir markır olduğu gösterilmiştir (15-17). Brellier F ve ark., TNW'nun normal dokularda ve tümörlerdeki ekspresyon düzeylerini araştırmışlardır. Pankreas, karaciğer, akciğer ve böbrek tümörlerindeki TNW ekspresyon düzeylerinin klinik önemi değerlendirilmiştir. TNW normal dokularda ekspresyonun olmaması ve tümör dokularındaki ekspresyonların TNC'ye göre yüksek olması nedeniyle, TNC'ye göre daha iyi bir markır olduğu bildirilmiştir (18).

Araştırmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, literatür sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde, bizim çalışmamızda serum TNC düzeylerinin PA'lı hastaların tanısı üzerine etkili olabileceği görülmektedir. Ancak tedavi cevabı ve sağkalım üzerinde etkisi bulunmamaktadır. Çalışmamızın en önemli sınırlayıcı yönü, tedavi öncesi markır düzeyleri ile birlikte tedavi sonrası marker düzeylerinin değerlendirilememesidir.

Çalışmamızda PA'lı hasta ve kontrol gruplarındaki serum TNC düzeylerinin farklı olduğunu gösterdik. Bu sonuç literatürdeki çalışmalar ile uyumludur. Araştırma sonuçlarımızdan yola çıkarak, gelecekte PA'lı hastalardan sistemik tedavi öncesi, ortası ve sonunda elde edilen serumlarda ölçülen TNC düzeylerindeki değişimin tespiti ile, kanser tedavisi sonucu elde edilen volümetrik küçülmenin yanında, biyokimyasal değişimlerin de erken tedavi cevabını değerlendirmede kullanılıp kullanılmayacağını araştıran, daha geniş hasta katılımlarının sağlandığı çalışmaların gerekli olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
2. Midwood KS, Husenet T, Langlois B, et al. Advances in tenascin-C biology. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68: 3175-3199.
3. Guttery DS, Shaw JA, Lloyd K, et al. Expression of tenascin-C and its isoforms in the breast. *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29: 595-606.
4. Lowy CM, Oskarsson T. Tenascin C in metastasis: A view from the invasive front. *Cell Adh Migr* 2015; 9: 112-124.
5. Shi M, He X, Wei W, et al. Tenascin-C induces resistance to apoptosis in pancreatic cancer cell through activation of ERK/NF- κ B pathway. *Apoptosis* 2015; 20: 843-857.
6. Orend G, Chiquet-Ehrismann R. Tenascin-C induced signaling in cancer. *Cancer Lett* 2006; 244: 143-163.
7. Oskarsson T, Acharyya S, Zhang XH, et al. Breast cancer cells produce tenascin C as a metastatic niche component to colonize the lungs. *Nat Med* 2011; 17: 867-874.
8. Vaidya P, Yosida T, Sakakura T, et al. Combined analysis of expression of c-erbB-2, Ki-67 antigen, and tenascin provides a better prognostic indicator of carcinoma of the papilla of Vater. *Pancreas* 1996; 12: 196-201.
9. Juuti A, Nordling S, Louhimo J, et al. Tenascin C expression is upregulated in pancreatic cancer and correlates with differentiation. *J Clin Pathol* 2004; 57: 1151-1155.
10. Franklin O, Öhlund D, Lundin C, et al. Combining conventional and stroma-derived tumour markers in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Biomark* 2015; 15: 1-10.
11. Esposito I, Penzel R, Chaib-Harrièche M, et al. Tenascin C and annexin II expression in the process of pancreatic carcinogenesis. *J Pathol* 2006; 208: 673-685.
12. Estany S, Vicens-Zygmunt V, Llatjós R, et al. Lung fibrotic tenascin-C upregulation is associated with other extracellular matrix proteins and induced by TGF β 1. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 120.
13. Gong XG, Lv YF, Li XQ, et al. Gemcitabine resistance induced by interaction between alternatively spliced segment of tenascin-C and annexin A2 in pancreatic cancer cells. *Biol Pharm Bull* 2010; 33: 1261-1267.
14. Kylänpää L, Hagström J, Lepistö A, et al. Syndecan-1 and tenascin expression in cystic tumors of the pancreas. *JOP* 2009; 10: 378-382.
15. Degen M, Brellier F, Kain R, et al. Tenascin-W is a novel marker for activated tumor stroma in low-grade human breast cancer and influences cell behavior. *Cancer Res* 2007; 67: 9169-9179.
16. Degen M, Brellier F, Schenk S, et al. Tenascin-W, a new marker of cancer stroma, is elevated in sera of colon and breast cancer patients. *Int J Cancer* 2008; 122: 2454-2461.
17. Martina E, Degen M, Ruegg C, et al. Tenascin-W is a specific marker of glioma-associated blood vessels and stimulates angiogenesis in vitro. *FASEB J* 2010; 24: 778-787.
18. Brellier F, Martina E, Degen M, et al. Tenascin-W is a better cancer biomarker than tenascin-C for most human solid tumors. *BMC Clin Pathol* 2012; 12: 14.