

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Prof. Dr. Fehmi AKÇİÇEK



PANKREAS KANSERİNDE KROMOGRANİN A DÜZEYİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hamide SEZGİN ŞENGÜL

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Nevin ORUÇ

İZMİR-2013

ÖNSÖZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman desteğini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Fehmi Akçiçek'e,

Bu tezin hazırlanmasındaki yol göstericiliğinden, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve eğitimime sağladığı katkılardan dolayı tez danışmanım sayın Doç. Dr. Nevin Oruç'a,

Tezin hazırlanmasında laboratuvar çalışmalarını özveriyle yürüten Tıbbi Biyolog Çağdaş Aktan'a,

İç Hastalıkları eğitimim boyunca verdikleri destek ve eğitimime sağladıkları katkılar nedeniyle bütün İç Hastalıkları öğretim üyelerine, uzmanlarına, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, İç Hastalıkları ABD bünyesinde çalışan tüm hemşire ve personellere,

Hayatımın her döneminde varlıklarından güç aldığım aileme ve desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşime,

Ayrıca bana en çok ihtiyacı olduğu zamanlarda elimde olmadan yanında olamadığım canım oğluma sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Hamide SEZGİN ŞENGÜL

İZMİR – 2013

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
1- GİRİŞ ve AMAÇ	1
2- GENEL BİLGİLER	2
2.1 PANKREAS KANSERİ.....	2
2.1.1 Epidemiyoloji	2
2.1.2 Risk faktörleri.....	2
2.1.2.1 Çevresel Faktörler	2
2.1.2.2 Riskli Popülasyonlar	3
2.1.3 Patoloji	4
2.1.4 Moleküler Patoloji ve Genetik	4
2.1.5 Klinik.....	7
2.1.6 Tanı.....	9
2.1.6.1 Görüntüleme yöntemleri	9
2.1.6.2 Sitoloji	11
2.1.6.3 Serum Tümör Belirteçleri.....	11
2.1.7 Evreleme.....	15
2.1.8 Yüksek Riskli Kişilerde Araştırma	16
2.1.9 Tedavi.....	17
2.1.9.1 Rezektabl Hastalığın Tedavisi.....	17
2.1.9.2 Lokal İleri Hastalığın Tedavisi.....	17
2.1.9.3 Metastatik Hastalıkta Kemoterapi	18
2.1.9.4 Palyatif Tedaviler	18
2.1.9.5 Yeni Yaklaşımlar.....	19
2.2 KROMOGRANİNLER	19
2.2.1 Kromogranin A	19
2.2.2 Tümör Belirteci Olarak Kromogranin A.....	21

3- MATERYAL ve METOD	23
3.1 Çalışma ve Kontrol Grubu	23
3.2 Elisa Protokolü ile Serumda Kromogranin A Çalışması.....	26
3.2.1 Kromogranin A Ölçümünde Kullanılan Kimyasal ve Sarf Maddeler	26
3.2.2 Test Prosedürü	26
3.3 İstatistiksel Analiz Yöntemleri.....	29
4- BULGULAR.....	30
5- TARTIŞMA	44
6- SONUÇLAR.....	56
7- KAYNAKLAR	58

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Genetik ve çevresel risk faktörleri	3
Tablo 2: Pankreas adenokarsinomu gelişimi için predispozisyon oluşturan genetik sendromlar	3
Tablo 3: Pankreas kanserinde semptom ve bulgular	7
Tablo 4: Pankreas kanserinde tümör belirteçleri	12
Tablo 5: The American Joint Commity on Cancer (AJCC) evreleme sitemi	15
Tablo 6: CgA ve yıkım ürünlerinin fizyolojik fonksiyonları	21
Tablo 7: CgA seviyesini artıran NET dışı sebepler	22
Tablo 8: Çalışma grubu için dışlama kriterler	23
Tablo 9: Kimyasal ve Sarf Maddeler	26
Tablo 10: Plate düzeni	27
Tablo 11: Dilüsyon solüsyonu ve detecting antibody karışım miktarları	28
Tablo 12: Demografik Bulgular	30
Tablo 13: Sigara içenlerin cinsiyete göre dağılımı	32
Tablo 14: Gruplarda cinsiyetlere göre yaş ortalamaları	33
Tablo 15: İncelenen risk faktörleri	33
Tablo 16: Pankres kanserinde semptom ve bulguların sıklığı	34
Tablo 17: Laboratuar değerlerine göre grupların karşılaştırılması.....	35
Tablo 18: Pankreas kanserli olguların tümör büyüklüklerine göre dağılımı.....	36
Tablo 19: Pankreas kanserli olguların lenf nodu metastazına göre dağılımı	36
Tablo 20: Pankreas kanserli olguların uzak metastaz varlığına göre dağılımı.....	36
Tablo 21: Pankreas kanserli olguların evrelere göre dağılımı.....	36
Tablo 22: Hastaların CgA Sonuçları	37
Tablo 23: Pankreas kanserinde akut faz yanıtları.....	38
Tablo 24: Pankreas kanseri ve kontrol grubunda demografik verilere göre CgA değerleri.....	39
Tablo 25: Gruplarda sigara ve alkol kullanımına göre serum CgA değerleri	40
Tablo 26: Semptomlar ve bulguların serum CgA seviyeleri ile ilişkisi	41
Tablo 27: Pankreas kanserinde tümör büyüklüğüne (T) göre CgA değerleri	42
Tablo 28: Pankreas kanserinde Lenf nodu metastazına (N) göre CgA değerleri	42
Tablo 29: Pankreas kanserinde uzak metastaz varlığına (M) göre CgA değerleri	42
Tablo 30: Pankreas kanserinde evrelere göre CgA değerleri	43

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Genetik değişikliklere göre PanIN lezyonlarının progresyonu	5
Şekil 2: Kromogranin ailesi	20
Şekil 3: ROC eğrisi	37

KISALTMALAR LİSTESİ

CA 19-9	: Carbohydrate antigen 19-9
CgA	: Chromogranin A
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BRCA2	: Breast cancer gene, type-2
BRCA1	: Breast cancer gene, type-1
FAMMM	: Familial Atypical Multiple Mole Melanoma Syndrome
PRSS1	: Protease, Serine 1 (tyrpsin 1)
STK11/LKB1	: Serine/Threonine Kinase 11
HNPCK	: Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser
MSH1	: MutL homolog 1, colon cancer nonpolyposis type 2
MSH2	: MutL homolog 2, colon cancer nonpolyposis type 1
FAP	: Familyal Adenomatöz Polipozis
APC	: Adenomatöz Polipozis Coli
PanIN	: Pankreatik intraepitelyal Neoplazi
IPMN	: Intraduktal papiller musinöz neoplazi
K-ras	: v-Ki-ras-2 Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog
ERBB2	: v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2
CDKN2A/p16	: Cyclin-dependent Kinase Inhibitor 2A
TP53/p53	: Tümör protein 53
SMAD4/DPC4	: SMAD family member 4
EGFR	: Epidermal Growth Fator Receptor
NFκB	: Nuclear Factor kappa B
TGF-β	: Transforming Growth Factor Beta
PTEN	: Phosphatase and tensin homolog
Wnt	: Wingless-type MMTV integration site familye
Ptc	: Patched
Smo	: Smoothened
Gli 1	: Cubitus interruptus-like transcription factor involved in glioma formation

IL-6	:	Interlökin 6
IL-10	:	Interlökin 10
IL-8	:	Interlökin 8
IL-12	:	Interökin 12
IL-18	:	Interlökin 18
TGF-β1	:	Transforming Growth Factor-Beta 1
TGF-β2	:	Transforming Growth Factor-Beta 2
DNA	:	Deoksi ribonükleik Asit
RNA	:	Reoksi ribonükleik asit
MirRNA	:	Micro RNA
DM	:	Diabetes Mellitus
LAP	:	Lenfadenopati
USG	:	Ultrasonografi
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
ERCP	:	Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi
EUS	:	Endoskopik Ultrasonografi
MRG	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRCP	:	Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
PET	:	Pozitron Emisyon Tomografi
İİAB	:	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
CA 50	:	Carbohydrate Antigen 50
CA242	:	Carbohydrate Antigen 242
CA 195	:	Carbohydrate antigen 195
CA125	:	Carbohydrate antigen 125
CA494	:	Carbohydrate antigen 494
TAG-72	:	Tumor-associated glycoprotein 72
CEA	:	Carcinoembryonic Antigen
POA	:	Pankreas Oncofetal Antigen
TPA	:	Tissue Polypeptide Antigen

TPS	:	Tissue polypeptide-specific antigen
Du-PAN2	:	Pancreatic cancer-associated antigen
SPan1	:	S-pancreas-1 antigen
CAM17.1	:	Cell Adhesion Molecule 17.1
TATI	:	Tumour-Associated Trypsine Inhibitor
AFP	:	Alpha-Fetoprotein
EPM-1	:	Common epithelial cell surface marker
OPN	:	Osteopontin
CEACAM1	:	Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1
MIC1	:	Macrophage inhibitory cytokine 1
TIMP1	:	Tissue inhibitor of metalloproteinase 1
BKİ	:	Beden Kitle İndeksi
SMA	:	Superior Mezenterik Arter
SMV	:	Superior Mezenterik Ven
AJCC	:	The American Joint Commission on Cancer
TNM	:	Tumor-Nod-Metastasis
CRP	:	C Reaktif Protein
AST	:	Aspartat Amino Transferaz
ALT	:	Alanin Amino Transferaz
ALP	:	Alkalen Fosfataz
GGT	:	Gama Glutamil Transferaz
PTZ	:	Protrombin Zamanı
APTZ	:	Aktive Pariyel Tromboplastin Zamanı
INR	:	İnternational Normalization Ratio-uluslararası normalleştirilmiş oran
HDL	:	High Dansity Lipoprotein
LDL	:	Low Dansity Lipoprotein
5-FU	:	5 florourasil
VEGF	:	Vascular Endothelial Growth Factor
mTOR	:	mammalian target of rapamicin

VGF	:	VGF nerve growth factor
kDa	:	kiloDalton
LH	:	Luteinizing Hormone
FSH	:	Follicle-Stimulating Hormone
PTH	:	Parathormon
NET	:	Nöroendokrin tümör
PPI	:	Proton Pompa Inhibitor
H2	:	Histamin Reseptör 2
BPH	:	Benign Protat Hipertrofisi
SD	:	Standart Deviasyon
HIV	:	Human Immunodeficiency Virus
ESH	:	Eritrosit sedimantasyon hızı

ÖZET

GİRİŞ: Pankreas kanseri kötü prognozlu bir hastalıktır. Pankreas kanserinin tanısında hala yeni, güvenilir serum belirteçlerine ihtiyaç vardır. Pankreas kanserinde serum CA 19-9 sıklıkla kullanılan serum belirteci olsa da, spesifite ve sensitivitesi düşüktür. CgA başlıca nöroendokrin hücrelerden salınan bir prohormondur. Sıklıkla pankreatik nöroendokrin tümörlerin tanısında kullanılır. Pankreatik duktal adenokarsinomda serum CgA seviyesinin tanısall ve prognostik önemini gösteren çalışma yoktur.

AMAÇ-METOD: Pankreas adenokarsinomunda serum CgA seviyelerinin tanısall ve prognostik önemini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya 75 pankreas adenokarsinomlu ve 75 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı yaşı, hastalık evresi, klinik semptomları, biyokimyasal parametreleri kayıt edilmiştir. Serum CgA seviyeleri ELISA ile ölçülmüştür.

BULGULAR: Pankreas kanserli hastalarda serum CgA seviyeleri kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (299.4 ± 460.9 vs 72.9 ± 98.9 ng/ml, $p < 0.001$). Serum CgA seviyesinin cut of değeri 75 ng/ml olarak alındığında sensitivitesi %75 ve spesifitesi %79 saptanmıştır ($p < 0.001$, AUC 0.79, %95 CI 3.4-17.1). Serum CgA seviyeleri yaş, serum CRP, sedimantasyon hızı ile pozitif korele bulunurken serum CA 19-9 seviyeleri ile korele değildi. Diyabetes mellitus ve kronik pankreatit serum CgA seviyelerini arttıran bağımsız risk faktörleridir. Serum CgA seviyeleri hastalığın evresinden etkilenmezken erken evrelerde bile yüksekti.

SONUÇ: Serum CgA seviyesi pankreas duktal karsinomunun tanısında yüksek duyarlılık ve özgünlüğe sahiptir. Ancak hastalığın prognozunu tayininde bir gösterge değildir.

Anahtar kelimeler: Kromogranin A, pankreas kanseri

ABSTRACT

INTRODUCTION: Pancreatic cancer is common disease with poor prognosis. There is still need for new, reliable serum markers for diagnosis of pancreatic cancer. Although serum Ca19-9 levels are commonly used serum marker in pancreatic cancer it has low spesificity and sensitivity. Chromogranin A(CgA) is a prohormon mainly released from neuroendocrine cells. It is commonly used for diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors. There is no study showing the diagnostic and prognostic significance of serum Cg A levels in pancreatic ductal adenocancer.

AIMS&METHODS: We aimed to study the diagnostic and prognostic significance of serum CgA levels in pancreatic ductal adenocancer. Seventy five patients with pancreatic adenocancer and 75 healthy controls were included to the study. Patients age , gender, age of diagnosis, stage of the disease, clinical symptoms, biochemical paremeters were recorded. Serum CgA levels were measured by ELISA method.

RESULTS: Pancreatic cancer patients has significantly higher levels of serum CgA levels then controls (299.4 ± 460.9 vs 72.9 ± 98.9 ng/ dl, $p < 0.001$). The cut of value of serum CgA levels over 75 ng/ml has 75% sensitivity and 79% specificity for diagnosis of pancreatic cancer ($p < 0.001$, AUC 0.79, %95 CI 3.4-17.1). Serum Cg A levels was positivly correlated with age, serum CRP and sedimentation rates while it was not correlated with serum Ca19-9 levels. Diabetes and chronic pancreatitis were independent risk factors beside pancreatic cancer that increase serum Cg A levels. Serum Cg A levels were not different with the stage of the disease and was high even in early stages.

CONCLUSION: Serum CgA level has high sensitivity and specifisity for diagnosis of pancreatic ductal cancers while it does not have prognostic significance.

Disclosure of Interest: None Declared

Keywords: Chromogranin A, pancreas cancer

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pankreas kanseri malignitelere bağılı ölümler arasında dördüncü sırada yer alır (1). Yaşla birlikte pankreas kanseri gelişme riski artar. %85-90'nını ekzokrin pankreasın duktal adenokarsinomu oluşturur (2). Pankreas kanserleri agresif olma eğilimindedir. Prognoz kötüdür ve 5 yıllık yaşam beklentisi % 6'dır (1).

Pankreas kanserli hastaların serumlarında tespit edilebilir birkaç antijen tanımlanmıştır. En faydalı olanı müsinle ilişkili karbonhidrat antijen olan CA 19-9'dur (2). Mevcut daha iyi bir belirteç olmadığı için günümüzde kullanılan en sensitif ve spesifik serum belirteçidir.

Pankreas kanserlerinde arginofil ve hormon immunreaktif hücrelerin varlığı bildirilmiştir. Pankreatik kanallarda ve karsinomunda bu tür hücrelerin varlığı pankreasın endokrin ve ekzokrin kısımları arasındaki yakın gelişimsel ilişkinin göstergesi olabilir (3).

Kromogranin A (CgA) nöroendokrin dokularda bulunan asidik bir glikoproteindir. Peptid hormonlarla ve nöropeptidlerle birlikte salgılanması nöroendokrin kökenli neoplazilerde onu uygun bir doku ve serum belirteci yapar. CgA değişik fizyolojik fonksiyonlarıyla birçok peptid üretimine yol açan bir prehormon olarak davranır (3, 4).

Son yıllarda ekzokrin ve endokrin elementlerin pankreas kanserinde birlikte bulunması bunların ortak embriyolojik kökenine bağlanabilir (3).

Endokrin hücrelerin nöral krestten geliştiğı teorisi hem endokrin hemde ekzokrin hücrelerin endodermik ortak prokürsör kök hücreden kaynaklandığı teorisi lehine terkedilmiştir (5). Duktal hücreler adacık hücrelerine farklılaşmak üzere uyarılabilir (3, 6). Bu durumda pankreas kanserinde CgA'nın artması beklenir. CgA ölçümü bu nedenle hem tanıda hem de hastanın prognozunu değerlendirmede kullanılabilir.

Bu çalışmanın amacı: Pankreas kanserinde Cg A'nın bir tümör belirteci olarak kullanıp kullanılamayacağını belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PANKREAS KANSERİ

Pankreas kanseri yıllık mortalite oranı neredeyse insidansı kadar olan son derece kötü bir prognoza sahip malignite türüdür. Gelişmiş ülkelerde kansere bağlı ölümler içinde dördüncü sırada bulunur. Tüm evreler dikkate alındığında beş yıllık yaşam süresi %6'dır. Tüm kanser tanılarının %3'ünü, kansere bağlı ölümlerin ise erkeklerde %6'sını, kadınlarda %7'sini oluşturur (1).

2.1.1. Epidemiyoloji

Tipik görülme yaşı yedinci sekizinci dekadlar olsa da beşinci ve altıncı dekadlarda da pankreas kanseri oldukça sık görülmeye başlamıştır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde erkeklerde 10. kadınlarda 9. en sık kanser türüdür. Tüm kanser tanılarının %3'ünü, kansere bağlı ölümlerin ise erkeklerde %6'sını, kadınlarda %7'sini oluşturur (1).

2.1.2. Risk Faktörleri

Birtakım genetik ve çevresel faktörler pankreas kanseri gelişimiyle ilişkilidir (Tablo 1). Bunlardan özellikle sigara ve kronik pankreatit üzerinde durulmaktadır.

2.1.2.1. Çevresel Faktörler

Pankreas kanserinde en önemli iki çevresel faktör sigara ve diyetdir. Sigara vakaların yaklaşık %30'undan sorumlu iken diyet %20'sinden sorumludur (2). Yüksek miktarda yağ ve et tüketimi bu neoplazi türü ile bağlantılıdır (7). Taze meyve ve sebzelerle koruyucu etki bildirilmişse de kanser riskini azaltmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (8).

Diğer risk faktörleri yaşlanma (9), diyabetes mellitus (10), herediter olmayan kronik pankreatit, obezite ve bazı kimyasallara maruziyettir (11).

Tablo 1: Genetik ve çevresel risk faktörleri (2)

Risk faktörleri	Sıklığı
Sebebi bilinmeyen	%36
Sigara	%30
Diyet	%20
Hereditör	%10
Benign hastalıklar	%4

2.1.2.2. Riskli popülasyonlar

Pankreas adenokarsinomu gelişimi için predispozisyon oluşturan genetik sendromlar, kronik hereditör pankreatit, BRCA2 gen mutasyonları, Familial Atipik Multiple Mol Melanom (FAMMM) Sendromu, Hereditör Non-polipozis Kolorektal Kanser (HNPKK), Peutz-Jeghers Sendromu, Familial Adenomatöz Polipozis (FAP)'dir (Tablo 2). Hereditör sebepler tüm pankreas kanserli hastaların %10'unu oluşturur (2).

Tablo 2: Pankreas adenokarsinomu gelişimi için predispozisyon oluşturan genetik sendromlar (2)

Öykü	Gen	Rölatif risk
Meme kanseri	BRCA2	3.5-10
	BRCA1	2
FAMMM	p16	20-34
≥3 BDA da pankreas kanseri	Bilinmiyor	32
Hereditör pankreatit	PRSS1	50-80
Peutz-Jeghers sendromu	STK11/LKB1	132
HNPKK sendromu	MLH1, MSH2	Bilinmiyor
FAP	APC	4

2.1.3. Patoloji

Pankreas malign neoplazileri en sık ekzokrin elementlerden (asiner ve duktal) gelişir (12). Endokrin neoplaziler pankreas tümörlerinin %5'inden azını oluştururken epitelyal kökenli olmayan tümörler nadirdir (13).

Pankreas kanserinin bir takım farklı histolojik varyantları vardır. Bunlar, adenoskuamöz karsinom, hepatoid karsinom, medüller karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, andiferansiye karsinom ve osteoklast benzeri dev hücreli andiferansiye karsinomdur (12).

Duktal adenokarsinom pankreas tümörlerinin %85-90'ının oluşturur. Bu tümörlerin %60-70'i baş, %5-10'u gövdeden ve %10-15'i kuyruk bölgesinden gelişir. Gros olarak bu tümörler çevre pankreatik parankime karışan belirsiz sınırlı sert kitleler olarak görülür (2).

Retroperitoneal dokulara doğru büyüme portal ven, superior mezenterik damarlar ve sinir invazyonuna neden olur (2, 13). Distal tümörlerin pankreas dışı büyümesi dalak, mide, kolon splenik fleksurası ve sol böbrek üstü bezini invaze edebilir. İlerlemiş hastalığı olanlarda lenf nodu, karaciğer, periton metastazı sıktır (13).

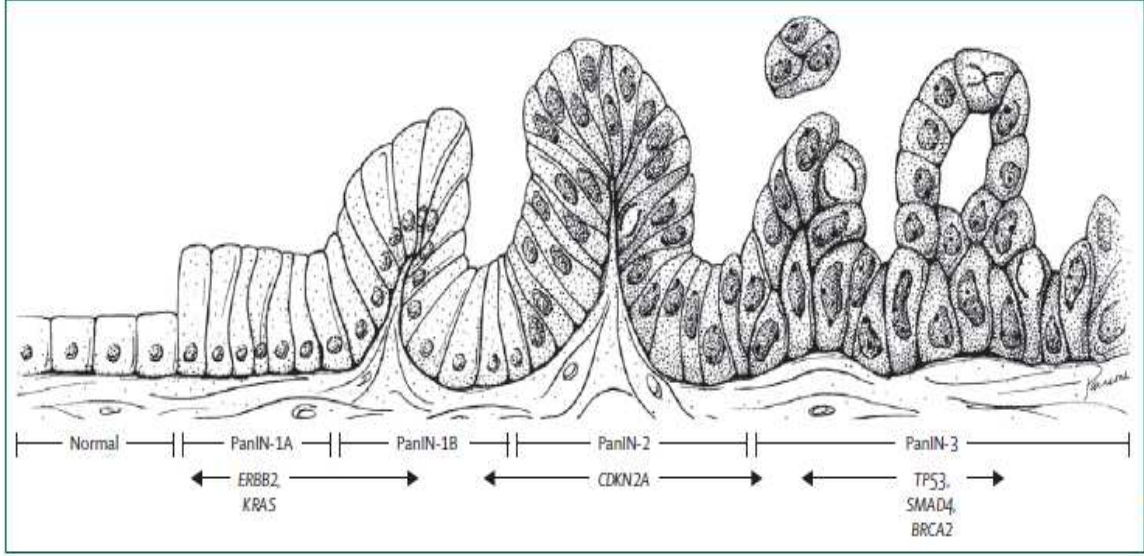
Pankreas duktal adenokarsinomu üç değişik prekürsör lezyondan gelişir. Bunlar pankreatik intraepitelyal neoplaziler (PanIN), intraduktal papiller musinöz neoplaziler (IPMN) ve musinöz kistik neoplazilerdir (14).

2.1.4. Moleküler Patoloji ve Genetik

Eskisine oranla tümör biyolojisi hakkındaki bilgilerimiz artsa da henüz pankreas adenokarsinomu gelişimine katkısı olan sellüler mekanizmalar büyük oranda bilinmemektedir (9).

Pankreas karsinogenezisi tümör supresör genlerin inaktivasyonu ve protoonkogenlerin aktive olduğu multiple genetik ve epigenetik olaylar tarafından sürdürülür (15).

K-ras mutasyonları ve telomer kısalması en erken genetik anormalliklerdir (16). Tümör supresör gen inaktivasyonları ise daha ileri lezyonlarda görülür (17).



Şekil 1: Genetik değişikliklere göre PanIN lezyonlarının progresyonu (18)

Erken PanIN lezyonlarının yaklaşık %30'unda K-ras mutasyonu saptanabilir ve hastalık ilerledikçe sıklığı da artar. İnvaziv duktal pankreas adenokarsinomlarının hemen hemen %95'inde K-ras mutasyonları saptanır (15). K-ras mutasyonu pankreas karsinogenezinde erken genetik olaydır ancak neoplazi olmadan kronik pankreatit durumunda da saptanabilir (19).

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGF-R) mutant formda, düzensiz olarak veya anormal fazla miktarda eksprese edildiğinde normal hücreleri neoplastik fenotipe dönüştürebilir. İlerlemiş pankreas kanserlerinin %95'inden fazlasında EGF-R bulunur (15).

Nükleer Faktör kappaB (NFκB) büyüme, onkogenezis, diferansiasyon ve apoptoziste önemli olan bir takım genlerin ekspresyonunu regüle eden transkripsiyon faktör ailesidir. NFκB aktivasyonu pankreas adenokarsinomlarının %70'inde saptanırken, normal pankreas dokusunda saptanmaz (20). NFκB aktive olduğunda, büyüme faktörleri, sitokinler, apoptoz ve hücre siklus düzenleyicilerini kodlayan bir çok genin transkripsiyonunu yönetir. NFκB aynı zamanda invazyon ve metastazda önemli olan genlerin ekspresyonunu da aktive eder (15).

p16 ekzokrin pankreas gelişiminde kritik role sahiptir. Vakaların %95'inde bulunur. p16 hücre siklusunun regülasyonunda kritik role sahiptir ve fonksiyonunun bozulması hücre

bölünmesinin artışı ve büyümesine neden olabilir (21). p16 ve K-ras mutasyon kombinasyonu diğer insan tümörlerinde sık değildir (22).

p53 tümör süpresör geni ekzokrin pankreas kanserlerinin en az %50'inde mutasyona uğramıştır (23). p53 fonksiyonunda bozulma hücre siklusunda değişiklik, transkripsiyon regülasyonunda değişiklik, DNA onarımında bozulma ve apoptoziste değişikliklerle bağlantılıdır. p53 kaybı aynı zamanda pankreas kanseri için karakteristik olan ilaç direncine katkıda bulunur (15).

SMAD family member 4 (SMAD4) aynı zamanda DPC4 olarak bilinir (15). SMAD4 Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) ekspresyonunun regülasyonunda anahtar bir transkripsiyon faktördür (24). SMAD4'ün bozulması hücre siklus regülasyonunda ve hücre diferansiasyonunda kritik etkilere sahip olabilir (2). Pankreas kanserinin yaklaşık %55'inde SMAD4 delesyonu veya inaktive edici mutasyonu vardır. SMAD4 protein ekspresyonu yapan pankreas adenokarsinomlu hastalarda anlamlı olarak daha uzun yaşam süresi vardır. Bu yüzden SMAD4 prognostik bir faktör olabilir (25).

Tümör süpresör gen, Phosphatase and tensin homolog (PTEN) embriyonik gelişim, hücre migrasyonu ve apoptoziste majör bir rol oynar (26). Pankreas kanserinde PTEN'de mutasyon yoktur fakat fonksiyonel olarak ekspresyon kaybı yoluyla etkisiz olur. PTEN yetişkin pankreasta farklı hücre tipleri arasındaki dengeyi sağlar ve PTEN'in yanlış regülasyonu pankreas karsinomunun başlamasına katkıda bulunabilir (15).

Hedgehog gen ailesi (sonic, desert ve indian) organ gelişimi ve yetişkin dokuda birçok fonksiyonu regüle eden sinyal moleküllerini kodlar. Değişmiş hedgehog sinyalleri organ gelişiminde bozukluğa, değişik dejeneratif ve neoplastik insan hastalıklarında olumsuz yönde etkilenir. Hedgehog yolağı primitif barsaktaki mezodermin kaderinin belirlenmesinde, erken pankreatik gelişimde ve adacık hücre fonksiyonunda önemli bir rol oynar (15).

Hedgehog, Notch ve Wnt yolakları artmış ekspresyon ve/veya aktivasyonları yoluyla pankreas gelişimi sırasında reaktif olabilirler (15).

Hedgehog sinyal molekülleri olan sonic hedgehog, indian hedgehog, Ptc, Smo ve Gli 1 pankreatik kanser dokusunda, hücre hatlarında ve PanIN lezyonlarında sıklıkla aşırı eksprese edilir (27). Benzer olarak epitelial hücrelerde Notch yolağının aktivasyonu erken fazda pankreas tümörögenezisinin başlamasına katkıda bulunur. Notch ve K-ras sinyalleri

arasındaki etkileşim Notch sinyal yolağı aktivasyonu yoluyla pankreas epitel hücrelerinin daha malign bir fenotipe dönmesine neden olabilir (28).

Wnt/Beta-katenin anormal nükleer ekspresyonu, yüksek grade PanIN lezyonlarında ve duktal adenokarsinomda daha sıktır (15).

Pankreas kanseri parakrin ve otokrin mekanizmalarla kanser büyümesini stimüle eden büyüme faktörleri salgılar (29). Pankreas karsinomlu hastalarda IL-6, IL-10, IL-8, IL-12, IL-18, TGF- β 1, TGF- β 2'nin seviyeleri sıklıkla artmıştır. Yüksek IL-6 seviyeleri daha kötü sağkalım ve kilo kaybıyla ilişkilidir (30). Kaşeksi gelişiminde IL-6 görev alır (31).

IL-8 ekspresyonu hem serumda hem de pankreas tümör dokusunda artmıştır. IL-8 inflamasyon ve inflamasyonun neden olduğu angiogeneziste önemli bir rol oynar (32). IL-8 seviyesi tümör invazyonu ve uzak metastazla uyumludur. IL-8 ekspresyonunun inhibisyonu tümör büyümesini ve metastazı inhibe edebilir (33).

Pankreas kanserinde epigenetik değişiklikler de gen fonksiyonlarını değiştirebilir (34). Epigenetik, DNA sekansında değişiklik olmaksızın gen ekspresyonunda kalıtsal değişiklikler olarak tanımlanır (35). Gen ekspresyonunu etkileyen ana epigenetik mekanizmalar DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve mikro RNA (mirRNA) ekspresyonudur (18).

mirRNA ekspresyonunda değişimler kanser gelişimi ve progresyonuna katkıda bulunur (18). Bunlar hücre farklılaşmasının regülasyonu, proliferasyon ve apoptoziste rol alırlar (12). Pankreas adenokarsinomunda anormal eksprese edilen mirRNA'lar miR200, miR34, miR21, miR155, miR221 ve miR 222'dir (36).

2.1.5. Klinik

Erken evre pankreas kanseri genellikle klinik olarak sessizdir. Çoğu hastada semptomlar hastalığın geç döneminde ortaya çıkar (2, 18).

Klinikte en sık rastlanan belirtiler epigastrik ağrı, ilerleyici sarılık ve kilo kaybıdır (37, 38). Diğer nonspesifik semptomlar bulantı, yorgunluk ve anoreksidir. Daha az olarak diyabet ve pankreatit görülür (39, 40).

Sık ve az görülen semptom ve bulgular Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Pankreas kanserinde semptom ve bulgular (13, 40)

Sık görülen semptom ve bulgular	Az görülen semptom ve bulgular
Sarılık	Kusma
Anoreksi	Ele gelen kitle
Kilo kaybı	Ele gelen ağrısız safra kesesi (Courvoisier bulgusu)
Karın ağrısı	Sırt ağrısı
	Splenomegali
	Kabızlık
	Tromboflebit (Trousseau bulgusu)
	Diyabet
	Pankreatit
	Pannukulit
	GIS kanaması

Pankreas başı tümörleri daha erken belirti verir. Pankreasın distal kısmının tümörleri sessiz seyreder, fizik bulgular aşırı lokal büyüme veya metastatik hastalık geliştikten sonra belirir (2).

Ağrısız sarılık pankreas kanserinin tipik başlangıç özelliği olarak düşünülse de çoğu hastada hafif-orta karın ağrısı vardır (11, 13). Ağrı düşük yoğunlukta, künt ve üst abdomende belirsiz lokalizedir (2). Ağrı tipik olarak sırta yayılır ve gece artar. Başlangıçta intermittan olabilir ve yemeklerle kötüleşebilir (38). Pankreas kanserinde ağrının sebebi multifaktöryeldir. Nöroimmun etkileşimler, sinir ve damar invazyonlarına bağlı ağrı geliştiği düşünülür (41).

Tıkanma sarılığı gelişimi primer tümörün anatomik lokalizasyonuna bağlıdır (13, 37). Tıkanma sarılığını hepatoselüler hastalıktan ayırmak için karaciğer fonksiyon testlerini değerlendirmek gerekir. Şiddetli tıkaçıcı sarılığı olanlarda hepatik disfonksiyondan dolayı bir dereceye kadar koagülasyon bozukluğu olabilir (13). Eş zamanlı pankreas kanalının tıkanması ekzokrin yetersizliğe neden olarak steatore ve malabsorbsiyona neden olabilir (18).

Kilo kaybı rölatif olarak siktir. Kilo kaybı anoreksi ve pankreas kanal tıkanması sebebiyle gelişen malabsorbsiyonun sonucudur (38). Ayrıca duodonal tıkanma, gastrik motilite bozukluğu veya tümör ilişkili sitokinlerin metabolizmaya etkisi ile de olabilir (13).

Yeni başlangıçlı Diyabetes Mellitus (DM) pankreas kanserinin habercisi olabilir (39). Tanı anında yaklaşık % 25 hastada DM vardır ve bir diğer %40'ında glukoz toleransı bozulmuştur (42). Yeni başlangıçlı DM olan birçok kişide pankreas kanseri olmasa da özellikle şişman olmayan erişkinlerde yeni başlayan DM varlığında pankreas kanserini akla getirmek gerekir (18, 37).

Fizik muayene bulguları sıklıkla nonspesifiktir (38). Sarılık sıktır ancak tümör için spesifik değildir. Palpabl pankreatik kitle veya safra kesesi sık değildir ve genelde zayıflarda gözlenir. Konjesyon veya metastaz dolayısıyla hepatomegali tanı anında çok az sayıda hastada görülür (13). Yaygın hastalıkta sol supraklavikuler nod (Virchow nodu) palpe edilebilir. Periumbilikal LAP (sister May Joseph nodu) gözlenebilir. Rektal muayenede Douglas boşluğunda peritoneal hastalık (plummer shelf) palpe edilebilir (18).

2.1.6. Tanı

2.1.6.1. Görüntüleme Yöntemleri

Transabdominal ultrasonografi (USG) yaygın olarak bulunması ve düşük maliyetinden dolayı pankreatikobiliyer hastalık düşünülen hastalarda genellikle ilk görüntüleme yöntemidir. Transabdominal USG 3 cm den büyük tümörlerin tespitinde yüksek sensitiviteye sahip olsa da daha küçük tümörlerde sensitivitesi azalır. Sensitivitesi yapan kişiye bağlı olarak, safra kanalı tıkanıklığı ve gaz olup olmamasına göre de değişir (43). Bu kısıtlayıcı özellikleri nedeni ile evreleme için mutlaka bilgisayarlı tomografi yapılmalıdır.

Bilgisayarlı tomografi (BT) pankreas malignitesi şüphesi olan kişileri değerlendirmede, preopereatif evreleme ve tümör rezektabilitesinin değerlendirilmesinde en fazla kullanılan testtir (44). Kontrast BT ile tümör büyüklüğü ve lokalizasyonu, lokal tümörün büyümesi ve yayılımı, bölgesel damar tutulumu, lenf nodu tutulumu ve uzak metastazlar değerlendirilebilir (45). Başlıca dezavantajları küçük tümörlerin tanısındaki zorluk, pahalı olması, alerjik reaksiyonlar gelişebilmesi, radyasyona maruz kalınması ve renal toksisite gelişebilmesidir (37).

Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP) pankreas kanserinde pratikte tanı amaçlı değil sarılığı rahatlatmak için stent konulmasına yönelik palyatif amaçlı kullanılır (2, 45).

Endoskopik ultrasonografi (EUS)'un en önemli özelliği küçük pankreas tümörlerini görüntüleyebilme kabiliyetidir (45, 46). Küçük lezyonları tanıma hususunda BT ve ERCP'den daha üstündür (47). EUS peritoneal metastaz ve uzak metastazları tanımada yetersiz kalır (13). EUS'un avantajı ince iğne aspirasyon biyosisi (İİAB) yapılabilmesidir (38). Dezavantajları yapana bağlı olması (48), stent varsa artefakt yaparak değerlendirmeyi zorlaştırması (2), metastaz hakkında yeterli bilgi vermemesi, pankreas kanserini fokal kronik pankreatite bağlı inflamatuvar kitleden ayırmasını tam yapamamasıdır (49).

Magnetik Rezonans Görüntüleme'nin (MRG) pankreas kanseri şüphesi olan hastaların rutin değerlendirmesinde BT'ye bir üstünlüğü yokken, pankreatik kanal ve biliyer ağacın anatomisinin tanımlanmasında BT'den daha iyi olabilir. Striktürün hem proksimalini hem distalini gösterebilir (38). BT'nin aksine radyasyon içermez, iyotsuz kontrast madde kullanıldığından renal toksisite nadirdir (2,50). Renal yetmezliği olanlarda kontrast maddesiz MRG kontrastsız BT'den daha iyi görüntüleme sağlar. Yine iyotlu kontrast maddeye karşı allerji varsa MGR bir alternatif olabilir (50). MRG anjiografi ve venografi vasküler tutulumu gösterebilir (2). Magnetik Rezonans Kolanjiopankreatografi (MRCP) özellikle kistik lezyonları değerlendirmede faydalıdır. MRCP ERCP'nin aksine noninvazivdir ve pankreatikobiliyer sistemi değerlendirmede kontrast verilmesine gerek yoktur. Bu sayede allerji, pankreatit ve infeksiyondan korunulur ancak tanı ve tedavi amaçlı girişim yapılamaz (2, 11). Difüzyon MRG özellikle karaciğer lezyonlarını saptamada değerlidir (50).

Pozitron Emisyon Tomografi (PET) morfolojik bilgiden çok metabolik bilgi veren noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Anatomik detayları gösterememesinden dolayı PET pankreas kanserinde temel tanısal yöntem değildir. Pankreas rezeksiyonu sonrası tümör rekürrensini değerlendirmede faydalıdır (2). Tedaviye tümör cevabının değerlendirmesinde de yararlı olabilir (51). En sık inflamatuvar durumlardan dolayı yanlış pozitiflik olabilir (11). PET cerrahi uygulanacak lokalize hastalığı olanlarda gizli metastazları dışlamada faydalı olabilir (38).

BT ile rezektabl pankreas kanseri görülen hastalar arasında %20-30 lokalize ileri hastalık, küçük peritoneal ve hepatik odaklar bulunur ve bu durum küratif rezeksiyona engel olur (52). Laparoskopide gros metastaz olmayanlarda %10 peritoneal sitoloji pozitif bulunur (53). Laparoskopik ultrasonografi visseral yüzey altındaki anormallikleri gösterebilir. Doppler tekniği ile vasküler tutulum veya oklüzyon saptanabilir (54). Laparoskopi planlanması

gereken hastalar, >3 cm tümör, CA 19-9'da önemli (>100 U/ml) artış, gövde ve kuyruk tümörü ve BT'de net olmayan bulguları olanlardır (11).

2.1.6.2. Sitoloji

Potansiyel olarak cerrahi ile küratif olacağı düşünülen ve görüntülemeye yüksek oranda şüpheli lezyonu olanlarda önceden doku doğrulaması olmadan sıklıkla direkt cerrahi yapılır (38).

Sitolojik tanı genellikle EUS veya BT eşliğinde İİAB veya ERCP yardımıyla fırça biyopsi ile yapılır. Negatif sonuç maligniteyi dışlamaz (2).

2.1.6.3. Serum Tümör Belirteçleri

Pankreas kanserlerinin %80-85'i tanı konduğu anda cerrahi şansını yitirmiş olduğundan ve günümüzde tek küratif tedavi seçeneği cerrahi rezeksiyon olduğundan, erken tanı yaşam süresini artıracak tek faktör gibi durmaktadır (55).

Klinik olarak tümör belirteçleri kanser biyolojisini araştırmak, kanser tanısını koymaya yardımcı olmak, kanser prognozunu belirlemek ve progresyonu izlemek amaçlarıyla kullanılırlar (55). Ancak günümüzde en çok malign hastalıkların izleminde kullanılmaktadırlar. Pankreas adenokarsinomunun prevelansı düşük olduğundan sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olan bir tümör belirteci kullanılsa bile gerçek pozitiflere oranla yalancı pozitiflik fazla olacaktır. Bu yanlış pozitiflik gösteren kişiler pahalı görüntüleme yöntemleri ve invaziv işlemlere tabi tutulabilecektir. Dolayısıyla yüksek riskli kişilerde tarama yapılması makul görülmektedir (56).

Değişik serolojik belirteçler pankreas kanseri ile ilişkilidir. Bunlar başlıca dört gruba ayrılabilir; tümör ilişkili antijenler, enzimler, onkofetal antijenler ve diğerleri (Tablo 4).

Tablo 4: Pankreas kanserinde tümör belirteçleri (56)

Tümör ilişkili antijenler	Karbonhidrat antijenler	CA 19-9 CA 50 CA 242 CA 195 CA 125 CA 494 PAM4 TAG-72
	Glikoproteinler	CEA POA
	Sitokeratinler	TPA TPS
	Müsinler	Du-PAN2 Span I CAM 17.1
Enzimatik Proteinler	TATI Tümör M2-Piruvat kinaz Elastaz 1 Galaktozil transferaz izoenzin II	
Onkofetal antijenler	AFP POA CEA	
Genetik ve epigenetik	K-ras P53 Mikro RNA	
Diğer	EPM-1 OPN CEACAM1 MIC1 TIMP1	

Günümüzde pratik kullanılabilirliği olan tek serum tümör belirteci CA 19-9'dur. Tarama için uygun olmasada, bu belirtecin pankreas kanseri tanısında, prognozunda ve tedavinin izleminde değerli katkıları vardır (2).

CA 19-9 normal pankreas hücreleri tarafından da üretilen müsin ilişkili karbonhidrat antijendir. Biyokimyasal olarak Lewis kan grup antijeni ile bağlantılıdır ve Lewis antijeni negatif hastalar CA 19-9 üretemezler (57).

Ortalama sensitivitesi %79 (70-90) ve ortalama spesifitesi %82 (68-91)'dir (58). CA 19-9 serum ve pankreatik sıvıda saptanabilir. Küçük tümörlerde serum eşiği olarak kabul edilen 37 U/ml üzerine çıkış sıklıkla saptanmaz (13). CA 19-9 tümör evresinden bağımsız olarak kanser agresifliğinin belirteci olabilir (59).

Pankreas kanseri dışında bazı benign ve malign hastalıklarda da CA 19-9 yükselebilir. Malign hastalıklar arasında over kanserinde, hepatoselüler kanserde de yükselebilir (60). Özellikle pankreatit olmak üzere pankreas ve biliyer ağacın nonneoplastik hastalıkları CA 19-9 elevasyonu ile ilişkilidir (38).

CA 50 gastrointestinal karsinomlu hastaların çoğunda artmış bulunur. Benign pankreas hastalarında da artabilir. Lewis fenotip negatif kişilerde CA 19-9'a alternatif olabilir (55). Sensitivitesi %84 ve spesifitesi %85'dir (61). Serum CA 50 düzeyleri değerlendirilirken sarılık ve kolestaz dikkate alınmalıdır, çünkü diagnostik spesifitesini düşürür (56). CA 50 gastrointestinal karsinomlu hastaların çoğunda artmış bulunur (62).

CA 242 artışı en çok pankreas ve kolorektal karsinomlarda görülür (63). Kolon, mide, karaciğer, biliyer traktüs hastalarında da yükselir. CA 242 değerleri değerlendirilirken de sarılık ve kolestaz dikkate alınmalıdır (56).

CA 195'un sensitivitesi %76 ve spesifitesi %85'dir (64). Günümüzde pankreas kanseri tanısında ve çalışmalarda kullanılmamaktadır (56).

CA 125 epitelyal over ve pankreas kanserlerinde salınır. Pankreas kanseri tanısında sensitivite ve spesifitesi düşüktür. Siroz, hepatit, pankreatit ve sarılıkta da artabilir (65).

TPS (Tissue polipeptid spesifik antigen) ekstraselüler matriksin yıkım ürünüdür. Hücre siklusunun geç S fazı ve G2 fazında üretilir ve mitozdan sonra hemen salınır. Artmış serum seviyesi malign büyümeyi yansıtır (55). Pankreas kanserinde sensitivitesi %98 ve spesifitesi %22'dir (64).

CEA (Carcinoembrionic antigen) normalde fetal hayatta karaciğer, pankreas ve gastrointestinal sistemde bulunur. Yetişkinlerde ise kolon ve endodermal dokularda az

miktarda bulunur (56). Artan yaş ve sigara CEA serum seviyesini artırabilir (66). 30-40 yıl önce pankreas kanserinin tanısında klinik olarak kullanılan tek belirteçken günümüzde yerini diğer belirteçlere bırakmıştır (56). Sensitivitesi %45 ve spesifitesi %75'dir (67).

POA (Pancreas oncofetal antigen)'nın sensitivitesi %68-81 ve spesifitesi %88-96'dır (68, 69). Sensitivitesindeki büyük varyasyondan dolayı pankreas kanserinde rutin serum belirteci olarak kullanılması bir problemidir (56). Hepatobiliyer hastalıklarda da seviyesi yükselebilir (70).

TPA (Tissue polipeptid antigen) hızlı büyüyen dokularda üretilen bir proteindir. Tümör yükünden çok tümör proliferasyon oranını yansıtır (56). Sensitivitesi %58-96 ve spesifitesi %67-80'dir (71, 72). Klinik uygulamada tek başına değil ama tamamlayıcı olarak diğer belirteçlerle kombine kullanılabilir (55).

CAM 17.1 normal duktal hücrelerde ve kronik pankreatitte zayıfça eksprese edilirken pankreas kanser dokusunda aşırı eksprese edilir. Sensitivitesi %78 ve spesifitesi %76'dır (73).

Tümör M2-piruvat kinaz, piruvat kinazın bir izoenzimidir. Sensitivitesi %85 ve spesifitesi %41'dir. Bir faydası kolestazdan etkilenmemesidir, ancak benign pankreas patolojilerinde, nöroendokrin tümörlerde ve diğer abdominal malinitelerde de yüksebilir (74).

Du-Pan2 benign hepatobiliyer hastalıklar, hepatoma, biliyer kanser, gastrik kanserlerde artabilir. DuPan2, Lewis negatifliğinden dolayı CA 19-9 negatif olan hastalarda kullanılabilir (75). Sensitivitesi %48-64 ve spesifitesi %85-dir (75, 76).

SPan 1 ekzokrin pankreas kanserlerinde artabilir. CA 19-9'la birlikte kullanıldığında ek bir yararı olabilir ancak tek başına kullanıldığında CA 19-9'la alınan tanısal doğruluğu sağlamaz (77).

Serum tümör belirteçlerinin kombine kullanımı sensitivite ve spesifiteyi artırsa da halen tek başına veya kombine erken tanıyı sağlayacak ve genel topluma tarama amaçlı uygulanabilecek serum belirteç veya belirteçleri yoktur.

Pankreas kanserinin tespitinde mutasyona uğrayan onkogenlerin bir belirteç olarak saptanması ile ilgili çalışmalar da yapılmaktadır. Şu an için CA 19-9'dan daha üstün oldukları gösterilememiştir (78).

2.1.7. Evreleme

Patolojik evreleme sistemi Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5: The American Joint Commity on Cancer (AJCC) evreleme sitemi (2)

TNM sistemi	
Tümör (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ (PanIN 3 dahil)
T1	Tümör pankreasa sınırlı, ≤ 2 cm
T2	Tümör pankreasa sınırlı, > 2 cm
T3	Tümör pankreası aşar, çölyak aks veya superior mezenterik arter tutulumu yok
T4	Tümör çölyak aks veya superior mezenterik arteri tutar (rezektabl olmayan primer tümör)
Lenf Nodu Metastazı (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı
Uzak metastaz (M)	
Mx	Uzak metastaz değerlendirilmez
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz
AJCC Evreleme	
Evre 0	Tis N0 M0
Evre IA	T1 N0 M0
Evre IB	T2 N0 M0
Evre IIA	T3 N0 M0
Evre IIB	T1-3 N1 M0
Evre III	T4 N1 M0
Evre IV	T1-2-3-4 N1 M1

Klinik evreleme hastaları rezektabl, borderline rezektabl, lokal ileri ve metastatik hastalık olarak sınıflandırır (18).

2.1.8. Yüksek Riskli Kişilerde Araştırma

Pankreas kanserinde rutin tarama önerilmez. Yüksek riskli hastalarda tarama mantıklı olabilir. En uygun tarama zamanı, sıklığı ve tarama metodu belirsizdir (38).

Pankreas kanserinin düşük prevalansından dolayı geniş popülasyon taramaları yapmak oldukça maliyetlidir. Günümüzde kullanılan modalitelerin düşük pozitif prediktif değerlerinden dolayı yanlış pozitiflikler olabilir ve gereksiz invaziv tanısal testler yapılabilir. Bu yüzden tarama yüksek riskli kişilere yapılmalıdır (79).

Sensitivite ve spesivitesi %90'dan fazla olan bir tarama testi yüksek riskli gruplarda fayda sağlayabilir. Günümüzde klinik olarak uygun tarama rejimleri %80-90 spesifite ve sensitiviteye yaklaşır, bu sebeple faydaları yüksek riskli kişilerle sınırlıdır (45).

Hangi yüksek riskli kişilerin taramaya alınması gerektiği hususunda eşik değer olarak en az 10 kat artmış risk önerilir.

Buna göre:

1-Birinci derece akrabalarında ≥ 3 pankreas kanseri olanlar

2- FAMMM sendromu

3-Peutz Jeghers sendromu

4-Herediter pankreatitli hastalar

Ayrıca en az bir birinci derece akrabasına ek olarak 3 ve daha fazla akrabada pankreas kanseri olanlar, BRCA2 mutasyonu ve en az bir ikinci derece akrabasında pankreas tümörü olanlar da taranabilir (80).

Herediter pankreatitli hastalarda 35 yaşında taramaya başlamak veya anlamlı aile hikayesi olanlarda en genç tanı konan kişinin tanı yaşından 10 sene öncesinden tarama yapmaya başlamak önerilir (38).

Pankreas kanserinin erken tanısında serum belirteçlerinin kullanılması yoğun araştırmaların yapıldığı bir konudur. Serumun hızlı ve tekrarlanabilir, çalışmaya uygun olmasından dolayı tercih edilmektedir. Ancak şu ana kadar tarama yapmaya uygun bir belirteç saptanmamıştır (45).

2.1.9. Tedavi

2.1.9.1.Rezektabl Hastalığın Tedavisi

Cerrahi rezeksiyon pankreas kanserinin tek potansiyel küratif tedavisidir. Pankreas kanserinde en sık uygulanan cerrahi pankreatikoduodonektomidir (Whipple prosedürü) (2, 37).

Burada primer olarak pankreas başı rezeke edilir. Gövde ve kuyruk tümörlerinde hastalığın geç tanınması sebebiyle neredeyse hiç operasyona uygun hasta yoktur. Eğer uygun vaka olursa sol pankreatektomi yapılabilir (37).

Küratif cerrahi sonrası bile prognoz kötüdür. Hastalığın patobiyolojik davranışı nedeniyle uygun rezeksiyon sonrası bile lokal ve sistemik hastalık mevcut olduğu kabul edilerek tek başına cerrahi yeterli kabul edilmemeli ve ilave adjuvan kemoradyoterapi yapılmalıdır (37).

Kemoterapinin kullanımı büyük oranda kabul edilsede radyoterapinin faydası giderek daha fazla sorgulanmaktadır. ABD’de kemoterapi ve radyoterapi halen kullanılırken, Avrupa’da yaşam süresini artırdığına dair yeterli kanıt olmamasından dolayı standart adjuvan tedavinin bir parçası olarak radyoterapi uygulanmamaktadır (11).

Günümüzde adjuvan tedavi olarak tek başına gemsitabin, tek başına 5-florourasil (5-FU) veya 5-FU temelli kemoradyoterapi önerilmektedir (11).

Yapılan çalışmalarda gemsitabinin daha az toksik olduğu ve 5-FU ile benzer ve hatta bazı çalışmalarda daha iyi sonuçlar gösterdiği elde edilmiştir (81).

Neoadjuvan tedavi borderline rezektabl hastalarda evreyi düşürebilecek potansiyele sahiptir. Ayrıca hastalığı hızlı ilerleyecek kişileri saptayabilir ve böylece kimlerin cerrahi tedaviden fayda görmeyebileceğini seçmeye yardımcı olabilir. En uygun neoadjuvan tedavi rejiminin ne olduğu bilinmemekle birlikte genelde kombinasyon tedavileri uygulanmaktadır (82).

2.1.9.2. Lokal İleri Hastalığın Tedavisi

Lokal ileri hastalığı olanların %30’unda kemoradyoterapi hastalığın evresini rezektabl evreye getirebilir. Lokal ileri hastalıkta kemoradyoterapiyi takiben (5-FU-radyoterapi) sistemik kemoterapi önerilir (18).

2.1.9.3. Metastatik Hastalıkta Kemoterapi

Metastatik hastalık varlığında kemoterapi yapılır. Bu durumlarda kemoterapi küratif değildir ve palyatif faydaları ile potansiyel toksik yan etkileri göz önüne alınarak uygulanmalıdır (2).

Kemoterapi ajanı olarak 5-FU ve gemsitabin kullanılır. Gemsitabin deoksisitidin analogudur. DNA sentez ve onarımını önler. 5-FU ile karşılaştırıldığında hafifçe daha iyi sonuçlar elde edilmiş ve daha az toksik bulunmuştur. 5-FU ve gemsitabinle sonuçlar doyurucu olmadığından gemsitabin temelli kombinasyon (kapasitabin, sisplatin, oxaliplatin, pemetrexed, dosetaksel, irinotecan, exatecan, selekoksib, flutamid, epirubicin) tedavileri geliştirilmiştir (83). Kombinasyon tedavileri ile cevap oranları artmış ancak düzelme yaşam süresi üzerine faydalı hale dönüşmemiştir (2).

2.1.9.4. Palyatif Tedaviler

Rezektabl olmayan hastalarda sarılık, duodonal obstrüksiyon ve ağrıyı rahatlatmak için bazı palyasyon uygulamaları gerekebilir (2).

Sarılık perkutan veya endoskopik biliyer stent uygulaması ile rahatlatılabilir (2, 11). Cerrahi biliyer by-pass rezektabl tümörü olduğu düşünülen ancak laparotomi yapıldığında rezektabl çıkmayanlarda tercih edilir (13).

Lokal ileri hastalığı olanların yaklaşık %20'sinde gastrik çıkış obstrüksiyonu gelişir. Endoskopik luminal stent uygulaması kısa süreli fayda sağlasa da uzun dönemde iyi değildir (11). Bu yüzden gastrik çıkış ve duodonal obstrüksiyonda gastrojejunostomi tercih edilir. Bu tür hastalarda tekrar tıkanmalar olabileceğinden gastrostomi tüpüde yerleştirmek uygun olabilir (13).

Pankreas kanserine bağlı ağrı çok şiddetli olabilir. Pankreas maligniteleri sıklıkla nöral ve perinöral dokulara invaze olur. Bu tür hastalarda uygun dozlarda etkili analjezik kullanımı ve çölyak pleksus ablasyonu düşünülür. Çölyak pleksus bloğu palyatif olarak cerrahi işlem sırasında veya perkutan olarak EUS veya BT eşliğinde yapılabilir. Seçilmiş hastalarda ağrı kontrolü için radyoterapide kullanılabilir (2, 18).

Pankreas kanserinde sık venöz tromboemboli geliştiğinden profilaksi önerilir. Bu amaçla düşük molekül ağırlıklı heparin tercih edilir (84).

Pankreasın ekzokrin yetmezliğinde enzim takviyesi gerekir (18). DM uygun diyet ve medikal tedavi ile yönetilir (37).

2.1.9.5.Yeni Yaklaşımlar

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) inhibitörleri, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) inhibitörleri, matriks metalloproteinaz inhibitörleri, farnesyltransferaz inhibitörleri, mTOR inhibitörleri, Notch sinyal inhibitörleri, Hedgehog yolağı inhibitörleri, multikinaz inhibitörleri, nab-paklitakselin genelde gemsitabinle kombine olarak kullanıldığı çalışmalar yapılmaktadır (83).

Endoskopik kemoterapi, kriyoterapi, fotodinamik tedavi, radyofrekans ablasyon araştırma aşamasındadır (18).

2.2. KROMOGRANİNLER

Kromograninler endokrin ve nöroendokrin hücrelerde protein hormon içeren büyük dens sekresyon granüllerinin matriksinde depolanan suda çözünür asidik glikoproteinlerdir.

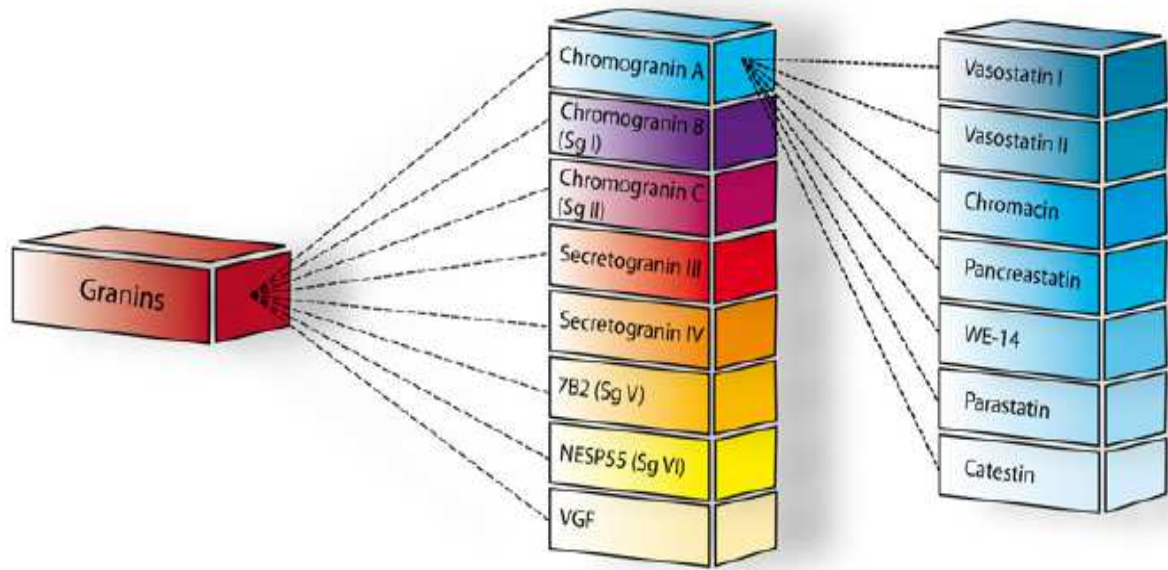
Kromogranin ailesi CgA, B, C, sekretogranin III, IV, V, VI ve VGF olmak üzere birbirine benzer farklı yapılardan oluşur. Bu hidrofilik proteinlerin ortak özellikleri asidik aminoasitlerden zengin olmaları, posttranslasyonel işlemler için bazı bazik aminoasitleri içermeleri ve sekretuar granüllerde dağılım göstermeleridir. Diğer ortak özellikleri termostabil olmaları, asidik izoelektrik noktalarının olması, yüksek oranda glutamik asit ve aspartik asit içermeleri, kalsiyuma bağlanmaları ve kalsiyum varlığında agrege olmalarıdır (85).

2.2.1. Kromogranin A

CgA, kromogranin ailesinin majör üyesidir (85). CgA 439 aminoasitten oluşan asidik, hidrofilik bir proteindir (4, 86, 87). NH₂ terminal ucunda 18 aminoasitlik bir sinyal peptidi bulunur (81). Moleküler ağırlığı 49 kDa'dır (86). Tüm normal ve anormal nöroendokrin hücrelerde bulunur (88). CgA peptid hormonların depolandığı dens sekresyon granüllerinde ve katekolaminlerin bulunduğu veziküllerde yerleşiktir. CgA'nın en büyük miktarı adrenal medullanın kromaffin granüllerinde ve sempatik sinirlerin dens veziküllerinde bulunur (85). Santral ve periferik sinir sistemi, hipofiz ve paratiroid bezler, tiroid bezinin kalsitonin üreten C hücreleri, pankreas ekzokrin dokusu, insülin ve glukagon üreten hücreler ve plasentada da bulunur

(11). Ayrıca akciğer, dalak, prostat, timus ve gastrointestinal sisteme dağılmış diffüz nöroendokrin sistemde de bulunur. Biyolojik olarak aktif bir takım peptidlerin prekürsörüdür (85).

CgA'nın sentezine katılan hücre içi mesaj sistemleri; protein kinaz A, protein kinaz C ve intraselüler kalsiyumdur (85). Sentezlendikten sonra granüler endoplazmik retikulumdan golgi aparatına transport edilir. Golgide yeni yapılan nöroendokrin granüllerde birikir ve ardından proteolitik olarak aktif peptidlere ayrılır (89).



Şekil 2: Kromogranin ailesi (90)

CgA'nın adrenal medulla, pankreas, paratiroid bezi, yağ hücreleri, immün sistem ve kardiyovasküler sisteme etkileri vardır (91).

Tablo 6: CgA ve yıkım ürünlerinin fizyolojik fonksiyonları (91)

Adrenal medulla	Katekolamin salınımı
Pankreas	İnsülin sekresyonu azalır Glukagon salınımı artar Amilaz salınımı artar
Üreme	LH/FSH üzerine otokrin etki
Kardiyovasküler	Vazodilatasyon Vazokonstruksiyonda azalma Arteriyel endotelyal bariyer disfonksiyonunda azalma VEGF bağlı proanjiogenik aktivitenin inhibisyonu Negatif inotrop Pozitif inotropinin karşılanması
Paratiroid	PTH sekresyonunda azalma
Adiposit	Glukoz kullanımı ve transportunda azalma Leptin sekresyonunda azalma
İmmün sistem	Antimikrobial etki

2.2.2. Tümör Belirteci Olarak CgA

CgA nonspesifik bir nöroendokrin tümör (NET) belirteçidir. Fizyolojik olarak ekzositozla salınır ve kanda tespit edilebilir. Kromogranin seviyelerinin ölçümü aynı zamanda NET’lerde progresyon ve regresyonun takibinde kullanılır (86).

CgA NET’ler dışında bazı malign tümörler ve malign olmayan hastalıklarda da yükselebilir (91).

Tablo 7: CgA seviyesini artıran NET dışı sebepler (91)

Endokrin hastalıklar	Feokromasitoma Hiperparatroidi Hipofiz tümörü Medüller troid karsinomu Hipertiroidi
İlaçlar	PPI H2 reseptör blokerleri
Kardiyovasküler	Hipertansiyon Kalp yetmezliği Akut koroner sendrom Dev hücreli arterit
İnflamatuvar hastalıklar	Romatoid artrit Sistemik inflamatuvar cevap sendromu Kronik bronşit Hava yolu tıkanması (sigara içenlerde)
Renal hastalıklar	Renal yetmezlik
Non-GIS kanserleri	Küçük hücreli akciğer kanseri Prostat kanseri Meme kanseri Over kanseri
Gastrointestinal hastalıklar	Kronik atrofik gastrit Pankreatit İnflamatuvar barsak hastalığı İrritabl barsak sendromu Siroz Kronik hepatit Kolon kanseri Hepatoselüler karsinom Pankreas adenokarsinomu

Nöroendokrin olmayan tümörlerde CgA yüksekliği altta yatan nöroendokrin diferansiasyonu gösterir (90). Pankreas adenokarsinomu da nöroendokrin komponente sahiptir. Pankreas kanserinde artmış CgA seviyeleri kötü prognozla ilişkilidir (3).

3. MATERYAL VE METOD

3.1 ÇALIŞMA VE KONTROL GRUBU

Çalışma grubu; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji klinik ve polikliniklerine 2012-2013 yılları arasında başvuran, en az bir görüntüleme yöntemi veya patolojik inceleme ile pankreas kanseri tanısı alan olgulardan oluşturulmuştur. Olgular çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul edenler çalışma grubunda incelenmiştir.

Sağlıklı kontrol grubu ise; Ege Üniversitesi Gastroenteroloji ve İç Hastalıkları polikliniklerine herhangi bir şikayet ile başvurmuş olan, incelemelerinde herhangi bir patoloji saptanmayan, rutin işlemleri sırasında hemogram, biyokimya, sedimentasyon, C Reaktif Protein (CRP) tetkikleri istenmiş, bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan ve çalışma ile ilgili bilgilendirilip, yazılı onayı alınmış olan sağlıklı bireylerden oluşturulmuştur.

Çalışmaya katılan her olgu ve sağlıklı gönüllüden “Gönüllü Olur Formu” alınmıştır.

Çalışma grubundan her olgu ile tek tek görüşülerek dışlama kriterlerinin varlığı araştırılmıştır. Serum kromogranin değerini etkileyebilecek Tablo 8’de belirtilen ek hastalıkları olan vakalar çalışmadan dışlanmıştır. Ayrıca pankreas solid tümörü nedeni ile tetkik edilirken biyopsi veya cerrahisi farklı histopatolojiyi (NET, lenfoma, farklı tümörlerin pankreas metastazı, pankreasın kistik tümörleri, basit kist, kist hidatik vb gibi) gösterenler çalışmadan dışlanmıştır.

Tablo 8: Çalışma grubu için dışlama kriterleri

Renal yetmezlik
Endokrin bozukluklar
Bilinen pankreatik nöroendokrin ve/veya kistik pankreas tümörleri
Karaciğer yetmezliği
Kalp yetmezliği
Gebelik
İnflamatuvar romatizmal hastalıklar
İnflamatuvar bağırsak hastalığı
BPH veya prostat kanseri
Diğer ek malignansiler

Çalışmaya dahil edilen olguların ve kontrol grubunun tıbbi özgeçmişleri ile ilgili sorular sorulup, bilgileri olgu rapor formlarına kaydedilmiştir.

Olguların yaş, cinsiyet, ailelerinde pankreas kanseri öyküsü ve akrabalık dereceleri, özgeçmiş gibi demografik özellikleri kaydedilmiştir. Hastaların beyanlarına dayanarak hastalık tanı yaşları ve semptom süreleri kaydedilmiştir. Kilo ve boy bilgileri sorgulanarak beden kitle indeksleri (BKİ) tek tek hesaplanmıştır. BKİ hesabı için $\text{kilo} / \text{boy}^2$ formülü kullanılmıştır.

Risk faktörleri (sigara, alkol, diyet, diyabet, kronik pankreatit, kimyasal ajan maruziyeti, aile öyküsü), ilaç kullanım öyküleri ve başvuru sırasındaki semptom ve bulguları (iştahsızlık, kilo kaybı, dispepsi, bulantı, sarılık, ağrı, asit, flushing, ani başlayan diyabet) hastaların beyanlarına dayanarak kaydedilmiştir. Sigara kullanımı paket-yıl olarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların 24 saatlik açlık sonrası çekilen Tüm Abdomen USG raporları incelenerek pankreasta kitle, pankreatit, bilgileri incelenmiştir.

BT taramaları Somatom Definition AS 128-Slice (Siemens, Almanya) cihazı ile gerçekleştirilmiş ve şu parametreler kullanılmıştır: kesit kalınlığı, 5 mm; atım, 2; yeniden yapılandırma aralığı, 5 mm; FOV, hastanın boyutlarına göre değişmek üzere 320–400mm. Görüntüler kontrast madde verildikten 60–70 saniye sonra portalfazda elde edilmiştir. İyonik olmayan bir kontrast madde 3–4 mL/s hızında ve 120–150 mL miktarında bolus tarzında verilmiştir.

MR görüntülemeleri Magnetom Symphony 1,5 Tesla (Siemens, Almanya) cihazı ile gerçekleştirmiştir. Kontrast madde verilmeden önce aksiyal ve koronal HASTE T2 ağırlıklı görüntüler (TR, 6 ms; TE, 60 ms; kesit kalınlığı, 8 mm; FOV, hastanın boyutlarına göre değişmek üzere 340–400 mm; matriks, 256 x 192) elde edilmiştir. 10 mL kontrast madde verildikten sonra aksiyal FLASH T1 ağırlıklı görüntüler (TR, 11 ms; TE, 4.2 ms; kesit kalınlığı, 8 mm; FOV, 340–400 mm; matriks, 256 x 192) alınmıştır.

Radyolojik olarak tüm hastaların mevcut olan pankreasa yönelik oral – intravenöz opaklı bilgisayarlı tomografi veya üst abdomen manyetik rezonans görüntülemeleri incelenerek tümörün boyutu, damar invazyonu, (SMA, splenik arter /ven, portal konf., SMV) tromboz bilgileri ve metastaz yerleri (lenf nodu ve uzak organ metastazı) incelenmiştir.

Mevcut görüntüleme yöntemleri kullanılarak The American Joint Commity on Cancer (AJCC) evreleme sitemi (TNM sınıflaması) ile hastaların evresi belirlenmiştir (Tablo 5).

Çalışmaya alınan hastaların varsa biyopsi (histo-sitopatoloji) ve cerrahi patoloji sonuçları incelenmiştir. Biyopsiler perkütan olarak Radyoloji bölümünde veya EUS eşliğinde ince iğne aspirasyon şeklinde Gastroenteroloji Kliniğinde uygulanmıştır. Patoloji verileri pankreas adenokanseri ile uyumlu olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Patolojik tanısı olmayan veya biyopsi yapılamayan ancak görüntülemelerle pankreas kanseri tanısı konan hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların takipleri sırasında dosyada mevcut bulunan hemoglobin, hemotokrit, lökosit sayısı, trombosit sayısı, sedimantasyon, CRP, Aspartat Amino Transferaz (AST), Alanin Amino Transferaz (ALT), Alkalen Fosfataz (ALP), Gama Glutamil Transferaz (GGT), üre, kreatin, kalsiyum, glukoz, albümin, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, amilaz, lipaz, Protrombin Zamanı (PTZ), Aktive Pariyel Tromboplastin Zamanı (APTZ), İnternational Normalization Ratio (INR), kolesterol, trigliserid, High Dansity Lipoprotein (HDL), Low Dansity Lipoprotein (LDL), değerleri ve tümör marker (CA 19-9) düzeyleri kaydedilmiştir. Biyokimyasal analizler Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında standart kitler ve protokol kullanılarak yapılmıştır.

Çalışmaya katılan her olgu ve sağlıklı gönüllüden serum örneğini elde etmek için serum tüplerine periferik kan örneği alınarak 5 dk 12000 rpm santrifüj edildikten sonra serumları ayrılarak çalışma gününe kadar -80°C de saklanmıştır.

3.2. ELISA PROTOKOLÜ İLE SERUMDAN CgA ÇALIŞMA AŞAMASI

3.2.1.CgA Ölçümünde Kullanılan Cihazlar, Kimyasal ve Sarf Maddeler

CgA ölçümünde kullanılan kimyasal ve sarf maddeler Tablo 9’da verilmektedir.

Tablo 9: Kimyasal ve Sarf Maddeler

KİMYASAL MADDE	MARKASI
Anti-CgA Antibody Coated Microplate	DiaSource
Detecting Antibody	DiaSource
Dilution buffer	DiaSource
Incubation buffer	DiaSource
Washing buffer	DiaSource
TMB-Substrate solution	DiaSource
Stop Solution	DiaSource
Calibrators 0 – 4	DiaSource
Controls 1 – 2	DiaSource
Pipet Uçları	Finepipet (10, 20, 100, 200, 1000 µl’ lik)
Aluminyum Folyo	-
Distile su	-
Pipet yüzey kapatıcısı	-

3.2.2 Test Prosedürü

1- Reaktiflerin hazırlanışı:

- Reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığında bir süre bekletilmiştir.
- Yıkama solüsyonu kullanılmadan önce gerekli dilusyon işlemleri kit prosedüründe tarif edildiği şekilde yapılmıştır.
- Testte kullanılacak tüm kalibratörler ve kontroller 0,5 ml deionize ya da distile su eklenerek sulandırılmıştır. Kalibratör ve kontroller karıştırılmadan 10 dk bekletilip, daha sonra ya elde ya da vorteks kullanılarak karıştırılmıştır. Kullanmadan önce tüm partiküllerin çözünmüş olmasına dikkat edilmiştir. Sulandırılmış kalibratör ve kontroller - 20 ya da daha düşük sıcaklıklarda muhafaza edilip, dondurup – çözme işlemi 3’ ten fazla yapılmamıştır.

Tablo 10: Plate düzeni

ROW	STRIP 1	STRIP 2	STRIP 3
A	KALİBRATÖR 0	KALİBRATÖR 4	OLGU 2
B	KALİBRATÖR 0	KALİBRATÖR 4	OLGU 2
C	KALİBRATÖR 1	KONTROL 1	OLGU 3
D	KALİBRATÖR 1	KONTROL 1	OLGU 3
E	KALİBRATÖR 2	KONTROL 2	OLGU 4
F	KALİBRATÖR 2	KONTROL 2	OLGU 4
G	KALİBRATÖR 3	OLGU 1	
H	KALİBRATÖR 3	OLGU 1	

- Plate içerisindeki ilgili kuyucuklara 25'er ul kalibratör, kontrol ve hasta serumları eklenmiştir.

- Her bir kuyucuğa 100 ul inkübasyon solüsyonu eklenmiştir.

- Plate üzeri plate kapatıcısı ile kapatılıp oda sıcaklığında 170 rpm' de 2 saat boyunca inkübe edilmiştir.

- Detecting antibody çalışma solüsyonu, detecting antibody ile dilüsyon bufferı 1:21 oranında dilüe edilerek hazırlanmıştır. Platedeki her bir kuyucuk için 1 ml dilüsyon solüsyonu ve 50 ul antüibody gerekmektedir.

Aşağıdaki tablo dilüsyon solüsyonu ve detecting antibody karışım miktarlarını göstermektedir.

Tablo 11: Dilüsyon solüsyonu ve detecting antibody karışım miktarları

STRIP NO	DILUTION BUFFER	DETECTING ANTIBODY
1	1 ml	50 ul
2	2 ml	100 ul
3	3 ml	150 ul
4	4 ml	200 ul
5	5 ml	250 ul
6	6 ml	300 ul
7	7 ml	350 ul
8	8 ml	400 ul
9	9 ml	450 ul
10	10 ml	500 ul
11	11 ml	550 ul
12	12 ml	600 ul

Not: Bu karışımlar her testten önce taze bir şekilde hazırlanmıştır.

- İnkübasyondan alınan plate üzerindeki plate kapatıcısı kaldırılıp her bir kuyucuktaki sıvı aspire edilmiştir. Daha sonra her bir kuyucuk önceden hazırlanmış 350 ul yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkanıp, her yıkama işleminden sonra da sıvı kısım uzaklaştırılmıştır.
- Her bir kuyucuğa 100 ul dilüe edilmiş detecting antibody çalışma solüsyonu eklenmiştir.
- Plate kapayıcısı ile kapatılıp, oda sıcaklığında 170 rpm’ de 1 saat inkübe edilmiştir.
- Plate kapayıcısı kaldırılıp, her bir kuyucuktaki sıvı kısım uzaklaştırılarak önceden hazırlanmış 350 ul yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkanmıştır. Her yıkama işleminden sonra da sıvı kısım uzaklaştırılmıştır.
- Her bir kuyucuğa 100 ul TMB – Substrate solüsyonundan eklenmiştir.
- Plate kapayıcısı ile kapatılıp, ışıktan etkilenmemesi için de üzerine alüminyum folyo sarılmıştır.
- Plate, oda sıcaklığında 20 dk inkübe edilmiştir.

- Alüminyum folyo ve plate kapayıcısı kaldırılıp, her bir kuyucuğa 100 ul Stop solüsyonu eklenerek karıştırılmıştır.
- Mikroplate okuyucusu kullanılarak 10 dk içerisinde 450 nm' de absorbansları belirlenmiştir.

Daha sonra standart eğri hesaplanarak bu değerlere göre hasta örneklerindeki CgA miktarları ng/ml birimi baz alınarak otomatik olarak hesaplanmıştır. Kalibratörlerin hesaplanan değerleri 0,5 ng/ml ile 865 ng/ ml arasında bulunmuştur. Bu aralığın altında (minimum) olan örnekler miktarları artırılarak; aralığın üzerinde olanlar (maksimum) ise dilue edilerek tekrar çalışılmıştır.

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ

Deneylerden elde edilen tüm veriler, bilgisayar ortamında SPSS for Windows 19.0 paket program kullanılarak tanımlayıcı ve karşılaştırmalı istatistiksel analizi yapılarak yorumlanmıştır.

Nümerik değişkenlerde normal dağılıma uygunluk Shapiro – Wilk test ile yapılmıştır. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenlerde t-test ve One-Way test kullanılmıştır. One-Way sonrası ikili karşılaştırmalar için Bonferroni test kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen grup karşılaştırmalarında Mann- Whitney U test kullanılmıştır.

Kategorik değişkenlerde çapraz tablolar oluşturulup chi-square (ki-kare) analizi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Çalışma protokolümüz, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından 12-6.1/3 no' lu karar ile onaylanmıştır. Ege Üniversitesi Araştırma Projeleri Alt Komisyonu tarafından 2012-TIP-088 proje numarası ile desteklenmiştir.

4.BULGULAR

Çalışma grubu; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji klinik ve polikliniklerine başvuran, pankreas kanseri tanısı alan olgulardan ve polikliniklere başvuran ek hastalık saptanmayan kontrol grubundan oluşturulmuştur. Çalışma hakkında bilgilendirilen 88 olgudan 13 tanesi farklı tanılar nedeni ile çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya 75 pankreas kanseri tanılı olgu ve 75 kontrol grubu dahil edilmiştir.

Çalışma popülasyonunun demografik verileri Tablo 12 de gösterilmiştir.

Tablo 12: Demografik Bulgular

	Pankreas Kanseri(75)	Kontrol Grubu(75)	p değeri
Cinsiyet			
Erkek	42(%56)	44(%58.7)	AD
Kadın	33(%44)	31(%41.3)	AD
Yaş (yıl)			
Ortalama±SD	64.1±11.8	58.1±8.4	<0.001
Ortanca	64	58	
Dağılım	30-84	47-83	
Aile Öyküsü			
Var	5(%6.7)	0	<0.05
Yok	70(%93.3)	75(%100)	
Kilo (kg)			
Ortalama±SD	67.6 ±11	75.9 ± 11	<0.001
Boy (cm)			
Ortalama±SD	165.7±9.1	165.6±8.1	AD
Beden Kitle İndeksi (BKİ)			
Ortalama±SD	24.9±3.8	27.7±3.5	<0.001
Ortanca	24.5	27.1	
Dağılım	17-37	20-37.9	
Sigara			
Var	35(%46.7)	23(%30.6)	<0.05
Yok	40(%53.3)	52(%69.4)	
Alkol			
Var	15(%20)	10(%13.3)	AD
Yok	60(%80)	65(%86.7)	
Diyet Şekli			
Hem et/yağ hem lifli	38(%50.7)	44(%58.7)	AD
Sadece et/yağ	12(%16)	13(%17.3)	
Sadece lifli	25(%33.3)	18(%24)	

Çalışma grubumuzdaki toplam 75 hastanın 42'si (%56) erkek, 33' ü (%44) kadın iken; kontrol grubundaki 75 kişinin de 44'ü (%58.7) erkek, 31'i (%41.3) kadın olarak saptanmıştır. İki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Yaş ortalaması açısından değerlendirildiğinde pankreas kanseri grubunda yaş ortalaması 64.1 ± 11.8 yıl saptanırken, kontrol grubunda 58.1 ± 8.4 yıl bulunmuştur. Gruplar arasında istatistik olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Aile öyküsü açısından bakıldığında pankreas kanserli hastalarının 5'inde (%6.7) pozitif aile öyküsü mevcutken, kontrol grubunda pankreas kanseri aile öyküsü saptanmamıştır. Aile öyküsü olan pankreas kanserli hastaların 2 tanesinde birinci dereceden birer tane, 3 tanesinde de ikinci dereceden birer tane pankreas kanserli akraba tespit edilmiştir.

Pankreas kanseri grubunda kilo ortalaması 67.6 ± 11 kg iken, kontrol grubunda 75.9 ± 11 kg saptanmıştır. İki grup arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Boy ortalamaları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

BKİ ortalama değerleri pankreas kanseri grubunda 24.9 ± 3.8 kg/m² saptanırken, kontrol grubunda 27.7 ± 3.5 kg/m² bulunmuştur. BKİ pankreas kanseri grubunda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.

Sigara içimi öyküsü açısından pankreas kanserli olgular sorgulandığında, 35'inin (%46.7) tanı anında veya öncesinde sigara içtiği belirlenirken; bu olguların sigara kullanımı süresi ortalaması 33.6 paket/yılı saptanmıştır. Kontrol grubunda ise 23 (%30.6) kişide sigara içimi öyküsü mevcuttu ve bu kişilerin sigara kullanım süresi ortalaması 18.8 paket/yılı bulunmuştur. Pankreas kanseri grubunda sigara içenlerin oranı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Tablo 13: Sigara içenlerin cinsiyete göre dağılımı

	Pankreas kanseri	Kontrol
Erkek	29 (%83)	21 (%91.4)
Kadın	6 (%17)	2 (%8.6)
Toplam	35 (%100)	23 (%100)

Sigara içenlerin cinsiyetlere göre dağılımı incelendiğinde pankreas kanserli sigara içen olgulardan 29'u (%83) erkek iken, 6'sı (%17) kadın olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise 21'i (%91.4) erkek, 2'si (%8.6) kadın olarak belirlenmiştir (Tablo13).

Alkol kullanımı açısından olgular sorgulandığında, hiçbir pankreas kanserli olguda alkol bağımlılığı düzeyinde yoğun alkol tüketimi saptanmazken, 15 olguda (%20) sosyal içicilik düzeyinde ara ara alkol tüketimi belirlenmiştir. Kontrol grubunda ise yine alkol bağımlılığı saptanmazken, 10 (%13.3) kişide sosyal içicilik düzeyinde alkol tüketimi saptanmıştır. İki grup arasında alkol kullanımları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Olgularda beslenme biçimi sorgulandığında; pankreas kanserli vakaların 38'inde (%50.7) et/yağ ve lif içeren karışık beslenme biçimi mevcutken, 12 (%16) olguda et/yağ ağırlıklı beslenme, 25 (%33) olguda ise lif ağırlıklı beslenme biçimi saptanmıştır. Kontrol grubunda ise 44 (%58.7) kişi et/yağ ve lif içeren karışık beslenirken, 13 (%17.3) kişide et/yağ ağırlıklı beslenme, 18 (%24) kişide ise lif ağırlıklı beslenme saptanmıştır. Gruplar arasında beslenme şekilleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 14: Gruplarda Cinsiyetlere göre Yaş Ortalamaları (yıl)

	Pankreas kanseri(n:75)	Kontrol(n:75)	p değeri
Erkek			
Ortalaması±SD	65.2±11.1	57.3±8.9	<0.001
Ortanca	64.5	57	
Dağılımı	40-83	47-83	
Kadın			
Ortalaması±SD	62.5±12.8	59.1±7.6	AD
Ortanca	63	59	
Dağılımı	30-84	49-81	

Cinsiyetlere göre yaş ortalaması açısından değerlendirildiğinde; erkek pankreas kanseri hastalarında yaş ortalaması 65.2±11.1 yıl iken, kadın pankreas kanseri hastalarında 62.5±12.8 yıl bulunmuştur. Kontrol grubunda aynı değerler sırası ile 57.3±8.9 ve 59.1±7.6 yıl saptanmıştır. Pankreas kanseri grubu erkeklerinin yaş ortalaması kontrol grubu erkeklerine göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Kadınlarda ise yaş ortalaması açısında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo 14)

Tablo 15: İncelenen Risk Faktörleri

	Pankreas Kanseri
Kronik Pankreatit	
Var	22(%29)
Yok	53(%71)
Diyabet	
Var	26(%35)
Yok	49(%65)
Aile öyküsü	
Var	5(%6.7)
Yok	70(%93.3)

İncelenen risk faktörlerinden pankreas kanserli olguların 22'sinde (%29) kronik pankreatit, 26'sında (%35) diyabet, 5'inde(%6.7) pozitif aile öyküsü saptanmıştır. Ayrıca 19 (%25) pankreas kanserli olguda da yeni başlayan diyabet tespit edilmiştir (Tablo 15).

Tablo 16: Pankres kanserinde semptom ve bulguların sıklığı

	Hasta sayısı (%)
Kilo kaybı	66(%88)
İştahsızlık	64(%85)
Ağrı	56(%74.6)
Bulantı	51(%68)
Dispepsi	46(%61.3)
Sarılık	42(%56)
Steatore	30(%40)
Ani başlangıçlı diyabet	19(%25)
Asit	10(%13.3)
Flushing	0(%0)

Pankreas kanserli olgular semptom ve bulguların sıklığı açısından değerlendirildiğinde 66'sında (%88) kilo kaybı, 64'ünde (%85) iştahsızlık, 56'sında (%74.6) ağrı, 51'inde (%68) bulantı, 46'sında (%61.3) dispepsi, 42'sinde (%56) sarılık, 30'unda (%40) steatore, 19'unda (%25) ani başlayan diyabet ve 10 (%13.3) olguda da asit saptanmıştır. Hiçbir olguda flushing saptanmamıştır. Vakaların son 1 aydaki ortalama kilo kaybı %9.1 olarak bulunmuştur (Tablo 16).

Tablo 17: Laboratuvar değerlerine göre grupların karşılaştırılması

	Pankreas Kanseri ortalama±SD	Kontrol Grubu ortalama±SD	p değeri
Hemogloblin (gr/dl)	11.8±2	13.9±1.4	<0.001
Hematokrit (%)	35.3±5.7	41.4±3.8	<0.001
Lökosit (/mm³)	9247.9±5463.1	6881.3±1730	<0.001
Trombosit (/mm³)	271106±102357	260240±64805	AD
Sedimentasyon (mm/saat)	39.6±26.9	11.6±8.6	<0.001
CRP (mg/dl)	6±8.3	0.4±0.6	<0.001
AST (U/L)	71.9±81.9	18.3±4.5	<0.001
ALT (U/L)	84.8±103.4	18±7.2	<0.001
GGT (U/L)	344.9±397.1	24.5±22	<0.001
ALP (U/L)	331.5±255.2	77.6±32.4	<0.001
Üre (mg/dl)	30.7±15.8	33.3±10.3	AD
Kreatinin (mg/dl)	0.8±0.3	0.8±0.2	AD
Kalsiyum (mg/dl)	8.9±0.8	9.7±0.5	<0.001
Glukoz (mg/dl)	148.1±63.5	96.3±10.3	<0.001
Albumin (g/dl)	3.4±0.7	4.5±0.3	<0.001
Globulin (g/dl)	2.9±0.6	2.8±0.4	AD
T.Biluribin (mg/dl)	7.3±7.9	0.5±0.2	<0.001
İ.Biluribin (mg/dl)	1.5±2.6	0.3±0.2	<0.001
Amilaz (U/L)	53.6±53.3	68.8±21.5	<0.05
PTZ (sn)	12.6±1.5	11.8±0.7	<0.001
APTT (sn)	26.9±3.4	26.2±2.3	AD
Kolesterol (mg/dl)	212.5±91.4	216.1±39.4	AD
Trigliserid (mg/dl)	188.6±97	144.9±87.8	AD
HDL (mg/dl)	21.6±15.4	52.3±13.9	<0.001

İki grupta değerlendirmeye alınan laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında ortalama hemogram, hematokrit, kalsiyum, albumin, amilaz, ve HDL değerleri anlamlı olarak pankreas kanseri grubunda daha düşük saptanmıştır. Ortalama lökosit, sedimentasyon, CRP, AST, ALT, GGT, ALP, glukoz, total bilirubin, indirekt bilirubin ve PTZ değerleri ise

pankreas kanseri grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ortalama trombosit, üre, kreatinin, globulin, APTT, kolesterol ve trigliserit değerleri ise her iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Ortalama değerler Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 18: Pankreas kanserli olguların tümör büyüklüklerine göre dağılımı (n,%)

T1	12 (%16)
T2	28 (%37.3)
T3	11 (%14.7)
T4	24 (%32)

Tablo 19: Pankreas kanserli olguların lenf nodu metastazına göre dağılımı (n,%)

N0	37 (%49.3)
N1	38 (%50.7)

Tablo 20: Pankreas kanserli olguların uzak metastaz varlığına göre dağılımı (n,%)

M0	43 (%57.3)
M1	32 (%42.7)

Tablo 21: Pankreas kanserli olguların evrelere göre dağılımı (n,%)

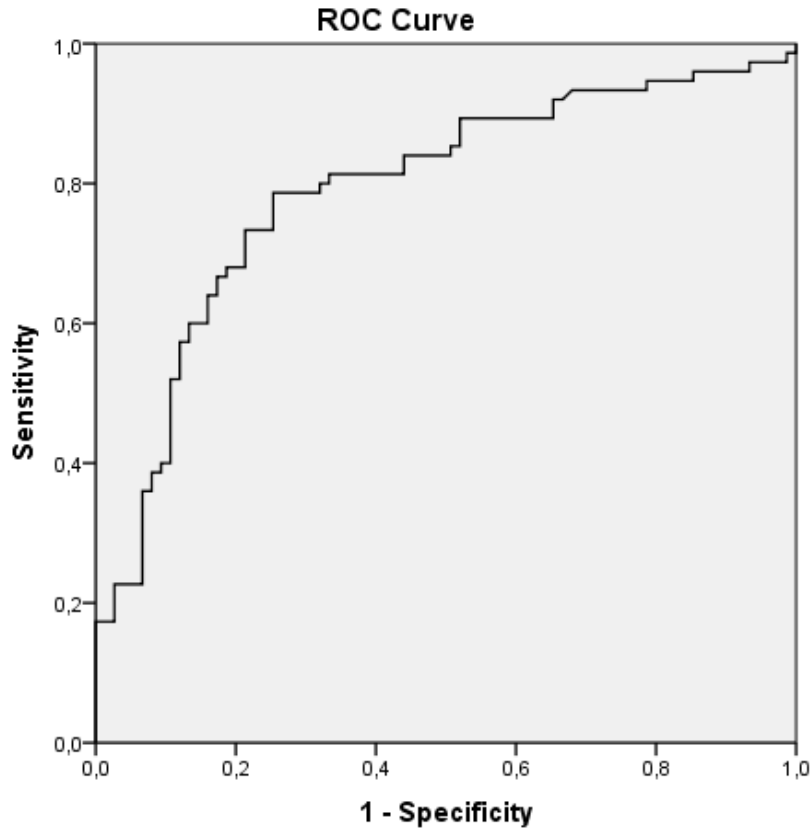
Evre 1a	5(%6.6)
Evre 1b	14(%18.7)
Evre 2a	4(%5.3)
Evre 2b	10(%13.4)
Evre 3	10(%13.4)
Evre 4	32(%42.6)

Pankreas kanserli olgular TNM sınıflaması ile evrelenip değerlendirildiğinde 5'inin (%6.6) evre 1a, 14'ünün (%18.7) evre 1b, 4'ünün (%5.3) evre 2a, 10'unun (%13,4) evre 2b, 10'unun (%13,4) evre 3 ve 32 olgunun da evre 4 olduğu belirlenmiştir. Olguların 38'inde (%50.7) lenf nodu metastazı, 32'sinde (%42.7) uzak organ metastazı tespit edilip, 24 (%32) olgu da T4 tümör olarak değerlendirilmiştir (Tablo.18, 19, 20, 21).

Tablo 22: Hastaların CgA Sonuçları

	Pankreas kanseri	Kontrol grubu	p değeri
Cg A (ng/ml)			
Ortalama±SD	299.4±460.9	72.9±98.9	<0.001

Pankreas kanseri grubunda serum CgA değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 22).



Şekil 3: ROC eğrisi

CgA'nın sensitivite ve spesifitesinin hesaplanması için ROC curve (Şekil 3) çizilmiştir. AUC (Eğri altında kalan alan) 0.79 dur ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Serum CgA değeri için cut of 75 ng/ml olarak belirlersen sensitivitesi %79, spesifitesi %75 olarak saptanmıştır. CgA değeri 75 in üzerinde olan hastalarda pankreas kanseri saptanma olasılığı 7.6 kat artmaktadır ($p<0.001$ %95 CI 3.4-17.1).

Serum CgA cut of değeri 100 ng/ml'nin üzerinde olduğunda sensitivitesi %64 ancak spesifitesi %84 olarak saptanmıştır.

Serum CgA değerini etkileyen bağımsız değişkenleri araştırmak için lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Cinsiyet, yaş, sigara, alkol, diyabet ve kronik pankreatit varlığı incelenmiştir. Buna göre diyabet ($p<0.01$) ve kronik pankreatit ($p<0.05$), serum CgA seviyelerini etkileyen bağımsız değişkenlerdir.

Tablo 23: Pankreas kanserinde akut faz yanıtları

	Pankreas Kanseri ortalama $\pm$ SD
CA 19-9 (U/ml)	16990.7 $\pm$ 63789.5
CRP (mg/dl)	6 $\pm$ 8.3
Sedimentasyon (mm/saat)	39.6 $\pm$ 26.9
CgA (ng/ml)	299.4 $\pm$ 460.9

Hastaların serum CgA değerleri;

Yaşla pozitif koreledir ($r:0.27$ $p<0.001$)

Kilo ile negatif koreledir ($r:-0.22$ $p<0.01$)

Hemoglobin ve hematokrit değerleri ile negatif koreledir ($r:-0.36$ $p<0.001$, $r:-0.35$ $p<0.001$)

Sedimentasyonla zayıf pozitif korelasyon vardır ($r:0.19$ $p<0.05$)

CRP ile zayıf pozitif korelasyon vardır ($r:0.19$ $p<0.05$)

KCFT ile pozitif korelasyon vardır

AST: r:0.29 p<0.001

ALT: r:0.38 P<0.001

GGT: r:0.25 p<0.01

ALP: r:0.23 p<0.01

T.bilirubin: r:0.18 p<0.05

Albumin: r:0.39 p<0.001

İNR: r:0.28 p<0.01

Amilazla negatif korelasyon saptanmıştır (r:-0.19 p<0.05).

HDL ile negatif korelasyon saptanmıştır (r:-0.34 p<0.001)

CA 19-9 seviyeleri ile bir korelasyon saptanmamıştır.

CgA değerleri, tanı yaşı ve semptom süresi ile korele bulunmamıştır

Tablo 24: Pankreas kanseri ve kontrol grubunda demografik verilere göre CgA (ng/ml) değerleri

		Pankreas Kanseri(75)	P değeri	Kontrol Grubu(75)	P değeri
Cinsiyet	Erkek Kadın	239.5±240.3 375.5±637.6	AD	56.9±73.9 95.7±124.2	AD
Aile Öyküsü	Var Yok	109.3±50 312.9±474.2	AD	0 72.9±98.9	AD
Sigara	Var Yok	264.43±273.5 329.9±579.9	AD	37.8±30.5 88.5±114.1	<0.05
Alkol	Var Yok	201.5±213.1 323.9±502.6	AD	28.2±21.3 79.8±104.4	AD
Diyet Şekli	Hem et/yağ hem lifli Sadece et/yağ Sadece lifli	281.1±289.7 426.9±703.1 265.9±537.8	AD	84.2±107.6 34.8±31.5 73.1±105.9	AD
Diyabet	Var Yok	320.5±504.4 288.2±441.1	AD	0 72.9±98.9	AD
Kronik Pankreatit	Var Yok	178.9±155.8 349.8±532.8	AD	0 72.9±98.9	AD

CgA seviyelerinde her iki grupta cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Her iki grupta da aile öyküleri olanlarla olmayanlar arasında CgA değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Pankreas kanseri grubunda sigara kullananlarla kullanmayanlar arasında CgA değerlerinde anlamlı farklılık bulunmazken, kontrol grubunda sigara içenlerde serum CgA değerleri anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Her iki grupta alkol alanlarla almayanlar arasında CgA değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Gruplarda diyet şekline göre serum CgA değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Her iki grupta da diyabet ve kronik pankreatit olanlarla olmayanlar arasında CgA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 24).

Tablo 25: Gruplarda sigara ve alkol kullanımına göre serum CgA(ng/ml) değerleri

	Pankreas kanseri	p değeri	Kontrol grubu	p değeri
Sadece sigara içen	291.5±285.6	AD	39.2±34.0	AD
Sadece alkol içen	190.9±90.1	AD	13.5±11.1	AD
Hem alkol hem sigara içen	205.4±247.1	AD	34.4±22.8	AD
Alkol ve sigara içmeyen	345.4±609.2	AD	93.1±115.9	AD

Çalışmamızda her iki grupta sadece sigara içenler, sadece alkol kullananlar, her ikisininide kullananlar ve her ikisininide kullanmayanlar arasında serum CgA değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 25).

Tablo 26: Semptomlar ve bulguların serum CgA(ng/ml) seviyeleri ile ilişkisi

	Pankreas kanseri	p değeri
Kilo kaybı Var Yok	308.2±486.7 234.4±187.8	AD
İştahsızlık Var Yok	308.5±387.7 246.5±264.1	AD
Ağrı Var Yok	312.2±513.9 261.6±253.1	AD
Bulantı Var Yok	291.4±437.3 316.3±516.9	AD
Dispepsi Var Yok	314.4±549.2 275.6±275.1	AD
Sarılık Var Yok	370.4±578.6 208.9±217.4	AD
Steatore Var Yok	284.7±486.1 309.2±448.6	AD
Asit Var Yok	298.4±370.8 299.5±475.7	AD

Çalışmamızda değerlendirilen semptom ve bulguların olup olmasına göre serum CgA değerleri incelendiğinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hiçbir hastada flushing saptanmadığı için kromograninle ilişkisi anlaşılamamıştır (Tablo 26).

Tablo 27: Pankreas kanserinde tümör büyüklüğüne (T) göre CgA(ng/ml) değerleri

	Pankreas kanseri	p değeri
T1 (n:12)	270.7±190.5	AD
T2 (n:28)	289.5±486.4	AD
T3 (n:11)	279.5±313.8	AD
T4 (n:24)	334.3±586.2	AD

Pankreas kanseri grubunda tümör büyüklüklerine göre CgA değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 27).

Tablo 28: Pankreas kanserinde Lenf nodu metastazına (N) göre CgA(ng/ml) değerleri

	Pankreas kanseri	p değeri
N0 (n:37)	305.8±593.4	AD
N1 (n:38)	293.2±286.7	AD

Pankreas kanseri grubunda lenf nodu metastazı olanlarla olmayanlar arasında CgA değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 28).

Tablo 29: Pankreas kanserinde uzak metastaz varlığına (M) göre CgA(ng/ml) değerleri

	Pankreas Kanseri	p değeri
M0 (n:43)	245.3±409.7	AD
M1 (n:32)	372.0±519.7	AD

Pankreas kanseri grubu uzak metastaz olanlarla olmayanlarda CgA değerleri açısından değerlendirildiğinde uzak metastazı olanlarda CgA değerleri daha yüksek saptansa da, uzak metastazı olanlarla olmayanlar arasında CgA değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 29).

Tablo 30: Pankreas kanserinde evrelere göre CgA(ng/ml) değerleri

	Pankreas ca	p değeri
Evre 1a (n:5)	186.9±116.5	AD
Evre 1b (n:14)	340.2±667.1	AD
Evre 2a (n:4)	205.9±327.2	AD
Evre 2b (n:10)	248.2±236.6	AD
Evre 3 (n:10)	154.6±131.2	AD
Evre 4 (n:32)	372.1±519.7	AD

Pankreas kanseri grubunda en yüksek CgA değerleri evre 1b ve evre 4 hastalarda saptanmıştır. Ancak tüm evreler arasında CgA değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 30).

5. TARTIŞMA

Pankreas kanseri rölatif olarak sık görülmeyen bir kanser türü olmasına rağmen yıllık mortalite oranı neredeyse insidansı kadar olan oldukça kötü prognoza sahip bir malignite türüdür. Kansere bağlı ölümler arasında dördüncü sıradadır (1). Tüm evreler dikkate alındığında bir yıllık survi %24 olarak bildirilmektedir (2). Genel olarak pankreas kanseri tanısı konan hastalar aynı yıl kaybedilmektedir.

Pankreas kanseri için belli başlı risk faktörleri; yaşlanma, sigara, et ve yağdan zengin kalorili beslenme ve bir takım genetik yatkınlık oluşturan hastalıklardır. Bunların dışında obezite, pankreatit, diyabet, bazı kimyasal ajanlara maruziyet, HIV, Hepatit B ve helikobakter pylori enfeksiyonu ile non-0 kan grubunun olmasının risk oluşturduğu bildirilmiştir. Pankreas kanserli hastaların yaklaşık %30-%40 kadarında altta yatan bir risk faktörü saptanabileceği belirtilmektedir (92).

İleri yaş pankreas kanseri için ana risk faktörlerinden biridir. Tipik görülme yaşı yedinci sekizinci dekadlar olsa da daha erken yaşlarda da oldukça sık görülebilir (1). Bizim çalışmamızda pankreas kanserli hastaların yaş ortalaması 64.1 ± 11.8 yıl ve en erken pankreas kanseri görülme yaşı 30 olarak bulunmuştur. Yaş ortalaması literatürle uyumlu saptanmıştır. Dünya verilerinde 40 yaş altında çok nadir görülmekle beraber kliniğimizde yapılan retrospektif bir çalışmada da en erken pankreas kanseri görülme yaşı 30 olarak bulunmuştur (93).

Kontrol grubunun yaş ortalamasının istatistiki olarak anlamlı düzeyde daha düşük olması iki grup arasındaki karşılaştırmaları güçleştirmektedir. Bu durum yaşın artması ile birlikte daha az sayıda kişinin çalışmaya dahil olma kriterlerine uyması ile açıklanabilir.

Pankreas kanseri kadınlara göre erkeklerde biraz daha fazladır. Erkek/kadın oranı literatürde 1.5/1 olarak bildirilmiştir (94). Bizim çalışmamızda erkek pankreas kanseri hastalarında yaş ortalaması 65.2 ± 11.1 yıl iken, kadın pankreas kanseri hastalarında 62.5 ± 12.8 yıl bulunmuştur ve erkek/kadın oranı literatürle uyumlu olarak 1.27 saptanmıştır. Çalışmamızda pankreas kanseri ve kontrol gruplarında CgA ile cinsiyet arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Erkeklerde daha fazla pankreas kanseri görülmesinin sebeplerinden biri sigara kullanımının erkeklerde daha yaygın olması olabilir.

Obezite ve pankreas kanseri arasındaki ilişkinin obezitenin kendisinden mi yoksa komorbiditelerinden mi kaynaklandığı belirsizdir (11). Obezite ve artmış adipoz doku anormal

glukoz metabolizması, hiperinsülinemi ve inflamatuvar etki ile tümörögenezise neden olabilir (95, 96). Özellikle abdominal yağlanma artmış pankreas kanseri riski ile ilişkilidir (92).

Çalışmamızda pankreas kanserli olgularda ortalama ağırlık 67.6 ± 11 kg, kontrol grubunda 75.9 ± 11 kg saptanmıştır. Pankreas kanserli olgularda BKİ ortalaması 24.9 ± 3.8 kg/m² iken kontrol grubunda BKİ ortalaması 27.7 ± 3.5 kg/m² saptanmıştır. Her ne kadar pankreas kanseri grubunda BKİ daha düşük saptansa da bu hastalarda kilo kaybının da önemli bir unsur olduğu dikkate alınırsa premorbid BKİ belirlenmesi obezite ve pankreas kanseri arasında daha doğru bir ilişki kurulmasını sağlayacaktır. Çalışmamızda pankreas kanserli olguların premorbid BKİ'leri hakkında bir çalışma planı olmadığından bu konu hakkında veri yoktur. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda BKİ ortalamasının daha yüksek olması toplumumuzun daha kilolu hale geldiği hakkında fikir verebilir ve obezitenin bir risk faktörü olarak ele alınması durumunda gelecekte pankreas kanseri insidansının artabileceğini gösterebilir.

Pankreas kanseri gelişiminde en önemli çevresel risk faktörü sigaradır. Vakaların yaklaşık %30'undan sorumludur (2). Sigara bağımlılık yapan nikotin yanında oldukça fazla sayıda karsinojen madde içerir. Bunların içinde özellikle nitrozamin kan yoluyla pankreasa ulaşarak DNA'ya bağlanır ve yapısında bozulmalara yol açar. Onarım yapılamazsa somatik mutasyonlar artar ve ardından kanser gelişebilir. Pasif içicilik durumunda da pankreas kanseri için artmış risk bulunur (92).

Bizim çalışmamızda pankreas kanseri grubunda sigara içenlerin oranı %46.7 iken bu oran kontrol grubunda %30.6 idi. İki grup arasında anlamlı farklılık vardı. Pankreas kanseri olup da sigara içenlerin %83'ü erkek iken, kontrol grubunda sigara içenlerin %91.4'ü erkekti. Ülkemizde sigara içme oranının oldukça yüksek olduğu dikkate alınırsa pankreas kanseri olgularının sigaraya bağlı olma ihtimali daha fazla olabilir. 2008 yılında Türkiye'de uygulanan "Global Adult Tobacco Survey" Türkiye verilerine göre erişkinlerde sigara içme oranı; %31.2 (erkeklerde %47.9, kadınlarda %15.2) olarak saptanmıştır (97). Bizim bulgularımız da sigaranın önemli bir etiyolojik faktör olabileceğini desteklemektedir.

Alkol kullanımının pankreas kanseri için bir risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır. Patogeneizde daha çok pankreatit gelişimi ve bu zeminde pankreas kanseri gelişebileceği iddia edilmekle birlikte az ve orta miktarda alkol tüketiminin pankreas kanserine neden olmadığı bildirilmiştir (92, 13, 38).

Bizim çalışmamızda pankreas kanseri grubunda alkol kullananların oranı %20 iken kontrol grubunda bu oran %13.3 idi. İki grup arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ülkemizde alkol kullanım oranları daha düşüktür. İlginç olarak alkol kullanan olguların önemli bir kısmı sigara da içmektedir. Bu nedenle olay sigaraya bağlı veya additif etki olabilir.

Pankreas kanseri gelişiminde sigaradan sonra en önemli risk faktörü et ve yağdan zengin beslenme şekli olduğu bildirilmektedir. Pankreas kanseri gelişiminin sebze ve meyve tüketimi ile ters ilişkili olduğu ileri sürülmekle beraber (92) olmadığını bildiren çalışmalarda vardır (8).

Bizim çalışmamızda beslenme şeklinin içinde et ve yağ ürünlerinin de olduğu bir diyetle beslenenlerin oranı pankreas kanseri grubunda %66.7 ve kontrol grubunda %76'dır. İki grup arasında istatistiki bir anlamlılık bulunmamıştır, her iki grupta da et ve yağ bulunan beslenme şekli baskındır. Sadece lifli gıdalarla beslenenler açısından iki grup arasında da anlamlı farklılık bulunmamıştır. Toplumumuzda et ve yağ içeren beslenme şekli ve batı tarzı fast food yemek tüketiminin giderek artması pankreas kanseri gelişimi için riski arttırmaktadır.

Hereditör ve hereditör olmayan kronik pankreatitli hastalarda normale göre artmış pankreas kanseri riski vardır. Kronik pankreatitin en sık nedeni alkoldür, diğer kronik pankreatit durumlarında da artmış risk bulunur. Hereditör kronik pankreatitlerde hayat boyu kümülatif risk %40'dır. Kronik pankreatit ve pankreas kanseri arasındaki ilişki açık olsa da bu ilişkinin moleküler temeli net değildir. Kronik pankreatitte artmış hücre turnoveri, bozuk DNA onarımı pankreas kanserine yol açabilir. Kronik pankreatitli olgularda p16 ekspresyon kaybı ve k-ras mutasyonu pankreas kanseri gelişimine yol açan moleküler yolaklar olabilir (8).

Bizim çalışmamızda pankreas kanseri grubunda hastaların %29'unda kronik pankreatit vardı ancak bu pankreatitli hastaların etyolojisi hakkında net bilgi toplanamadığından hereditör-nonhereditör ayrımı yapılamamıştır.

Pankreas kanserli olguların yaklaşık %7-10'nunda aile öyküsü vardır. Birinci derece akrabalarında ailesel pankreas kanseri olanlarda daha fazla olmak üzere yine ailesinde sporadik pankreas kanseri olanlarda da pankreas kanseri riski artmıştır. Ailesel pankreas kanserli hastalarda sporadik pankreas kanserli olanlara göre prekanseröz lezyonlarda daha fazladır (18). Ailesinde birinci derece akrabaları arasında 3 veya daha fazla pankreas kanseri

bulunanlarda rölatif risk 32 kat daha fazladır. Birinci derece akrabalarında daha az pankreas kanseri olanlarda ve ikinci derece akrabalarında pankreas kanseri olanlarda risk daha az olmakla birlikte hiç aile öyküsü vermeyenlere göre daha fazladır (92). Herediter kronik pankreatitlerde pankreas kanseri çok erken yaşta ortaya çıkmaktadır ve kanser riski normal topluma göre 40 kat fazladır (8). Ancak bizim çalışmamızda herediter – nonherediter ayrımı yapılamamıştır.

Bizim  alı mamızda pankreas kanserli olguların %6.7'sinde pankreas kanseri için aile öyküsü saptanmıştır. Oranlar literatüre yakın değerlerdedir (92, 18). Çalışmamızda aile öyküsü olan hastalarda sporadik aile öyküsü bulunup, familyal pankreas kanseri aile öyküsü olan hasta saptanmamıştır.

Pankreas kanserli hastalarda diyabet oldukça sıktır. Hastaların çoğunda diyabet tanısı, tanı anından önceki 2 yıl içinde konmuştur (2). Tip 2 diyabetli hastalarda pankreas adenokarsinomu riski 2 kat artmıştır (92). İnsülin direnci varlığında hiperinsülinemi patogenik mekanizma olabilir. Yüksek insülin konsantrasyonu mitojenik etkiye sahip olabilir (94). Özellikle 50 ya ından sonra yeni ba layan diyabeti olanlar pankreas kanseri açısından araştırılmalıdır. Pankreas kanserli hastaların yaklaşık %15'inde kanser tanısından 6 ay öncesinde diyabet tanısı konmaktadır (13). Bu oran literatürde %26-31 arasında bildirilmiştir (92). Diyabetojenik durumdan pankreas de tr ksiyonu yanı sıra amiloid polipeptid (amilin)  retimi sorumlu tutulmaktadır (2). Bizim  alı mamızda pankreas kanserli olguların %35'inde diyabet saptanmıştır. Yeni tanı diyabet olanların oranı ise %25 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda pankreas kanserli hastalarda karşılaşılan en sık semptomlar kilo kaybı, iştahsızlık ve ağrı idi. Bunları sırasıyla bulantı, dispepsi ve sarılık izliyordu. Literatürde klinikte en sık karşılaşılan belirtiler epigastrik ağrı, kilo kaybı ve sarılık olarak bildirilmektedir (37, 38). Bizim  alı mamızda sarılık sık rastlanan bir belirti ve bulgu olmasına rağmen %56 ile altıncı en sık karşılaşılan belirti idi. Bu da tümörün lokalizasyonu ve evresi ile ilişkilidir.

Pankreas kanserinde laboratuvar değerleri genellikle nonspesifiktir. Pankreas kanserinde hafif normokrom bir anemi beklenir (98). Bizim  alı mamızda da pankreas kanseri grubunda anlamlı olarak daha düşük hemoglobin değerleri bulunmuştur. Pankreas kanserinde aneminin sebebi multifaktöriyeldir. Sebep tümörün kendisine veya uygulanan tedavilere bağlı olabilir. Çalışmamıza dahil edilen pankreas kanserli hastalar yeni tanı olup cerrahi tedavi

ve/veya kemoradyoterapi görmemişlerdir. Dolayısıyla bu hastalarda tedaviye bağlı nedenler düşünülemez. Tümörün kendisine bağlı nedenler ise nutrisyonel bozukluk, sindirim sisteminde gizli veya aşikar kanamalar, eritropoietine hedef organ yanıtında bozulma (99) nedeniyle olabilir.

Pankreas kanserinde bazen trombositoz görülebileceği belirtilmektedir (98). Muhtemelen bu akut faz yanıtı olarak artıyor olabilir. Bizim çalışmamızda trombosit sayıları iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ve normal sınırlar içinde saptanmıştır.

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), kanserlerin de içinde olduğu bir çok hastalıkta artabilmektedir. Çalışmamızda ortalama ESH değerleri pankreas kanseri grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ancak bu ılımlı bir yüksekliktir. ESH yaş dahil bir çok faktörden etkilenebilmektedir. Bizim çalışmamızda pankreas kanseri grubunda kadınların yaş ortalaması 62.5 ± 12.8 yıl ve erkeklerinki 65.2 ± 11 yıldır. Yaşa göre sedimentasyon üst sınırı düzenlendiğinde kadınlar için (yaşın 10 fazlasının yarısı) üst sınır 36 mm/saat iken erkekler için (yaşın yarısı) 32 mm/saattir. Dolayısıyla her zaman ESH yüksekliği klinik, diğer laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile desteklenmelidir ve normal ESH değerlerinde pankreas kanseri varlığı dışlanmamalıdır.

Çalışmamızda CRP pankreas kanseri grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. CRP infeksiyon ve inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılan ve karaciğerde sentez edilen bir akut faz proteindir. IL-6 CRP yapımını uyaran ana sitokindir ve pankreas kanserinde artmış IL-6 seviyeleri bildirilmektedir (30). Ancak CRP pankreas kanseri olan hastalarda başta infeksiyon olmak üzere başka nedenlerle de artabilir yani spesifik değildir. ESH gibi diğer laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile desteklenmesi gerekir.

Pankreas kanserinde AST ve ALT değerlerinde hafif artışlar bildirilmektedir (98). Bizim çalışmamızda da AST ve ALT değerleri pankreas kanseri grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ancak bu değerler ılımlı yükseklik şeklindedir. Pankreas kanserinde AST ve ALT yüksekliği gelişen kolestaz ve metastaza ya da vasküler invazyona bağlı karaciğer kan akımının azalmasına bağlı olabilir.

Sarılığı olan pankreas kanserli hastalarda kolestazın laboratuvar bulguları beklenir. Özellikle total ve direkt bilirubin artışları ile birlikte GGT de daha belirgin olmak üzere ALP artışı beklenir (98). Özellikle pankreas başındaki tümörlerde kolestaz gövde ve kuyruk

tümörlerine göre daha sıktır. Bizim çalışmamızda da total bilirubin, direkt bilirubin, ALP ve GGT değerleri pankreas kanseri grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Kalsiyum değerlerinde özellikle pankreatitle prezente olan veya tanı sonrasında pankreatit gelişen vakalarda değişiklikler beklenebilir. Bizim çalışmamızda kalsiyum, pankreas kanseri grubunda anlamlı olarak daha düşük saptansa da her iki grupta da normal sınırlarda bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda ortalama glukoz değerleri pankreas kanseri grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bunun başlıca sebebi çalışmamızda kontrol grubunda diyabet varlığının bir dışlama kriteri olmasıdır. Ayrıca pankreas kanserinin kendisi de diyabet gelişimine neden olabilmektedir. Özellikle elli yaş üstü hastalarda yeni tanı diyabet varlığında pankreas kanseri olasılığı akla gelmelidir. Çalışmamızda pankreas kanserli hastaların %26'sında tanı anında diyabet tanısı vardı. Diyabetes mellitus pankreas kanseri gelişimi için bir risk faktörü olarak bildirilmektedir (10).

Çalışmamızda pankreas kanseri grubunda albumin değerleri anlamlı olarak daha düşüktü ancak ortalama değer alt sınırın hafif altındaydı. Globulin değerleri arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır. Albumin düşüklüğü nutrisyonel faktörlere veya karaciğerin ileri düzeyde etkilendiği durumlarda azalmış üretime bağlı olabilir. Özellikle preoperatif ve postoperatif dönemlerde albumin değerlerinin dikkatle izlenmesi gereklidir.

Pankreas kanserinde amilaz ve lipazın sekonder akut pankreatit gelişmediği süreçte artmadığı bildirilmektedir (98). Bizim çalışmamızda amilaz değerleri pankreas kanseri grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Burada özellikle histolojik yapının bozulması, asiner hücrelerin yerini tümör hücrelerinin ve desmoid dokunun alması bir etken olabilir.

Koagülasyon parametrelerinde bozulma özellikle karaciğer etkilenimi olan vakalarda beklenebilir. Bizim çalışmamızda koagülasyon parametrelerinden PTZ pankreas kanseri grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunsun da her iki grupta da ortalama değerler normal sınırlar içinde saptanmıştır.

Çalışmamızda kolesterol ve trigliserit değerleri iki grup arasında anlamlı farklılık göstermezken HDL pankreas kanseri grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bunun nedeninin de pankreas kanserli hastalarda enfeksiyonlar, kolestaz, genel durum

bozukluğu, malnutrisyon gibi sebeplerin olabileceği düşünülmüştür. Kurt ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında HDL düşüklüğünü malign bilier obstruksiyonun güçlü prediktörü olarak bildirmişlerdir (100).

Çalışmamızda hastaların %46.7'sinde tümör büyüklüğü T3 ve T4 ile uyumluydu. Yine hastaların %50.7'sinde lenf nodu metastazı ve %42.7'sinde uzak metastaz bulunmaktaydı. Çalışmamızda rezektabl hastalığı olanların oranı %30.6 idi. Literatürde hastaların tanı anında %85'inin anrezektabl olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda bu oran %69.4 olarak saptanmıştır. Bu değerin literatüre göre daha düşük olması kliniğimizde EUS ile görüntüleme yönteminin ve bu yöntem eşliğinde İİAB'nin sık olarak kullanılmasından dolayı olabilir. Literatürde riskli popülasyonlarda EUS tarama yöntemi olarak önerilmektedir (101).

Günümüzde pankreas kanserinin tek potansiyel küratif tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Ancak hastaların %85'i tanı konduğunda inoperabl durumdadır. Bu durumda hastalığın erken evrede yakalanması önem taşımaktadır. Hastalığı erken, rezeke edilebilir evrede yakalamak için gerek görüntüleme gerekse serolojik belirteçler çalışılmış ancak toplum genelinde tarama amacıyla kullanılabilecek bir değerlendirme yöntemi geliştirilememiştir. Gerek görüntüleme yöntemleri gerekse tümör belirteçleri riskli gruplarda, özellikle 10 kat ve daha fazla risk artışının olduğu gruplarda önerilmektedir. Ancak bu riskli gruplarda görülen pankreas kanserleri tüm pankreas kanserlerinin %10'nundan daha azını oluşturmaktadır. Geri kalan %90 ve üzeri popülasyon için erken tanıda kullanılabilecek bir tarama yöntemi yoktur. Endoskopik ultrasonografi ve/veya BT ile tarama yapmak hem zahmetli hem de oldukça maliyetlidir. Bu yöntemler özellikle endoskopik ultrason riskli gruplar için uygunsa da toplum geneli için uygun değildir. Bu amaçla daha çok, kolay erişilebilirliği ve tekrarlanabilirliği nedeniyle kan gibi materyalin değerlendirilmesi daha çok kabul görmektedir. Bu amaçla serum veya plazmada bir çok belirteç çalışılmış ancak günümüzde CA 19-9'dan daha spesifik ve sensitif bir belirteç tespit edilememiştir. CA 19-9'un sensitivite ve spesifitesi %90'ları geçmediğinden tarama amaçlı kullanımı uygun görülmemiştir. Farklı çalışmalarda CA19-9 değerinin sensitivitesi %60-90 arasında değişmektedir. Ayrıca kolanjit kolestatik hastalıklar CA19-9 düzeyini etkileyebilmektedir. Bu nedenle CA19-9 dan farklı yeni tümör göstergelerinin araştırılmasına ihtiyaç vardır. Biz çalışmamızda bu amaçla pankreas kanserinin tanısında ve prognozunun belirlenmesinde serum CgA seviyesinin etkisini araştırdık. Bu testi günümüzde çok yaygın kullanılan serum belirteci olan CA 19-9'la karşılaştırdık.

CA 19-9 ilk olarak kolorektal kanser dokusunda tespit edilmiştir, ancak daha sonra normal pankreas, mide ve biliyer epitelde büyük oranda dağılım gösterdiği bulunmuştur. (56). CA 19-9 asemptomatik hastaların tespitinde tarama amaçlı kullanılsa da, benign-malign pankreas tümörlerinin ayırımında, tedavinin takibinde, relapsın saptanmasında ve prognozun belirlenmesinde faydalı olabilir.

CA 19-9'un kullanımında bir takım sınırlamalar vardır. Bunlar; kronik ve akut pankreatit, siroz, kolanjit ve tıkalı sarılıkta da artabilmesi; biliyer kanal, mide, kolorektal ve özefagus gibi gastrointestinal kanserlerde de artabilmesi; Lewis a-b kan grup genotipli hastalarda genellikle eksprese edilmemesidir. Beyaz ırkın yaklaşık %5-10'unda hastalık olsada CA 19-9 üretilmez (102). Pankreas kanseri olan bu grup hastalarda başka belirteçler kullanılabilir. Erken dönem ve küçük pankreas kanserlerinde sensitivitesi düşüktür. Yine kötü diferansiye pankreas kanserlerinde CA 19-9 orta ve iyi diferansiye olanlara göre daha az salınır (103). Pleskow ve arkadaşları sensitivitesini %70 ve spesifitesini %87 bulmuştur. Yapılan iki metaanalizde sırasıyla ortalama sensitivitesi %81 ve %79, spesifitesi ise %90 ve %82 bulunmuştur (104). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda CA 19-9 bakma endikasyonu olmadığı için bakılmadı, bu nedenle CA 19-9'un sensitivite ve spesifitesi çalışılmadı.

Kromograninler endokrin ve nöroendokrin hücrelerde protein hormonları da içeren büyük dens sekresyon granüllerinin matrisinde depolanan hidrofilik, asidik glikoproteinlerdir (85). Gerçekte fonksiyonları bilinmemekle beraber prohormon olarak davranırlar. CgA granin ailesinin major üyesidir ve biyolojik olarak aktif bazı peptidlerin prekürsörüdür. CgA en fazla adrenal medullanın kromaffin granüllerinde ve sempatik sinirlerin dens-kor veziküllerinde yapılır. CgA nöroendokrin dokularda yaygın olarak dağılım gösterdiğinden nöroendokrin tümörlerde hem serum belirteci hem de immunohistokimyasal belirteç olarak kullanılır. Miktarındaki değişiklikler tedaviye tümör cevabının değerlendirmesinde ve rekürrens tespitinde kullanılmaktadır (85). Ancak nöroendokrin tümörlerde CgA artsa da spesifik bir belirteç değildir (90).

Normalde sağlıklı insanlarda serumda düşük konsantrasyonlarda bulunur. Özellikle karsinoid ve nöroendokrin tümörlerde yüksek serum düzeylerine ulaşır (85, 105). NET dışında bazı non endokrin tümörlerde ve onkolojik olmayan hastalıklarda da artabilir (3, 85, 86, 90, 106). Prostat, meme, over, pankreas ve kolon gibi non endokrin tümörlerde morfolojik ve fonksiyonel olarak nöroendokrin özellikler ve CgA düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir (107).

CgA'nın non endokrin tümörlerdeki artışı, tümörün yayılımı esnasında nöroendokrin hücrelerin etkilenmesi, nöroendokrin differansiasyon veya pluripotent hücrelerden tümörün gelişimi sonucu olabilir. Ayrıca CgA seviyesinin artışına yol açabilecek eşlik eden hastalıkların olması, CgA artışı yapabilen bazı ilaçların kullanımı, sinir invazyonu veya nöroendokrin hücre komponenti olan uzak organ metastazı veya desmoid doku fibroblastlarında CgA üretimi (108) sonucu da artabilir.

Bizim çalışmamızda serum CgA seviyeleri pankreas kanseri grubunda kontrole göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (Tablo 22).

CgA'nın sensitivite ve spesifitesinin hesaplanması için ROC curve çizilmiştir (Şekil 3). AUC (Eğri altında kalan alan) 0.79 dur ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$). Serum CgA değeri için 75 ng/ml olarak cut of belirlersek sensitivitesi %79, spesifitesi %75 olarak saptanmıştır. CgA değeri 75'in üzerinde olan hastalarda pankreas kanseri saptanma olasılığı 7.6 kat artmaktadır ($p < 0.001$ %95 CI 3.4-17.1). Cut of 100'ün üzerinde olduğunda sensitivitesi %64 ancak spesifitesi %84 saptanmıştır. Malaguerna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sensitivite %43-83 olarak bildirilmiştir (3, 91).

Çalışmamızda pankreas kanseri grubunda CgA ile yaş arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Literatüre baktığımızda, Malaguerna ve arkadaşları ise CgA'yı takvim yaşı ile korele bulmamıştır (3).

Çalışmamızda hastaların kiloları ile CgA seviyeleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Pankreas kanserli hastalarda kilo kaybı önemli bir bulgudur. Dolayısıyla CgA seviyelerinin yüksekliği hastaların daha fazla kilo kaybı ile ilişkilidir. Hb ve Hct değerleri CgA seviyeleri ile negatif korelasyon göstermiştir. Burada CgA ile Hb-Hct arasında doğrudan bir ilişki yerine, beslenme bozukluğu ve kanamaların ileri evre hastalarda daha sık görülmesiyle korele olabilir.

CgA seviyeleri ile CRP ve sedimantasyon arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır. Her ne kadar neden sonuç ilişkisi kurulamasa da sedimantasyon ve CRP yüksekliği olmayanlarda hastalığı dışlamak olanaklı değildir. CgA değerleri KCFT ile pozitif korelasyon göstermesi hem staz hem karaciğeri besleyen damarların invazyonu hem de metastazla bağlantılı olabilir.

CgA'nın normal fizyolojik şartlarda amilaz salınımını arttırdığı bilinmektedir. Bizim çalışmamızda amilazla negatif korelasyon göstermesi ilginçtir. Her ne kadar pankreatit gelişimi bir klinik prezantasyon olsa da histolojik yapının bozulması, asiner hücrelerin yerini tümör hücrelerinin ve desmoid dokunun alması bir etken olabilir.

CgA yüksekliğine HDL düşüşünün eşlik etmesi dikkat çekicidir. HDL'nin pek çok çalışmada negatif akut faz reaktanı gibi davrandığı gösterilmiştir. Bu çalışmada da pankreas kanserli hastalarda enfeksiyonlar, kolestaz, genel durum bozukluğu, malnutrisyon gibi sebeplerle düşük saptanmıştır. Serum CgA değerleri diğer akut faz reaktanları ile pozitif korelasyon gösterirken HDL ile negatif korelasyon saptanmıştır.

Hem pankreas kanseri hem de kontrol grubunda CgA seviyesi ve cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aile öyküsü olan ve olmayanlarda, diyabeti olan ve olmayanlarda, kronik pankreatiti olanlarla olmayanlar arasında serum CgA değerleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Malaguerna ve arkadaşları kronik pankreatitte CgA seviyelerinin sağlıklı gönüllülere göre yüksek, kanserli gruba göre anlamlı olarak düşük bildirmiştir. Yine bir otoimmün pankreatit vakasında CgA seviyesi artmış bulunmuştur (109). Bizim çalışmamızda sağlıklı grupta kronik pankreatit olmadığı için kronik pankreatitli olgularda serum CgA değişiklikleri incelenememiştir. Kronik pankreatite bağlı pankreas kanseri olan olgularımızda ise serum CgA yüksekliği kısmen pankreas kanserinden, kısmen de kronik pankreatitten kaynaklanıyor olabilir. Yapılan regresyon analizlerinde kronik pankreatit varlığı ve diyabet serum CgA değerini etkileyen bağımsız değişkenler olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda pankreas kanseri grubunda sigara içenlerle içmeyenler arasında anlamlı farklılık yokken kontrol grubunda sigara içenlerde CgA daha düşük saptanmıştır. Ancak Sørhaug ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında hava yolu obstruksiyonu olan erkek sigara içenlerde artmış serum CgA seviyeleri bildirmektedir. Sigaranın CgA artışına neden olmasının altında yatan bir neden sigaraya bağlı lokal ve/veya sistemik nöroendokrin aktivasyon olabilir (110). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda sigaranın CgA seviyesini baskılamasını açıklayacak bir sebep bulunamamıştır.

Hava yolu obstruksiyonu olan erkek içicilerde, normal akciğer fonksiyonu olan içicilere ve hiç içmeyen erkek olgulara göre daha yüksek serum CgA seviyeleri bulunmuştur.

Ancak kadınlarda hava yolu obstruksiyonu olan sigara içicilerde normal fonksiyonu olanlara göre istatistiki olarak anlamı bir yükseklik saptanmamıştır (110).

Nikotinin kendisi nöroendokrin (NE) hücrelerde nikotinik kolinerjik reseptörlere bağlanarak içeriklerinin salınımına neden olur. Hayvan çalışmalarında nikotinin pulmoner NE hücrelerde hiperplazi yaptığı gösterilmiştir (111). Serhaug çalışmasında CgA artışının nikotinin farmakolojik ve toksik etkisine değil akciğer hastalığının kendine ve akciğer inflamasyonuna bağlı olduğunu bildirmektedir.

Yapılan bir çalışmada insan peridontal ligament fibroblastlarının mikro-makro streslere maruz kalması CgA seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada nikotin mikro ve makro stres faktörü olarak değerlendirilip buna yanıt olarak CgA seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (108). Pankreas adenokarsinomunun büyük çoğunluğunun fibroblastlardan oluşan desmoid doku olduğundan yola çıkarak desmoid dokunun CgA salgılayabileceği hipotezinin ileri incelemelere ihtiyacı vardır.

Çalışmamızda değerlendirilen semptom ve bulguların olup olmasına göre serum CgA değerleri incelendiğinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum kolestazdan etkilenen CA 19-9'a göre bir üstünlük olabilir. CgA'nın kolestazı olan hastalarda tek başına veya CA19-9'la kombine kullanımı daha yararlı olabilir. Hiçbir hastada flushing saptanmadığı için kromograninle ilişkisi anlaşılamamıştır.

Çalışmamızda pankreas kanseri grubunda ortalama serum CgA seviyesi kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Evrelere göre CgA seviyeleri incelendiğinde, en yüksek CgA seviyeleri evre 1b ve evre 4'te saptanırken tüm evreler arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Malaguerna ve arkadaşları pankreas kanserinde CgA seviyelerini evrelere göre çalışmış ve CA 19-9 ile karşılaştırmıştır. Bu çalışmada evre arttıkça serum CgA seviyeleri de artmış ve evre I ile III ve IV, evre II ile IV ve evre III ile IV arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur. Cut of değeri olarak 100 ng/ml alınmıştır. Yine serum CgA seviyelerini pankreas kanseri, kronik pankreatit ve sağlıklı gönüllüler arasında karşılaştırmış ve pankreas kanseri grubunda serum CgA seviyelerini diğer iki gruptan da anlamlı olarak daha yüksek saptamışlardır. Ayrıca kronik pankreatit grubunda serum CgA seviyelerini sağlıklı gönüllülere göre anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır (3).

Malaguerna ve arkadaşları pankreas kanseri grubunda CgA ve CA 19-9 arasında güçlü ve anlamlı pozitif korelasyon bulurken kronik pankreatit ve sağlıklı gönüllü grubunda

korelasyon saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda ise pankreas kanseri grubunda CgA ve CA 19-9 arasında korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç olarak pankreas kanserinde CgA diğer klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile birlikte kullanıldığında faydalı olabilir. Tedaviye cevabın ve nükslerin izlenmesinde yararlılığı ise daha ileri çalışmalarla değerlendirilmeye ihtiyaç göstermektedir. Sensitivitesi ve spesifitesi toplum bazlı taramaya uygun görülmesi de riskli populasyonların taranmasında yararlı olabilir. Pankreas kanserinin günümüzde tek küratif tedavisinin cerrahi olduğu dikkate alınırsa, hastalığın erken saptanması, mümkünse moleküler seviyede değişikliklerin olduğu dönemde saptanması önem arz etmektedir. Ancak çok erken evrede hastalığı saptarken kullanılan yöntemlerin yanlış pozitifliklerinin önemsizmeyecek düzeye indirilmesi, gereksiz invaziv işlemlerin yapılmaması içinde bir zorunluluktur

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, spesifik bir tümör belirteci olmayan pankreas kanserinde, Cg A'nın özellikle tanısında bir tümör belirteci olarak kullanıp kullanılamayacağı amaçlandı. Bu doğrultuda; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji klinik ve polikliniklerine 2012-2013 yılları arasında başvuran, en az bir görüntüleme yöntemi veya patoloji ile pankreas kanseri tanısı alan 88 olgudan dışlama kriterlerine uyan ve onam veren toplam 75 pankreas kanseri olgusu çalışma grubu olarak belirlenirken; yine aynı zaman diliminde Ege Üniversitesi Gastroenteroloji ve Dahiliye Polikliniklerine herhangi bir şikayet ile başvurmuş olan ve bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan 75 olgu sağlıklı kontrol grubu olarak belirlendi. Olgular çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul edenler incelendi.

Sonuç olarak çalışmamızda:

1. Pankreas kanseri grubunda erkek/kadın oranı 1.27 bulunmuştur.
2. Pankreas kanserli olguların yaş ortalaması 64.1 ± 11.8 yıl saptanmıştır.
3. Pankreas kanserli olgularda vücut ağırlığı ve BKİ anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.
4. Pankreas kanseri grubunda sigara içenlerin oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
5. Her iki grupta da beslenme şekli benzer saptanmıştır.
6. Her iki grupta da sigara içenlerin büyük çoğunluğunu erkekler oluşturmaktadır.
7. Pankreas kanserli olguların yaklaşık 1/3'ünde kronik pankreatit ve diyabet saptanmıştır.
8. Pankreas kanserli olgularda en sık karşılaşılan semptomlar kilo kaybı, iştahsızlık ve ağrı olarak tespit edilmiştir.
9. Pankreas kanserli hastaların yaklaşık yarısında sarılık bulunmuştur.
10. Pankreas kanserli hastaların 1/4'ünde ani başlangıçlı diyabet saptanmıştır.
11. Pankreas kanserli hastalarda derin olmayan anemi saptanmıştır.
12. Pankreas kanserli hastalarda akut faz yanıtları anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.
13. Pankreas kanseri grubunda karaciğer fonksiyon testleri ve kolestazın laboratuvar göstergeleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.
14. Pankreas kanseri grubunda amilaz anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.
15. Pankreas kanseri grubunda glukoz değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

16. Pankreas kanseri grubunda HDL değerleri anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır
17. Pankreas kanserli hastaların yarısında lenf nodu metastazı bulunurken %40'ında uzak metastaz bulunmuştur.
18. Pankreas kanserli hastaların yaklaşık 2/3'ü tanı anında anrezektabl saptanmıştır.
19. Pankreas kanseri grubunda CgA değerleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.
20. CgA cut of 75 ng/ml olarak alınırsa spesifitesi %75 ve sensitivitesi %79 olarak saptanmıştır.
21. CgA cut off 100 ng/ml'nin üzerinde olduğunda sensitivitesi %64 ancak spesifitesi %84 olarak saptanmıştır.
22. Diyabet ve kronik pankreatit CgA seviyelerini etkileyen bağımsız değişkenler olarak bulunmuştur.
23. CgA yaşla pozitif vücut ağırlığı ile negatif korele bulunmuştur.
24. CgA hemoglobin ve hematokrit değerleri ile negatif korele bulunmuştur.
25. CgA ile ESH ve CRP arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır.
26. CgA ile KCFT arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.
27. CgA ile kolestaz laboratuvar göstergeleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.
28. CgA ile amilaz ve HDL arasında negatif korelasyon saptanmıştır.
29. CgA ile CA 19-9 arasında korelasyon saptanmamıştır.
30. Her iki grupta da sigara kullananlarla kullanmayanlar arasında CgA değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.
31. Her iki grupta da cinsiyetler arasında CgA değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.
32. Her iki grupta da diyabet ve kronik pankreatiti olanlarla olmayanlar arasında CgA değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.
33. Pankreas kanserli hastalarda semptomlara göre CgA değerleri çalışıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.
34. Pankreas kanserli hastalarda bütün evrelerde CgA seviyeleri yüksek saptanmakla birlikte evreler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics,2013. CA Cancer J Clin 2013;63:11-30.doi: 10.3322/caac.21166.
2. Jimenez RE, Fernandez-del Castillo C. 2010. Tumors of the pancreas. In Feldman M, Friedman LS, and Brandt LJ, (Eds.). Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management (pp. 1017-1034). Retrieved April 04, 2012, from Elsevier.
3. Malaguarnera M, Cristaldi E, Cammalleri L, et al. Elevated chromogranin A (CgA) serum levels in the patients with advanced pancreatic cancer. Arch Gerontol Geriatr 2009;48(2):213–7. doi:10.1016/j.archger.2008.01.014
4. Ardill JE, O'Dorisio TM. Circulating biomarkers in neuroendocrine tumors of the enteropancreatic tract: application to diagnosis, monitoring disease, and as prognostic indicators.Endocrinol Metab Clin North Am. 2010 Dec;39(4):777-90. doi: 10.1016/j.ecl.2010.09.001.
5. Pour PM, Schmied B. The link between exocrine pancreatic cancer and the endocrine pancreas. Int J Pancreatol. 1999;25(2): 77–87.
6. Peters J, Jürgensen A, Klöppel G. Ontogeny, differentiation and growth of the endocrine pancreas. Virchows Arch. 2000;436(6): 527–538.
7. Farrow DC, Davis S. Diet and the risk of pancreatic cancer in men. Am J Epidemiol 1990; 132:423-31.(abstract)
8. Lowenfels AB, Maisenneuve P. Epidemiology and risc factors for pancreatic cancer. Best Practice and Research Clinical Gastroenterology. 2006;20(2):197-209. Doi:10.1016/j.bpg.2005.10.001
9. Aho U, Zhao X, Löhr M, Andersson R. Molecular mechanisms of pancreatic cancer and potential targets of treatment.Scand J Gastroenterol. 2007 ,42(3):279-96.
10. Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. Italian Pancreatic Cancer Study Group. N Engl J Med 1994;331:81–84.

11. Jensen EH, Borja-Cacho D, Al-Refaie WB, Vickers SM. 2012. In Townsend C.M. , Beauchamp R.D., Evers B.M. , Mattox K.L. (Eds), Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice. (pp. 1515-1547). doi:10.1016/B978-1-4377-1560-6.00056-1
12. Maitra A, Hruban RH. Pancreatic Cancer. *Annu Rev Pathol* 2008; 3: 157-188
13. Drebin JA, Sun W, Metz JM, Furth EE. 2008. Carcinoma of the Pancreas. In Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG. (Eds), *Abeloff's Clinical Oncology*. (pp.1595-1611). Retrieved April 04, 2012, from Elsevier
14. Maitra A, Fukushima N, Takaori K, Hruban RH. Precursors to invasive pancreatic cancer. *Adv Anat Pathol* 2005;12:81–91.
15. Xiong HQ, Abbruzzese JL. Molecular pathogenesis of pancreatic adenocarcinoma. In Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG. (Eds), *Abeloff's Clinical Oncology*. (pp.455-461). Retrieved January 21, 2013, from Elsevier.
16. van Heek NT, Meeker AK, Kern SE, et al. Telomere shortening is nearly universal in pancreatic intraepithelial neoplasia. *Am J Pathol* 2002; 161: 1541–47.
17. Hruban RH, Maitra A, Goggins M. Update on pancreatic intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Exp Pathol* 2008; 1: 306–16.
18. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2011 ;13; 378(9791):607-20. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62307-0.
19. Rivera JA, Rall CJ, Graeme-Cook F, et al. Analysis of K-ras oncogene mutations in chronic pancreatitis with ductal hyperplasia. *Surgery* 1997; 121:42-9.
20. Wang W, Abbruzzese JL, Evans DB, et al. The nuclear factor-kappa B RelA transcription factor is constitutively activated in human pancreatic adenocarcinoma cells. *Clin Cancer Res* 1999;5:119.
21. Sherr CJ. The INK4a/ARF network in tumour suppression. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2:731-7.

22. Moskaluk CA, Hruban RH, Kern SE. p16 and K-ras gene mutations in the intraductal precursors of human pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 1997; 57:2140-3.
23. Scarpa A, Capelli P, Mukai K, et al. Pancreatic adenocarcinomas frequently show p53 gene mutations. *Am J Pathol.* 1993;142(5):1534–1543.
24. Chiao PJ, Hunt KK, Grau AM, et al. Tumor suppressor gene Smad4/ DPC4, its downstream target genes, and regulation of cell cycle. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 880:31-7.
25. Tascilar M, Skinner HG, Rosty C, et al. The SMAD4 protein and prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2001;7:4115.
26. Yamada KM, Araki M. Tumor suppressor PTEN: modulator of cell signaling, growth, migration and apoptosis. *J Cell Sci* 2001;114:2375.
27. Thayer SP, di Magliano MP, Heiser PW, et al. Hedgehog is an early and late mediator of pancreatic cancer tumorigenesis. *Nature* 2003;425:851.
28. Sundaram MV. The love-hate relationship between Ras and Notch. *Genes Dev* 2005;19:1825.
29. Moldawer LL, Copeland EM III. Proinflammatory cytokines, nutritional support, and the cachexia syndrome: interactions and therapeutic options. *Cancer* 1997;79:1828.
30. Bellone G, Smirne C, Mauri FA, et al. Cytokine expression profile in human pancreatic carcinoma cells and in surgical specimens: implications for survival. *Cancer Immunol Immunother* 2006;55:684
31. Martignoni ME, Kunze P, Hildebrandt W, et al. Role of mononuclear cells and inflammatory cytokines in pancreatic cancer-related cachexia. *Clin Cancer Res* 2005;11:5802.
32. Xie K, Wei D, Huang S. Transcriptional anti-angiogenesis therapy of human pancreatic cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006;17:147.
33. Shi Q, Abbruzzese JL, Huang S, et al. Constitutive and inducible interleukin 8 expression by hypoxia and acidosis renders human pancreatic cancer cells more tumorigenic and metastatic. *Clin Cancer Res* 1999;5:3711.

34. Li A, Omura N, Hong SM, et al. Pancreatic cancers epigenetically silence SIP1 and hypomethylate and overexpress miR-200a/200b in association with elevated circulating miR-200a and miR-200b levels. *Cancer Res* 2010; 70: 5226–37.
35. Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell*. 2007;128(4):683–692.
36. Kent OA, Mullendore M, Wentzel EA, et al. A resource for analysis of microRNA expression and function in pancreatic ductal adenocarcinoma cells. *Cancer Biol Ther* 2009; 8: 2013–24.
37. Tekesin O. 2011. Pankreas Kanseri ve Periapuller Kanseri. İter T, (Ed), Klinik Gastroenteroloji ve Atlas. İçinde (737-742). İzmir: Güven Kitabevi. Ltd. Şti.
38. Chua YJ, Cunningham D. 2008. Pancreatic Cancer. In Fauci AS, et al. (Eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. (17th ed.) (pp.586-589).USA: The McGraw-Hill Companies.
39. Yalniz M, Pour PM. Diabetes mellitus: A risk factor for pancreatic cancer? *Langenbecks Arch Surg* 2005; 390:66-72.
40. Mujica VR, Barkin JS, Go VL. Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. Study group participants. *Pancreas* 2000; 21:329-32.
41. di Mola FF, di Sebastiano P. Pain and pain generation in pancreatic cancer. *Langenbecks Arch Surg* (2008) 393:919–922
42. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* 2008; 134: 95–101.
43. Brambs HJ, Claussen CD. Pancreatic and ampullary carcinoma. Ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging and angiography. *Endoscopy* 1993; 25:58.
44. Breslin TM, Hess KR, Harbison DB, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: treatment variables and survival duration. *Ann Surg Oncol* 2001;8(2):123–32.

45. Pappas S, Federle MP, Lokshin AE, Zeh 3rd HJ: Early detection and staging of adenocarcinoma of the pancreas. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36:413-429. doi: 10.1016/j.gtc.2007.03.013
46. DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M, McGreevy K, Howard T, Imperiale TF, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 2004; 141:753-63.
47. Yasuda K, Mukai H, Fujimoto S, et al. The diagnosis of pancreatic cancer by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1988;34(1):1–8. (abstract)
48. Rosch T, Dittler HJ, Strobel K, et al. Endoscopic ultrasound criteria for vascular invasion in the staging of cancer of the head of the pancreas: a blind reevaluation of videotapes. *Gastrointest Endosc* 2000;52(4):469–77.
49. Galasso D, Carnuccio A, Larghi A. Pancreatic cancer: diagnosis and endoscopic staging. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010; 14: 375-385
50. Jeffrey RB. Pancreatic cancer: radiologic imaging. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012 Mar;41(1):159-77. doi: 10.1016/j.gtc.2011.12.012.
51. Imdahl A, Nitzsche E, Högerle S, et al. Evaluation of positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for the differentiation of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Br J Surg*. 1999 ; 86(2) :194-9.
52. Jimenez RE, Warshaw AL, Rattner DW, et al. Impact of laparoscopic staging in the treatment of pancreatic cancer. *Arch Surg* 2000; 135:409-14.
53. Espat NJ, Brennan MF, Conlon KC. Patients with laparoscopically staged unresectable pancreatic adenocarcinoma do not require subsequent surgical biliary or gastric bypass. *J Am Coll Surg* 1999; 188:649-55
54. Callery MP, Strasberg SM, Doherty GM, et al: Staging laparoscopy with laparoscopic ultrasonography: optimizing resectability in hepatobiliary and pancreatic malignancy. *J Am Coll Surg* 1997;185:33–39
55. Eskelinen M, Haglund U. Developments in serologic detection of human pancreatic adenocarcinoma. *Scand J Gastroenterol*. 1999(9):833-844.

56. Rückert F, Pilarsky C, Grützmann R. Serum tumor markers in pancreatic cancer-Recent discoveries. *Cancers* 2010; 2:1107-1124.
57. Narimatsu H, Iwasaki H, Nakayama F, et al. Lewis and secretor gene dosages affect CA19-9 and DU-PAN-2 serum levels in normal individuals and colorectal cancer patients. *Cancer Res* 1998;58: 512–518.
58. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 266-270
59. Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, et al. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:2897– 2902.
60. Frebourg T, Bercoff E, Manchon N, Senant J, Basuyau JP, Breton P, et al. The evaluation of CA 19-9 antigen level in the early detection of pancreatic cancer. A prospective study of 866 patients. *Cancer* 1988; 62: 2287-90
61. Kobayashi, T.; Kawa, S.; Tokoo, M.; Oguchi, H.; Kiyosawa, K.; Furuta, S.; Kanai, M.; Homma, T. Comparative study of CA-50 (time-resolved fluoroimmunoassay), Span-1, and CA19-9 in the diagnosis of pancreatic cancer. *Scand. J. Gastroenterol.* 1991; 26: 787–797.(abstract)
62. Holmgren J, Lindholm L, Persson B, Lagerg rd T, Nilsson O, Svennerholm L, et al. Detection by monoclonal antibody of carbohydrate antigen CA-50 in serum of patients with carcinoma. *Br Med J* 1984;288:1479–82
63. Nilsson, O.; Johansson, C.; Glimelius, B.; Persson, B.; Norgaard-Pedersen, B.; Andren-Sandberg, A.; Lindholm, L. Sensitivity and specificity of CA242 in gastro-intestinal cancer. A comparison with CEA, CA50 and CA 19-9. *Br. J. Cancer* 1992; 65: 215–221.
64. Banfi, G.; Zerbi, A.; Pastori, S.; Parolini, D.; Di Carlo, V.; Bonini, P. Behavior of tumor markers CA19.9, CA195, CAM43, CA242, and TPS in the diagnosis and follow-up of pancreatic cancer. *Clin. Chem.* 1993; 39: 420–423.

65. Haglund C. Tumour marker antigen CA125 in pancreatic cancer: A comparison with CA19-9 and CEA. *Br. J. Cancer* 1986; 54: 897-901.
66. Alexander JC, Silverman NA, Chretien PB. Effect of age and cigarette smoking on carcinoembryonic antigen levels. *JAMA*. 1976; 235(18):1975-9.
67. Ni X.G, Bai X.F, Mao Y.L,et al. The clinical value of serum CEA, CA19-9, and CA242 in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer *Eur J Surg Oncol*. 2005; 31:164–169.
68. Zhao X.Y, Yu S.Y, Da S.P., et al. A clinical evaluation of serological diagnosis for pancreatic cancer. *World J. Gastroenterol*. 1998,;4: 147–149.
69. Nishida K, Sugiura M, Yoshikawa T, et al.. Enzyme immunoassay of pancreatic oncofetal antigen (POA) as a marker of pancreatic cancer. *Gut* 1985;26: 450–455.
70. Basso D, Fabris C, Panucci A, et al. Tissue polypeptide antigen, galactosyltransferase isoenzyme II and pancreatic oncofetal antigen serum determination: role in pancreatic cancer diagnosis. *Int J Pancreatol*. 1988;3 (Suppl. 1): 95–100.(abstract)
71. Panucci A, Fabris C, Del Favero G, et al. Tissue polypeptide antigen (TPA) in pancreatic cancer diagnosis. *Br J Cancer* 1985; 52: 801–803.
72. Benini L, Cavallini G, Zordan D,et al. A clinical evaluation of monoclonal (CA19-9, CA50, CA12-5) and polyclonal (CEA, TPA) antibody-defined antigens for the diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas* 1988;3: 61–66.
73. Parker N, Makin C.A, Ching C.K, et al. A new enzyme-linked lectin/mucin antibody sandwich assay (CAM 17.1/WGA) assessed in combination with CA 19-9 and peanut lectin binding assay for the diagnosis of pancreatic cancer. *Cancer* 1992; 70: 1062–1068.
74. Ventrucci M, Cipolla A, Racchini C,et al. Tumor M2-pyruvate kinase, a new metabolic marker for pancreatic cancer. *Dig Dis Sci*. 2004; 49: 1149–1155.
75. Kawa S, Oguchi H, Kobayashi T, et al. Elevated serum levels of Dupan-2 in pancreatic cancer patients negative for Lewis blood group phenotype. *Br J Cancer* 1991;64:899–902.
76. Satake K, Takeuchi T. Comparison of CA19-9 with other tumor markers in the diagnosis of cancer of the pancreas. *Pancreas* 1994; 9: 720–724.

77. Frena A. SPan-1 and exocrine pancreatic carcinoma. The clinical role of a new tumor marker. *Int J Biol Markers* 2001; 16: 189–197.(abstract)
78. Zambon C, Navaglia F, Basso D, et al. ME-PCR for the identification of mutated K-ras in serum and bile of pancreatic cancer patients: an unsatisfactory technique for clinical applications. *Clin Chim Acta* 2000;302(1–2):35–48.
79. Lee MX, Saif MW. Screening for early pancreatic ductal adenocarcinoma: an urgent call! *J Pancreas* 2009;10(2):104-108
80. Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS, et al. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. *Gut* 2007;56:1460-69
81. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al: Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: A randomized controlled trial. *Jama* 299:1019–1026, 2008.
82. Gillen S, Schuster T, Meyer zum Büschenfelde C, et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med* 7(4): e1000267. doi:10.1371/journal.
83. Páez D, Labonte MJ, Lenz HJ. Pancreatic cancer: medical management (novel chemotherapeutics). *Gastroenterol Clin North Am.* 2012; 41(1):189-209. doi: 10.1016/j.gtc.2011.12.004. Epub 2012 Jan 15.
84. Khorana AA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease. *Lancet Oncol* 2004; 5: 655–63
85. Louthan O. Chromogranin a in physiology and oncology. *Folia Biol (Praha)*. 2011;57(5):173-81. Retrived, 27.03.2012 from www.pubmed.com
86. Glinicki P, Jeske W. Chromogranin A (CgA)- The influence of varios factors in vivo and in vitro, and existing disorders on it's concentration in blood. *Pol J Endocrinol* 2010; 61(4): 384-387.
87. Degorce F, Goumon Y, Jacquemart L, et al. A new human chromogranin A (CgA) immunoradiometric assay involving monoclonal antibodies raised against the unprocessed central domain(145-245). *Br J Cancer* 1999; 79: 65-71.

88. Koshimizu H, Kim T, Cawley NX et al. Chromogranin A: A new proposal for trafficking, processing and induction of granule biogenesis. *Regul Pept* 2010; 160: 153–159.
89. Nobels F. R, Kwekkeboom D. J, Bouillon R, et al. Chromogranin A: its clinical value as marker of neuroendocrine tumours. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 431-440.
90. Lawrence B, Gustafsson B.I, Kidd M, et al. The clinical relevance of chromogranin A as a biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 111-134.
91. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, et al. Chromogranin A—biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:2427–2443. doi: 10.1245/s10434-010-1006-3.
92. Yeo TP, Lowenfels AB. . Demographics and epidemiology of pancreatic cancer. *Cancer J* 2012; 18(6):477-84. doi: 10.1097/PPO.0b013e3182756803.
93. Kartal M. (2012). Pankreas kanseri tanılı olguların risk faktörleri ve klinik özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. Yayınlanmamış tıpta uzmanlık tezi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. İzmir.
94. Krejs GJ. Pancreatic cancer: Epidemiology and risk factors. *Dig Dis*. 2010;28(2):355-8. doi: 10.1159/000319414.
95. Li D. Diabetes and pancreatic cancer. *Mol Carcinog* 2012;51(1):6474. doi:10.1002/mc.20771.
96. Bracci PM. Obesity and pancreatic cancer: overview of epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Carcinog* 2012 ; 51(1): 53–63. doi:10.1002/mc.20778
97. Global Adult Tobacco Survey (GATS) Fact Sheet Turkey 2008. Erişim:07 Mayıs 2013, www.who.int/tobacco/surveillance/en_tfi_gats_turkey_factsheet_2009.pdf
98. Yalnız M.2012. Pankreas Tümörleri ve Nöroendokrin tümörler. In Iliçin G, Biberoglu K, Suleymanlar G, Unal S. (Eds). İç hastalıkları. Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Ankara

99. Welsch T, Zscha"bitz S, Becker V, Giese T, Bergmann F, et al. Prognostic Significance of Erythropoietin in Pancreatic Adenocarcinoma. PLoS ONE 2011; 6(8): e23151. doi:10.1371/journal.pone.0023151.
100. Kurt M, Onal IK, Parlak E, et al. Do metabolic alterations serve as biochemical markers in the diagnosis of malignant biliary obstruction? An observational study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010; 22(1): 58-60. doi: 10.1097/MEG.0b013e32833036c3
101. Shin EJ, Canto MI. Pancreatic Cancer Screening. Gastroenterol Clin N Am 2012; 41: 143-157. doi:10.1016/j.gtc.2011.12.001
102. Duffy MJ, Sturgeon C, Lamerz R, et al. Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tumor Markers (EGTM) status report. Annals of Oncology 2010; 21: 441-447. doi: 10.1093/annonc/mdp332
103. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor associate antigen. Am J Gastroenterol 1990; 85: 330-355.
104. Goonnetilleke KS, Siriwardena AK. Systemic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. Eur J Surg Oncol 2007; 33: 266-270.
105. Spadaro A, Ajello A, Morace C, et al. Serum chromogranin-A in hepatocellular carcinoma: Diagnostic utility and limits. World Gastroenterol 2005; 11(13):1987-1990.
106. Ranno S, Motta M, Rampello E, et al. The chromogranin-A (CgA) in prostate cancer. Arch Gerontol Geriatr 2006; 43: 117-126
107. Wu JT, Erickson AJ, Tsao KC, et al. Elevated serum chromogranin A is detectable in patients with carcinomas at advanced diseases stages. Ann Clin Lab Sci 2000; 30: 175-178. (abstract).
108. Sadaoka S, Yagami K, Maki S. Nicotine in cigarettes promotes chromogranin A production by human periodontal ligament fibroblasts. Archives of Oral Biology 2013.<http://dx.doi.org/> doi:10.1016/j.archoralbio.2013.02.012

109. Nobili E, Pezzilli R, Santini D, et al. Autoimmune pancreatitis associated with high levels of chromogranin a, serotonin and 5-hydroxyindoleacetic Acid. Case Rep Gastroenterol. 2008; 2(1): 11-7. doi: 10.1159/000113218.
110. Sørhaug S, Langhammer A, Waldum H.L, et al. Increased serum levels of chromogranin A in male smokers with airway obstruction. Eur Respir J 2006; 28: 542-548. doi: 10.1183/09031936.06.00092205
111. Waldum HL, Nilsen OG, Nilsen T, et al. Long-term effects of inhaled nicotine. Life Sci 1994; 49:1339-1346