

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**PANKREAS KANSERLİ HASTALARDA SERUMDA
MAKROFAJ İNHİBİTÖR SİTOKİN-1 (MİC-1) VE DOKU
POLİPEPTİD SPESİFİK ANTİJEN (TPS)' İN TANISAL
ETKİNLİKLERİ; KARBONHİDRAT ANTİJEN 19-9
(CA 19-9) İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Selma DEMİRBAŞ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hasan ÖZKAN

ANKARA
2010

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**PANKREAS KANSERLİ HASTALARDA SERUMDA
MAKROFAJ İNHİBİTÖR SİTOKİN-1 (MİC-1) VE DOKU
POLİPEPTİD SPESİFİK ANTİJEN (TPS)' İN TANISAL
ETKİNLİKLERİ; KARBONHİDRAT ANTİJEN 19-9
(CA 19-9) İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Selma DEMİRBAŞ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hasan ÖZKAN

**Bu tez Ankara Tıplılar Vakfı tarafından 09/06/2009-925 proje numarası ile
desteklenmiştir.**

ANKARA
2010

T.C.
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

“Pankreas Kanseri Hastalarında Serumda Makrofaj İnhibitör Sitokin-1(MIC-1) ve Doku Polipeptit Spesifik Antijen (TPS) “in Tanısal Etkinlikleri; Karbonhidrat Antijen 19-9 (CA19-9) ile Karşılaştırılması” başlıklı, Dr.Selma Demirbaş’a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 10 / 03 / 2010


Prof.Dr.Selim KARAYALÇIN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Prof.Dr.Hasan ÖZKAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Doç.Dr.Sim KUTLAY
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı

Tez Danışmanı



Üye



ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Selim Karayalçın olmak üzere eğitim hayatıma katkıda bulunan İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine,

Çalışma sürecinde, akademik duruşuyla tezimin her aşamasında kolaylık sağlayan ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Hasan Özkan'a,

İstatistiklerimi yapmama yardımcı olan Dr. Zeynep Bıyıklı'ya,

Serum örneklerinin çalışılmasında yardımcı olan İmmunoloji Laboratuvarı'nın değerli sorumlu öğretim üyesi Prof. Dr. Hüseyin Tutkak ve değerli çalışanı Semahat Akbay'a,

ve tezimi finansal açıdan destekleyen Ankara Tıplılar Vakfı'na teşekkür ederim.

Dr. Selma Demirbaş

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Pankreas kanseri.....	4
2.1.1. Epidemiyoloji.....	4
2.1.2. Risk Faktörleri.....	4
2.1.3. Histolojik bulgular	5
2.1.4. Klinik Özellikler.....	5
2.1.5. Ayırıcı Tanı.....	6
2.1.6. Tanı ve Evrelendirme.....	7
2.1.6.1. Görüntüleme Yöntemleri	7
2.1.6.2. Serum Tümör Belirteçleri	8
2.1.6.3. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	13
2.1.6.4. Evrelendirme	15
2.1.7. Tedavi.....	15
2.1.8. Prognoz	17
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	18
3.1. Hastalar	18

3.2. Yöntem.....	19
3.3. İstatistiksel Değerlendirmeler	19
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ	32
ÖZET.....	34
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	36
KAYNAKLAR	38
EKLER	
Ek 1.Etik kurul onayı	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT	:	Alanin aminotransferaz
ASCO	:	Amerikan Klinik Onkoloji Topluluğu
AST	:	Aspartat aminotransferaz
ALP	:	Alkalen fosfotaz
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
CA 19-9	:	Karbonhidrat antijen 19-9
CA 242	:	Karbonhidrat antijen 242
CEA	:	Karsinoembriyogenik antijen
DM	:	Diabetes Mellitus
ERCP	:	Endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografi
EUS	:	Endoskopik ultrason
GİS	:	Gastrointestinal sistem
GGT	:	Gama glutamil transferaz
İİAB	:	İnce iğne aspirasyon biyopsisi
İPMN	:	İntrapapiller müsinöz neoplazm
MİC-1	:	Makrofaj inhibitör sitokin-1
MRG	:	Magnetik rezonans görüntüleme
PTK	:	Perkutanöz transhepatik kolanjiografi
RCAS-1	:	Reseptör bağlayıcı kanser antijeni-1
TNM	:	Tümör-nod-metastaz sınıflaması
TPA	:	Doku polipeptid antijeni
TPS	:	Doku polipeptid spesifik antijen
TGF- β	:	Transforme edici büyüme faktörü-beta
USG	:	Ultrasonografik görüntüleme
VEGF-A	:	Vasküler endotelial büyüme faktörü-A

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
1. Tümör gelişiminde M�C-1 etkisi	10
2. CA 19-9, M�C-1 ve TPS'nin gruplar için dot plot grafikleri	24
3. Grupların ayırıcı t�sında M�C-1, CA 19-9 ve birlikte kullanımlarının ROC eğrisi.....	26

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No

Sayfa No

1. Pankreas kanserinde tanısal metodlar 7
2. Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve biyokimyasal özellikleri.....21
3. Gruplardaki CA 19-9, MİC-1 ve TPS serum düzeyleri 22

1. GİRİŞ

Pankreas kanserinin en sık görülen histolojik formu pankreas duktal adenokarsinomu, Amerika'da kansere bağlı ölüm nedenleri arasında 4. sıradadır; diğer solid tümörlere göre en yüksek mortalite oranına sahiptir. Türkiye'de GİS kanserlerinin %10 unu oluşturmakta ve GİS kanserlerinde mide ve kolon kanserinden sonra 3. sırada yer almaktadır. Pankreas kanseri insidansı son 40 yılda 2-3 kat; son 70 yılda Amerika, Japonya ve Avrupa'da hastalıktan ölüm oranı 3 kat artmıştır.

Cerrahi rezeksiyon, tek potansiyel küratif tedavidir; ancak küçük, cerrahi olarak çıkarılabilir kanserli hastalarda bile sağkalım oranı, sadece %10-15 civarındadır. Pankreatikoduodenektomi sonrası, 5 yıllık sağkalım %15-40 civarına kadar yükseltilebilmektedir; bu nedenle pankreas kanseri tanısının geliştirilmesi ve erken tanı ile yaşam süresi uzatılabilir. Hastalar, spesifik olmayan semptomlar ile geldikleri, özel tanı merkezlerine sevk edildikleri veya küçük kitlelerin saptanmasında yeterli düzeyde olmayan sensitiviteye sahip görüntüleme yöntemleri ile tetkik edildikleri için pankreas kanseri tanısı, genellikle gecikmektedir.

Pankreas kanseri ile benign pankreas patolojilerinin ayrımı, klinisyen için oldukça güç olabilmektedir. Pankreas kanseri tanısı, radyolojik ve histolojik olarak yapılmaktadır. Görüntüleme yöntemi ile pankreasta bir kitle saptandığında, neoplazi olarak düşünülerek, cerrahi ile çıkarılabilecek lezyonlarda, operasyonu tolare edebilecek hastalarda, ek tanısal amaçlı test yapılmadan cerrahi rezeksiyon uygulanmaktadır. Biyopsi olmadan doğru bir patolojik tanı imkansız olması ve tam lokalize edilemeyen lezyonlarda yanlış negatif örnek gelmesi, biyopsi esnasında lokal yayılım riski nedeni ile cerrahiye uygun bu hastalarda, preoperatif histolojik malignite tanısı koymadan operasyon uygulanmaktadır. Ancak cerrahiye uygun olmayan hastalarda, sonraki tedavi planı için, ince iğne aspirasyonu ile doku biyopsisi yapılmaktadır. Lezyon, genellikle bir veya daha fazla görüntüleme yöntemi ile saptanmakta; görüntüleme yöntemi olarak abdominal veya endoskopik USG, BT, ERCP, MRG ve MRCP kullanılmaktadır. Bu görüntüleme yöntemleri ile, tümörün

lokalize olup olmadığı, dolayısı ile cerrahi ile çıkarılabilir olup olmadığı saptanmaktadır. Fakat tüm bu preoperatif değerlendirmeye rağmen, pankreas başındaki malign ve kronik pankreatit gibi benign lezyonları ayırt etmek hala zordur.

Doğru bir serolojik test, pankreas kanserinin invaziv olmayan bir şekilde ve hızlı tanısına, ayrıca yüksek riskli populasyonun taranmasına ve tedavi sonrası takibine yardımcı olabilir. Tümör belirteçlerinin, özellikle CA 19-9'un, şüpheli periampullar tümörlü hastalarda tanısal amaçlı ve hatta prognostik amaçlı ve tedavi takibinde kullanılabileceği önerilmiştir. CA 19-9, CA 242, RCAS, TPS, MİC-1'i de içeren birçok belirteç ile ilgili klinik çalışmalarda, periampullar kanserli hastalarda, tanısal ve prognostik amaçlı kullanımlarında, umut verici sonuçlar elde edilmiştir.

CA 19-9, ilk kez kolon kanseri belirteci olarak önerilen, bir glikoproteindir. Pankreas kanseri için en sık kullanılan belirteçtir ve diğer belirteçlerle karşılaştırılığında, genellikle altın standart olarak kabul edilmektedir. %80 sensitivite ve %90 spesifitesi olduğu gösterilmiştir. Fakat, bu değerler, tümörün büyüklüğü ile yakından ilişkilidir. Küçük, cerrahi rezeksiyon uygulanabilir kanserli hastaları saptamada, CA 19-9'un sensitivitesi sınırlıdır. Ayrıca, CA 19-9, kolestaz, pankreatit gibi çeşitli benign pankreatikobiler hastalıklarda da, sıklıkla yükselmektedir. Sonuç olarak, CA 19-9, pankreas kanseri tanı ve tarama testi olarak önerilmemektedir.

MİC-1, kolorektal kanser, prostat kanseri, pankreas kanseri gibi birkaç kanserde aşırı salınımına uğradığı saptanan, TGF- β ailesinden bir sitokindir. Antikanser etkilerinin de olabileceği düşünülmektedir. MİC-1 ve CA 19-9 tanısal doğruluklarını karşılaştıran çalışmalarda MİC-1 sensitivitesinin, CA 19-9 kadar, hatta kimi çalışmalarda daha yüksek olduğu, CA 19-9 ile birlikte kullanımlarında ise, benign ve malign lezyonları ayırt etmede, tanısal doğruluk derecesinin; sensitivite ile birlikte spesifitesinin de önemli oranda arttığı saptanmıştır. Ayrıca başka bir çalışmada, küçük, erken evre kanserli hastalarda bile MİC-1 düzeyinin arttığı gösterilmiştir.

TPS, hücre iskeletinin bir kısmını oluşturan interstisyel filament protein grubuna ait bir sitokeratindir. 50 yıl önce tanımlanmış olan TPA'nın M3 spesifik epitopunu oluşturmaktadır. TPA'dan daha spesifikdir ve meme kanseri, prostat kanseri, over kanseri, pankreas kanserini içeren birkaç kanserde, tümör belirteci

olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Birçok belirteç, tümör sınırı ile ilişkili iken, TPS, tümör büyüme aktivitesini göstermektedir. Bu nedenle, TPS'nin, asıl olarak, tedavi takibinde ve rekürrens erken gösterilmesinde kullanılabileceği düşünülmektedir.

TPS ve CA 19-9 tanısal kullanımlarını karşılaştıran çalışma sonuçları çelişkili olmakla birlikte birkaç çalışmada, TPS'nin, özellikle diğer serum belirteçleri ile birlikte kullanıldığında, pankreas karsinomu ve kronik pankreatit gibi benign lezyonların ayırımında, sensitivite ve spesifitesinin tek başına CA19-9 ölçümüne göre, daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Günümüzde hala, pankreas karsinomu ile pankreas benign lezyonlarının ayırıcı tanısında kullanılabilecek, istenen düzeyde sensitivite ve spesifiteye sahip serum belirteci saptanamamıştır. Hala araştırılmakta olan TPS ve MİC-1'in pankreas kanserinde kullanımı ile ilgili ümit verici sonuçlar olmakla birlikte, çalışmalar ve çalışmalarda elde edilmiş sonuçlar yeterli düzeyde değildir ve çelişkilidir; ayrıca diğer serum belirteçleri ile birlikte kullanımları şeklinde çalışmalarla, bu belirteçlerin tanısal kullanımları geliştirilebileceği düşünülmektedir.

Bu çalışma, pankreas kanserinde serum belirteci olarak MİC-1 ve TPS'nin tanısal, prognostik değerliliklerinin belirlenmesi; pankreas kanseri serum belirteci olarak hala altın standart kabul edilen CA 19-9 ile bu belirteçlerin birlikte kullanımının karşılaştırılması amacıyla planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Pankreas kanseri insidansı son 40 yılda 2-3 kat (1); son 70 yılda Amerika, Japonya ve Avrupa'da hastalıktan ölüm oranı 3 kat artmıştır (2). Amerikada yıllık 37000 den fazla olgu tanı almakta, bunların çoğu hastalığa bağlı hayatını kaybetmektedir (3). Kötü prognoz nedeni ile, mortalite oranları, insidans oranlarını yakından takip etmektedir. Amerika'da, kansere bağlı ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada, GİS kanser ilişkili ölüm nedenleri arasında kolorektal kanserden sonra ikinci sıradadır (4,5). Türkiye'de GİS kanserlerinin %10 unu oluşturmakta ve GİS kanserlerinde mide ve kolon kanserinden sonra 3. sırada yer almaktadır (1). Ömür boyu, pankreas kanseri geliştirme riski yaklaşık 1/150 ve ortalama tanı yaşı 60' dır (4,5). Pankreas kanseri, 45 yaşından önce nadirdir, sonrasında insidans keskin bir şekilde artmaktadır. Amerikada veri tabanlı bir çalışmada, yaş-düzeltilmiş insidans oranları, erkeklerde yaklaşık %30 daha yüksek ve beyaz insanlar ve diğer ırklara oranla, zencilerde %50 daha yüksek saptanmıştır (6).

2.1.2. Risk Faktörleri

Sigara, pankreas kanserinde en önemli risk faktörüdür. Hayvansal gıdalar ile beslenenlerde risk artar; taze meyve, sebze ile risk azalır. Diğer risk faktörleri, aşırı alkol tüketimi, tip II DM, kronik pankreatit, iyonize radyasyon, benzidin, beta naftilamin gibi kimyasal ajanlara maruz kalma, geçirilmiş kolesistektomi ve gastrektomi, aşırı kahve tüketimi ve nonpoliposis kolon kanseri sendromudur. Kadınlarda erken menarş, fazla gebelik sayısı ve uzun süreli oral kontraseptif kullanımı da suçlanmaktadır (1,2)

2.1.3. Histolojik Bulgular

Pankreasın primer malign tümörleri ve benign tümörleri, duktal ve asiner hücrelerden oluşan ekzokrin parankimden veya endokrin langerhans adacık hücrelerinden kaynaklanabilir. Ekzokrin parankimden kaynaklanan benign tümörler kist adenoma; malign tümörler adenokarsinoma, kist adenokarsinoma, müsinöz karsinomadır; pankreas duktal adenokarsinomu en sık görülen formudur. Nonepitelial tümörler (sarkoma ve lenfoma) nadirdir (7). Ekzokrin parankimden gelişen duktal adenokarsinoma, malign pankreatik neoplasmların % 90 dan fazlasını; adacık hücrelerinden kaynaklananlar %5-10 unu oluşturmaktadır (8,9). Pankreas kanserlerinin %57 si pankreas başında, %9 u gövdesinde, %8 i kuyruk kısmında, %6 sı birden fazla yerde meydana gelmekte; %20 sinin ise anatomik yeri saptanamamaktadır (7). Çok nadir görülen diğer pankreas kanseri çeşitleri, adenoskuamoz, onkositik, clear cell, giant cell (dev hücreli), signet ring (mühür yüzüğü), müsinöz ve anaplastik karsinomadır (7). Kistadenokarsinomalar, sessiz bir gidişat gösterirler ve uzun yıllarca dokuda sınırlı kalabilirler. Ampulla wateri kanseri (önemli oranda daha iyi prognozlu), duodenal kanser ve distal koledok kanserini, pankreas adenokarsinomundan ayırt etmek zor olabilir (7,9).

Otopsi çalışmalarında, pankreasın her primer tümörüne karşılık dört metastatik tümör saptanmıştır (7). Metastatik tümörlerin kaynakları sıklıkla meme, akciğer, kutanöz melanom ve non-Hodkin lenfomadır.

2.1.4. Klinik Özellikler

Pankreas kanserli birçok hasta, ağrı, kilo kaybı ve/veya sarılık şikayeti ile gelmektedir. Lokal ileri ve ileri evre hastalığı olanların %80-85 inde ağrı mevcuttur (9,10,11). Ağrı genellikle üst abdominal bölgede, sırtta yayılan, künt bir ağrı şeklinde algılanmaktadır. Ara ara gelen ağrı olabilir ve yemek ile kötüleşebilir. Kilo kaybı, çok fazla olabilir; anoreksi, erken doyma, diare ve/veya steatore ile ilişkili olabilir. Sarılık, genellikle kaşıntı, akolik gaita ve koyu renkli idrar ile birlikte dir. Ağrılı sarılık, lokal ileri evre hastaların yaklaşık yarısında bulunurken, muhtemel opere

olabilen ve küratif hastalığı olanların yaklaşık yarısında ağrısız sarılık bulunmaktadır (10).

Başlangıç geliş şikayeti tümör yerleşimine göre değişmektedir. Pankreas gövde veya kuyruktaki tümör genellikle ağrı ve kilo kaybı ile bulgu verirken, baş kısmındakiler, tipik olarak steatore, kilo kaybı ve sarılık şeklinde bulgu verirler. Son zamanlarda gelişen atipik diabetes mellitus, son zamanlarda gelişen, nedeni açıklanamayan tromboflebit veya öncesinde bir pankreatit atağı (9,12), arasıra olabilir. Ancak pankreas kanseri, sinsi bir hastalıktır, semptomlar çok geç ortaya çıkar; semptomatik hastaların %85'inde tümör lokal veya sistemik olarak invazivdir (13). Maalesef, hastalık ilişkili semptomlar geliştiğinde ve tanı koyulduğunda, hastaların çoğu opere olamayacak düzeyde hastalığa sahip olmaktadır.

Fizik muayene bulgusu olarak pankreas kanserli hastaların %20 sinde abdominal kitle veya asit mevcuttur (13). Sarılığı olanlarda, sağ kostal kenarda, ağrısız ele gelen safra kesesi görülebilir veya hissedilebilir. Sol supraklaviküler lenfadenopati (Virchow nodülü) veya ele gelen rektal shelf, yaygın hastalığı olan bazı hastalarda görülebilir. Nadiren, subkutanöz nodüler yağ nekrozu (pankreatik pannikülit) ile bulgu verebilir.

Pankreas kanserli birçok hastada koagülasyona eğilim artmıştır (Trousseau sendromu) (9,13). Tromboembolik olay (venöz ve arterial) insidansı, özellikle ileri evre hastalığı olanlarda, artmıştır.

2.1.5. Ayırıcı Tanı

Pankreas kanserinin semptom ve belirtileri spesifik değildir; birçok malign ve benign diğer organ hastalıklarının benzer bulguları olabilir (9). Ayırıcı tanıda kolanjiyelüler karsinoma, duodenum ve ampulla wateri karsinomunu içeren diğer periampullar tümörler, benign pankreatikobiler hastalıklar, pankreas endokrin tümörler, lenfoma ve çeşitli diğer nadir durumlar yer almaktadır (13). Özellikle, sarılığa yol açan ve tedavisi mümkün olan koledok taşları, koledokta daralma yapan

pankreatit, geçirilmiş cerrahi, sklerozan kolanjit, kolesistit gibi benign pankreatikobiler hastalıklar, ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (9).

2.1.6. Tanı ve Evrelendirme

Pankreas kanseri tanı ve evrelemesi için farklı sensitivite ve spesifiteye sahip çeşitli tanısal metodlar mevcuttur (Tablo 1) (13). Rutin laboratuvar testlerinde serum bilirubin ve ALP düzeylerinde artış, ılımlı anemi saptanabilir. Ancak pankreas kanseri tanısı, radyolojik ve histolojik olarak koyulmaktadır.

Tablo 1: Pankreas kanserinde tanısal metodlar

Test	Sensitivite	Spesifite	Evrelemede kullanımı
USG	%80	%90	Yok
EUS	%90	%90	Var
BT	%90	%95	Var
ERCP	%90	%90	Yok
MRG	%90	%90	Yok
İİAB	%90	%98	Yok

2.1.6.1. Görüntüleme Yöntemleri

Pankreas kanseri tanısı genellikle şu görüntüleme yöntemlerinden bir veya daha fazlasının sonucu ile koyulmaktadır: Transkutanöz USG veya EUS, BT, ERCP, MRG ve MRCP (tablo 1). Bu çalışmalardan birçoğu, tümör operabilitesine karar vermek amacı ile evrelemede de kullanılmaktadır.

Tanı, genellikle, BT, EUS veya ERCP ile görüntüleyerek ve histolojik veya sitolojik olarak teyit ederek koyulmaktadır. Eğer cerrahi rezeksiyon düşünülüyorsa, EUS, anjiyografi veya kontrastlı helical BT ile lenf nodları, periton, karaciğere metastaz, splenik ven, portal ven tutulumu olup olmadığı araştırılmaktadır. Spesifik olmayan semptomlar, küçük veya kitle oluşturmadan pankreasın yaygın infiltrasyonu

şeklinde tümör olması, görüntüleme veya biyopsi işleminin gecikmesi, ince iğne aspirasyon biyopsisinin idealin altında sensitivitesi gibi nedenler ile bazı hastalarda, pankreatik kanser tanısı gecikebilir (6,14). Görüntüleme ve endoskopi, cerrahi olarak çıkarılamayacak düzeydeki lezyonların tanısında rahatlıkla kullanılabilir; fakat küçük, cerrahi olarak çıkarılabilir düzeydeki kanserlerin saptanmasında daha az etkilidir.

2.1.6.2. Serum Tümör Belirteçleri

Pankreas kanseri tanı ve takibi için, en kullanışlı olan CA 19-9 dahil, çeşitli serum belirteçleri değerlendirilmiştir. Pankreas kanseri tanısını geliştirmek amacı ile daha iyi serum belirteçlerine ihtiyaç vardır; mevcut tümör belirteçleri, benign lezyonları malign hastalıktan ayırt etmede yeterince spesifik ve sensitif değildir.

CA 19-9 serum düzeyleri, pankreas kanseri, bilier kanserler, hepatoselüler kanser, daha nadir olarak gastrik, overian, kolorektal, akciğer, meme, uterus kanserlerinde; akut kolanjit, akut pankreatit, kronik pankreatit, siroz gibi benign hastalıklarda, safra taşları dahil diğer kolestatik hastalıklarda yükselmektedir (13). CA 19-9 un pankreatik kanser için yayınlanmış sensitivite ve spesifitesi, sırası ile %80 ve %90 dır (15,16); fakat bu değerler tümör çapı ile yakından ilişkilidir. Cerrahi olarak çıkarılabilir, küçük kanserlerin saptanmasında etkinliği sınırlıdır (11,15,17).

CA 19-9' un spesifitesi de kısıtlıdır; çeşitli pankreatikobilier rahatsızlığı olan hastalarda, sıklıkla yükselmektedir (18,19). Bir çalışmada, 37 unit/mL üzerindeki serum düzeylerinin, pankreas kanserini diğer benign hastalıklardan ayırmada, en doğru cut-off değer olduğu; bu değerde sensitivite ve spesifitesinin sırası ile %77 ve %87 olduğu saptanmıştır (19). Tüm bunlar göz önüne alındığında, CA 19-9, pankreas kanseri tanı ve tarama testi olarak önerilmemektedir (9,20,21); görüntüleme yöntemlerine yardımcı teknik olarak ölçülebileceği belirtilmektedir.

CA 19-9 serum düzeyleri, pankreas kanserinin cerrahi olarak çıkarılabilmesi ve uzun dönem prognoz ile ilişkilidir (21). Muhtemel cerrahi olarak çıkarılabilir hastalığı olanlarda, yüksek CA 19-9 düzeyleri, radyolojik olarak görüntülenemeyen

gizli metastatik hastalık varlığını tahmin etmede de yardımcı olabilir (22,23). Radyolojik olarak cerrahi rezeksiyon uygun olan pankreas adenokarsinomalı, laparoskopik evreleme yapılan 491 hastalık bir çalışmada, 130 units/mL üzerindeki CA 19-9 değerlerinin, radyolojik olarak görüntülenemeyen gizli rezeke edilemez hastalığı önceden belirlemede önemli etkisi olduğu saptanmıştır (22). Cerrahi rezeksiyon imkansız hastalık oranı, CA 19-9 düzeyi ≥ 130 units/mL olanlarda %26, < 130 units/mL olanlarda %11 idi. Pankreas gövde/kuyruk kısmında tümör olan hastalar arasında, CA 19-9 düzeyi ≥ 130 units/mL olanların üçte birinden fazlasının cerrahi rezeksiyon imkansız hastalığı vardı. Başka bir çalışmada, opere olabilir pankreas kanserli hastalarda operasyon öncesi düşük CA 19-9 düzeyinin, yaşam oranında artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (24).

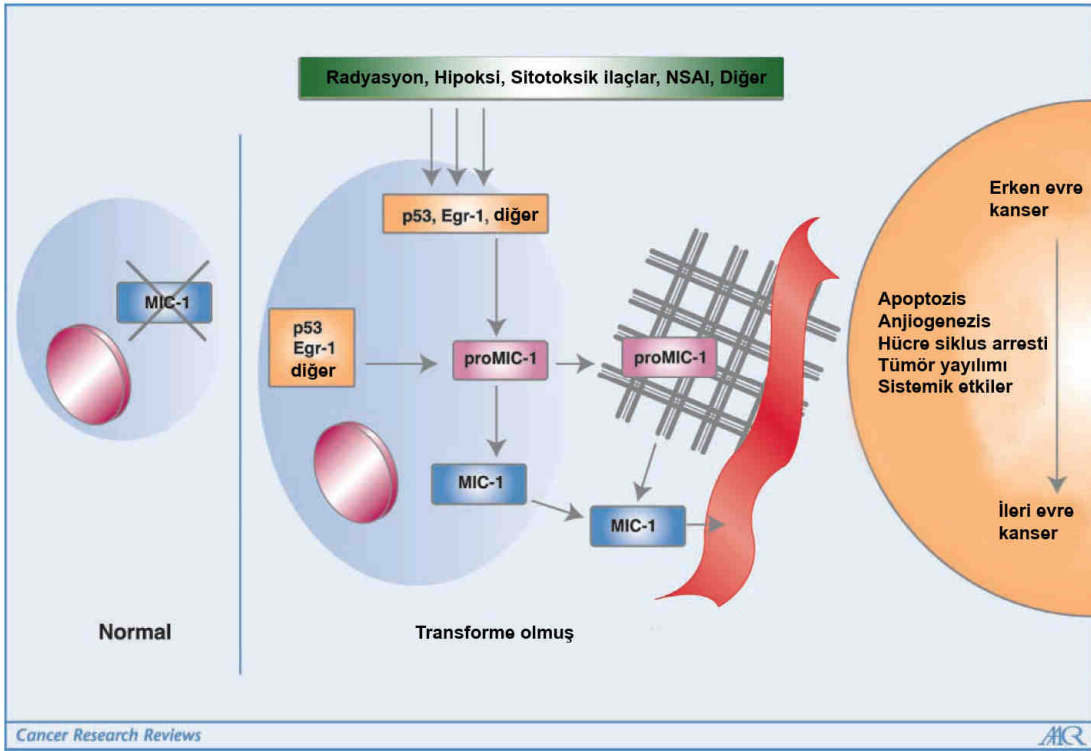
CA 19-9 değerleri, laparoskopik evreleme için, hastaları daha iyi seçmede, cerrahlara yardımcı olabilirse de Amerikan Klinik Onkoloji Topluluğu, CA 19-9' un operabilite göstergesi olarak tek başına kullanılmasını önermemektedir (20). Yüksek CA 19-9 düzeyleri, kötü bir prognostik gösterge olmakla birlikte, CA 19-9 düzeyi, prognoz ve tedavi planı ile ilgili karar vermede birçok parametreden sadece birisidir (21).

CA 19-9 düzeylerinin seri ölçümleri (her 1-3 ayda bir), küratif cerrahi sonrasında ve ileri evre hastalık için kemoterapi alanların takibinde kullanışlıdır (20). CA 19-9 düzeyindeki artış, genellikle, rekürren hastalığın radyografik olarak saptanmasından önce meydana gelmektedir, fakat hastalık progresyonu, görüntüleme yöntemi ve/veya biyopsi ile tespit edilmelidir.

Pankreas kanseri serolojik tanısının etkinliğini geliştirmek amacı ile çeşitli belirteç adayları değerlendirilmiştir; bunlardan, MİC-1 daha fazla olmak üzere, CA 242, RCAS, TPS ve MİC-1 (25,26,27,28,29,30,31,32) ümit verici gözükmemiştir; ancak şu ana kadar, hiç birisi, CA 19-9' un yerine geçememiştir.

MİC-1, kolorektal kanser, prostat kanseri, pankreas kanseri gibi çeşitli kanserlerde aşırı salınımına uğradığı saptanan, TGF- β ailesinden bir sitokindir. İlk kez 1997 de, insan TGF- β ailesinden, makrofaj aktivasyonunda sentezi artan ve MİC-1 adı verilen, yeni, farklı bir üye şeklinde tanımlandı (33). Plasenta, MİC-1'in, normal

fizyolojik koşullarda fazla miktarda sentezlendiği tek dokudur. Ayrıca, nöroepitelyumu da içeren çeşitli epitelyum hücrelerinde de düşük miktarlarda sentezlenmektedir. Koroid pleksus gibi santral sinir sistemi epitelinde ve plasentada immunhistokimyasal yöntem ile az miktarda saptanabilir; diğer bölgelerde saptanmaz (33). Akut hasar, inflamasyon ve kanser gibi hastalık durumlarında, MİC-1 sentezi çarpıcı bir şekilde artar ve birçok hücrel stres etkenlerine cevap olarak artan sekretuar bir sitokindir (Şekil 1).



Şekil 1: Tümör gelişiminde MİC-1 etkisi

Çeşitli tümör tiplerinde MİC-1 sentez, salınımının, in vivo ve in vitro, p53 tarafından tetiklendiği; MİC-1 sentez, salınım ile hücre çoğalmasında azalma, apoptoside artma meydana geldiği görülmüştür (33) (şekil 1). MİC-1 sentez, salınımının düzenlenmesinde p53 dışında Egr-1, nükleer faktör kB gibi transkripsiyon faktörlerinin de etkili olduğu saptanmıştır. Bu tümör karşıtı faktörler tarafından tetiklenen MİC-1' in prostat, meme, kolon, tiroid kanserleri, melanoma, pankreas kanserinde tümör dokusunda ve sonuç olarak da serumda fazla miktarda bulunduğu saptanmış (26,33); yapılan çalışmalarda, prostat, tiroid, pankreas ve kolon kanseri

tanısı ve takibinde MİC-1 klinik kullanımı ile ilgili başarılı sonuçlar elde edilmiştir. MİC-1' in kanser karşıtı etkilerinin de olabileceği düşünülmektedir.

Pankreas kanserinde MİC-1 ve CA 19-9 tanısal doğruluklarını karşılaştıran çalışmalarda MİC-1 sensitivitesinin, CA 19-9 kadar (26), hatta kimi çalışmalarda daha yüksek olduğu (25); CA 19-9 ile birlikte kullanımlarında ise, benign ve malign lezyonları ayırt etmede, tanısal doğruluk derecesinin; sensitivite ile birlikte spesifitesinin de önemli oranda arttığı saptanmıştır (25,26). MİC 1 serum düzeylerinin, ayrıca küçük, erken evre kanserli hastalarda bile arttığı gözlenmiştir (25).

Koopmann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, serum MİC-1'in pankreatik ve diğer periampullar adenokarsinomaları, periampullar bölgenin kanseröz olmayan lezyonlarından ayırmada CA 19-9 kadar etkili olduğu (%71 sensitivite, %78 spesifite; cutoff değeri:1070 pg/ml); MİC 1 ve CA 19-9 birlikte kullanımı ile doğru tanı oranının daha da arttığı saptanmıştır (sensitivite %70, spesifite %85) (26).

Yine Koopman ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da, serum MİC-1' in, pankreas kanseri tanısında CA19-9' dan daha sensitif olduğu (sensitivite sırası ile %90, %62); fakat CA 19-9 gibi pankreatit ve diğer benign lezyonlarda da arttığı saptanmıştır (spesifite sırası ile %94, %86) (25). Yine bu çalışmada, küçük, erken evre kanserli olgularda bile MİC-1 düzeyinin arttığı gözlenmiştir.

TPS, hücre iskeletinin bir kısmını oluşturan interstisyel filament protein grubuna ait bir sitokeratindir (34); hücresel çoğalmanın dolaşımdaki belirteçidir. 50 yıl önce tanımlanmış olan TPA, M3 spesifik epitopunu oluşturmaktadır. TPA'dan daha spesifik olması nedeni ile, meme kanseri, prostat kanseri, over kanseri, pankreas kanserini içeren birkaç kanserde, tümör belirteci olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (34). Birçok belirteç tümör sınırı ile ilişkili iken, TPS, tümör büyüme aktivitesini göstermektedir; nekrozdan ziyade çoğalma ile ilişkilidir. Bu nedenle, TPS'nin, asıl olarak, tedavi takibinde ve rekürrens erken gösterilmesinde kullanılabileceği düşünülmektedir (35).

TPS ve CA 19-9 tanısal kullanımlarını karşılaştıran önceki çalışmalarda çelişkili sonuçlar saptanmıştır. Bazı çalışmalarda CA 19-9, TPS den üstün (27,28,29); bir çalışmada benzer etkinlik (34) saptanmıştır. Banfi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, TPS'nin sensitivitesi CA 19-9'dan yüksek saptanmıştır (sırası ile %97,8, %79) (29). Bu sonuç ile, hücrel replikasyonu gösteren bu belirtecin, hastalık rekürrensi takibinde önemli olabileceği düşünülmüştür. Yine bu çalışmada, TPS'nin spesifitesi çok düşük; CA 19-9'a göre benign hastalığı olanlarda sırası ile %22, %60; sağlıklı kontrollerde sırası ile %88, %100 saptanmış; bu durum, kullanımını kısıtlamış ve bir musin antijeni ile birlikte kullanılması gerektiği düşünülmüştür. Sandblom ve arkadaşları, TPS, CA19-9, VEGF-A ve CEA' dan oluşan tümör belirteçleri ile yaptıkları bir çalışmada, tümör belirteçlerinin sensitivite ve spesifitelerinin, tek başına tarama testi olarak kullanılmak için çok düşük olduğunu; görüntüleme yöntemlerine yardımcı olarak kullanılabileceklerini belirtmişlerdir (34).

Diğer bir çalışmada ise TPS'nin CA 19-9'a üstünlüğü gösterilmiştir (36). Slesak ve arkadaşlarını yaptığı bu çalışmada TPS'nin, 200 U/L gibi yüksek cut-off değeri alındığında, pankreas karsinomu ve kronik pankreatit arasında hemen hemen tam bir ayırım yaptığı, CA 19-9'dan daha etkili olduğu gösterilmiş; bu cut off değerde sensitivitesi %97, spesifitesi %98 saptanmıştır. CA 19-9'un ise, en uygun cut off değeri 37 U/mL olduğu gözlenmiş; bu değerde sensitivitesi %70, spesifitesi %80 saptanmıştır .

Günümüzde hala, pankreas karsinomu ile pankreas benign lezyonlarının ayırıcı tanısında kullanılabilecek, istenen düzeyde sensitivite ve spesifiteye sahip serum belirteci saptanamamıştır. Hala araştırılmakta olan TPS ve MİC-1'in pankreas kanserinde kullanımı ile ilgili ümit verici sonuçlar olmakla birlikte, çalışmalar ve çalışmalarda elde edilmiş sonuçlar yeterli düzeyde değildir; diğer serum belirteçleri ile birlikte kullanımları şeklinde çalışmalarla, bu belirteçlerin tanısal ve prognostik kullanımları geliştirilebileceği düşünülmektedir.

2.1.6.3. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Operasyon öncesi pankreastaki kitlenin biyopsisi, perkutanöz veya endoskopik ultrason aracılığı ile yapılabilir.

Perkutanöz İİAB, USG veya BT eşliğinde yapılabilir. Pankreas kanseri tanısındaki sensitivite ve spesifitesi, tümörün büyüklüğüne ve biyopsi yapan kişinin deneyimine bağlıdır; sırası ile %80-90 ve %98-100 değerleri rapor edilmiştir (Tablo 1) (37). Bu işlem esnasında, muhtemel küratif rezeksiyon için aday olan hastalarda, nadir de olsa, tümör hücreleri, periton içine veya iğnenin geçtiği yerlere yayılabilir. Transduodenal EUS eşliğinde yapılan İİAB ile bu risk çok azalır. EUS eşliğinde İİAB nin sensitivitesi %85-90, spesifitesi %100 dür.

Metastatik hastalık ve lokal yayılım nedeni ile cerrahi rezeksiyon yapılamayan veya genel durumu cerrahiyi kaldıramayacak durumda olan hastalarda, şüpheli pankreas kanserinde tanı amaçlı biyopsi gerekmektedir. Pozitif biyopsi şüpheli tanıyı doğrularken, benign örnek, malignensi varlığını dışlamaz. Bu konu ile ilgili 53 çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede, perkutanöz ve EUS eşliğinde yapılan biyopsilerin negatif prediktif değeri %60-70 saptanmıştır (38).

2.1.6.4. Evrelendirme

Pankreas kanseri tanısı alan hastalarda, prognoz ve sonraki tedavisinin belirlenmesi amacı ile kanser evrelendirmesi yapılmakta; EUS, BT gibi görüntüleme yöntemleri ile ve laparoskopik olarak yapılabilmektedir.

En sık olarak TNM sınıflaması kullanılmaktadır (7). TNM yöntemine göre pankreas kanserinin evrelendirmesi:

Primer tümör (T)

TX: Primer tümör değerlendirilemedi

T0: Primer tümör yok

T1: Tümör pankreasa sınırlı, en büyük çapı 2 cm veya altında

T2: Tümör pankreasa sınırlı, en büyük çapı 2 cm'nin üstünde

T3: Tümör pankreas dışına yayılmış fakat, çölyak ve/veya superior mezenterik arter tutulumu yok

T4: Tümör çölyak ve/veya superior mezenterik arteri infiltre etmiş (rezeke edilemez primer tümör)

Bölgesel lenf nodları (N)

NX: Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi.

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok.

N1: Bölgesel lenf nodu metastazı var.

Uzak metastaz (M)

MX: Uzak metastaz değerlendirilemedi.

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Evreleme

Evre I A: T1, N0, M0

Evre I B: T2, N0, M0

Evre II A: T3, N0, M0

Evre II B: T1, N1, M0

T2, N1, M0

T3, N1, M0

Evre III: T4, N0-1, M0

Evre IV: T1-T4, N0-1, M1

Klinik/Radyolojik olarak ise pankreas kanseri 3 evreye ayrılmaktadır (8):

Evre I: T1-T2, seçilmiş T3, NX, MO

Evre II: Lokal ileri evre; T3-T4, NX-1, MO

Evre III: Metastatik evre; T1-4, NX-1, M1

En sık uzak metastaz alanları karaciğer, peritonium, akciğerler ve daha az sıklıkla kemiktir (8).

2.1.7. Tedavi

Pankreas kanseri tedavisi, hastanın semptomları, performans durumu, kanserin histolojik sınıflaması, hastalık evresi ve komplikasyon varlığı gibi çeşitli faktörlere göre değişmektedir (9,21). Cerrahi (pankreas başı tümörünün Whipple operasyonu ile çıkarılması), pankreas kanserinin tek etkili, küratif tedavisidir. Maalesef bu tür küratif operasyonlar, pankreas kanserli hastaların sadece %10-15 inde ve genellikle pankreas başında lezyonu olup başlangıç semptomu olarak sarılık ile gelen hastalarda mümkün olmaktadır (8,9,21). Whipple işleminde pankreas başı, duodenum, distal koledok, lokal lenf nodları ve peripankreatik dokunun çıkarılması yer almaktadır (9,21). Operasyon mortalitesi, deneyimli merkezlerde %1-3 gibi düşüktür (9). Pankreas adenokarsinomu için küratif rezeksiyon yapılan birçok hastaya adjuvan veya neoadjuvan kemoradyoterapi önerilmektedir (39). Son zamanlarda yayınlanan, bazı çalışmalarda ise radyoterapinin birçok hasta için etkili olmayabileceği belirtilmektedir (40,41)

Prekanseröz lezyonlarda da semptom gelişebilir ve İPMN'ı da içeren pankreas solid ve kistik kitleleri şeklinde görülebilirler. İnvaziv pankreas kanseri gibi klinik veren fakat genellikle cerrahi ile küratif olan bu neoplazmlara tanı koymak önemlidir (9,11,21).

Pankreas kanserine karşı etkili birkaç tane kemoterapötik ajan mevcuttur (42). Gemcitabin ve 5-fluorourasil (5-FU) gibi ajanlar, hastaların sadece %10-20 sinde etkilidir. Araştırılmakta olan diğer kemoterapötikler, 5-FU öncül ilaçları (kapesitabin ve S-1), rubitekan (9-nitrocamptothecin, RFS 2000) ve taxoteri içermektedir. Tümör aşılarını içeren birkaç deneysel yaklaşım üzerinde çalışılmaktadır (43), fakat şu ana kadar etkileri gösterilememiştir.

Birçok hasta, hastalıktan öleceği için, hastaların yaşam kalitesini mümkün olduğunca fazla artırmak önemlidir. Sıklıkla ağrıyı azaltmaya yönelik çabalar gerekmekte; genellikle opiyat analjezik verilmektedir. Perkutanöz olarak, EUS eşliğinde veya operasyon esnasında %100 alkol enjeksiyonu ile pankreas çevresindeki sinirlerin harabiyeti (çölyak aks sinir bloğu), birçok hastada ağrıyı azaltmakta, hatta yok etmektedir (21). Ana pankreatik kanala stent koyulması da, pankreas kanserli hastalarda, duktus içinde artmış basınçtan kaynaklanan ağrıyı azaltmak amacı ile çalışılmıştır (21). Kilo kaybı da, çoğunlukla çeşitli nedenlere bağlıdır ve tedaviye dirençli, sık görülen bir sorundur. Anoreksi, sindirim bozukluğu ve kaşeksi, önemli faktörlerdir. Pankreas enzimleri ve iştah artırıcılar, kaşeksi için balık yağları faydalı olabilir.

Pankreas kanserli hastaların birçoğu, koledok tıkanıklığından kaynaklanan komplikasyonlardan ölmektedir. Bilier stentler ile drenaj, semptomları rahatlatabilir ve ERCP esnasında veya perkutanöz (PTK) koyulabilir (9,21); progresif tümör büyümesi nedeni ile tıkanıkları için bir süre sonra değiştirilmeleri gerekmektedir.

2.1.8. Prognoz

Cerahi olarak çıkarılabilir lezyonu olanlar dahil pankreas kanseri prognozu kötüdür. Pankreatikoduodenektomiye takiben beş yıllık yaşam, nod-negatif tümörlerde sadece %25-30; nod-pozitif tümörlerde %10 civarındadır (4). Maalesef, Whipple operasyonu olan hastaların yaklaşık %75 i, 5 yıl içinde hastalıklarından dolayı ölmektedir (9,13); ortalama yaşam süresi yaklaşık 18 aydır. Tanı geciktikçe operasyon ile tümörün çıkarılabilmesi ihtimali azalmakta ve prognoz kötüleşmektedir. Tüm pankreas kanserli hastalarda ise, 5 yıllık yaşam oranı %0,4 oranındadır (2); ortalama yaşam süresi 4-8 aydır (1).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1.Hastalar

Çalışmaya, Nisan 2006–Eylül 2009 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Kliniğine başvuran, pankreas adenokarsinomlu 56 hasta, benign pankreas hastalığı olan 31 hasta (27 akut ve 4 kronik pankreatitli hasta), diğer periampullar karsinomlu 15 hasta (ampulla wateri adenokarsinomlu 2, kolanjiyosellüler karsinomlu 11, duodenum adenokarsinomlu 2 hasta), safra yolları ve/veya safra kesesi benign hastalığı olan 15 hasta (akut kolesistit, akut kolanjit, koledokolitiazis, kolelithiazisli hastalar) ve 33 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Pankreas kanseri ve diğer malignitelerin tanısı histopatolojik olarak koyuldu. Benign pankreas hastalıkları (kronik pankreatit, akut pankreatit) ve benign safra kesesi-safra yolları hastalıkları tanısı klinik ve görüntüleme yöntemleri ile yapıldı. Hastaların kan örneği alındığı anda, aynı kanda total bilirubin, ALP, ALT, AST’i içeren serum karaciğer testleri ve böbrek testleri de bakıldı. Pankreas kanseri hastalık evreleri, tanı tarihleri, öncesinde tedavi alıp almadıkları, tedaviye cevapları ve hastalık seyirleri de not edildi. Tüm gruplar, yaş ve cinsiyet uyumlu seçilmeye çalışıldı; yaş olarak çoğunlukla, pankreas kanserinin görülme sıklığının keskin bir şekilde artış gösterdiği 45 yaş ve sonrası olmasına dikkat edildi; ancak yine de, grupların yaşları, istatistiksel olarak birbirinden farklı idi. Tüm grupların cinsiyetleri ise uyumlu idi. Pankreas adenokarsinomlu hastalar 63.05 ± 10 yaşında, kadın/erkek oranı 19/56; diğer periampullar karsinomlu hastalar 56.1 ± 10.6 yaşında, kadın/erkek oranı 3/15; benign pankreas hastalığı olanlar 53.6 ± 13.9 yaşında, kadın/erkek oranı 13/18; safra kesesi ve/veya safra yolları benign hastalığı olanlar 66.7 ± 11.9 yaşında, kadın/erkek oranı 9/15; sağlıklı kotroller 57.4 ± 13.2 yaşında, kadın/erkek oranı 17/33 idi (Tablo 2).

Pankreas adenokarsinomlu 56 hastanın 37’ si (%66) yeni tanı almış, hiç tedavi uygulanmamış; 19’ u (%34) daha önce tanı konulmuş, tedavi uygulanmış hastalardır; bu 19 hastanın 13’ ünde hastalık progresif seyretmiş; 4 ünde stabil kalmış; 2 sinin ise takibi yapılamamıştır. TNM sınıflamasına göre pankreas kanserli

hastaların %14'ü evre 1 (8/56), %18'i evre 2 (10/56), %29'u evre 3 (16/56), %39'u evre 4 (22/56) idi.

Serum tümör belirteçlerinin düzeyini etkiledikleri saptanması nedeni ile Diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, primer karaciğer hastalığı, alkol kullanımı olanlar çalışmaya alınmadı.

3.2.Yöntem

Tüm serum örnekleri standart yöntem ile toplandı ve çalışılincaya kadar -20 'C de saklandı.

Ca 19-9, MİC-1 ve TPS düzeyleri, üreticisinin önerileri doğrultusunda her biri için uygun ELİSA kitleri ile ölçüldü (CA 19-9, Roche Diagnostics, Almanya; MIC-1, R&D Systems, Inc., Amerika; TPS, Uscn Life Science Inc. Wuhan, Japonya). Üreticisinin her bir belirteç için önerdiği cut-off değerler, CA 19-9 için 37 U/mL, MİC-1 için 1100 pg/mL, TPS için 200 U/L idi. Biz, tanısal kullanımda, istatistiksel olarak anlamlı etkinliği olan her bir markır için tekrar cut-off değer belirledik; bu değerlerin üretici firmanın önerdiği cut-off değerler ile benzer olduğunu gördük (CA 19-9 için 34,3 U/mL, MİC-1 için 1259,415 pg/mL).

Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 20 Nisan 2009 tarih ve 150-4676 karar no'lu izin alınmış (Ek 1) ve Helsinki Kriterlerine uygun olarak yürütülmüştür. Tüm hastalardan çalışma öncesi imzalanmış aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

3.3. İstatistiksel Değerlendirmeler

Verilerin analizi için SPSS 15 ve Medcalc programları kullanıldı. Her bir belirtecin tanısal kullanımı, ayırıcı özellik taşıyıp taşımadığı hakkında bilgi edinebilmek için ROC eğrisi altında kalan alanın anlamlı olup olmadığına bakıldı;

anlamalı ise youden indekse göre cut-off değeri belirlendi. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Dağılımların normalliğine bakıldı. Grup sayısı iki olan verilerde dağılım normal ise t testi, normal değilse Mann Whitney-u testi kullanıldı. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda dağılım normal ise ANOVA testi, normal değilse Kruskal Wallis testi kullanıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Pankreas duktal adenokarsinomlu hastalar (n:56), benign pankreas hastalığı olanlar (n:31; 27 akut pankreatitli ve 4 kronik pankreatitli hasta), diğer periampullar karsinomu olanlar (n:15, 2 ampulla wateri adenokarsinomlu, 11 kolanjiosellüler karsinomlu, 2 duodenum adenokarsinomlu hasta), safra yolları ve/veya safra kesesi benign hastalığı olanlar (n:15), ve sağlıklı kontrol (n:33) olmak üzere beş grup belirlendi. Grupların demografik ve biyokimyasal özellikleri Tablo 2’de özetlendi.

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve biyokimyasal özellikleri

	Grup 1 (n=56)	Grup 2 (n:15)	Grup 3 (n:31)	Grup 4 (n:15)	Grup 5 (n:33)	P
Yaş (yıl)	63.05±10	56.1±10.6	53.6±13.9	66.7±11.9	57.4±13.2	A
Kadın/Erkek	19/56 (%33.9)	3/15 (%20)	13/18 (%41.9)	9/15 (%60)	17/33 (%51.5)	AD
AST (IU/ml)	43 (14-655)	46 (14-234)	40 (8-366)	89 (11-500)	19 (10-55)	A
ALT(IU/ml)	31 (7-1013)	35 (15-330)	60 (5-536)	158 (4-587)	18 (3-34)	A
Total Bilirubin (mg/Dl)	1.9 (0.3-35.4)	5.5 (0.4-36.5)	0.8 (0.3-8.9)	1.7 (0.3-8.3)	0.45 (0.1-1.1)	A
ALP (U/L)	194 (33-1231)	225 (71-1156)	105 (66-474)	238 (126-1583)	70 (34-110)	A
GGT (U/L)	204 (8-1038)	124 (11-599)	89 (16-1185)	372 (36-1131)	22 (6-80)	A
Kolestaz (%)	71(n:40)	80(n:12)	39(n:12)	93(n:14)	0(n:0)	A

A: anlamlı (p<0.05) AD: anlamlı değil

Grup 1:pankreas adenokarsinomu; grup 2:diğer periampullar karsinomlar; grup 3:benign pankreas hastalıkları; grup 4:benign safra kesesi ve/veya safra yolları hastalıkları; grup 5:sağlıklı kontrol

Yaş, AST, ALT, total bilirubin, ALP, GGT düzeyleri ve kolestaz varlığı tüm gruplarda farklı ($p>0.05$); kadın/erkek oranı ise benzer idi ($p<0.05$).

Pankreas duktal adenokarsinoma, diğer periampullar karsinomalar, benign pankreas hastalıkları akut pankreatit, kronik pankreatitte, safra kesesi-safra yolları benign hastalıkları ve sağlıklı kontrol grubunda CA 19-9, MİC-1 ve TPS için ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) değerler tablo 3 de özetlendi.

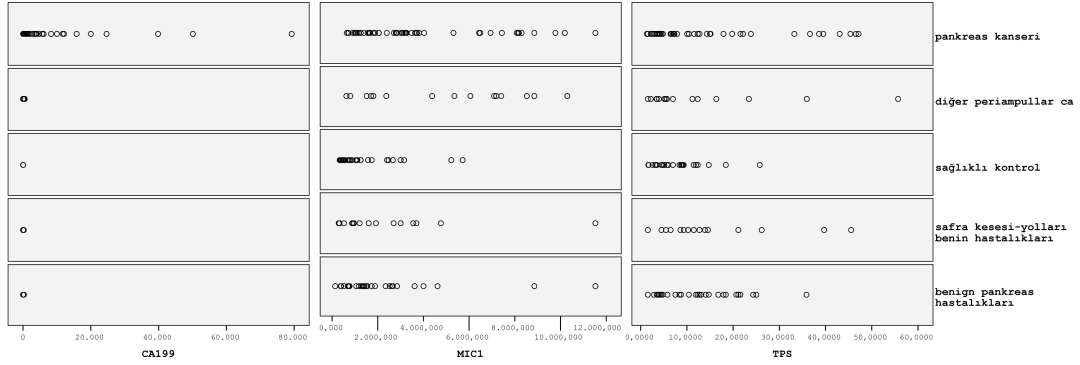
Tablo 3: Gruplardaki CA 19-9, MİC-1 ve TPS serum düzeyleri

	CA 19-9 (U/mL)	MİC-1 (pg/mL)	TPS (U/L)
Pankreas kanseri (n:56)			
Ortalama	1322,13	4097,22	12,77
Standart sapma	1928,38	3046,34	13,22
Ortanca	452,75	3168,72	7,25
Minimum	1	650,18	1,34
Maksimum	8283	11528,3	47,14
Diğer periampullar karsinom (n:15)			
Ortalama	110,1	4933,81	12,85
Standart Sapma	137,82	3258,83	15,1
Ortanca	98	5357,18	5,69
Minimum	1	630,53	1,56
Maksimum	515	10300,57	55,69
Benign pankreas hastalıkları (n:31)			
Ortalama	31,8	2186,01	11,8
Standart sapma	49,77	2418,85	8,32
Ortanca	16,85	1401,12	10,43
Minimum	1	137,84	1,56
Maksimum	261	11528,3	35,88
Safra kesesi-safra yolları benign hastalıkları (n:15)			
Ortalama	66,27	2525,88	15,43
Standart sapma	76,13	2844,17	12,74
Ortanca	32,10	1604,68	11,49
Minimum	1	291,86	1,56
Maksimum	227	11528,3	45,55
Sağlıklı kontrol (n:33)			
Ortalama	14,26	1326,14	7,29
Standart sapma	10,61	1343,87	5,1
Ortanca	12,4	750,67	5,69
Minimum	1	333,98	1,64
Maksimum	48	5715,76	25,77
Akut pankreatit (n:27)			
Ortalama	32,38	2354,80	12,04
Standart sapma	51,198	2540,69	8,72
Ortanca	17,06	1420,27	10,43
Minimum	1	378,49	1,56
Maksimum	261	11528,3	35,88
Kronik pankreatit (n:4)			
Ortalama	27,88	1046,71	10,28
Standart sapma	45,14	759,77	5,41

Ortanca	7,76	1082,70	9,93
Minimum	1	137,84	4,47
Maksimum	95	1883,58	16,79
Tüm periampullar adenokarsinoma (n:71)			
Ortalama	1039,32	4273,96	12,79
Standart sapma	1762,87	3087,70	13,53
Ortanca	161,9	3228,26	6,98
Minimum	1	630,53	1,34
Maksimum	8283	11528,30	55,69
Tüm kanser dışı durumlar (n:79)			
Ortalama	31,02	1891,36	10,60
Standart sapma	48,96	2165,70	8,72
Ortanca	16,5	1209,08	8,59
Minimum	1	137,84	1,56
Maksimum	261	11528,30	45,55

MİC-1 ortalama $\pm$ standart sapma değerleri pankreas adenokarsinomalı hastalarda 4097 ± 3046 pg/mL; diğer periampullar karsinomalı hastalarda 4933 ± 3258 pg/mL; benign pankreas hastalığı olanlarda 2186 ± 2418 pg/mL; safra kesesi-safra yolları benign hastalığı olanlarda 2525 ± 2844 pg/mL; sağlıklı kontrollerde 1326 ± 1343 pg/mL idi. Ortalama MİC-1 düzeyleri tüm periampullar adenokarsinomalı hastalarda 4273 ± 3087 pg/mL iken kanser dışı hastalığı olanlarda 1891 ± 2165 pg/mL saptandı (tablo 3). CA 19-9 ve MİC-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı uyum varken ($p<0.05$), TPS düzeyleri ile bu iki belirteç düzeyleri arasında uyum saptanmamıştır ($p>0.05$). MİC-1 düzeyleri, CA 19-9 gibi, pankreas adenokarsinomalı ve diğer periampullar karsinomalı hastalarda ayrı ayrı ve tüm periampullar adenokarsinomalı hastalarda, kanser dışı hastalığı olanlar (benign pankreas hastalığı veya safra kesesi-safra yolları hastalığı olanlar) ve sağlıklı kontrole göre önemli oranda daha yüksek idi ($p<0.05$); ancak pankreas adenokarsinomu ve diğer periampullar karsinomlu hastalardaki MİC-1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). CA19-9 düzeyleri ise bu iki grup arasında da anlamlı oranda farklıydı; pankreas adenokarsinomalı hastalarda, diğer periampullar karsinomalı hastalara göre anlamlı oranda daha yüksek idi (sırası ile $1322,13 \pm 1928,38$ U/mL; $110,1 \pm 137,82$ U/mL; $p<0.05$). TPS düzeyleri ise tüm gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi; benzer düzeylerde saptandı ($p>0.05$). Akut ve kronik pankreatitte CA 19-9 (sırası ile 32 ± 51 U/mL; 27 ± 45 U/mL; $p>0.05$), MIC 1 (sırası ile $2354 \text{ pg/mL} \pm 2540$; 1046 ± 759 pg/mL; $p>0.05$) ve TPS (sırası ile 12 ± 8 U/L; 10 ± 5 U/L; $p>0.05$) düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Her bir belirtecin, bireysel serum düzeylerinin her bir grup için dot plotları şekil 2’de gösterildi.



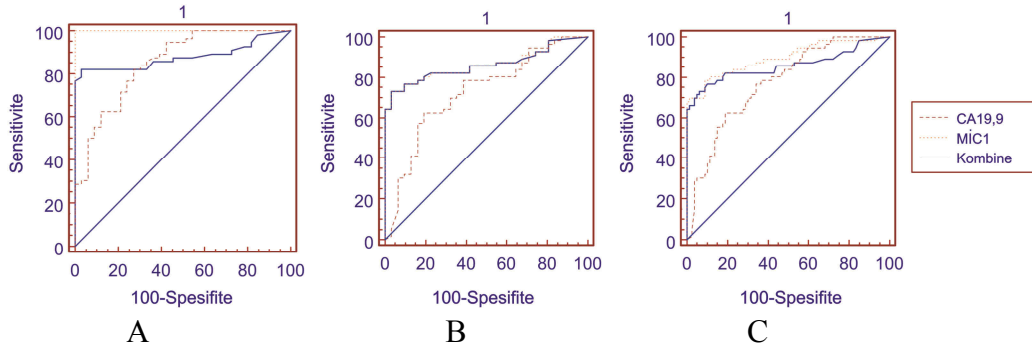
Şekil 2 : CA 19-9, MİC-1 ve TPS’nin gruplar için dot plot grafikleri

MİC-1, CA 19-9 ve TPS nin tanısal kullanımı hakkında bilgi edinebilmek için ROC eğri analizi kullanıldı. TPS nin hiçbir grupta, ayırıcı tanıda etkili olmadığı saptandı ($p>0.05$). Bilindiği gibi, pankreas adenokarsinomu ile sağlıklı kontrolde CA 19-9 un ayırıcı özellik taşıdığı ($p<0.05$) görüldü; bu çalışmada CA 19-9 cut off değeri 34,3 U/mL alındığında pankreas adenokarsinomu ve sağlıklı kontrol ayırımında sensitivite ve spesifitesi en yüksek saptandı (sensitivite:%81; spesifite: %97). Birçok çalışma sonrasında CA 19-9 için cut off değer olarak 37 U/mL saptanmıştır. Bu çalışmada da cut off değeri olarak 37 U/mL alındığında, 34,3 U/mL alındığında saptanan değerler ile aynı şekilde, sağlıklı kontrol ve pankreas adenokarsinomu ayırımında sensitivite %81; spesifite %97 saptandı ($p<0.05$). Benign pankreas hastalıkları ve pankreas adenokarsinomu ayırımında ise bu cut off değerlerde (34,3 ve 37 U/mL) sensitivite %81; spesifite %71 ($p<0.05$) saptandı. CA 19-9 cut off değeri olarak 37 U/mL ve 34,3 U/mL alındığında ise kanser dışı durumlar (sağlıklı kontrol, benign pankreas, safra kesesi, safra yolları hastalıkları) ve pankreas kanseri ayırımında sensitivite %81; spesifite %78,5 saptandı ($p<0.05$). CA 19-9, ayrıca pankreas adenokarsinomunun, diğer periampullar karsinomlardan ayırıcı tanısında ($p<0.05$); tüm periampullar karsinomaların, kanser dışı durumlardan ayırıcı tanısında da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkili bulunmuştur ($p<0.05$).

ROC eğrisi analizinde pankreas adenokarsinomu ile sağlıklı kontrol ayırımında MİC-1' in de etkili olduğu ($p<0.05$); cut off değeri 1259,415 pg/mL alındığında pankreas adenokarsinomu ve sağlıklı kontrol ayırımında sensitivite ve spesifitesinin en yüksek olduğu saptandı (sensitivite: %81; spesifite: %73). MİC-1' in aynı zamanda pankreas adenokarsinomu ile benign pankreas hastalıkları arasında da ayırıcı özellik taşıdığı ($p<0.05$); ancak bu iki grup ayırımında cut off değeri 2686,453 pg/mL alındığında, sensitivite ve spesifitesi en yüksek olduğu saptandı (sensitivite: %62; spesifite: %81). Bu iki grup ayırımında, cut off değeri 1259,415 pg/mL alındığında ise sensitivite: %70 e yüklerken spesifite: %50 ye kadar düştüğü; bu değerinde ayırıcı tanıda etkili olmadığı saptandı ($p>0.05$). MİC-1 in CA 19-9 gibi, pankreas kanseri ve diğer periampullar karsinomaların ayrı ayrı kanser dışı durumlardan ayırıcı tanısında ve tüm periampullar karsinomanın kanser dışı durumlardan ayırıcı tanısında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkili olduğu saptanmıştır (hepsi için $p<0.05$). MİC-1 cut off değeri olarak 1259,415 pg/mL alındığında kanser dışı durumlar (sağlıklı kontrol, benign pankreas, safra kesesi, safra yolları hastalıkları) ve pankreas kanseri ayırımında sensitivite %81; spesifite %53,2 saptanmıştır ($p<0.05$). Ancak CA 19-9 dan farklı olarak MİC-1 in pankreas adenokarsinomu ve diğer periampullar karsinomların ayırıcı tanısında etkili olmadığı saptandı ($p>0.05$)

Pankreas kanserli hasaların %81' inde yüksek serum MİC-1; %81' inde yüksek serum CA 19-9 ve %95' inde ise yüksek serum MİC-1 veya CA 19-9 düzeyleri vardı; ancak ROC eğri analizi ile serum MİC-1, CA 19-9 ve bu iki belirtecin birlikte kullanılmasının tanısallık doğruluklarının karşılaştırılması yapıldığında, sağlıklı kontrolleri, pankreas adenokarsinomadan ayırt etmede MİC-1, CA 19-9 ve birlikte kullanımlarının birbirlerine üstünlüğü yoktu (sırası ile AUC, %95 güvenlik aralığı ile, 0.85 (0.76-0.92), 0.88 (0.79-0.94), 0.93 (0.85-0.97), $p:0.091$) (Şekil 3A). Pankreas adenokarsinomların benign pankreas hastalıklarından ayırıcı tanısında ise CA 19-9 ve birlikte kullanımı, MİC-1 den daha etkili saptandı (sırası ile AUC, %95 güvenlik aralığı ile, 0.86 (0.77-0.92), 0.86 (0.77-0.92), 0.72 (0.62-0.82), $p:0.025$) (Şekil 3B). Yine pankreas adenokarsinomunun, diğer periampullar karsinomlardan ayırıcı tanısında CA 19-9, MİC-1 den daha etkili idi (sırası ile AUC, %95 güvenlik aralığı ile, 0.73 (0.61-0.83), 0.56 (0.44-0.68), $p:0.065$). MİC-1, CA 19-9 ve birlikte kullanımlarının, pankreatik adenokarsinoma ve kanser dışı durumların

(sırası ile AUC, %95 güvenlik aralığı ile, 0.77 (0.69-0.84), 0.86 (0.79-0.91), 0.89 (0.83-0.94), p:0,089) (Şekil 3C) ve tüm periampullar karsinom ile kanser dışı durumların (sırası ile AUC, %95 güvenlik aralığı ile, 0.77 (0.70-0.84), 0.82 (0.75-0.88), 0.87 (0.80-0.942), p:0,066) ayırıcı tanısında tanısal performanslarının benzer olduğu saptandı. TPS ek tanısal etkinlik sağlamadığı için kombinasyona dahil edilmedi.



ŞEKİL 3- A: sağlıklı kontroller ve pankreas adenokarsinomu ayırıcı tanısında MİC-1, CA 19-9 ve birlikte kullanımlarının ROC eğrisi **B:**Pankreas adenokarsinomu ve bening pankreas hastalıkları ayırıcı tanısında MİC-1, CA 19-9 ve birlikte kullanımlarının ROC eğrisi **C:**Pankreas adenokarsinomu ve kanser dışı durumların ayırıcı tanısında MİC-1, CA 19-9 ve birlikte kullanımlarının ROC eğrisi

Pankreas adenokarsinomalı hastalarda CA 19-9, MİC-1 ve TPS artışları, TNM evrelemesinden bağımsız saptandı (sırası ile p:0.32; p:0,23; p:0,83); erken evrelerde de bu belirteçlerin serum düzeyleri yüksek idi. Ortalama CA 19-9 düzeyleri evre 1 hastalığı olanlarda $1172 \pm 1358,88$ U/mL; evre 2 hastalığı olanlarda $1760,38 \pm 2153,52$ U/mL; evre 3 hastalığı olanlarda $539,35 \pm 860,12$ U/mL; evre 4 hastalığı olanlarda $1753,01 \pm 2434,53$ U/mL idi. Ortalama MİC-1 düzeyleri evre 1 hastalığı olanlarda $3358,97 \pm 2678,22$ pg/mL; evre 2 hastalığı olanlarda $3308,36 \pm 2972,41$ pg/mL; evre 3 hastalığı olanlarda $3603,63 \pm 2544,26$ pg/mL; evre 4 hastalığı olanlarda $5085,51 \pm 3421,76$ pg/mL idi. Ortalama TPS düzeyleri evre 1 hastalığı olanlarda $10,16 \pm 10,73$ U/L; evre 2 hastalığı olanlarda $11,98 \pm 13,56$ U/L; evre 3 hastalığı olanlarda $11,91 \pm 14,12$ U/L; evre 4 hastalığı olanlarda $14,63 \pm 13,72$ U/L idi.

Hastalık seyri ile tümör belirteçlerinin serum düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, aldığı tedaviye rağmen hastalığı progresif seyreden 13 pankreas adenokarsinomlu hastada, ortalama CA 19-9, MİC-1 ve TPS düzeyleri sırası ile, $2252,79 \pm 2547,96$ U/mL; $6115,63 \pm 3445,55$ pg/mL ve $13,47 \pm 13,7$ U/L iken; hastalığı stabil seyreden 4 pankreas adenokarsinomlu hastada ortalama CA 19-9, MİC-1 ve TPS düzeyleri sırası ile $370,21 \pm 290,12$ U/mL; $5698,04 \pm 2838,4$ pg/mL; $5,21 \pm 3,3$ U/L idi. CA 19-9, MİC-1 ve TPS serum düzeyleri, CA 19-9 ve TPS’ de daha belirgin olmak üzere, progresif hastalığı olanlarda daha yüksek düzeylerde idi; ancak bu, istatistiksel olarak anlamlı değildi (hepsinde $p>0.05$).

Pankreas adenokarsinomlu hastalarda kolestaz ile CA 19-9 ve MİC-1 düzeyleri ilişkili olmadığı görüldü (her ikisi için $p>0,005$; $p:0,270$). Patolojik ALP (>130 UI/L) ve/veya patolojik bilirubin (>1.3 mg/dL) düzeyleri, kolestaz olarak düşünüldüğünde, pankreas adenokarsinomlu hastaların %71’ inde (40/56) kolestaz mevcut; bu kolestatik pankreas kanserli hastaların %87,5’ inde (35/40) CA 19-9 >37 U/mL; %85’ inde (34/41) MİC-1 $>1259,415$ pg/mL iken kolestazı olmayan pankreas adenokarsinomlu hastaların da (%28 (16/56)) %75’ inde (12/16) CA 19,9 >37 U/mL; %81’ sında (13/16) MİC-1 $>1259,415$ pg/mL idi. Benzer şekilde kanser dışı hastalığı (benign pankreas, taş dahil safra yolları, safra kesesi hastalığı) olanlarda da kolestaz ile CA 19-9 ve MİC-1 düzeyleri ilişkili olmadığı görüldü (her ikisi için $p>0.05$). TPS düzeylerinin de kolestazı olanlar ve olmayanlarla karşılaştırıldığında önemli farklılık göstermediği saptandı ($p>0.05$). CA 19-9, MİC-1 ve TPS, ayrı ayrı ALP ve bilirubin ile de ilişkili değildi ($p>0.05$).

CA 19-9 ve MİC-1, AST ve ALT ile önemli oranda ilişkili idi (tümünde $p<0.05$); AST veya ALT normalden fazla iken %61,6’ sında CA 19-9 düzeyleri yüksek iken, AST veya ALT normal olanların sadece %35,1’ inde yüksek idi. AST veya ALT normalden fazla iken %79,1’ inde MİC-1 düzeyleri yüksek iken, AST veya ALT normal olanların sadece %51,4’ ünde yüksektir. TPS ise AST ve ALT ile ilişkili değildi ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Pankreas kanseri tanı ve takibinde kullanışlı bir serum belirteci gerekmektedir. Pankreas kanserinde serum belirteci olarak MİC-1 ile daha fazla olmak üzere, MİC-1, TPS, CA 242 ve RCAS1 ile CA 19-9 tanısal doğruluklarını karşılaştıran çalışmalarda ümit verici sonuçlar elde edilmiştir (25,26,27,28,29,30,31,32); ancak yeterli düzeyde değildir.

MİC-1 sensitivitesinin, CA 19-9 kadar (26), hatta kimi çalışmalarda daha yüksek olduğu (25); CA 19-9 ile birlikte kullanımlarında ise, benign ve malign lezyonları ayırt etmede etkinliğinin, sensitivite ile birlikte spesifitesinin de önemli oranda arttığı saptanmıştır (25,26). MİC-1 serum düzeylerinin, ayrıca küçük, erken evre kanserli hastalarda bile arttığı gözlenmiştir (25). Bizim çalışmada da, pankreas kanserli hastaların %81' i yüksek MİC-1, %81' i yüksek CA 19-9, %95' i ise yüksek MİC-1 veya CA 19-9 düzeylerine sahipti; bu sonuç, belirteçlerin birlikte ölçümünün, pankreas kanseri tanısını dışlamada, görüntüleme ve diğer klinik bilgilere yardımcı olabileceğini düşündürmektedir; ancak ROC eğri analizi ile yapılan istatistiksel değerlendirmede birlikte kullanımlarının, her birinin teker teker kullanımına üstün olmadığı saptandı. Bir önceki çalışmadakine benzer şekilde (25), MİC-1 ve CA 19-9 düzeyleri erken evre kanserli hastalarda da yüksek idi. Bu sonuçlar, MİC-1 ve CA 19-9 un, özellikle birlikte kullanımları ile pankreas kanserinin erken saptanmasında faydalı olabileceğini; aile öyküsü olanlar gibi yüksek riskli populasyonların pankreas taramalarında görüntüleme yöntemlerine yardımcı veya alternatif bir yöntem şeklinde, basit, invaziv olmayan bir serum testi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Şu ana kadar ki çalışmalarda CA 19-9'un 37 unit/mL üzerindeki serum düzeylerinin, pankreas kanserini diğer benign hastalıklardan ayırmada, en doğru cut-off değeri olduğu (13,15,16,19); bu değerde sensitivite ve spesifitesinin sırası ile %77 ve %87 olduğu saptanmıştır (19). Bizim çalışmada CA 19-9 için 34,3 unit/mL cut-off değerinde en yüksek sensitivite ve spesifite saptandı (%81 sensitivite, %97 spesifite);

ayrıca 37 unit/mL cut-off değerde de aynı sensitivite-spesifite gözlemlendi. Yine bu çalışmada, pankreas adenokarsinomu ile sağlıklı kontrol ayırımında MİC-1' in de etkili olduğu ($p<0.05$); cut-off değeri 1259,415 pg/mL alındığında bu iki grup ayırımında sensitivite ve spesifitesinin en yüksek olduğu saptandı (sensitivite:%81; spesifite: %73). CA 19-9' dan farklı olarak önceki çalışmaların her birinde MİC-1 için farklı cut-off değerler saptanmıştır. Önceki 2 çalışmada MİC-1 için en uygun cut-off değerler 1070 pg/ml (%71 sensitivite, %78 spesifite) (26) ve 1583 pg/mL (%90 sensitivite, %94 spesifite) (25) bulunmuştur. Çalışmamızda kullanılan MİC-1 kitinin üretici firmasının önerdiği cut-off değer ise 1100 pg/mL'dir; bu değer, bizim saptadığımız 1259,415 pg/mL cut-off değerine yakın idi. Ancak, pankreas kanserini diğer benign pankreas hastalıklarından ayırmada, MIC-1, cut-off değeri 1259,415 pg/mL alındığında, etkili olmadı; MİC-1, benign pankreatikobiler lezyonlarda da, CA 19-9' a oranla daha fazla olmak üzere, artış gösterdi (%70 sensitivite, %50 spesifite, $p>0.05$); bu iki grup ayırımında cut-off değeri 2686,453 pg/mL alındığında, MİC-1' in etkili olduğu; sensitivite ve spesifitesi en yüksek olduğu saptandı (sensitivite:%62; spesifite: %81, $p<0.05$).

Ümit verici olmasına rağmen, MİC-1' in pankreas kanserinin saptanmasında serum belirteci olarak kısıtlılıkları vardır. Serum MİC-1, CA 19-9 kadar sensitif bir pankreas kanseri serum belirtecidir; fakat spesifitesi daha düşüktür; CA 19-9 gibi, serum MİC-1 düzeyleri, pankreatit varlığında sıklıkla yüksektir (sensitivite her ikisinde de %81; spesifite sırası ile %73, %97). Gerçekten, CA 19-9, diğer çalışmalardakine benzer şekilde (25,26) bu çalışmada da, pankreatitli hastalarda MİC-1' den daha az sıklıkta yüksekti. Bu sonuçlar, MİC-1' in pankreas kanserini pankreatitden ayırmada CA 19-9 kadar kullanışlı olmadığını göstermektedir. Ek olarak, MİC-1 makrofajlardan salınan TGF- β ailesinden bir sitokin olduğu için makrofaj aktivasyonu ile ilişkili hastalıklarda serumda yükselmesi olasıdır; bu çalışmada, 8 sağlıklı kontrolde saptanan MİC-1 yüksekliğinin nedeni de altta yatan, bilinmeyen bu tür bir hastalık olabilir. Pankreas kanserli hastalara ek olarak, diğer periampullar kanserli hastalar da MİC-1 yükselmeleri göstermektedir (26). Bu çalışmada da, MİC-1, ampulla wateri, duodenum ve kolanjioselüler karsinomalı hastaların serumlarında, pankreas duktal adenokarsinomalı hastalardakine benzer şekilde davrandı; CA 19-9, pankreas kanseri ve diğer periampullar kanser ayırımında

etkili iken, MİC-1 bu iki grubu ayırt etmede etkisiz saptandı. Ancak, serum MİC-1' in, pankreas ve diğer periampullar adenokarsinomlu hastaları, periampullar bölgenin kanser dışı lezyonlarından ayırt etmede CA 19-9 kadar iyi performans gösterdiği; MİC-1 ve CA 19-9' un birlikte kullanılmasının ise, tek başına CA 19-9 veya MİC-1'e üstünlüğü olmadığı görüldü. Kanser dışı periampullar hastalığı olanların pankreas malignitesi olanlardan ayırt edilmesi ve küçük, operasyon ile çıkarılabilir düzeyde pankreas adenokarsinomlu hastaların belirlenmesi iki temel amaçtır; yeni tanısı pankreas kanser belirteci, bunları başarabilmelidir.

Ayrıca, çeşitli diğer epiteliyal neoplazilerde de MİC-1 aşırı salınımı olmaktadır (33); buna göre MİC-1 ölçümü çeşitli kanserlerin tanısında yardımcı olabilir. Geniş prospektif çalışmalar, pankreatik kanserde MİC-1 sensitivite ve spesifitesini daha doğru tahmin etmede, yardımcı olabilir.

MİC-1' in sadece CA 19-9 ile değil yeni saptanan, pankreas kanser belirteci olarak ümit verici olduğu gösterilen TPS, CA 242 ve RCAS1 gibi diğer serum belirteçleri ile de birlikte kullanılmasının, MİC-1 tanısı kullanımını artırıp artırmayacağını belirlemek amacı ile ilave çalışmalar gerekmektedir. Bu belirteçlerden biri olan TPS tanısı kullanımı ile ilgili önceki çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bazı çalışmalarda CA 19-9, TPS' ye üstün saptanmışken (27,28,29), başka bir çalışmada benzer (34), diğer çalışmalarda ise TPS daha etkili gösterilmiştir (29,36). TPS'nin üstün saptandığı bir çalışmada TPS CA 19-9' dan daha sensitif iken (29), diğer çalışmada hem daha sensitif hem de daha spesifik (39) saptanmıştır. Bu çalışmada ise, serum TPS düzeyleri, sağlıklı kontrol ve diğer tüm hasta gruplarında benzer idi; ayırıcı özellik göstermedi. Bu nedenle sadece CA 19-9 ve MİC-1' in birlikte kullanımlarının tanısı etkinliğine bakıldı. Birçok belirteç tümör sınırı ile ilişkili iken, TPS' nin, tümör büyüme aktivitesini gösterdiği; bu nedenle tedavi takibinde ve rekürrens erken gösterilmesinde kullanılabileceği düşünülmektedir (35). Bu çalışmada, gerçekten de, TPS düzeyleri, tümör büyüme aktivitesi fazla olan, progresif giden hastalıkta, tümör büyüme aktivitesi az, nekrotik alanları fazla olan, stabil seyreden hastalığa göre daha fazla idi; ancak hasta sayısı az olması nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptanmadı. CA 19-9 ve MİC-1 düzeyleri de progresif hastalıkta daha fazla idi; progresif hastalıktaki TPS ve CA 19-9 artışları,

MİC-1' e göre daha fazla idi. Bu da tanısal amaçlı olmasa da, tümör hücrelerinin büyüme aktivitesini ölçme yeteneğine bağlı olarak, seri TPS ölçümlerinin, tedavi takibinde ve rekürrens erken saptanmasında, CA 19-9 ile birlikte faydalı olabileceğini göstermektedir.

Diğer çalışmalara benzer şekilde (25,26,34,36), bu çalışmada, MİC-1, CA 19-9 ve TPS, kanser evresinden bağımsız idi; erken evre hastalıkta da geç evre hastalıkta da benzer düzeylerde yüksek idi. Bu da, pankreas kanserinin erken dönemde saptanmasına yardımcı olabileceklerini; ancak hastalığın evresi hakkında bilgi veremeyeceklerini düşündürmektedir.

AST ve ALT, TPS dışında, MİC-1 ve CA 19-9 ile önemli oranda ilişkili idi. Önceki çalışmalarda TPS de AST ve ALT ile ilişkili saptanmıştır (27,34). Yine önceki çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde (34), kolestaz ve tümör belirteçleri arasında ise ilişki yoktu. Bu, serum tümör belirteç düzeylerinin, hepatoselüler yetmezlikten, pankreas başı kitlesi olanlarda sıklıkla bulunan tıkanma sarılığına oranla, daha fazla etkilendiğini düşündürmektedir.

Pankreas kanserlerinin erken tanı ve evrelemesi için etkili, ucuz ve kolaylıkla ulaşılabilir yöntemlere olan acil ihtiyaç, tümör belirteçleri ile ilgili yapılan çalışmaları gerekli kılmaktadır. Araştırılmış olan belirteçler, patolojik doğrulama yapılmıyaya kadar tanı ve tedavi için tek başına kullanılabilecek kadar yeterli spesifite ve sensitivite göstermemelerine rağmen, daha fazla araştırma ile, pankreas kanseri için yeni belirteçler saptanabilir. Birçok belirtecin birlikte kullanılması ile, sensitivite ve spesifite artırılabilir. Daha geniş serilerde, daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, pankreas kanseri serum belirteci olarak TPS ve MİC-1' in tanısal değerlilikleri araştırıldı; hala altın standart kabul edilen CA 19-9 ile bu belirteçlerin tanısal değerliliğinin karşılaştırılması yapıldı.

Çalışmaya katılanlar pankreas duktal adenokarsinomlu hastalar (grup 1), diğer periampullar karsinomu olanlar (grup 2), benign pankreas hastalığı olanlar (grup 3), safra yolları ve/veya safra kesesi benign hastalığı olanlar (grup 4), ve sağlıklı kontrol (grup 5) olmak üzere beş gruba ayrıldı.

Buna göre;

1. MİC-1' in CA 19-9 gibi, pankreas kanseri ve diğer periampullar karsinomaların ayrı ayrı kanser dışı durumlardan (sağlıklı kontrol, pankreas, safra kesesi, safra yolları benign hastalıkları) ayırıcı tanısında ve tüm periampullar karsinomanın kanser dışı durumlardan ayırıcı tanısında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkili olduğu (hepsi için $p < 0.05$); ancak CA 19-9' dan farklı olarak, pankreas adenokarsinomu ile diğer periampullar karsinomların ayırıcı tanısında etkili olmadığı saptandı ($p > 0.05$). Serum TPS düzeyleri ise tüm gruplarda benzer idi; ayırıcı özellik göstermedi.

2. MİC-1' in pankreas kanserini, sağlıklı kontrolden; benign pankreas hastalıklarından ve kanser dışı tüm periampullar hastalıklardan (benign pankreas, safra kesesi ve/veya safra yolları hastalıkları) ayırt etmede sensitivitesi, CA 19-9 ile benzer iken (%81); spesifitesi daha düşükdü (CA 19-9 için sırası ile %97, %71, %78,5; MİC-1 için sırası ile %73, %50, %53).

3. Pankreas kanserli hastaların %81' i yüksek MİC-1, %81' i yüksek CA 19-9, %95' i ise yüksek MİC-1 veya CA 19-9 düzeylerine sahipti; ancak MİC-1 ve CA 19-9' un birlikte kullanılmasının, tek başına CA 19-9 veya MİC-1'e istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğü olmadığı görüldü.

4. Pankreas adenokarsinomalı hastalarda CA 19-9, MİC-1 ve TPS artışları, TNM evrelemesinden bağımsız saptandı (sırası ile $p:0.32$; $p:0.23$; $p:0.83$); erken evrelerde de bu belirteçlerin serum düzeyleri yüksek idi.

5. CA 19-9, MİC-1 ve TPS serum düzeyleri, CA 19-9 ve TPS' de daha belirgin olmak üzere, progresif hastalığı olanlarda, stabil hastalığı olanlara göre, daha yüksek düzeylerde idi; ancak bu, istatistiksel olarak anlamlı değildi (hepsinde $p>0.05$).

6. AST ve ALT, TPS dışında, MİC-1 ve CA 19-9 ile önemli oranda ilişkili idi.

7. ALP ve bilirubin ise, CA 19-9, MİC-1, TPS ile ilişkili değildi. Malign nedeni ve kolelitiazis gibi benign nedeni kolestaz ile tümör belirteçleri arasında ilişki yoktu.

Sonuç olarak, serum MİC-1, CA 19-9 kadar sensitif bir pankreas kanseri serum belirteçidir; fakat spesifitesi daha düşüktür. Ancak CA 19-9 ile birlikte ölçümü ve değerlendirilmesi, pankreas kanseri ayırıcı tanısında, klinik, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri ile birlikte önemli bilgiler verebilir. TPS tanısal etkinlik göstermedi; ancak tümör hücrelerinin büyüme aktivitesini ölçme yeteneğine bağlı olarak, seri TPS ölçümleri, tedavi takibinde ve rekürrens erken saptanmasında, CA 19-9 ile birlikte faydalı olabilir.

ÖZET

PANKREAS KANSERLİ HASTALARDA SERUMDA MAKROFAJ İNHİBİTÖR SİTOKİN-1 (MİC-1) VE DOKU POLİPEPTİD SPESİFİK ANTİJEN (TPS)' İN TANISAL ETKİNLİKLERİ; KARBONHİDRAT ANTİJEN 19-9 (CA 19-9) İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Demirbaş S., Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Tezi, Ankara, 2010. Pankreatik adenokarsinomlu hastalar genellikle hastalık ileri evrede iken tespit edilirler; pronozları kötüdür. Doğru bir serolojik test, pankreas kanserinin invaziv olmayan, hızlı bir şekilde tanısına, ayrıca yüksek riskli populasyonun taranmasına, dolayısı ile hastalık morbidite ve mortalitesinin azalmasına ve tedavi sonrası monitorizasyona yardımcı olabilir. Bu çalışmada, pankreas kanser belirtici olarak, serum MİC-1 ve TPS çalışıldı; etkinlikleri CA 19-9 ile karşılaştırıldı. Çalışmaya pankreas adenokarsinomlu 56 hasta, benign pankreas hastalığı olan 31 hasta (27 akut ve 4 kronik pankreatitli hasta), diğer periampullar karsinomlu 15 hasta (ampulla wateri adenokarsinomlu 2, kolanjiyosellüler karsinomlu 11, duodenum adenokarsinomlu 2 hasta), safra yolları ve/veya safra kesesi benign hastalığı olan 15 hasta (akut kolesistit, akut kolanjit, koledokolitiazis, kolelithiazisli hastalar) ve 33 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Serum Ca 19-9, MİC-1 ve TPS düzeyleri, ELİSA ile ölçüldü. Serum MİC-1 düzeyleri, CA 19-9 ile benzer şekilde, pankreas adenokarsinomlu hastalarda (ortalama $\pm$ standart sapma, 4097 ± 3046 pg/mL) ve diğer periampullar karsinomlu hastalarda (ortalama $\pm$ standart sapma, 4933 ± 3258 pg/mL), benign pankreas hastalığı olanlara (ortalama $\pm$ standart sapma, 2186 ± 2418 pg/mL); safra kesesi-safra yolları benign hastalığı olanlara (ortalama $\pm$ standart sapma, 2525 ± 2844 pg/mL) ve sağlıklı kontrollere (ortalama $\pm$ standart sapma, 1326 ± 1343 pg/mL) göre daha yüksek idi; ancak CA 19-9' dan farklı olarak, pankreas adenokarsinomu ve diğer periampullar karsinomlu hastalardaki MİC-1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Serum TPS düzeyleri ise, sağlıklı kontrol ve diğer tüm hasta gruplarında benzer idi; ayırıcı özellik göstermedi. ($p>0.05$). Serum CA 19-9, MİC-1 ve TPS düzey artışları, TNM evrelemesinden bağımsız saptandı (sırası ile $p:0.32$; $p:0,23$; $p:0,83$); erken evrelerde de bu belirteçlerin serum düzeyleri yüksek idi. CA 19-9, MİC-1 ve TPS serum düzeyleri, CA 19-9 ve TPS' de daha belirgin olmak üzere, progresif hastalığı olanlarda daha yüksek düzeylerde idi; ancak bu, istatistiksel olarak anlamlı değildi (hepsinde $p>0.05$). Kolestaz ile CA 19-9, MİC-1 ve TPS düzeyleri ilişkili olmadığı görüldü (hepsi için $p>0,005$). CA 19-9 ve MİC-1,

AST ve ALT ile önemli oranda ilişkili idi (tümünde $p<0.05$). TPS ise AST ve ALT ile ilişkili değildi ($p>0.05$). Serum MİC-1, CA 19-9 kadar sensitif iken spesifitesi daha düşüktü (sensitivite her ikisinde de %81; spesifite sırası ile %73, %97). Pankreas kanserli hastaların %81' i yüksek MİC-1, %81' i yüksek CA 19-9, %95' i ise yüksek MİC-1 veya CA 19-9 düzeylerine sahipti; ancak bu belirteçlerin birlikte ölçümünün etkinliğinin, tek başına CA 19-9 veya MİC-1'e istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğü olmadığı görüldü. TPS tanısal etkinlik göstermedi; ancak tümör hücrelerinin büyüme aktivitesini ölçme yeteneğine bağlı olarak, seri TPS ölçümleri, tedavi takibinde ve rekürrens erken saptanmasında, CA 19-9 ile birlikte faydalı olabilir.

Anahtar Sözcükler: Pankreas adenokarsinomu, periampullar karsinoma, TPS, MİC-1, CA 19-9

SUMMARY

THE DIAGNOSTIC EFFECT OF SERUM MACROPHAGE INHIBITORY CYTOKINE 1 (MIC-1) AND TISSUE POLYPEPTIDE SPECIFIC ANTIGEN (TPS) IN PATIENTS WITH PANCREATIC ADENOCARCINOMA: THE COMPARISON OF THESE MARKERS WITH CA 19-9

Demirbas S., Ankara University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2010. Patients with pancreatic adenocarcinoma usually present with advanced- stage disease; the prognosis is poor. An accurate serologic test could provide early and noninvasive diagnosis of pancreatic cancer, screening high-risk populations, so that, improve the morbidity and mortality from pancreatic cancer and monitarization after therapy. In this study, as markers of pancreatic cancer, serum MIC-1 ve TPS levels were evaluated and compared with CA 19-9. Serum Ca 19-9, MIC-1 and TPS levels were determined by ELISA in 56 patients with pancreatic adenocarcinomas, in 31 patients with benign pankreatic diseases(27 patients with acut pancreatitis, 4 patients with chronic pancreatitis), in 15 patients other periampullary adenocarcinomas (2 patients with ampullary; 11 patients with cholangiocellular, 2 patients with duodenum adenocarcinoma), in 15 patients with benign bile duct and/or gall bladder diseases (acut cholestistit, acut cholangitis, choledocolithiasis, cholelithiasis) and in 33 healty control subjects. Serum MIC 1 levels, like CA 19-9, were significantly higher in patients with pancretaic adenocarcinomas (mean $\pm$ SD, 4097 ± 3046 pg/mL) and in patients with other peryampullary carcinomas (mean $\pm$ SD, 4933 ± 3258 pg/mL), than in those with benign pancreatic diseases (mean $\pm$ SD, 2186 ± 2418 pg/mL), in patients with benign bile duct and/or gall bladder diseases (mean $\pm$ SD, 2525 ± 2844 pg/mL) and in healty control subjects (mean $\pm$ SD, 1326 ± 1343 pg/mL); but, unlike CA 19-9, MIC 1 levels between patients with pancreatic adenocarcinoma and patients with other periampullary carcinomas were similar ($p>0.05$). Serum TPS levels were, similar in healty control subjects and in all patient grubs; it did not show distinctive feature ($p>0.05$). Serum CA 19-9, MIC 1 and TPS elevations, were not correlated with TNM staging (respectively, $p:0.32$; $p:0,23$; $p:0,83$); these markers were also elevated in early-stage diseases. Serum CA 19-9, MIC 1 and TPS levels were more elevated in patients with progressive disease than in those with stabil disease; CA 19-9 and TPS elevations in progressive disease were more marked; but, it wasn't statistically significant (all, $p>0.05$). There was no correlation between cholestase and CA 19-9, MIC 1, TPS levels (all, $p>0,005$). CA

19-9 and MIC 1 levels were correlated significantly with AST and ALT (all, $p < 0.05$); but TPS was not correlated with AST and ALT ($p > 0.05$). Sensitivity of serum MIC 1 was as well as that of CA 19-9; but the specificity was lower (sensitivity: 81%; respectively, specificity: 73%; 97%). 81% of the patients with pancreatic carcinoma had elevated MIC 1, 8% of those had elevated CA 19-9 levels; 95% of those had elevated MIC 1 or CA19-9 levels; the combination of these markers, could be helpful to imaging and other clinical informations to exclude pancreatic cancer diagnosis; but it wasn't statistically significant ($p > 0.05$). TPS showed no diagnostic efficiency; but as it reflects tumor growth activity, serial TPS measurements, could be helpful to CA 19-9 to follow treatment and detect recurrences early.

Key words: pancreas adenocarcinoma, periampullary carcinoma, TPS, MIC 1, CA 19-9

KAYNAKLAR

1. Özkan H, Öztürk H. Pankreas kanserinde epidemiyoloji ve risk faktörleri. MN-Klinik Bilimler&Doktor 2000;6(1):39-43.
2. Karayalçın K. Pankreas kanseri. Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi 2001;6(2):41-45.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008;58:71
4. Association AG. American Gastroenterological Association medical position statement: Epidemiology, diagnosis and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. Gastroenterology 1999;117(6):1463-1484
5. DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. American Gastroenterological Association. Gastroenterology 1999;117(6):1464-84).
6. Shaib YH, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of pancreatic cancer in the United States: changes below the surface. Aliment Pharmacol Ther 2006;24:87.
7. Casciato DA. Manual of clinical oncology. USA, Lippincott Williams&Wilkins,2004, p:213-219.
8. Braunwald K, Hauser F, Jameson L. Harison's principles of internal medicine. USA, Mc Graw Hill,2004, p:537-539.
9. Özkan H. Pankreas Kanserinde son görüşler. Klinik Bilimler & Doktor 1999; 5(5):598-606
10. Kalser MH, Barkin J, MacIntyre JM. Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical presentation. Cancer 1985; 56:397

11. Özkan H, Yamaguchi T, Saisho H, Ohto M. Küçük pankreas kanseri erken pankreas kanseri mi?. MN Doktor 1995;3(3):209-212
12. Khorana AA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease. Lancet Oncol 2004;5:655
13. Steer ML. Clinical manifestations, diagnosis, and surgical staging of exocrine pancreatic cancer. Up To Date 2009; version 17.2
14. Lim JE, Chien MW, Erle CC. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. Ann Surg 2003;237:74
15. Tumour markers in gastrointestinal cancers-EGTM recommendations. European Group on Tumour Markers. Anticancer Res 1999;19:2811
16. Cwik G, Wallner G, Skoczylas T, et al. Cancer antigens 19-9 and 125 in the differential diagnosis of pancreatic mass lesions. Arch Surg 2006; 141:968
17. Goggins M. Molecular markers of early pancreatic cancer. J Clin Oncol 2005;23:4524.
18. Lamerz R. Role of tumour markers, cytogenetics. Ann Oncol 1999; 10 Suppl 4:145
19. Kim HJ, Kim MH, Myung SJ, et al. A new strategy for the application of CA 19-9 in the differentiation of pancreatobiliary cancer: Analysis using a receiver operating characteristic curve. Am J Gastroenterol 1999;94:1941.
20. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. J Clin Oncol 2006;24:5313
21. Goggins M, Koopmann J, Yang D et al. National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) guidelines for the use of tumor markers in pancreatic ductal adenocarcinoma 2007, USA

22. Maithel SK, Maloney S, Winston C, et al. Preoperative CA 19-9 and the yield of staging laparoscopy in patients with radiographically resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3512
23. Fujioka S, Misawa T, Okamoto , et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels for the evaluation of curability and resectability in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:539.
24. Berger AC, Meszoely IM, Ross EA et al. Undetectable preoperative levels of serum CA 19-9 correlate with improved survival for patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11(7):644-9.
25. Koopmann J, Rosenzweig CN, Zhang Z, et al. Serum markers in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma: Macrophage inhibitory cytokine 1 versus CA 19-9. *Clin Cancer Res* 2006;12(2):442-446
26. Koopmann J, Buckhaults P, Brown DA, et al. Serum macrophage inhibitory cytokine 1 as a marker of pancreatic and other periampullary cancers. *Clin Cancer Res* 2004;10:2386-2392.
27. Plebani M, Basso D, Del Favero, Ferrare C, et al. Clinical utility of TPS, TPA and CA 19-9 measurements in pancreatic cancer. *Oncology* 1993;50:436-440
28. Pasanen PA, Eskelinen M, Partanen K, et al. Diagnostic value of tissue polypeptide specific antigen in patients with pancreatic carcinoma. *Tumour Biol* 1994;15:52-60
29. Banfi G, Zerbi A, Pastori S, et al. Behavior of tumor markers CA 19-9, CA 195, CAM43,CA242 and TPS in the diagnosis and follow-up of pancreatic cancer. *Clin Chem* 1993; 39(3):420-423.
30. Ozkan H, Kaya M, Cengiz A. Comparison of tumor marker CA 242 with CA 19-9 and carcinoembryonic antigen (CEA) in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2003;50(53):1669-74

31. Ozkan H, Akar T, Köklü S, et al. Significance of serum receptor-binding cancer antigen (RCAS-1) in pancreatic cancer and benign pancreatobiliary diseases. *Pancreatology* 2006;6:268-272
32. Çoban Ş, Özkan H, Köklü S, et al. The utility of serum receptor-binding cancer antigen expressed on SiSo cells in gastrointestinal tract cancers. *Can J Gastroenterol* 2006;20(9):593-596
33. Bauskin AR, Brown DA, Kuffner T, et al. Role of macrophage inhibitory cytokine-1 in tumorigenesis and diagnosis of cancer. *Cancer Res* 2006;66(10):4983-6.
34. Sandblom G, Granroth S, Rasmussen IC. TPS, CA 19-9, VEGF-A and CEA as diagnostic and prognostic factors in patients with mass lesions in the pancreatic head. *Upsala J Med Sci* 2008;113(1):57-64,115-9
35. Glimelius B, Hoffman K, Einarsson R, et al. Monitoring palliative chemotherapy in advanced gastrointestinal cancer using serial tissue polypeptide specific antigen (TPS) measurements. *Acta Oncol* 1996;35:141-148
36. Slesak B, Harlozinska-Szmyrka A, Knast W, et al. Tissue polypeptide specific antigen (TPS), a marker for differentiation between pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis; a comparative study with CA 19-9. *Cancer* 2000;89:83-88
37. DelMaschio A, Vanzulli A, Sironi S, et al. Pancreatic cancer versus chronic pancreatitis: diagnosis with CA 9-9 assessment, US, CT and CT-guided fine-needle biopsy. *Radiology* 1991;178:95
38. Hartwig W, Schneider L, diener MK, et al. Preoperative tissue diagnosis for tumours of the pancreas. *Br J Surg* 2009;96:5
39. Abrams RA, Grochow LB, Chakravarthy A, et al. Intensified adjuvant therapy for pancreatic and periampullary adenocarcinoma: survival results and observations regarding patterns of failure, radiotherapy dose and CA 19-9 levels. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(5):1039-46.

40. Choti MA. Adjuvant therapy for pancreatic cancer-the debate continues. *N Eng J Med* 2004;350(12):1249-51
41. Neoptolemos JP, Stochen DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350(12):1200-10
42. Van Riel JM, Van Groeningen CJ, Pinedo HM, et al. Current chemotherapeutic possibilities in pancreaticobiliary cancer. *Ann Oncol* 1999;10(4):157-61).
43. Jaffee EM, Abrams R, Cameron J, et al. A phase I clinical trial of lethally irradiated allogeneic pancreatic tumor cells transfected with the GM-CSF gene for the treatment of pancreatic adenocarcinoma. *Hum Gene Ther* 1998;9(13):1951-71



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DEKANLIĞI



Sayı : B.30.2.ANK.0.20.00.00

Konu : 1-17/E.K

10158 05.05.2009

Gastroenteroloji Bilim Dalı
Başkanlığına

Bilim Dalınız öğretim üyesi Prof.Dr.Hasan Özkan'ın sorumluluğunda yürütülecek olan "Pankreas kanserli hastalarda serum tümör markırı olarak doku polipeptid spesifik antijen (TPS) ve makrofaj inhibitör sitokin-1 (MIC-1)'in tanısal değeri ve diğer bir tümör markırı olan karbonhidrat antijen 19-9 (CA 19-9) ile tanısal değeri ve karşılaştırılması" başlıklı çalışma dosyası, etik kurulumuzun 20 Nisan 2009 tarihli toplantısında görüşülmüş olup, alınan karar örneği ilişikte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve ilgiliye tebliğini saygı ile rica ederim.

Dekan Adına :

Prof.Dr.T.Murat Özsan
Dekan Yardımcısı

Eki: 2 karar örneği

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ETİK KURULU
RESEARCH ETHICS COMMITTEE OF MEDICAL FACULTY, ANKARA UNIVERSITY
ANKARA-TÜRKİYE

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	
	PROTOKOL ADI	Pankreas kanserli hastalarda serum tümör markırı olarak doku polipeptid spesifik antijen (TPS) ve makrofaj inhibitör sitokin-1 (MIC-1)'in tanısal değeriğerliklerinin belirlenmesi; diğeri bir tümör markırı olan karbonhidrat antijen 19-9 (CA 19-9) ile tanısal değeriğerliklerinin karşılaştırılması
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof.Dr.Hasan Özkan
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Ankara Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı
	DESTEKLEYİCİ FİRMA	

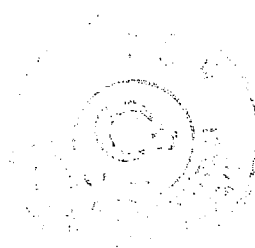
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BİLGİLER	Belge Adı	Değişiklik No. / Tarihi	Dili
	PROTOKOL		
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLURU		
	OLGU RAPOR FORMU		

ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KLAVUZU
---------------	---------------------------------

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 150-4676	Tarih: 20 Nisan 2009
	Araştırma protokolüne tamamen uyulmak, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Yönergesinde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve Yönergenin 11/h maddesi gereği sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere bütçesi temin edildiği takdirde klinik çalışmanın fakültemizde yürütülmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan öğretim üyelerinin oybirliği ile karar verildi.	

ETİK KURUL ÜYELERİ				
Ünvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İmza
Prof. Dr. İsmail Hakkı Ayhan Başkan	Farmakoloji	Ankara Tıp Fakültesi	E	
Prof. Dr. Efser Kerimoğlu Başkan Yardımcısı	Çocuk Psikiyatrisi	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof. Dr. Özden Palaoğlu Sekreter	Farmakoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	

Bünyamin KARATAŞOĞLU
A. Ü. Tıp Fakültesi
Akademik Büro Şefi



ETİK KURULU

Prof. Dr. Handan Onur Üye	Tıbbi Onkoloji	Ankara Tıp Fakültesi	E	Handan Onur
Prof. Dr. Ajlan Tükün Üye	Tıbbi Genetik	Ankara Tıp Fakültesi	K	Ajlan Tükün
Prof. Dr. Esra Erden Üye	Patoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	Esra Erden
Prof. Dr. Aydan İkinciogulları Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ankara Tıp Fakültesi	K	Aydan İkinciogulları
Prof. Dr. Ethem Geçim Üye	Genel Cerrahi	Ankara Tıp Fakültesi	E	Ethem Geçim
Prof. Dr. Erdal Onar Üye	Hukuk	Ankara Üniv. Hukuk Fakültesi	E	Toplantıda
Prof. Dr. Yasemin Oğuz Üye	Deontoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	Yasemin Oğuz
Prof. Dr. Bülent Gümüşel Üye	Farmakoloji-Eczacı	Hacettepe Üniv. Eczacılık Fakültesi	E	Derste
Doç. Dr. Aslıhan Avcı Üye	Biyokimya	Ankara Tıp Fakültesi	K	Aslıhan Avcı
Gülsüm Aslan	Sağlık Mesleği Dışı	Emekli	K	Gülsüm Aslan

Bünyamin KARATAŞOĞLU

A. Ü. Tıp Fakültesi
Akademik Büro Şefi

(Signature)