



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İSTANBUL FATİH KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL
SEKRETERLİĞİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PATOLOJİ KLİNİĞİ
Eğitim sorumlusu: Doç. Dr. Erol Rüştü BOZKURT**

**PANKREASIN DUKTAL ADENOKARSİNOM VE
AMPULLER BÖLGE
ADENOKARSİNOMLARINDA
HSF-1 VE P53 EKSPRESYONLARININ
PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

Dr.Mehmet ZENGİN

**PATOLOJİ KLİNİĞİ
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL

2013



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, üzerimde emeği bulunan hocam Doç. Dr. Erol Rüştü Bozkurt, tez çalışmamda konunun belirlenmesinden tamamlanmasına kadar yardım ve destek veren Doç. Dr. Nevra Dursun'a teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimlerini cömertçe paylaşan Doç. Dr. Kemal Behzatoğlu, Uzm. Dr. Bilgin Aksoy, Uzm. Dr. Zuhal Gücin, Uzm. Dr. Esra Paşaoğlu, Uzm. Dr. Gülben Erdem Huq, Uzm. Dr. Feray Günver, Uzm. Dr. Cem Leblebici, Uzm. Dr. Semiha Battal Havare, Doç. Dr. Canan Kelten'e teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarım Dr. Sevim Baykal Koca, Dr. Oğuzhan Okçu, Dr. Ceren Alparslan'a teşekkür ederim.

Klinik bulgular konusunda yardımcı olan Doç. Dr. Oğuz Koç ve Doç. Dr. Yavuz Selim Sarı'ya teşekkür ederim.

Tez çalışması ve asistanlığım sırasında yardım ve emeğini esirgemeyen tüm laboratuvar çalışanlarına, sekreterlerimize, arşiv çalışanlarına ve başta Mehmet Mustafa Çelebi olmak üzere tüm personelimize, teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Zengin

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
RESİMLER DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLOLAR DİZİNİ	viii
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. PANKREAS.....	5
2.1.1. Embriyoloji	5
2.1.2. Anatomi.....	6
2.1.3. Histoloji-Fizyoloji.....	8
2.1.4. Tümörleri	9
2.1.4.1. Pankreas Tümörlerinin Sınıflaması.....	9
2.1.4.2. Pankreas Duktal Adenokarsinomları.....	10
2.1.4.2.1. Epidemiyoloji.....	11
2.1.4.2.2. Etyoloji.....	11
2.1.4.2.3. Genetik	12
2.1.4.2.4. Moleküler Patoloji.....	12
2.1.4.2.5. Prekanseroz Lezyonlar.....	15
2.1.4.2.6. PDA Varyantları.....	17
2.1.4.2.7. Patolojik Değerlendirme.....	18
2.1.4.2.8. İmmunhistokimya	21
2.1.4.2.9. Klinik.....	22
2.1.4.2.10. Tanı	23
2.1.4.2.11. Evreleme.....	23
2.1.4.2.12. Tedavi.....	24
2.1.4.2.13. Prognoz.....	25

2.2. AMPULLA VATERİ	26
2.2.1. Anatomi ve Embriyoloji.....	26
2.2.2. Ampuller Bölge Tümörleri.....	27
2.2.1. Ampulla Tümörlerinin Sınıflaması.....	27
2.2.2. Ampulla Adenokarsinomları.....	28
2.2.3. Prekanseroz Lezyonlar.....	30
2.2.4. Klinik-Tanı.....	30
2.2.5. Evreleme-Tedavi-Prognoz.....	31
2.3. HSF-1	33
2.4. P53	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Olgu Seçimi.....	42
3.2. Histopatolojik Değerlendirme.....	42
3.3. HSF-1/P53 İmmünohistokimyasal Çalışma.....	43
3.4. İmmünohistokimyasal Skoring.....	45
3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	45
4. BULGULAR	46
4.1. Genel Bulgular.....	46
4.2. İmmünohistokimyasal bulgular.....	48
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ	66
KAYNAKLAR	69

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

PDA	: Pankreas duktal adenokarsinom
PanIN	: Pankreatik intraepitelyal neoplazi
HSF1	: Isı Şok Faktör1
HE	: Hematoksilen-Eozin
HSP	: Isı Şok Protein
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
CA	: Karbonhidrat antijen
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
TNM	: Tümör boyutu, Lenf nodu metastazı, Uzak metastaz
ABD	: Amerika Birlesik Devletleri
CDK	: Siklin Bağımlı Kinaz
CK	: Sitokeratin
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
FAMMMS	: Ailesel Atipik Multipl Mol Melanom Sendromu
FAPC	: Ailesel Polipozis Koli Sendromu
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
HPPCC	: İnsan Nonpolipozis Kolorektal Kanser Sendromu
İHK	: İmmunhistokimya
DPC4	: Pankreatik kanser lokus 4 delesyon
DUPAN4	: Pankreatik Kanser İlişkili Antijen
TP53	: Tümör protein 53
MUC	: Müsin Çekirdek Protein
TGF- β	: Transforme Büyüme Faktör- β
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
PJS	: Peutz-Jeghers sendromu
Rb	: Retinoblastom Geni
K-RAS	: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
CAMP	: Cathelicidin antimicrobial peptide

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. PanIN 1B ve PanIN3'ün histopatolojik görünümü.....	16
Resim 2. İyi diferansiye(sağda) ve orta derecede diferansiye(solda) PDK.....	20
Resim 3. Ampuller adenokarsinom, intestinal tip.....	29
Resim 4. PDK'larda HSF1 ile >%10 kuvvetli nükleer pozitif boyanma.....	48
Resim 5. PDK'larda HSF-1 ile <%10 zayıf nükleer pozitif boyanma.....	48
Resim 6. Ampuller adenokarsinomlarda HSF-1 ile >%10 nükleer pozitif boyanma..	49
Resim 7. PDK ve Ampuller adenokarsinomlarda P53 ile >%10 nükleer pozitif boyanma.....	49
Resim 8. Normal pankreas duktus hücrelerinde HSF-1 ile <%10 nükleer pozitif boyanma.....	52
Resim 9. Dezmoplastik stromal hücrelerde HSF-1 ile >%10 nükleer pozitif boyanma.....	53
Resim 10. Normal pankreas duktus hücrelerinde P53 ile <%10 nükleer pozitif boyanma.....	53
Resim11. Dezmoplastik stromal hücrelerde P53 ile >%10 nükleer pozitif boyanma.....	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Pankreas anatomisi.....	7
Şekil 2. Pankreas karsinogenezinde izlenen morfolojik ve genetik değişiklikler.....	16
Şekil 3. Ampuller bölgenin anatomisi.....	26
Şekil 4. Koledok ve Wirsung'un duodenal papilladaki ilişkisi.....	27
Şekil 5. HSF-1 in ısı şok cevabındaki rolü.....	35
Şekil 6. HSF-1/ P53'ün tümör boyutu, pozitif lenf nodu ve stage ile istatistiksel ilişkisi.....	50
Şekil 7. HSF-1/P53'ün Prognoz istatistiksel ilişisi.....	51
Şekil 8. Normal pankreas duktus hücreleri -Tümöral hücrelerde HSF1 boyanmasının istatistiksel ilişkisi.....	52
Şekil 9. Tümöral hücreler -dezmoplastik stromal hücrelerde HSF1 boyanmasının istatistiksel ilişkisi.....	52
Şekil 10. Normal pankreas duktus hücreleri- Tümöral hücrelerde P53 boyanmasının istatistiksel ilişkisi.....	53
Şekil 11. Tümöral hücreler-dezmoplastik stromal hücrelerde p53 boyanmasının istatistiksel ilişkisi.....	54

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Ailesel sendromların pankreas karsinomları ile ilişkisi.....	12
Tablo 2. WHO 2010 Pankreas duktal adenokarsinomu derecelendirme sistemi....	21
Tablo 3. WHO 2010 pankreas ekzokrin tümörleri evreleme sistemi.....	24
Tablo 4. WHO 2010 ampulla tümörleri evreleme sistemi.....	32



ÖZET

PANKREASIN DUKTAL ADENOKARSİNOM VE AMPULLER BÖLGE ADENOKARSİNOMLARINDA HSF-1 VE P53 EKSPRESYONLARININ PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ

Pankreas Duktal Adenokarsinomu (PDA), yreas Dmortalite oranlna sahip, kora prognozlu thiplrldendir. PDA' lı rognozlu thiplrldendir. PDmu (PDAe sistem metastatik hastalrdendir. PDmu (PDAe si prognozun nedenlerinden biri kemoterapi, radyoterapi ve immunoterapi gibi ozun nedenlerindenlikler.....

Isı şok proteinleri (HSP); stres ile hızlı ve bol aktive olduğu iyi bilinen moleküler şaperonların bir alt kümesidir. Isı şok transkripsiyon faktörü 1 (HSF1) en önemli ısı şok yanıt düzenleyicisi olup HSP genlerini transkripsiyonel düzeyde aktif hale getirir. AyrıcaHSF1'in malign transformasyon, kanser hücrelerinde hayatta kalma ve çoğalmayı kolaylaştırdığı bilinmektedir. Birçok kanser türünün ilerlemesi sırasında, bu ısı şok transkripsiyonel düzenleme mekanizması birlikte işlev görür.

P53 tümör baskılayıcı bir gen olup pankreatik kanserlerin %50'sinden fazlasında mutasyona uğradığı tesbit edilmiştir. Son çalışmalar HSF1 kaybının genomik istikrarsızlığa katkıda bulunduğunu göstermiş olup p53 ve HSF1'in işlevleri arasında bir örtüşme olduğunu göstermiştir.

Son yıllarda, kanser hücreleri ve tümör stroması arasındaki ilişkinin tümör ve metastazlarının ilerlemesinde büyük ölçüde sorumlu olduğu belirlenmiştir. Kanser hücrelerinin ilerlemesinde stromanın katkısının daha iyi anlaşılması tümör stromasını hedef alan yeni tedavi yaklaşımlarına kapı açmıştır. Çalışmamızda hem HSF-1 ve hem p53 boyanması açısından normal pankreas duktal hücreleri-normal ampuller epitel hücreleri ile karsinom hücreleri(p <0,05) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Ayrıca tümöral hücrelerde immun boyanma ile dezmoplastik stromal hücrelerde boyanma(p <0,05) arasında güçlü bir korelasyon vardı.

Pankreatik duktal adenokarsinomda birçok klinikopatolojik prognostik faktör tarif edilmiştir. Bu çalışmada tümör boyutu, lenf nodu durumu, tümör evresi, tümör derecesi, HSF-1 ve p53 ekspresyonu gibi parametrelerinin ilişkisi analiz edilmiştir. HSF-1 ve p53 ile yukarıda sayılan klinikopatolojik parametreler ile anlamlı bir ilişki mevcut değildi. Bununla birlikte >% 10 boyanma görülen olgularda pozitif lenf düğümleri ve yüksek dereceli tümörler daha fazla oranda izlenmiştir.

Sonuç olarak çalışmamız; HSF-1 ve p53 ekspresyonunun PDA ve ampuller bölge kanserlerinin gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir. Ve her iki immun marker da tedavi açısından bir hedef olarak kullanılabilir. Ayrıca bu iki marker iyi differansiye karsinom tanısında diğer parametreler ile birlikte tercih edilebilir.

Anahtar Kelime: Pankreatik Duktal Adenokarsinom, HSF-1, P53, prognostik faktörler, dezmoplastik stroma.

SUMMARY

IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS OF HSV-1, P53 EXPRESSION IN PANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA AND AMPULLARY ADENOCARCINOMAS (Detailed Analysis with Prognostic Factors)

Pancreatic cancer is one of the intractable malignant tumors with a 5-year survival rate is under 1% and characterized by rapid metastatic progression and resistant to medical treatments and management. The reason for the poor prognosis of PDA is the insensitivity to most therapies like chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy and advanced stage at the time of diagnosis.

Heat shock proteins (HSP) are a subset of the molecular chaperones, best known for their rapid and abundant induction by stress. HSP genes are activated at the transcriptional level by heat shock transcription factor 1 (HSF1). Heat-Shock Factor 1 (HSF1), master regulator of the heat-shock response, facilitates malignant transformation, cancer cell survival and proliferation in model systems. During the progression of many types of cancer, this heat shock transcriptional regulon becomes co-opted. Additionally, p53 is a tumor suppressor gene and mutated in more than 50% of pancreatic cancers. Recent study has shown that loss of HSF1 contributed to genomic instability suggesting some overlap between p53 and HSF1 functions.

During recent years, the crosstalk between the cancer cells and the tumor stroma, highly responsible for the progression of tumors and their metastasis, has been increasingly unveiled. A better understanding of the host stroma contribution to cancer progression will increase our knowledge about the growth promoting signaling pathways and hopefully lead to novel therapeutic interventions targeting the tumor stroma. In our study there was statistically significant staining difference between normal pancreatic ductal-normal ampullary epithelium and carcinoma cells ($p<0,05$) both with HSF-1 and p53. Also there was strong correlation between tumor staining desmoplastic stroma staining ($p<0,05$).

Many clinicopathologic prognostic factors are described in pancreatic ductal adenocarcinoma. In this study, the relation of clinicopathologic paramaters which include tumor size, lymph node status, tumor stage, tumor grade, HSF-1 and p53 expression was analysed. HSF-1 and p53 had no significant association with clinicopathological parameters and prognostic value in predicting survival. Although the tumors which stained $>10\%$, had more percentage in positive lymph nodes and in high grade tumors.

The result, our study suggest that HSF-1and p53 expression plays role at carcinogenesis of PDA and ampullary carcinomas. And both of them serve as a potential target in terms of treatment of the tumor. Also this two marker can be used with other parameters at the diagnosis of well differantiated carcinoma.

Key Words: Pancreatic ductal adenocarcinoma, HSF-1, P53, prognostic factors, desmoplastic stroma

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Pankreatikobiliyer sistem maligniteleri, özellikle de duktal adenokarsinom alt tipi, mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerdeki kansere bağlı ölüm nedenlerinde ön sıralarda yer almaları, çok hızlı sistemik yayılması ve olağanüstü bölgesel tümör gelişimiyle diğer kanserlerden ayrılır (1). Dünyada kanserden ölümün nedenleri arasında beşinci (2), Amerika Bileşik Devletleri'nde dördüncü (2,3) yeri tutmaktadır. Beş yıllık sağkalım %5'in altındadır (3). Tanı anında hastaların %85'inden fazlasında tümör organ sınırlarını aşmış, çevre dokulara invazyon göstermiş ve perinöral aralıkta ilerlemiş olduğundan(4,5), hastaların yalnızca % 15-20'sine rezeksiyon yapılabilmektedir(4,6). Pankreas kanserinin rezeksiyon sonrası 5 yıllık yaşam oranları %11-%27 olarak bildirilmektedir (6,7,8,9). Rezeke edilemeyen tümörlerde ise ortalama yaşam süresi 3-5 aydır. Literatürde 7 ve hatta 10 yıllık yaşam oranlarının bildirilmeye başlanması umutları arttırmaktadır(8). Pankreatikobiliyer sistem karsinomlarının gerek sessiz gelişmesi ve ilerlemesi, gerekse tıbbi tedaviye direnç göstermesi nedeniyle, bu karsinomların prognoz ve tedavisini yönlendirmek için yeni alanlarda çalışmalar yapılmaktadır(1).

Isı şok proteinleri (HSP) hücre yaşamında kritik rol oynamaktadır. Heat shock factor-1 (HSF-1) ısı şok cevabında düzenleyici olan bir faktördür. Bu regülatörle yapılan çalışmalarda çeşitli organ sistemlerinde prognostik önem ve hedefe yönelik tedavi açısından olumlu yanıtlar bulunmuştur. Ancak pankreasa ait sadece deneysel bir adet çalışma mevcut olup standart pankreatektomi materyallerinde bir çalışma mevcut değildir. Bu nedenle özgün bir çalışma olduğu ve prognostik ve hedefe yönelik tedavilerde faydalı olabileceği için bu çalışmayı planladık. Bazı çalışmalarda da HSF-1'in, çeşitli karsinomlarda sıkça rastlanan p53 proteinin düzenlenmesinde rol oynadığı saptandığı için ülkemizde hangi yolağın daha aktif olduğuna dair fikir sahibi olmak amacıyla p53 de çalışmaya dahil edildi.

Ayrıca ülkemizde ampullar bölge tümörlerine ait insidans, tümörlerin lokalizasyonu, preneoplastik lezyon varlığına ve histolojik alt tiplere ait geniş kapsamlı az sayıda araştırma mevcuttur. Amerika Birleşik Devletleri'nde büyük serilerle yapılmış olan çalışmalarda pankreas kaynaklı tümörlerin ampullar tümörlere oranla yaklaşık 9 kat daha fazla izlendiği ortaya konulmuştur. Ayrıca bu bölgede görülen tümörlerin dünyanın çeşitli bölgelerinde değişik sıklıkta görüldüğü Dünya Sağlık Örgütü(WHO)'nün verilerinde bulunmaktadır. Her iki bölge tümörleri birbiri ile benzer morfolojik ve klinik özellikler göstermekle birlikte; ampuller bölge

tümörlerinin pankreas yerleşimli tümörlere göre nispeten daha iyi gidişli tümörler olduğu kabul edilmektedir. Çalışmamızda 10 yılda hastanemize gelen pankreatikoduodenektomi/distal pankreatektomi materyallerinde insidans, karsinomların histolojik alttipleri, tümör evresi ve preneoplastik lezyon varlığı da araştırıldı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 PANKREAS

2.1.1 Embriyoloji

Pankreas gelişimine; duodenumun iç yüzünü döşeyen endodermden ayrılan iki tomurcuk halinde başlar(10,11,12,13). Dorsal ve ventral olmak üzere iki taslaktan gelişir. Dorsal ve ventral taslaklar, intrauterin hayatın 7. haftasında birleşirler (14,10,11,12,13). Dorsal pankreas tomurcuğu dorsal mezenter içinde, ventral pankreas tomurcuğu ise koledok yakınındadır. Duodenum sağa doğru rotasyon yaparak C şeklini alırken, ventral pankreas tomurcuğuda koledoğun duodenuma açıldığı noktayla birlikte arkaya doğru hareket eder. Bu hareketiyle ventral tomurcuk dorsal tomurcuğun hemen altına ve arkasına gelir. Birsüre sonra dorsal ve ventral pankreas tomurcuklarının parankim ve duktus sistemleri birleşir(10,11,15). Ventral tomurcuktan unsinat çıkıntı ve pankreas başının arka-alt kısmı oluşur. Pankreas başının önü, kuyruğu ve gövde kısımları da dorsal tomurcuktan gelişir(10,11,12,15).

Sindirim enzimleri üreten pankreatik ekzokrin hücreler, sindirim enzimlerini taşıyan pankreatik duktal hücreler, insülin, glukagon ve somatostatin üreten langerhans adacıklarındaki pankreatik endokrin hücreler, pankreatik tomurcuğun endoderminden diferansiye olur(16).

Pankreasın büyümesinde ve diferansiyasyonunda mezoderm tabakası içerisindeki bağlantılar ve mezodermdede eksprese edilen birkaç büyüme düzenleyici transkripsiyon faktörü önemli rol oynar(17,16). Wirsung duktusu dorsal pankreas duktusunun distali ve ventral pankreas duktusunun tümünün birleşmesiyle meydana

gelir(15,16). Dorsal pankreas duktusunun proksimal kısmı ya tümüyle oblitere olur veya aksesuar pankreas duktusu(Santorini) adı verilen küçük bir duktus halinde kalır.

Ana pankreatik duktus, koledokla birlikte duodenuma majör papilladan, eğer varsa aksesuar duktus ise minör papilladan açılır(14,15,16). İnsanların %10'unda ise dorsal ve ventral duktuslar hiç birleşmez ve duodenuma ayrı ayrı açılırlar(10,15). Fetal yaşamın 3. ayında pankreas parankiminden gelişen langerhans adacıkları organın tümüne dağılır. İnsülin salgısı 5. ay civarında başlar. Glukagon ve somatostatin

salgılayan hücreler de parankimal hücrelerden gelişir(15). Bezin bağ dokusu pankreas tomurcuğunun çevresindeki visseral mezodermden köken alır(15,16).

2.1.2 Anatomi

Pankreas retroperitoneal alanda duodenum ve dalak arasında transvers olarak uzanır(14,10,18,11,19). Önde sağdan sola doğru; transvers kolon ve transvers mezokolon, bursa omentalis ve mide ile komşudur. Arkada sağdan sola doğru; koledok, v. porta hepatis, v. lienalis, v. kava inferior, v. mezenterika superior, aort, sol böbrek ve dalak hilusu yer alır(10,18,11)

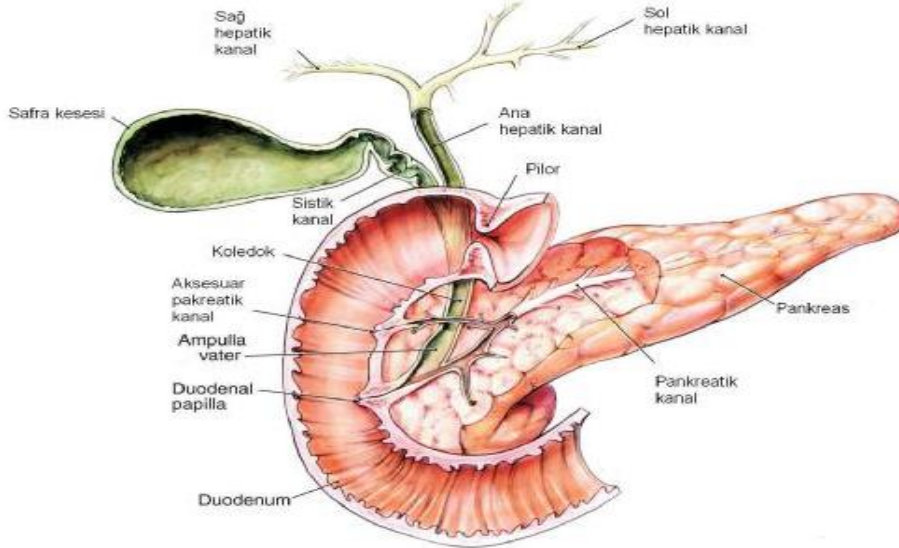
Yetişkinlerde pankreas genellikle 15-20 cm uzunluğundadır ve 70-120 gr ağırlığındadır(14,10,11,19,20). Erkeklerde kadınlara göre biraz daha büyüktür(10,20). Normal pankreas sarı pembe renkli ve dış yüzü hafif lobüle görünümündedir(10,19, 20,21). Parankim içine uzanan septumlarla lobüllere ayrılmış görünümündedir(11). Ön yüzey pürüzsüz ve periton tabakası ile kaplıdır diğer yüzeyleri ise ince, gevşek fibröz bağ doku ile kuşatılmıştır. Ayrı bir kapsülü bulunmaz(20).

Pankreas baş, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere dört anatomik birimden meydana gelir(10,20). Bununla birlikte birçok kaynak baş, gövde ve kuyruk şeklinde ele almaktadır(14,11). Organın büyük kısmını baş kısmı oluşturur. Vasküler sulkus, pankreatikoduodenektomi örneklerinde pankreasın yönünü belirlemede yardımcıdır (10,20).

Pankreasın ana duktusu olan Wirsung, kuyrukta başlar gövde ve boyundan geçerek baş kısma doğru uzanarak papilla duodeni majör'e açılır. Wirsung'un çapı ortalama 3 mm'dir(1.8-9 mm). Aksesuar pankreatik duktus (Santorini duktusu) pankreasın dorsal taslağına aittir ve sıklıkla erişkinlerde duodenum ile olan ilişkisini kaybeder. Santorini duktusu pankreas başında bulunur ve proksimal ucu Wirsung duktusu ile birleşir. Distal ucu kapanmamış ise papilla duodeni majörün 2 cm yukarısında papilla duodeni minör denilen küçük bir mukoza kabartısı üzerine açılır. Pankreas ve safra duktuslarının duodenum içindeki kısımları ince düz kas fasikülleri ile çevrelenmiştir(Oddi sfinkteri) ve bunlar çevreleyen duodenumun hem muskularis mukoza hem de muskularis propriası ile devam eder(11,20).

Arterleri-Venleri; Pankreasın baş kısmı; yukarıda gastroduodenal arterden çıkan superior anterior-posterior pankreatikoduodenal arterler ve aşağıda superior mesenterik arterden çıkan inferior anterior-posterior pankreatikoduodenal arterler besler. Bezin gövde ve kuyruk kısımları splenik arterden çıkan küçük dallardan beslenir. Pankreasın venleri arterlerle yandaşırlar ve aynı isimleri alarak vena porta, splenik ven, süperior ve inferior mezenterik venlere dökülürler(10,18,19,13).

Lenfatik drenajı; Pankreasın lenfatik drenajı zengindir ve venöz drenajı izler. Superior nodlar glandın üst sınırında olup anterior ve superior üst yarıyı drene ederler. İnfirior nodlar, baş ve gövdenin inferior marjinde olup alt kenarın anterior ve posterior yarısını drene ederler. Anterior nodlar, pankreas başının anterior yüzeyini drene eder. Lokalizasyonları ise pilorun altında, önde pankreas ve duodenumun arasındaki yarıқта ve transvers kolonun mezenter kökünde yer alırlar.



Şekil 1: Pankreas anatomisi

Posterior nodlar, pankreas başının posterior yüzeyini drene ederler. Bu nodlar posteriorde pankreas ve duodenumun arasındaki yarıқта, koledok ve aort komşuluğunda, çölyak arter ve süperior mezenterik arterin çıkış yeri boyunca yerleşmişlerdir. Splenik nodlar kuyruk kısmını drene ederler. Lenfatik drenaj pankreas kanseri yayılımı açısından önem taşır ve en sıklıkla baş kısmından yayılırlar. Çoğu pankreas karsinomlu hasta teşhis anında splenik nod hariç nodal metastazlara sahiptir. (10,18,19,13).

Sinirleri; Pankreastaki sinir ağında sempatik, parasempatik, duyu ve motor sinir demetleri vardır(10,18,13,22). Sempatik(postganglionik) ve parasempatik

(preganglionik) lifler pleksus çölyakustan ayrılarak pleksus splenikus içinde pankreasa gelirler. Postganglionik olan sempatik lifleri n. splanknikustan, preganglionik olan parasempatik lifleri ise n.vagustan gelir. Parasempatik lifler pankreas dokusu içinde dağılmış durumdaki ganglionlarda nöron değiştirir. Parasempatik etki salgıyı artırır, sempatik etki ise salgıyı azaltır. Süt salgılanmasında olduğu gibi, pankreasın salgı yapmasını da kısmen hormonlar kontrol eder(10,19,13). İçeriğın salınımını uyaran nöral uyarı vagal sinir yoluyla oluşur(11). Pankreas ağrısı n. splanknikus majör bölgesine yansır. Bu ağrı bütün epigastrik bölge ile bel bölgesinin üst çeyreğinde hissedilir(19).

2.1.3 Histoloji-Fizyoloji

Pankreas sindirim enzimleri ve hormonlar üreten iki bileşenden oluşan karışık dış salgı ve iç salgı bezidir(10,23). Enzimler asinüsler halinde düzenlenmiş dış salgı kısmının hücreleri tarafından depolanır ve salınır. Hormonlar langerhans adacıklarından sentezlenir(21,23). Yetişkinde pankreasın yaklaşık %95'inin (%85'i asiner, %10'u duktal hücreler) ekzokrin hücrelerden oluştuğu, endokrin hücrelerin ise sadece %1-2'lik pankreas hacmini kapladığı tahmin edilmektedir(14,24). Mikroskopik olarak pankreas 1-10 mm'lik lobüller şeklinde dizilmiştir. Lobüller arasındaki parankimin tamamı yakını asini, duktus ve Langerhans adacıklarını da içeren pankreasın epitel elemanlarından meydana gelir(20). Asiner hücreler, geniş bazofilik sitoplazmalı, nükleusu bazalde yerleşmiş, polaritesi yüksek hücrelerdir(14,11,20,12). Zimojen granülleri Periodik Asit Schiff (+) pozitif boyanır ve diastaza dirençlidirler.

Asiner hücrelerde tripsin, kimotripsin, lipaz, amilaz ve elastaz gibi pankreatik enzimler pozitif; CAM 5.2 antikoru (+) pozitif iken pankeratin, sitokeratin(CK) 7, 19 ve 20 negatiftir. Asiner hücrelerde müsün üretilmez ve pankreatik kanser ilişkili antijen (DUPAN-2), karsinoembriyonik antijen(CEA) ve karbonhidrat antijen(CA19.9) gibi glikoproteinler için immünohistokimyasal boyanma negatiftir. Kromogranin ve sinaptofizin gibi endokrin belirleyiciler de negatiftir(20).

Duktal sistem beş kısma ayrılır: Sentroasiner hücreler, interkalat duktuslar, intralobüler duktuslar, interlobüler duktuslar (büyük ve küçük) ve ana duktuslar (20, 21). Duktal hücreler, CK7-8-18 ve 19 içerir; bu nedenle bazı sitokeratinlere karşı olan

antikorların yanında, pankeratin ve CAM 5.2 antikorları ile immünohistokimyasal (İHK) olarak boyanır. CK 20, enzim ve endokrin belirleyicilerle de boyanma yoktur (20).

Pankreasın endokrin kısmı, yetişkenlerde bezin hacimsel olarak sadece %1-2'sini oluşturur, fakat yenidoğanda bu oran yaklaşık %10'dur. İki tip adacık bulunur. Kompakt adacıklar; %90'ını oluşturur, genellikle 75 -225 µm boyutlarındaki sınırları keskin adacıklar yanısıra 50 µm kadar küçük veya 280 µm kadar büyük adacıklar da bulunabilir. Kompakt adacıklar baskın olarak bezin gövde ve kuyruk kısmında bulunur ve baş kısmında daha azdır. Diffüz adacık; embriyonik ventral lobdan türer ve bezin baş posteroinferior kısmı dışında başka yerde bulunmaz. Bu adacıklar kompakt adacıklardan sayıca çok daha azdır ve 450 µm kadar boyutta olabilirler(20).

2.1.4. Tümörleri

2.1.4.1. Pankreas Tümörlerinin Sınıflaması

Dünya Sağlık Örgütü(WHO) 2010 yılı ekzokrin pankreas tümörleri sınıflaması(25).

Epitelyal tümörler **Benign**

Seröz kistadenom
Asinik hücreli kistadenom

Premalign lezyonlar

Pankreatik intraepitelyal neoplazi, grade 3(PanIN3)
İntraduktal papiller müsinöz neoplazi, düşük-orta dereceli displazi
İntraduktal papiller müsinöz neoplaz, high grade displazi

İntraduktal tübülopapiller neoplazi
Müsinöz kistik neoplazi, düşük-orta dereceli displazi
Müsinöz kistik neoplazi, high grade displazi

Malign

Duktal adenokarsinom
Adenoskuamöz karsinom
Kolloid karsinom(müsinöz non-kistik karsinom)
Hepatoid karsinom
Medüller karsinom
Taşlı yüzük hücreli karsinom
Andiferansiye (anaplastik) karsinom
Osteoklast benzeri dev hücreli andiferansiye karsinom

Asiner hücreli karsinom
Asiner hücreli kistadenokarsinom
İnvaziv karsinom ile ilişkili intraduktal papiller müsinöz neoplazi
Mikst asiner-duktal karsinom
Mikst asiner-nöroendokrin karsinom
Mikst duktal-nöroendokrin karsinom
Mikst asiner-nöroendokrin-duktal karsinom
İnvaziv karsinom ile ilişkili müsinöz kistik neoplazi
Pankreatoblastom
Seröz kistadenokarsinom
Solid psödopapiller tümör
Nöroendokrin tümörler

Matür teratom

Mezenkimal tümörler

Lenfomalar

Sekonder tümörler

2.1.4.2 Pankreasın Duktal Adenokarsinomu (PDA)

Pankreas tümörlerinin hücresel fenotipi pankreasın üç ana epitel tipi olan duktal hücre, asiner hücre ve endokrin hücrelerdir. Çoğu ekzokrin pankreas karsinomu, duktal hücre fenotipi gösteren neoplazmlar sınıfına girer ve bu nedenle PDA olarak adlandırılır. PDA'ların çoğundaki duktal hücre yapısı ve duktal hücrelerin proliferasyon gösterebilmeleri, tümörün duktal orijinli olduğunu düşündüren sebeplerdir(26).

2.1.4.2.1. Epidemiyoloji

PDA, dünyada en sık görülen kanser türleri içerisinde 13. sırada, kanser ölümleri içerisinde ise 8. sıradadır(27). PDA en ölümcül kanserlerden biridir(28,29). Olguların %80'i 60-80 yaşları arasındadır. Olguların yalnızca yaklaşık %10'u 50 yaş altındadır(30,28). Erkeklerde kadınlardan 3 kat daha fazla görülürken, ileri yaşlarda kadın erkek arasındaki fark ortadan kalkar ve görülme oranları eşitlenir(31,32). Gelişmiş ülkelerde PDAK'ın yıllık görülme sıklığı 100.000 kişide 3.1 ile 2.8 arasında değişmektedir(32). Türkiye'de Sağlık Bakanlığı 2005 yılı kanser istatistiklerine göre

PDA 100.000 kişide 1.6-2 arasında görülmekte olup en sık görülen kanser türleri içerisinde 12. sırada, kanser ölümleri içerisinde ise 11. sıradadır (33). Olguların üçte ikisinde pankreasın baş bölgesinde tümör tutulumu meydana gelerek safra kanalında ve sıklıkla pankreas kanalında da tıkanmaya neden olur(32).

2.1.4.2.2. Etyoloji

PDA'nun başlıca risk faktörleri arasında; sigara, tip 2 diabetes mellitus, fazla yağ içeren beslenme, kronik pankreatit, primer sklerozan kolanjit, herediter pankreatit, ailesel pankreas kanseri varlığı sayılabilir(34,35). En önemli çevresel risk faktörü olan sigara, pankreas kanseri riskini 1.5- 5.5 kat arttırmaktadır(36). Diğer risk faktörleri, vücut kitle indeksinde artış, hayvansal yağların fazla tüketilmesi, petrol ürünleri ve kağıt hamuruna uzun süre maruz kalınmasıdır(37,38,39).

Epidemiyolojik çalışmalarda, en çok saptanan risk faktörü yaş ve sigara içiciliğidir(36,40). Meyve, sebze, vitamin C ve fibrilden zengin diyetin pankreas kanserinden koruyucu rolü olduğunu bildiren yazılar bulunmaktadır(41). Ayrıca Vitamin D etkisinin pankreas karsinogenezine etkisi net anlaşılamamış olsa da, yüksek vitamin D ve analoglarının seviyelerinin antikarsinojenik etkilerinin olduğu düşünülmektedir(42). Ancak çevresel risk faktörleri içerisinde pankreas kanseri ile ilişkisi net anlaşılan yalnızca sigaradır(43,44).

2.1.4.2.3. Genetik

Pek çok olguda karsinogenez, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile multifaktöriyel olarak başlamaktadır. Bununla birlikte bazı olgularda, hastalık ailesel geçiş paterni göstermektedir. Birinci derece yakın akrabasında pankreas kanseri bulunan olgularda, PDA relatif gelişme riski; birinci derece akrabaların birinde kanser varlığında 4.5 kat, ikisinde varsa 6.4 kat, üç ya da daha fazlasında varsa 32 kat artmaktadır(45). Günümüzde, başta herediter pankreatit, herediter meme-over kanser sendromları, ailesel çoklu mol melanoma sendromu(FAMMM), herediter nonpolipozis

kolorektal kanser(HNPCCS) ve Peutz-Jeghers sendromu olmak üzere PDA riskinde artışa neden olduğu tanımlanan, pek çok hastalık bulunmaktadır(Tablo 1).

Tablo-1: Ailesel sendromların pankreas karsinomları ile ilişkisi

	Gen	Relatif risk	70 yaşındaki risk	Diğer organ kanserleri
Meme-over kanser sendromu	BRCA2 (13q12-13)	3.5-10	%5	Meme, over, prostat
	BRCA1 (17q21)	2.3	%1	Meme, over, prostat, periton, deri, akciğer
HNPCCS/ Lynch sendromu II	MSH2,MLH1, MSH6, PMS,PMS2 (2p22-p21, 3p21.3)	4.2	<%5	Kolorektal, endometrium, mide, over, üreter, renal, pelvis, biliyer trakt, beyin
FAP	APC (5q21-q22)	4.5	%2	Ampulla kanserleri
Kistik Fibrozis	CFTR (7q31.2)	5.3	<%5	Gastrointestinal kanserleri
Hereditör pankreatit	PRSS1 (7q35)	50-70	%40	Yok
FAMMM	CDKN2A/P16 (9p21)	34-39	%17	Malign melanom, meme
Peutz-Jeghers sendromu	LKB1/STK11 (19p)	132	%30-60	Gastroözofajial kanserler, ince barsak, kolorektal ve meme kanserleri

2.1.4.2.4. Moleküler Patoloji

Son yirmi yılda yapılan araştırmalar pankreas kanserinin esasında kanser bağımlı genlerdeki somatik mutasyonlara sonucu oluşan genetik hastalık olduğunu göstermektedir(46). Kanser ilişkili genleri, fonksiyonlarına göre, üç grupta toplamak mümkündür(47):

- 1- Onkogenler,
- 2- Tümör süpresör genler,
- 3- Genom koruyucu genler
- 4- Büyüme faktörü ve büyüme faktörü reseptörleri
- 5- Telemor kısalması

Tümör supressor genler; Tümör süpresör genler, inaktive olduklarında tümör gelişimine katkıda bulunan resesif genlerdir. Fonksiyon kaybı için her iki kopyasında da mutasyon olmalıdır. Sporadik kanserlerde, yaşam sırasında her iki kopyada da

mutasyon oluşmaktadır. Oysa kanserin genetik formlarında, bir mutant kopya genetik olarak vardır ve ikinci kopyadaki somatik mutasyon kanser ile sonuçlanmaktadır. PDA gelişimine katkıda bulunan, en sık inaktive olan tümör supresör genler: **p16/CDKN2A/INK4A, p53** ve **SMAD 4/ DPC4**'dür(48).

p16/CDKN2A/INK4A geni, 9 kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. p16/CDKN2A/INK4A geninde kayıp, hücre siklusunda G1/S geçişinde rol oynayan Rb-1 fosforilasyonunda fonksiyon kaybına neden olmaktadır(49). P16 geninde inaktivasyon, PDAK'ların %98 inde saptanmaktadır(50). Wilentz ve arkadaşlarının yaptıkları İHK'sal çalışmada; PanIN- 1A'da %30, PanIN-1B'de %27, PanIN-2'de %55, PanIN-3'de %71 oranında, p16 kaybı saptanmıştır(51). L-alanozin gibi kemoterapötik ilaçlar, MATP fonksiyon kaybına spesifiktir ve MATP geninde kayıp olan kanserlerin tedavisinde kullanılmaktadır(52). Hem P16 hem de MTAP geninde kayıp PanIN olgularının %8'inde gösterilmiştir(53).

P53, daha sonra ayrıntılı olarak ele alınacaktır .

SMAD 4/ DPC4, kromozom 18'de bulunan bir tümör süpresör genidir. TGF- β sinyal yolağındaki önemli düzenleyicilerden biridir. SMAD4'de kayıp olan hücrede, G1/S geçişinde uygunsuzluk ve apoptoz inhibisyonunda azalma yoluyla, hücrede büyümenin inhibisyonu gerçekleşmektedir(54). SMAD4/DPC4 geninde mutasyon, pankreas dışı kanserlerde ve pankreasın duktal dışı kanserlerinde nadir olmasına rağmen, PDA'larda %50 oranında görüldüğü bildirilmektedir(55). Maitra ve arkadaşlarının çalışmasında, İHK'sal olarak SMAD4 pozitifliği, PanIN-1 ve PanIN-2 lezyonlarının tamamında görülürken, PanIN-3 lezyonlarında %30 oranında saptanmıştır(56).

Onkogenler; Onkogenler aktive olduklarında hücrel büyümede etkili genlerdir. PDA'larında saptanan en önemli onkogen, K-ras'dır. K-ras, 12. kromozomda yer alan, hücrenin proliferasyonunda, diferansiyasyonunda ve yaşamında gerekli, çeşitli fonksiyonları düzenleyen, GTPazlar'ın RAS süperailisinin bir üyesi olarak tanımlanmaktadır. Bir meta-analiz çalışmasına göre, K-ras mutasyonu, PanIN-1A olgularının üçte birinde, PanIN-1B olgularının %40'ında, PanIN-2 ve PanIN-3 olgularının %90'nından fazlasında, PDA olgularının %100'ünde saptanmaktadır (57).

Bulgular, pankreas karsinogenezinde, K-ras mutasyonunun merkezi rol oynadığını göstermektedir(58).

Genom koruyucu genler; Genom koruyucu genler, DNA hasarının tanınmasında ve tamirinde rol oynamaktadırlar. Genom koruyucu genlerde mutasyon olduğunda, DNA hasarı etkili bir şekilde onarılamamakta ve DNA mutasyonları birikmektedir(59). Pankreas kanserinde mutasyona uğrayan genom koruyucu genlere örnek olarak, DNA tamir genleri olan hMLH1 ve hMSH2 verilebilmektedir(60). Bu genlerde fonksiyon kaybı olduğunda, DNA değişiklikleri, mikrosatellit insitabilitesine yol açmaktadır. Mikrosatellit insitabilitesinin, HNPCC'nda kötü diferansiyasyon ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir(61). PDA'larının yaklaşık %4'ünde mikrosatellit insitabilite bulunmaktadır ve bu tümörler medüller tip olarak isimlendirilen özel bir morfolojik görünüme sahiptirler(60).

Büyüme faktörü ve büyüme faktörü reseptörleri; Büyüme faktörleri, hücrenin proliferasyonu ve diferansiyasyonunu kontrol eden proteinlerdir. Büyüme faktörleri ve bunların reseptörlerinin, PDA'larda yüksek oranda eksprese edildiği bilinmektedir. Epidermal büyüme faktörü reseptörünün(EGFR) yüksek ekspresyonunun, pankreas kanserlerinde ayrı bir yeri bulunmaktadır(62). Epidermal büyüme faktörü ailesinin dört reseptörü, hücre membranı boyunca yerleşmektedirler. (63). PDA'larda, HER-3 ve HER-4'ün sitoplazmik ekspresyonunda kayıp sırasıyla %73 ve % 18 olarak bulunmuştur(64). HER-2'nin yüksek ekspresyonu, iyi diferansiye PDA ve erken evre prekürsör lezyonlarla ilişkilendirilmektedir ve prekürsör lezyonlardaki displazinin derecesi ile korelasyon göstermektedir(65,66). Ayrıca PDA'larda fibroblast büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü reseptörü, insülin büyüme faktörü-1, sinir büyüme faktörü ve vasküler endotelial büyüme faktörü seviyelerinde artış olduğu rapor edilmektedir(67,68)

Telomer kısalması; Telomerler lineer kromosomların sonunda yerleşen oluşumlar olup, kromosomun terminal kısmını aberran birleşmelerden korur. Pankreas kanserinin erken gelişim evresinde telomerlerin anormal şekilde kısa olduğu belirlenmiştir. Defektif telomerler çoğu kanser türlerinde ve özellikle de pankreas kanserinde sık rastlanan kromozomal instabiliteye sebep olur(69). Kromozom değişiklikleri p53 gen mutasyonu olan hücrelerde mevcudiyetini sürdürür ve diğer gen

bozukluklarının oluşmasına sebep olur. Böylece, telomer disfonksiyonu ve p53 fonksiyon kaybı birlikteliği dokularda karsinom gelişimine sebep olur(70).

Tüm bunlarla beraber, kanserin genetik ve edinilmiş faktörlerin birlikte karsinogenezi başlatarak oluşturdukları multifaktöryel hastalık olduğunu vurgulamak doğru olur.

2.1.4.2.5. Prekanseroz Lezyonlar

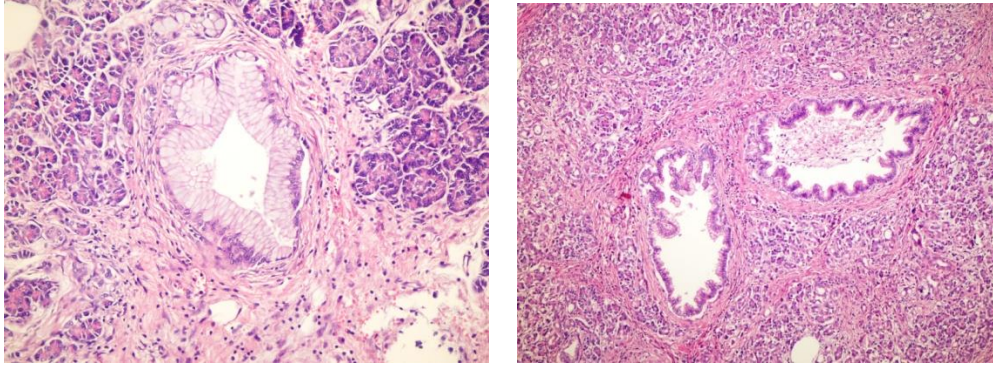
PDA'nın, pankreatik intraepitelyal neoplaziler (PanIN'ler) olarak adlandırılan mikroskopik, invaziv olmayan neoplastik epitelyal proliferasyonlardan geliştiği artık bilinmektedir. PanIN'ler küçük çaplı pankreas duktuslarından(genellikle çapı <5 mm) gelişir ve histolojik olarak üç tip olarak sınıflandırılır; PanIN-1(1A-1B), PanIN-2 ve PanIN-3. Bu mikroskopik duktal epitelyal proliferasyonlar, düşük-dereceli PanIN'den(PanIN-1) orta dereceli PanIN(PanIN-2), yüksek dereceli PanIN(PanIN-3)'e ve daha sonra kolorektal kanserlerdeki adenom-karsinom sekansına benzer olarak pankreas kanserine ilerler(28).

PanIN-1A:Bazalde lokalize nükleusları olan uzun kolumnar hücrelerden oluşan flat epitelyal lezyonlar ve bol miktarda supranükleer müsin bulunur. Çoğu PanIN-1A olgularının neoplastik doğası tam olarak ortaya konamamıştır, bu epitelyal değişiklikler "lezyon" terimi ile adlandırılabilir(PanIN-1A).

PanIN-1B: Papiller, mikropapiller veya bazal psödostratifye yapıya sahip epitelyal lezyonlardır, ancak diğer yönleriyle PanIN-1A'ya benzer.

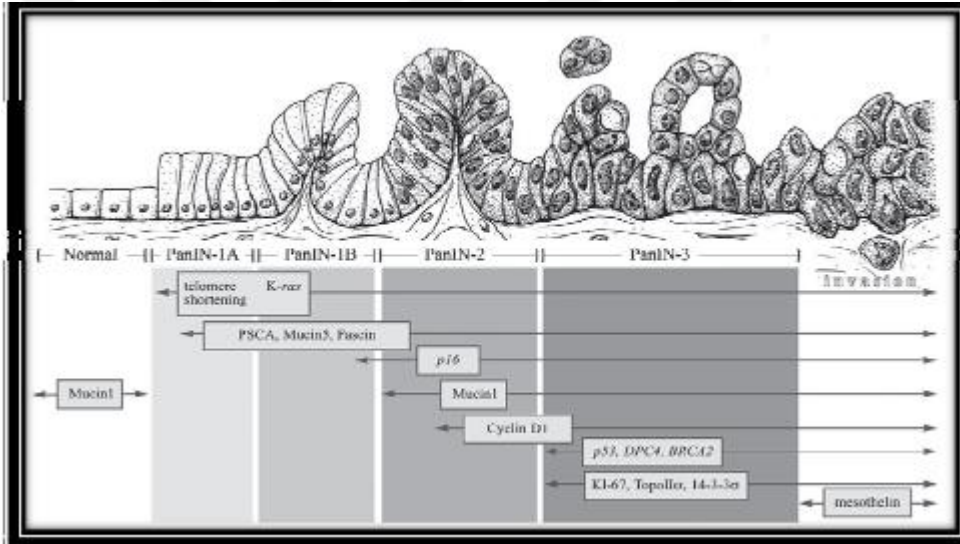
PanIN-2: Flat olabilen ancak çoğunlukla papiller müsinöz epitelyal lezyonlardır. Bu lezyonlarda az da olsa PanIN-3'tekine benzer bazı nükleus anormallikleri olmalıdır(Resim1).

PanIN-3: Şiddetli hücresel atipisi olan genellikle papiller veya mikropapiller yapılar oluşturan lezyonlardır. Bu lezyonlar sitonükleer seviyede karsinoma benzeyebilir ancak bazal membran invazyonu yoktur(32)(Resim 1).



Resim 1: PanIN 1B ve PanIN3'ün histopatolojik görünümü

Gastrointestinal sistemin bazı tümörlerinde tanımlanan, adenom-karsinom sekansına benzer durum, pankreasta PanIN-adenokarsinom progresyonu için de sunulmaktadır(58). Erken dönem epitel değişikliklerinden, adenokarsinoma ilerleyen bu süreçte, sık izlenen genetik değişiklikler Şekil 3'de gösterilmiştir(73).



Şekil 2: Pankreas karsinogenezinde izlenen morfolojik ve genetik değişiklikler

Müsinöz Kistik Neoplaziler(MKN) hemen daima kadınlarda, genellikle pankreasın gövde veya kuyruğundan kaynaklanan ve ağrısız, yavaş büyüyen kitleler olarak ortaya çıkarlar. Kistik boşluklar, kalın, yapışkan müsin ile doludur ve kistler yoğun selüler bir stroma ile ilişkili kolumnar müsinöz epitelle döşelidir. Bu tümörler benign, düşük malign potansiyelli ve malign olabilir. Benign müsinöz kist adenomlar belirgin sitolojik ve yapısal atipi taşımazken, düşük malignite potansiyelli tümörler belirgin sitolojik ve yapısal atipi gösterirler ancak gerçek invazyon göstermezler. Malign müsinöz kistadenokarsinomlar ise invazivdir(72).

İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplaziler(IPMNs) de müsin içeren kistler ve benign, düşük malign potansiyelli ve malign olabilir. Müsinöz kistik neoplazilerin aksine, IPMN'ler kadınlardan daha sık erkeklerde izlenirler ve daha sık olarak pankreasın başını tutarlar. IPMN'ler ana pankreatik kanallardan kaynaklanır ve müsinöz kistik neoplazmların selüler stromasına sahip değildir(72).

2.1.4.2.6. PDA Varyantları

PDA'nın yaygın formunun yanısıra daha az yaygın olan birkaç histolojik alttipi de bulunur. PDA'la yakın ilişkili pankreatik karsinomlar; müsinöz kistik olmayan karsinom (kolloid karsinom), adenoskuamöz karsinom, andiferansiye (anaplastik veya sarkomatoid), taşlı yüzük hücreli karsinom ve osteoklast benzeri dev hücreli andiferansiye karsinom(28).

1) Müsinöz kistik-olmayan karsinom (kolloid karsinom): Pankreas malignitelerinin %1-3'ünü oluşturur. Tümör hacminin en az %80'ini oluşturan hücre dışı müsin varlığı kesin tanı bulgusudur(28,73). İyi prognozlidir(74).

2) Adenoskuamöz karsinom: Pankreatik karsinomların %3-4'ünü oluşturur (76). Adenoskuamöz karsinom tanısı koyabilmek için tümörün en az %30'unun skuamöz diferansiasyon göstermesi gereklidir(28).

3) Taşlı yüzük hücreli karsinom: Nadir görülür(73). Metastatik tümördeki taşlı yüzük hücrelerinin primerinin kolorektal, mide veya meme olma olasılığı pankreas olma olasılığından çok daha fazladır(28).

4) Andiferansiye (anaplastik veya sarkomatoid) karsinom: Dev hücreli karsinom ve sarkomatoid karsinomu içerir. Sarkomatoid karsinom, baskın olarak ve ya tümüyle iğsi hücrelerden oluşsa da epitelyal öncülerden köken aldığına inanılır (28). Pankreas karsinomlarının en agresif olanıdır(74).Osteoklast benzeri dev hücreli andiferansiye karsinom, andifferansiye karsinomun diğer bir alttipidir. Epiteloid tümör hücreleri ile neoplastik olmayan dev hücreler birlikte bulunur(28).

2.1.4.2.7. Patolojik Değerlendirme

Makroskobik değerlendirme

Pankreas cerrahisinde; standart pankreatikoduodenektomi (Whipple ameliyatı), pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi, genişletilmiş Whipple ameliyatı, total pankreatektomi, distal pankreatektomi ve splenektomi uygulanan cerrahi yöntemlerden bazılarıdır. Standart pankreatikoduodenektomi, periampuller bölge patolojileri için en sık yapılan ameliyattır(75). Whipple ameliyat materyali, pankreas yanı sıra, genellikle distal mide, safra kesesi, duodenum, proksimal ince barsak ve omentum içermektedir. Gövde ve kuyruk lokalizasyonlu tümörler nedeniyle yapılan ameliyatlarda; distal pankreas, dalak ve omentum bulunmaktadır.

PDA, pankreas baş kısmında ve diğer bölümlerinde yerleşmiş solid, sınırları belirgin olmayan, fibröz dokudan zengin, sert, sarımtırak- gri renkli genellikle çapı 2-5 cm arasında olan tümörlerdir. Tanı genelde vakaların %85'inde tümör yaklaşık 5 cm'e ulaştığında konulur(31,76,32). Hemoraji, nekroz, kistik değişiklikler veya diffüz büyüme görülebilir(76,32). Nadir olgularda PDA, heterotopik pankreas dokusunda da gelişebilir(32). PDA, olguların 2/3'ünde pankreas baş kısmından, 1/3'ünde ise gövde ve kuyruktan gelişir. Olguların %20'sinde multipl tümör vardır(76). Pankreas başından kaynaklanan tümörlerin 1/4'ünde duodenum duvarı invazedir. Etkilenmiş pankreas duktusları çoğunlukla dilate olmuştur ve nekrotik tümörle doludur. Bu dilatasyon tümör dokusundan uzakta da olabilir. Ekstrapankreatik yayılım sıktır ve eğer bu çok yaygınrsa karsinomun pankreas orijinli olup olmadığını anlamak zordur(76). Yapılan bir çalışmada PDA makroskopik olarak pankreas başında lokalize olan 28 olgunun sadece 14'ünün pankreas kökenli olduğu kanıtlanmış, 5'inin kökeni bulunamamış, geri kalan vakaların ampulla, safra kanalı ve duodenum orijinli olduğu tespit edilmiştir(76).

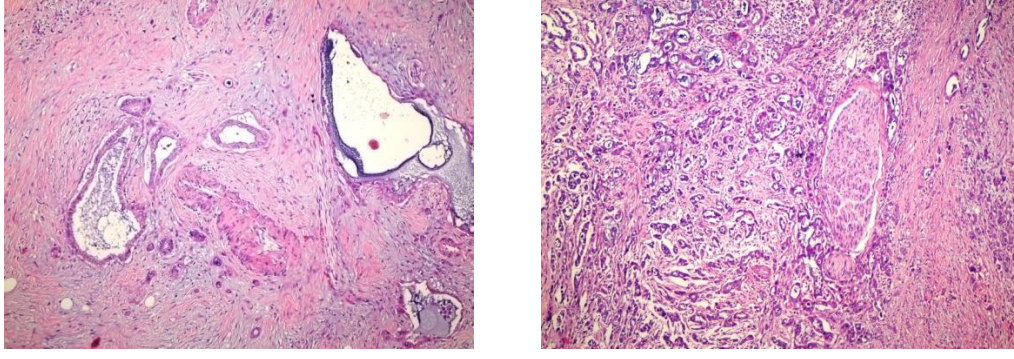
Mikroskobik Değerlendirme

PDA, iyi, orta ve kötü diferansiye olarak derecelendirilmektedir(77). İyi diferansiye PDA; belirgin gland yapısı, kübik-kolumnar, yuvarlak, oval uniform nükleuslu ve dağınık kromatinli minimal nükleer pleomorfizm gösteren neoplastik hücrelerden oluşur. Orta diferansiye PDA, glandüler yapı daha az tanımlanır, inkomplet glandüler lümen nükleer pleomorfizm kadar yaygındır, nükleoller daha büyük ve düzensizdir, mitoz daha yaygındır. Kötü diferansiye PDA'ta solid alanlar ve belirgin infiltratif hücreler vardır, belirgin gland yapısı yoktur. Kötü diferansiye PDA, iyi diferansiye PDA hücrelerinden daha az mütin üretir, büyük bizar nükleus ile belirgin nükleer pleomorfizm vardır, atipik mitoz yaygındır(77).

İyi diferansiye PDA'ta mikroskopik tanı çok zor olabilir, bu durumda sitolojik detaylara dikkat edilmelidir. Küçük büyütmede belirgin glandüler yapılar vardır, lümenleri daha geniştir, bir veya birkaç sıra silindirik veya kübik epitel ile döşelidir. Glandların şekli, dağılımı ve bunları çevreleyen desmoplastik stromadaki düzensizlikler haricinde PDA'ı düşündürecek çok fazla bulgu yoktur. Büyük büyütmede glandları döşeyen epitelde malignite düşündürecek bulgular; belirgin nükleer pleomorfizm, polarite kaybı, belirgin nükleol ve mitotik aktivitedir. Olguların %90'ında perinöral invazyon(PNİ) vardır. PDA'taki PNİ, intrapancreatik sınırlardan başlayıp ekstrapancreatik nöral pleksusa yayılım yapabilir ki bu cerrahi için zorlayıcı bir faktördür. PDA'ların yarısında kan damarları, özellikle ven invazyonu görülmektedir(76).

Adsay V. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yağ dokusu içerisinde izole soliter duktus(ISD) ünitelerinin adenokarsinomun güvenilir bir göstergesi olduğunu kaydetmiştir. Bu çalışmada ISD; doğrudan adipositlere bitişik ya da ince bir fibromüsküler doku ile ayrılmış yağ dokusuyla ayrı duran tek bir glandı tanımlar. ISD duktal adenokarsinom tanısıyla pankreas rezeksiyonu yapılan olguların %47.6' sında (50/105) tesbit edilmiş olup; tümör dışı nedenlerle yapıp kronik pankreatit izlenen rezeksiyon materyallerinde ise hiç izlenmemiştir. ISD'ların çoğu iyi diferansiye ve sitolojik olarak masum hücreler olup küçük bir kısmında vasküler invazyonda rastlanmıştır. ISD sıklıkla retroperitoneal cerrahi sınır örneklemede karşılaşılır. Sonuç olarak ISD peripankreatik yumuşak dokusu örneklenen pankreatik rezeksiyonların %47.6' sında saptanmış olup tanı, evreleme ve cerrahi sınır değerlendirilmesinde kansere özel bir bulgudur(78).

Orta ve kötü diferansiye PDA'larda, histolojik yapı ilerleyici şekilde düzensiz hale gelir, glandüler yapı belirgin değildir ve mukus salgısı azalmıştır. Hücre ve nükleus değişik boyutlardadır. Mitotik figürler dikkat çekicidir(32).



Resim 2: İyi diferansiye(sağda) ve orta derecede diferansiye(solda) PDK. PDK'da perinöral invazyon (solda).

Çoğu PDA, iyi veya orta derecede diferansiyedir. Zaman zaman tümörler köpüksü gland yapısı, papiller uzantılar, büyük-duktus tipi morfoloji, mikropapiller yapı veya berrak hücre fenotipi gösterirler. Neoplastik glandlar pankreas parankimini infiltre ederek nonneoplastik duktuslar, asini ve adacıkların arasında dağınık halde izlenebilir. Bu infiltrasyon tipik şekilde belirgin desmoplastik bir reaksiyon ile ilişkilidir. Hücrelerin nükleusları genellikle polarizedir ve belirgin nükleoller bulunur. Duktusu tıkayan büyüme nedeniyle, tümör çevresi pankreas dokusunda ve hatta tüm gland boyunca, az veya çok şiddetli tıkayıcı kronik pankreatit bulunur. Tümör çevresi dokunun orta büyüklükteki duktuslarında sıklıkla duktus epitelinin yerini, genellikle papiller yapılar ile birlikte, uzun kolumnar müsinöz hücrelerin aldığı görülür. Bu lezyonlar tümöre özgü değildir(32).

PDA için yaygın olarak WHO 2010 histopatolojik derecelendirme sistemi kullanılmaktadır. Bu sistemde glandüler diferansiyasyon, müsin üretimi, mitoz, nükleer özellikler kullanılmaktadır(79). Tümör içinde heterojenite var ise, var olan en yüksek derecenin değerlendirmeye alınması gerekmektedir. Dereceleme sisteminde kullanılan kriterler Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: WHO 2010 Pankreas duktal adenokarsinomu derecelendirme sistemi

Tümör derecesi	Glandüler diferansiyasyon	Müsin üretimi	Mitoz (10 BBA)	Nükleer görünüm
Derece I	İyi diferansiye glandlar	Yoğun	5	Hafif polimorfik
Derece II	Orta derece diferansiye duktuslar ve tübüler glandlar	Düzensiz	6-10	Orta derece polimorfik
Derece III	Az diferansiye glandlar, yoğun mukoepidermoid ve pleomorfik yapılar	Abortif	>10	Belirgin polimorfik ve artmış boyut

Tümör Yayılımı; rezeke edilmiş PDA'nın standart şekilde ele alınması ve doğru şekilde evrenmesi için öneriler mevcuttur. PDA, retroperitoneal dokulara ve primer büyüme bölgesine bağlı bir topografi ile, çeşitli lokal peripankreatik lenf nodu gruplarına erken yayılma gösterir. Bölgesel lenf nodlarının(hepatoduodenal ligamentten trunkus çölyakusa kadar) tutulumu olguların %50'sinde görülür ve bitişik bölgesel para-aortik lenf nodlarının tutulumu yaklaşık %10'unda görülür. Hematojen yol ile gerçekleşen karaciğer metastazları sıktır. Akciğerlere, plevra ve kemiğe metastazlar sadece ilerlemiş tümör evrelerinde, özellikle gövde ve kuyruk tümörlerinde görülür. Beyin metastazları yaygın değildir(32).

2.1.4.2.8. İmmunhistokimya(İHK)

PDA'nu reaktif pankreatik duktuslardan ya da müsin üreten pankreas dışı adenokarsinomlardan kesin olarak ayıran immunhistokimyasal belirteç bulunmamaktadır. PDA; CK7, 8, 18, 19 gibi normal duktal epitelde de izlenen sitokeratinleri eksprese etmektedir. Tümörlerin %50'sinden fazlasında CK4 ekspresyonu izlenmektedir. CK20 ekspresyonu nadiren görülebilmesine rağmen genelde CK7 ekspresyonuna göre daha azdır. Yukarıda sözedilen sitokeratinlerin immunhistokimyasal paterni pankreasın duktal dışı karsinomlarında izlenmemektedir. Müsin çekirdek proteinlerinden(MUC); MUC1, MUC3, MUC4 ve MUC5A ekspresyonu PDA olgularının çoğunda izlenmekle birlikte MUC2 ekspresyonu görülmemektedir. Glikoprotein tümör antijenlerinden CEA, B72.3, karbonhidrat antijen (CA)125 ve CA19-9 ekspresyonu PDA'ların çoğunda izlense de, bu belirteçlerin kronik

pankreatit olgularındaki bazı duktuslarda da pozitif olabileceği akılda tutulmalıdır. PDA'larında sıklıkla vimentin ile negatiftir. Ayrıca tripsin, kemotripsin ve lipaz gibi pankreatik ekzokrin enzimlerin ekspresyonu da izlenmez. Duktal karsinomların %55'inde SMAD4/DPC4 proteinin immunekspresyonunda kayıp bulunmaktadır. Çoğu vakada İHK'sal olarak p53 pozitifliği saptanmaktadır. PDA'larda ekspresyonu artan büyüme faktörleri ve adezyon molekülleri; EGF, EGFR, TGF- α , TGF- β , PDF-A ve PDF-B, VEGF, VEGFR, metalotionin ve CD44'dür. İHK'sal olarak membranöz pozitiflik veren E-kaderin'in, az diferansiye karsinomlarda negatifleştiği bilinmektedir (25).

2.1.4.2.9. Klinik

Pankreas kanserli birçok hasta, ağrı, kilo kaybı ve/veya sarılık şikayeti ile gelmektedir. Lokal ileri ve ileri evre hastalığı olanların %80-85 inde ağrı mevcuttur (80,81,82). Ağrı genellikle üst abdominal bölgede, sırta yayılan, künt bir ağrı şeklinde algılanmaktadır. Ara ara gelen ağrı olabilir ve yemek ile kötüleşebilir. Kilo kaybı, çok fazla olabilir; anoreksi, erken doyma, diare ve/veya steatore ile ilişkili olabilir. Sarılık, genellikle kaşıntı, akolik gaita ve koyu renkli idrar ile birlikte. Ağrılı sarılık, lokal ileri evre hastaların yaklaşık yarısında bulunurken, muhtemel opere olabilen ve kuratif hastalığı olanların yaklaşık yarısında ağrısız sarılık bulunmaktadır(81). Başlangıç geliş şikayeti tümör yerleşimine göre değişmektedir. Pankreas gövde veya kuyruktaki tümör genellikle ağrı ve kilo kaybı ile bulgu verirken, baş kısmındakiler, tipik olarak steatore, kilo kaybı ve sarılık şeklinde bulgu verirler. Son zamanlarda gelişen atipik diabetes mellitus, nedeni açıklanamayan tromboflebit veya öncesinde bir pankreatit atağı arasıra olabilir(80,83). Ancak pankreas kanseri, sinsi bir hastalıktır, semptomlar çok geç ortaya çıkar; semptomatik hastaların %85'inde tumor lokal veya sistemik olarak invazivdir(84). Maalesef, hastalık ilişkili semptomlar geliştiğinde ve tanı koyulduğunda, hastaların çoğu opere olamayacak düzeyde hastalığa sahip olmaktadır. Fizik muayene bulgusu olarak pankreas kanserli hastaların %20 sinde abdominal kitle veya asit mevcuttur(84). Sol supraklavikuler lenfadenopati (Virchow nodülü) veya ele gelen rektal shelf, yaygın hastalığı olan bazı hastalarda görülebilir. Nadiren, subkutanöz noduler yağ nekrozu (pankreatik pannikülit) ile bulgu verebilir. Pankreas

kanserli birçok hastada koagulasyona eğilim artmıştır(Trousseau sendromu)(80,84). Tromboembolik olay insidansı, özellikle ileri evre hastalığı olanlarda, artmıştır(84).

2.1.4.2.10. Tanı

Uzun yıllardır, PDA'unun erken tanısının konulabilmesi için, pek çok biyokimyasal testler ve görüntüleme yöntemleri araştırılmakta ve kullanılmaktadır. Ultrasonografi(USG), bilgisayarlı tomografi(BT), magnetik rezonans(MR), anjiyografi, endoskopik retrograd kolanjiopankreatoduodonoskopi(ERCP), endoskopik USG, laparoskopi, laparoskopik USG, laparoskopik peritoneal sitoloji, ince iğne aspirasyon biopsisi(İİAB) ve tümör belirteçleri bunlardan bazılarıdır. Pankreatik tümörden şüphe edilen tüm hastalarda, tercih edilen görüntüleme yöntemi, ince kesitli bilgisayarlı tomografi'dir. Tomografi damar tutulumu ve metastazlar hakkında bilgi verebilmektedir. Rezeksiyon değerlendirmesinin, yaklaşık %90 doğrulukla yapılabildiği bildirilmektedir(85). Endosonografik USG ve eşliğinde İİAB uygulaması seçilmiş olgularda yararlı olabilmektedir(86).

Tümör belirteçlerinin klinik rolü sınırlıdır. Bunlar CEA, CA19-9, CA125, CA 50, CA242, CA494, CAM17.1, TAG72, SPAN-1, DUPAN-2, ve Elastaz-1' dir. Bu belirleyiciler arasında CA19-9, %80 duyarlılık ve %90 özgüllük ile, PDAK için klinik kullanımda en önemli ve en yararlı tümör belirleyicisi durumundadır Ancak CA19.9 da dahil olmak üzere bu belirleyicilerin hiçbiri pankreas kanser tanısı için yeterli doğruluğa ve güvenilirliğe sahip değildir. Bu nedenlerle, tümör belirteçlerinin tanı koymak yerine, tümör takibinde kullanılmasının daha yararlı olacağı düşünülmektedir (87,88). Kesin tanı için altın standart, histopatolojik inceleme olarak kabul edilmelidir.

2.1.4.2.11. Evreleme

WHO 2010 pankreas ekzokrin tümörleri evreleme sistemi(25)

Tümör boyutu:

TX: Primer tümör değerlendirilemeyen

T0: Primer tümör saptanamayan

Tis: Karsinoma insitu (PanIN-3 dahil)

T1: ≤2 cm pankreasa sınırlı tümör T2: >2 cm pankreasa sınırlı tümör

T3: Peripankreatik dokulara invaze tümör

T4: Çölyak aks veya süperior mezenteri artere invaze tümör

Bölgesel lenf nodları:

NX: Bölgesel lenf nodu metastazı değerlendirilemeyen

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Bölgesel lenf nodu metastazı var

Uzak Metastaz:

MX: Uzak metastaz varlığı değerlendirilemeyen

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Tablo 3: WHO 2010 pankreas ekzokrin tümörleri evreleme sistemi

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T2	N0	M0
Evre IIA	T3	N0	M0
Evre IIB	T1 T2 T3	N1	M0
Evre III	T4	Herhangi N	M0
Evre IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.1.4.2.12. Tedavi

Pankreas kanseri tedavisi, hastanın semptomları, performans durumu, kanserin histolojik sınıflaması, hastalık evresi ve komplikasyon varlığı gibi çeşitli faktörlere göre değişmektedir(89,90). Cerrahi (tümörünün Whipple operasyonu ile çıkarılması), pankreas kanserinin tek etkili, kuratif tedavisidir. Maalesef bu tür kuratif operasyonlar, pankreas kanserli hastaların sadece %10-15' inde ve genellikle pankreas başında lezyonu olup başlangıç semptomu olarak sarılık ile gelen hastalarda mümkün olmaktadır(91,89,90). Whipple işleminde pankreas başı, duodenum, distal koledok, lokal lenf nodları ve peripankreatik dokunun çıkarılması yer almaktadır(89,90). Operasyon mortalitesi, deneyimli merkezlerde % 1-3 gibi düşüktür(89).

Pankreas adenokarsinomu için küratif rezeksiyon yapılan birçok hastaya adjuvan ve ya neoadjuvan kemoradyoterapi önerilmektedir(92). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda ise radyoterapinin birçok hastada etkisiz olduğu

belirlenmektedir(93,94). Pankreas kanserine karşı etkili birkaç tane kemoterapotik ajan mevcuttur(95). Gemcitabin ve 5-fluorourasil(5-FU) gibi ajanlar, hastaların sadece %10-20 sinde etkilidir. Araştırılmakta olan diğer kemoterapotikler, 5-FU öncül ilaçları (kapesitabin ve S-1), rubitekan(9-nitrocampthecin, RFS 2000) ve taxoter içermektedir. Tümör aşılmasını içeren birkaç deneysel yaklaşım üzerinde çalışılmaktadır fakat şu ana kadar etkileri gösterilememiştir(96).

Pankreas kanserli hastaların birçoğu, koledok tıkanıklığından kaynaklanan komplikasyonlardan ölmektedir. Bilier stentler ile drenaj, semptomları rahatlatılabilir ve ERCP esnasında veya perkutanöz koyulabilir(89,90); ancak progresif tümör büyümesi nedeni ile tıkanıklıkları için bir süre sonra değiştirilmeleri gerekmektedir.

2.1.4.2.13. Prognoz

PDA serilerinin çoğunda 5 yıllık sağkalım %4 veya altındadır. Olguların %90'ı teşhisten sonra 1 yıl içerisinde ölürlür(76,97,98). PDA'lı çoğu olgu(% 80-90) tanı zamanında rezeksiyona uygun değildir ve olgular nadiren 6 aydan uzun yaşarlar. Rezeksiyona uygun PDA olan olguların yaklaşık %80-90'ı 3 yıldan fazla yaşamazlar(32). Cerrahi sırasında PDA pankreasta sınırlı olsa da 5 yıllık sağkalım %15-20'yi geçmez(76,97,98). Ancak Japonya, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'dan yakın zamanda bildirilen bazı serilerde daha iyi sağ kalım verileri de vardır. PDAK'nın lokal olarak rekürrensi ameliyat ile alınmasının ardından sık görülür ve sağ kalımı belirleyen faktörlerden biridir(32,97). Prognostik faktörleri özetleyecek olursak:

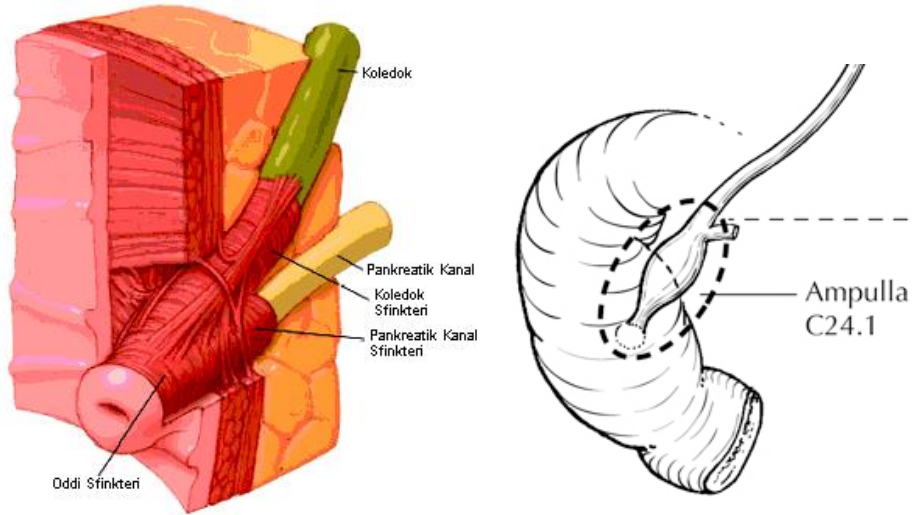
1. Tümör rezektabilitesi: En önemli prognostik faktördür(99).
2. Tümörün pankreas içinde sınırlı ve 30 mm den küçük olması(100).
3. Rezeksiyondan sonra rezidü tümör kalmaması(100).
4. Lenf nodularının durumu: Post operatif yaşam süresini tahminde en kullanışlı faktördür. Genellikle mikroskopik tespit edilir(76,101).
5. Histolojik bulgular: Grade, mitotik indeks, selüler atipi(102).

6. Kan damarı ve perinöral invazyon sağkalımı azaltır(76,101).
7. SMAD4 ekspresyonunun olmaması ve smad4 mutasyonu kötü prognoz ile ilişkilidir(103).

2.2. AMPULLA VATERİ

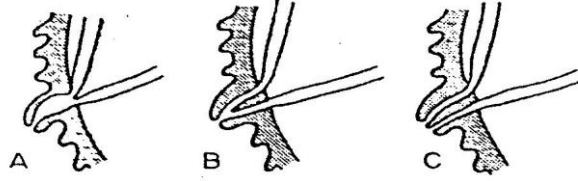
2.2.1. Anatomi ve Epidemiyoloji

Ampulla Vateri distal ana safra kanalı ve ana pankreatik kanalın birleşiminden oluşan kompleks bir yapıdır. Pankreatikobiliyer kanalın papilla içindeki dilatasyonu ile oluşur. Ampulla duodenum duvarını boyu boyunca geçer ve lümene açıldığı yerde duodenal papilla denilen mukazal bir kabartı oluşturur(104). İki kanal arasındaki septum, duodenal orifise kadar devam ederse ampulla oluşmaz. Ampullanın uzunluğu 1-14 mm arasında değişir. Olguların %75'inde 5 mm veya daha kısadır. Ampulla pankreatiko-biliyer tip epitelle döşeli, duodenal papilla ise intestinal tip epitelle döşelidir. Oddi sfinkteri ampuller bölgeye dahildir ve pankreatikobiliyer duktusun distal son kısmını kuşatan düz kaslardan oluşur(104).



Şekil 3: Ampuller bölgenin anatomisi. Koledok ve pankreas distal kesimini saran, çeşitli eksenlerde uzanım gösteren sıkı kas liflerinden oluşan Oddi sfinkteri izlenmektedir.

Pankreatikobiliyer terminal yapı başlıca üç tiptir: Tip 1: Pankreatik kanal, papilla orifisinden değişik uzaklıkta koledoka açılır. (Şekil 5-A, B) Tip 2: Pankreatik kanal ve koledok birbirine komşu, fakat duodenal papillaya ayrı ayrı orifislerle açılırlar (%5). (Şekil 5-C) Tip 3: Pankreatik kanal ve koledok duodenumda ayrı ayrı noktalara açılırlar (%9). Gerçek ampuller dilatasyon olgularının %75'inde (Tip 1) bulunur. Tip 2 ve Tip 3'de gerçek ampulla yoktur(104).



Şekil 4: Koledok ve Wirsung'un duodenal papilladaki ilişkisi. A- Ampulla ve ortak kanal. B- Kısa ortak kanal ve küçük ampulla. C- Her iki kanalın duvara maksimal absorpsiyonu (ampulla yok)

2.2.2. Ampuller Bölge Tümörleri

2.2.2.1 Ampulla Tümörlerinin Sınıflaması

WHO 2010 ampuller bölge tümörleri sınıflaması aşağıda verilmiştir(25);

Epitelyal tümörler

Premalign lezyonlar

İntestinal tip denom

Tübüler, villöz, tubülovillöz

Non-invaziv pankreatobiliyer papiller neoplazi, low grade(low grade intraepitelyal neoplazi)

Non-invaziv pankreatobiliyer papiller neoplazi, high grade(high grade intraepitelyal neoplazi)

Düz intaepitelyal neoplazi(displazi), high grade

Malign

Adenokarsinom

İnvaziv intestinal tip, Pankreatobiliyer tip

Adenoskuamöz karsinom

Berrak hücreli karsinom

Hepatoid adenokarsinom

İnvaziv papiller adenokarsinom

Müsinöz adenokarsinom

Taşlyüzük hücreli karsinom
Skvamöz cell karsinom
Andiferansiye karsinom
Osteoklast benzeri dev hücreler içeren andiferansiye karsinom
Nöroendokrin neoplaziler

Mezenkimal tümörler

Sekonder tümörler

2.2.2.2. Ampuller adenokarsinomlar

Ampulladan kaynaklanan tümörler seyrek görülen neoplazmlardır. Ampullanın malign tümörleri tüm sindirim sistemi kanserlerinin %5'ini oluşturmaktadır. ABD'de yapılan istatistiklerde, 1985 ile 2005 yılları arasında, erkeklerde insidansı % 0.7, kadınlarda ise %0.4 olarak bildirilmiştir. Her yaşta ortaya çıkabilirse de 60-80 yaşları arasında daha sık görülür. Ampuller adenomlar daha çok 5. Dekatta görülürken ampuller adenokarsinoma 6. dekatta daha sık rastlanır. Erkekde görülme sıklığı kadınlardan yüksektir. FAB ilişkili hastalarda daha erken yaşlarda gözükabilmektedir(105,106,107).

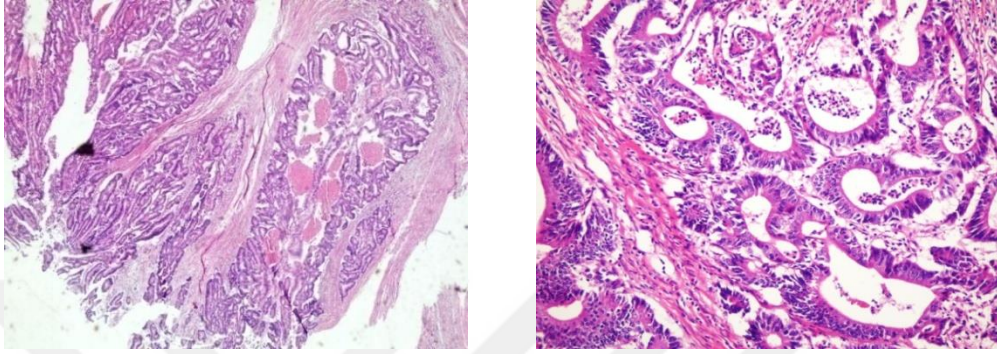
Makroskobik olarak ampulla tümörleri genelde duodenal mukozaya kabarıklık oluşturur. Tümör tamamen ampuller lümende sınırlı ise (intra-ampuller karsinom) duodenoskopide duodenal mukoza normal ya da gergin gözükabilir. Diğer taraftan tümör ampulla etrafını çevreler tarzda(peri-ampuller tip) ya da ampuller ve periampuller kombine tarzda(mikst) büyüme paterni gösterebilir. Bu durumda tümörün nerden kaynaklandığını (distal ana safra kanalı-ana pankreatik kanal-duodenum) tesbit etmek bazen çok güç hatta imkansız olabilir(108). Tümör makroskobik olarak egzofitik ya da ülser olabilir. Villöz adenom zemininden gelişmiş karsinomlarda yüzeyde duodenum lümenine doğru çıkan yumuşak, sessil, papiller yapılar seçilebilir.

Mikroskobik; morfolojik olarak çoğu ampuller adenokarsinom intestinal ya da pankreatobiliyer fenotip göstermektedir(108).

İntestinal tip adenokarsinom; ampulladaki en sık malign epitelyal(%50-80) tümördür. Tümör kolon adenokarsinomlarına benzer sitolojik ve arşitektürel yapılanma gösterir. Bu tümörlerin çoğu adenom ile ilişkilidir (108).

Pankreatobiliyer tip adenokarsinom; daha az sıklıkta rastlanır(%15-20). Pankreas duktal adenokarsinom ya da ekstrahepatik safra yolu adenokarsinomlarına

benzer sitolojik ve arşitektürel yapılanma gösterir. Bu tümörler genellikle adenom ile ilişkili değildir(109). Az sayıda vakada ise mikst patern gözükabilir.



Resim 3: Ampuller adenokarsinom, intestinal tip

Histolojik varyantları;

Müsinöz adenokarsinom: Ampuller karsinomların %5'ini oluşturur. Tümör hacminin en az %50'sini oluşturan hücre dışı müsin varlığı kesin tanı bulgusudur.

Adenoskuamöz karsinom: Ampuller karsinomların %1'ini oluşturur. Adenoskuamöz karsinom tanısı koyabilmek için tümörün en az %25'inin skuamöz diferansiyasyon göstermesi gereklidir(110) .

Taşlı yüzük hücreli karsinom: Ampuller karsinomların %2'sini oluşturur. Metastatik tümördeki taşlı yüzük hücrelerinin primerinin kolorektal, mide veya meme olma olasılığı ampulla olma olasılığından çok daha fazladır(111).

Andiferansiye (anoplastik veya sarkomatoid) karsinom: Dev hücreli karsinom ve sarkomatoid karsinomu içerir. Sarkomatoid karsinom, baskın olarak veya tümüyle iğsi hücrelerden oluşsa da epitelyal öncülerden köken aldığına inanılır. Ampuller karsinomlarının en agresif olanıdır. Osteoklast benzeri dev hücreli andiferansiye karsinom, andifferansiye karsinomun diğer bir alttipidir. Epiteloid tümör hücreleri ile neoplastik olmayan dev hücreler birlikte bulunur(111).Berrak hücreli, küçük hücreli karsinom, hepatoid diferansiyasyon gösteren morfolojik varyantları da mevcuttur.

İmmunhistokimyasal çalışma tümörün orjinini belirlemede yardımcı olabilmektedir. İntestinal tip adenokarsinomlarda genelde CK7, CDX2, MUC2 ve

CK20 pozitif iken pankreatobiliyer tip adenokarsinomlarda MUC-1 pozitif olup CDX2, CK7 ve CK20 negatiftir(112).

Moleküler patoloji; Ampuller karsinomların büyük kısmında p53 mutasyonu tesbit edilmiştir. K-ras gen mutasyonu ve DPC4 ekspresyon kaybı pankreas duktal adenokarsinomlar göre daha azdır(113).

Tümör yayılımı; Ampuller kanserler genellikle ampuller mukoza ya da oddi sfinkterinde sınırlıdır ve metastaz nadirdir(%42). Metastazı sıklıkla peripankreatik lenf nodlarına yapar. Karaciğer, periton ve akciğer gibi uzak metastazlar ise oldukça nadirdir(114).

2.2.2.3. Prekanseroz lezyonlar

Ampuller tümörlerde de kolon kanserinde olduğu gibi adenom – karsinom birlikteliği sık olarak görülür. Rezeke edilen ampuller kanserlerin büyük çoğunluğunda(%90) adenom dokusu bulunması nedeniyle major veya minor papilla adenomları kolon poliplerinde olduğu gibi prekanseroz lezyonlar olarak kabul edilir.

İntestinal tip adenomlar; nadirdir ve %80’i duodenumda ampulla çevresinde görülebilir. Ampuller bölgenin herhangi bir yerinde yerleşebilir ve genellikle 1-3 cm boyutundadır. Sporadik ya da FAP ile ilişkili olabilir. FAP’lı hastalarda ampuller adenom sıklığı %50-95 ve yaşam boyu risk %100’dür. Kolon adenomlarına benzer şekilde tubuler, villöz ya da mikst patern gösterebilir ve low-high grade olarak gruplanır. High grade displazi insitu karsinom kategorisini de içermektedir(115-116).

Non-invaziv papiller neoplaziler; adenomlara nisbeten daha nadirdir. İnvaziv komponent eşlik etmeksizin yakalanması nadirdir ve FAB ile ilişkisi bildirilmemiştir. Sıklıkla kompleks arşektürel yapılanma ve orta-belirgin nükleer atipi içerir(108).Flat intraepitelyal neoplazi; sıklıkla invaziv karsinoma komşu alanlarda izlenir. Makroskobik olarak düz ya da mikropapiller yapılardan oluşur. Lezyonu oluşturan hücreler belirgin nükleer atipi ve polarite kaybı gösterir(117).Adenomların %25-65 inde malignite gelişebileceğinden lezyonun tamamen çıkarılması tedavide temel amaç olmalıdır.

2.2.2.4. Klinik-Tanı

En önemli semptom tıkanma sarılığıdır ve hastaların %80'inde izlenir. Ayrıca diare (yağ malabsorbsiyonuna bağlı steatore), hafif kilo kaybı ve halsizlik izlenebilir. Kronik gizli kan kaybına bağlı olarak mikrositer anemi görülebilir. Büyük lezyonlar intestinal obstruksiyona bağlı olarak bulantı ve kusma yapabilirler(118).

Sarılık ile gelen hastada ilk kullanılacak tanı yöntemi USG' dir. USG ile hem kolelitiazis gibi benign sebepler ekarte edilir hem de intra-ekstrahepatik safra yollarında dilatasyon olup olmadığı anlaşılabilir. Tıkanma sarılığı olan hastalarda ERCP'nin çok sayıda avantajları vardır; ampulla endoskopik olarak görülebilir, pankreas ve safra kanalları için kolanjiografi çekilebilir, periampuller ve pankreatik kanallardan biyopsi alınabilir ve biliyer dekompresyon için stent takılabilir(118). ERCP' nin kontrendike olduğu durumlarda (geçirilmiş cerrahi gibi) manyetik rezonans kolanjiopankreatografi(MRCP) ya da PTK'dan yararlanılabilir. Endoskopik USG (EUS) küçük ampuller kanserlerin tespitinde transabdominal USG'den ve BT'den fazla, ERCP ile ise eşit derecede faydalıdır. EUS ile diğer görüntüleme yöntemleri ile tespit edilemeyen invazif tümörler de izlenebilir(118). Biyokimyasal kanıtlar kolestaz enzimlerinin artışı şeklindedir. Yağda eriyen K vitamininin emilim eksikliğine bağlı olarak protrombin zamanı uzayabilir. CA 19-9 ve CEA artışı spesifik değildir, ama tedaviye yanıtı izlemekte kullanılabilirler(118).

2.2.2.5. Evreleme-Tedavi-Prognoz

2010 yılında WHO tarafından bildirilen ampuller bölge tümörleri TNM evrelemesi şu şekildedir(25).

Tümör boyutu

TX Primer tümör değerlendirilmemiş

T0 Primer tümör için kanıt yok

Tis Karsinoma in situ

T1 Tümör ampulla vater ya da Oddi sfinkteri ile sınırlıdır

T2 Tümör duodenal duvarı invaze etmiştir

T3 Tümör pankreası invaze etmiştir

T4 Tümör peripankreatik yumuşak dokuyu ya da komşu organ-yapıları tutmuştur.

Bölgesel lenf nodları

NX Bölgesel lenf nodu değerlendirilmemistir

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 Bölgesel lenf nodu metastazı var

Uzak metastaz

M0 Uzak metastaz

M1 Uzak metastaz var

Tablo 4: WHO 2010 TNM ampuller bölge tümörleri evreleme sistemi

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T2	N0	M0
Evre IIA	T3	N0	M0
Evre IIB	T1 T2 T3	N1	M0
Evre III	T4	Herhangi N	M0
Evre IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1

Tedavi; Ampuller kanserlerin tek küratif tedavi yöntemi cerrahidir. Standart yaklaşım pankreatikoduodenektomidir(Whipple operasyonu). Bu metod ile küratif cerrahi oranı %90 ve üzerine çıkabilmektedir(119,120). Whipple operasyonunun perioperatif morbidite ve mortalitesi zamanla azalmış ve 5%'lere düşmüştür. Preoperatif stent ile biliyer drenaj sağlanması postoperatif komplikasyonları ve mortaliteyi değiştirmemektedir. Çeşitli sebeplerle Whipple yapılamayacak olan hastalarda lokal rezeksiyon (ampullektomi) yapılabilir(119,120).

Rezeke edilmiş ampulla vateri kanserlerinde pek çok merkez adjuvan kemoterapiyi ya da kemoradyoterapiyi önermemektedir. İleri evre hastalıkta gemsitabinin sisplatin ile birlikte kullanımının (tolere edebilen hastalarda) tek başına gemsitabine göre hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalım üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir(121).

Prognoza etkili faktörler arasında evre, histolojik tip, histolojik grade, zeminde adenom varlığı sayılabilir. Evre en önemli prognostik parametredir. Adenom ilişkili karsinomlar ilişkili olmayanlara nazaran daha iyi prognozludur. İntestinal tip

adenokarsinom pankreatobiliyer tipe göre daha iyi prognoza sahiptir. Müsinöz adenokarsinomun prognozu intestinal tip ve pankreatobiliyer tip adenokarsinomlardan daha iyi değildir. Diğer prognostik faktörler ise tümör boyutu, vasküler ve perinoral invazyon ve yüksek mikrosatellit instabilite oranıdır(122).

2.3. HSF-1

Çevre sıcaklığı ve beden arasındaki ilişkileri bakımından omurgalı hayvanlar, sıcakkanlı(homoterm, endoterm) ya da soğukkanlı(poikiloterm, ektoderm) olarak ikiye ayrılmaktadırlar. Sıcakkanlılık hayvanlarda vücut sıcaklığının çevre sıcaklığına göre ayarlanması(termoregulasyon) hipotalamustaki sıcaklık denetim merkezlerince gerçekleştirilmektedir. Bu merkezler bedende ısının korunması veya salınması işlemlerini yönlendirerek sıcakkanlı canlılarda vücut sıcaklığının sabit bir değerde kalmasını sağlamaktadırlar(123).

Sıcaklık, organizmalardaki fizyolojik fonksiyonları etkileyen en önemli çevresel etmenlerden biridir. Moleküler düzeyde, sıcaklıkta görülen küçük bir değişim kimyasal reaksiyonların oranını etkilemekte ve zayıf makromoleküler bağları tahrip etmektedir. Zayıf moleküler bağlar protein konformasyonu, nükleik asit yapısı, lipid viskozitesi vb. metabolik yapılar için önemlidir.

Yükselen çevre sıcaklığıyla gelişen sıcaklık şok yanıtının varlığı, ilk kez Ritossa tarafından saptanmıştır(124,125). İnkübatörde tutulan *Drosophila hydei* larvalarının tükürük bezi hücrelerinin politen kromozomlarında artan gen ifadesine bağlı olarak meydana gelen ve puff(şişkinlik) adı verilen yapılar gözlemlenmiş, kısa süreli uygulanan yüksek sıcaklık karşısında tükürük bezi kromozomlarında birçok yeni şişkinliklerin belirdiği ve önceden var olan şişkinliklerde gerileme görüldüğü bildirilmiştir (126).

Drosophila kromozomlarının puff bölgelerinde kodlanan proteinler, ilk kez Tissieres ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ve çevre sıcaklığındaki ani yükselmeye bağlı olarak sentezlerinin artması nedeniyle sıcaklık şok proteinleri olarak adlandırılmışlardır. *Drosophila*'da görülen puff(şişkinlik) bölgelerinin, yeni sentezlenen mRNA birikiminin ve yoğun bir mRNA sentezinin merkezi olduğu belirlenmiştir(127).

Hücrelerde, stres ile karşılaştıklarında hayatta kalabilmelerini sağlayacak, stres sinyalini saptayan, izleyen ve yanıt veren bir mekanizma yerleştirilmiştir. Uzun süreli stres, hücrelerin bazı etkin mekanizmaları çalıştırmalarına neden olurken, amaç proteinlerin yapısını ve biyokimyasal özelliklerini koruyarak hücreyi işlevsel bir halde tutmayı başarmaktır. Bu nedenle sıcaklık şokunda, sıcaklık şok proteinleri ve proteazların aktivitesi ile ekspresyonları protein hasarının tamir edilmesi ve hücrenin düzelmesine yardımcı olmak üzere artmaktadır(128).

Sıcaklık şok genlerinin transkripsiyonunun başlaması giderek artan stres sinyallerine karşı bir yanıttır. Prokaryot ve ökaryotlarda, bir ya da daha çok sıcaklık şok proteininin fazla ekspresyonu, hidrojen peroksit, ekstrem sıcaklıklar ya da etanol gibi çevresel stres uyarıcılarına karşı hücreyi korumada yeterli olmaktadır(129).

Strese karşı hücrel yanıt mekanizmasında sıcaklık şok faktörleri(heat shock factors; HSF) görev almaktadır(130). Stres uyarımlı genlerin transkripsiyonunun başlaması ve diğer hücrel proteinlerin sentezinin durdurulması için HSF'lerin aktivasyonuna gereksinim vardır. HSF'ler, sıcaklık şok genlerinin karakteristik penta nükleotid 5'-nGAAn-3' dizisini taşıyan sıcaklık şok elementi(heat shock element, HSE) bölgesine bağlanarak stres uyarımlı gen ekspresyonunu başlatmaktadırlar. Sıcaklık şok faktörlerinin yapısının, helix-turn-helix DNA bağlanma domaini, trimer yapısının oluşturulması için gerekli bitişik 80 rezidümlük hidrofobik tekrar bölgesi ve C-karboksil ucu transaktivasyon domaininden oluştuğu saptanmıştır(128).

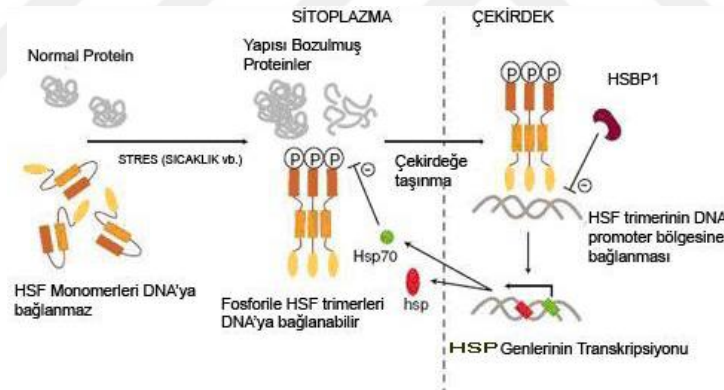
HSF1'in çalışması; sıcaklık şoku, oksidatif stres ya da aminoasit analogları gibi doğal olmayan (non-native) proteinlerin, hücrede sentezine izin veren tüm stres koşullarında uyarılmaktadır. Sıcaklık şoku, protein sentezini engellenmesine, yeni oluşan polipeptid zincirlerinin yanlış katlanmasına neden olmaktadır. HSF1, doğal olmayan proteinlerin varlığında gösterilen hücrel tepkide önemli rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür(128).

Tanabe et arkadaşları HSF faktörünce eksik hücrelerde HSF1'in DNA'ya bağlanma işlevini gerçekleştirmesine rağmen sıcaklık şoku yanıtının belirgin şekilde zayıfladığını saptamıştır. Sıcaklık şok yanıtı, doğal olmayan proteinlerin hücrede belirmesi ve HSF1 proteininin aktivasyonu ile bağlantılıdır ve proteinlerin yanlış katlanmalarının önlenmesi amacıyla moleküler şaperon karakteristiği gösteren sıcaklık şok proteinlerine gereksinim duymaktadır(131).

Normal koşullar altında HSF1 aktivitesi, hücrede baskılanmıştır. Hem sitozol hem de çekirdekte inert monomerik durumdadır. Sıcaklık şoku gibi stres koşullarında HSF1 üzerindeki baskı kaldırılmakta ve transkripsiyonel olarak aktif trimer oluşturmaktadır. Hsp70 geninin transkripsiyonu, genin kodlama bölgesinin upstream

kısımında yer alan sıcaklık şok elementi(heat shock elements; HSE) dizisine sıcaklık şok faktörünün(HSF) bağlanmasıyla başlamaktadır. Hsp genlerinin transkripsiyonu adım adım ilerleyen bir süreçtir(128). Bu aşamalar aşağıda verilmiştir:

1. HSF monomerlerinin sitoplazmadan çekirdeğe taşınması,
2. Monomerik HSF ünitelerinin trimerik forma düzenlenmesi,
3. HSF trimerinin sıcaklık şok genlerinin promoter bölgesindeki HSE'ye (heat shock element) bağlanması,
4. HSF trimerinin fosforilasyonu ile genin transkripsiyonel aktivasyonunun başlaması ve Hsp70 miktarının artması.



Şekil 5:HSF-1 in ısı şok cevabındaki rolü.HSF1, hücre içinde ama çekirdek dışında HSP70 gibi protenlerle bir arada bulunur. Bu esnada HSF1 henüz etkin değildir. Hücre çeşitli olumsuz fiziksel/kimyasal şartlar altındayken hücre içindeki elverişsiz ortam, çeşitli proteinlerin yapısal özelliklerini ve işlevlerini kaybetmesine yol açar. Bu bozuk proteinlerin temizlenmesi görevi HSP70 gibi proteinlere düşer. Bu sırada HSF1 bunlarla temasını kaybeder, çekirdek içine aktarılır, etkinleştirilir ve oradaki DNA'ya bağlanır. HSF1, hücreye daha çok HSP70 ürettirerek elverişsiz ortam ile başa çıkmasını sağlar. Bu esnada hücrenin içindeki ortamın kötüleşmesine (ya da iyileşmesine) bağlı olarak çekirdek içindeki HSF1 miktarı da artacaktır (veya azalacaktır).

HSF hidrofobik bölgeleriyle etkileşime giren ve düzenlemede görev alan sıcaklık şok faktörü bağlanma proteini(heat shock binding protein 1, HSBP1) Satyal ve arkadaşları tarafından saptanmıştır. Bu protein HSF1 proteininin trimerik yapısıyla ve Hsp70 geni ile etkileşime girerek stres yanıtı mekanizmasında görev almaktadır(132).

Sıcaklık şoku yanıtının azalmaya başladığı durumda ise HSF1'i transkripsiyonel aktivitesi doğrudan Hsp70'in bağlanmasıyla zayıflatılıp, HSBP1 aracılığıyla negatif olarak düzenlenmektedir. HSBP1 hem HSF1 hem de HSP70 proteininin hidrofobik altılı tekrar bölgelerine bağlanarak kontrol edilmektedir. Bu şekilde trimerik formun yeniden monomerik inert forma çözülmesi aşaması tetiklenmektedir

A)HSF1 – Karsinogenez

HSF-1 in karsinogenezdeki rolü hakkında bilgiler halen sınırlıdır. Yağın kabul gören bir görüşe göre HSF-1 malign hücreler tarafından ortaya çıkarılan protein hemostazındaki dengesizliğini kontrol ederek malign hücreler üzerine geniş bir etkiye sahiptir. Bu görüşe göre HSF-1'in tümör biyolojisindeki rolü HSP90, HSP70 gibi moleküler şaperonlar tarafından dolaylı olarak ortaya çıkar(133). Birçok kanser türünde HSP'lerin, özelliklede HSP90, yüksek seviyede bulunmasında bu görüşü desteklemektedir(134)

Kanserde IŞP genlerinin artmış transkripsiyonu birkaç mekanizma ile açıklanabilir:

1)Isı şok proteini-apoptoz: Normal hücrelerde IŞP regülasyonu için temel mekanizma; tümör supresör p53 ve bununla ilişkili p63 proteinini içerir. Bu proteinler, IŞP geninin protomer bölgelerinde bulunan NF-Y transkripsiyon faktörüne bağlanarak IŞP genlerinin transkripsiyonunu baskılar(135). p53 mutasyonu, transformasyon boyunca genetik değişikliğe neden olur. Bu değişiklikler IŞP70'in artmış transkripsiyonuna neden olur(136).

Tümör hücrelerindeki IŞP'lerinin indüksiyonu, p53 protein ailesinin tümör baskılayıcı özelliğinin tersine çevrilmesine ilave olarak IŞP yolağının sinyal elemanları aracılığı ile transkripsiyonu arttırıcı etkiye sahiptir. IŞP yanıtı boyunca

bütün İŞP genlerinin protomer bölgesinde bulunan ısı şok elementi(HSE) ile ısı şok faktörü1'in (HSF1) etkileşimi İŞP gen ifadesinin artışına neden olur(137).İnsan meme kanseri MCF-7 hücre kültürlerinde İŞP70'in aşırı ekspresyonunun G0/G1 fazının kısalması ile hücre çoğalmasının hızlanmasına neden olduğu bildirilmektedir(138). Bu etki, İŞP70'in fazla üretimi ile hücre siklus regülatörü olan D1 siklinin stabilizasyonunun sağlanmasına bağlı olabilir(139). Isı şok proteini70'in azalması ile ilgili çalışmalar da İŞP'nin tümör hücreleri için önemli olduğunu gösterir. Örneğin; İŞP70 azalması çeşitli tümörlerde apoptoz benzeri hücre ölümüne neden olmaktadır (140). İŞP70'deki azalma kanser hücre kültürlerinde hızlı erken yaşlanmaya neden olmaktadır(141).

Yakın zamandaki çalışmalar İŞP70'in azalmasının, p53 ve p21'in aktivasyonu ile kanser hücrelerinin yaşlanmasına neden olduğunu düşündürmektedir. Bundan başka p21 indüksiyonu da p53'e bağlıdır. Bu veriler, kanser hücre kültürlerinde İŞP70'in endojen artmış düzeylerinin p53 yolağının kontrolünde kritik role sahip olup hücre çoğalmasına neden olduğunu göstermektedir(142).

Isı şok proteini70 ya da 27'nin ekspresyonu arttığında kaspaz bağımlı apoptoz inhibe edilmektedir. İŞP70 ya da 27 için önemli moleküler hedefler c-Jun kinaz, Apaf-1 ve kaspaz 8'i içerir(143). İŞP70, kaspaz bağımlı apoptozla ilave olarak apoptozun diğer yolaklarında da görev alır. Lizozomlardan türeyen katepsinler aracılığı ile olan ve hücre sindirimini içeren hücre ölümü yolağını inhibe ederler. İŞP70 tümör hücrelerinin lizozomal membranlarında fazla miktarda görülür ve İŞP70'in bu depolardan boşalması çeşitli kanser hücrelerinin sitoplazmasındaki katepsinlerin sızması ile spontan ölüme neden olur(144). Otofaji ve apoptoz yoluyla hücre ölümünün blokajı nekroz yolu ile hücre ölümüne neden olabilir(145). Bu hücre ölümü, diğer hücre ölüm yolaklarından daha az e olup büyümenin devam etmesine neden olabilir(146). Nekroz ve iskemi sonucu tümör hücre içeriğinin ortama salınması, inflamasyon oluşumuna bu da anjiogenez, invazyon ve metastaz gelişimine neden olur (146,145).

2)Isı şok proteini-hücre sel yaşlanma: Isı şok proteininin artmış ekspresyonu ve HSF1'in aktivasyonu yaşlanmaya direnci artırılması yoluyla hücre yaşam süresinin artmasında önemli derecede etkilidir(147). Bütün somatik hücreler, hücre bölünme sayısını sınırlandıran replikatif kontrol mekanizmasına sahiptir(146). İŞP90 telomeraz stabilitesi için esansiyeldir(148). Telomer kısalması primer insan hücrelerinde replikatif yaşlanmaya öncülük eder. Kontrol noktaları da p53 ve Rb proteinlerine bağlıdır.

P53/Rb inhibisyonu, hücreye bölünmesi için izin verir fakat daha sonra hücre “telomer krizine” girer. Bu periyotta kromozomların yapısı bozulur ve hücre ölümü gerçekleşir. p53 kaybı nedeniyle hücre büyüklüğü kontrol edilemez. Telomer fonksiyonu aksar ve hücre mikro düzeyde bir kaosa sürüklenir. Bu aşamada hücrede meydana gelebilecek ikinci bir genetik değişiklik, hücreyi ya ölüme götürür ya da hücrel değişime yol açar. Genetik kaos, insanda birçok kanser çeşidinin gelişimindeki en önemli adımdır. Telomer krizi, replikatif yaşlanmayı başlatır. Telomeraz ekspresyonu ile replikatif yaşlanma ya da telomer krizi atlatılır ve ölümsüzlük gerçekleşir(149).

3)Isı şok proteini-İnvazyon/metastaz:İnvazyon ve metastaz ilerlemiş kanser göstergesidir. HSF1 ve İŞP’lerinin arttığı tümör hücrelerinde uzak organlara yayılım ve çevreye invazyon eğiliminde artış görülür. Ancak bunun mekanizması henüz açık değildir(150). Klinik çalışmalar HSF1, İŞP27 ve 70’in dolaşımında artmış miktarları ile tümörlerinin invazyon ya da metastatik kapasiteleri arasında pozitif yönde ilişki olduğunu göstermiştir(151). Son zamanlardaki çalışmalarda İŞP90’ın invazyonda anahtar role sahip olan MMP-2’ye bağlanma yolu ile metastazın invazyon aşamasında önemli ekstraselüler role sahip olduğu gösterilmiştir(152). Ayrıca, İŞP27 ve 70’in apoptozu inhibe etmeleri nedeni ile kanser hücrelerinin dolaşımında kalma sürelerini arttırılması, İŞP90’ın mutant proteinleri stabilize ederek genetik değişikliklerin ortaya çıkmasını sağlaması, nekrotik hücrelerden salınan İŞP70 aracılığı ile tümörün doğal inflamatuvar ortamındaki değişiklikler gibi mekanizmalarla İŞP’leri invazyon ve metastaz gelişmesinde rol alırlar(151).

Diğer bütün kanserlerde olduğu gibi pankreatik kanserlerde de hücre döngüsünün normal şekilde düzenlenememesi hücre büyüme ve çoğalma düzeninin bozulmasına neden olmaktadır. Pankreatik kanserlerde gerçekleştirilmiş olan çalışmalar, hücre döngüsünün düzenlenmesinde rol alan p53, p16 ve SMAD4 gibi tümör baskılayıcı genlerin yüksek sıklıkta mutasyona uğramış olduklarını ortaya koymuştur(153,154). p53 proteini, hücre döngüsünün ilerlemesi ve programlı hücre ölümünün gerçekleştirilmesi mekanizmalarında önemli roller oynamaktadır ve pankreatik kanserlerde p53 mutasyonlarının %50’den fazla olduğu(153,154) hususunda genel bir kanı mevcuttur. p53 proteini, kromozomların doğru olarak ayrılmasının gerçekleştirilmesi, genomik kararlılığın sağlanması, yaşlanma ve programlı hücre ölümünün gerçekleştirilmesi, DNA tamiri ve hücre döngüsünün düzenlenmesi gibi hücre bölünmesi ve çoğalmasıyla ilişkili birçok hücrel yolda

tetikleyici işlevi vardır(155). p53, hücredeki bu işlevlerini doğrudan DNA ile bağlanarak veya hücredeki diğer proteinlerle etkileşerek gerçekleştirilmektedir(156).

Bununla birlikte HSF-1'in etkilerini tümüyle ISP'lerine bağlamak yanlış olabilir. Özellikle son çalışmalar HSF-1'in etkilerinin daha komplike olabileceğini tesbit edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda birçok kanser türünde HSF-1 seviyesinin yüksek olduğu tesbit edilmiştir. Sontogata S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HSF-1 seviyelerinin hem insitu, hem invaziv meme kanser nükleuslarında açıkça arttığını ve bunun artmış mortalite ile ilgili olduğunu göstermiştir(157). Li T. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GIS malignitelerinde HSF-1 ekspresyonunun normal dokuya göre daha yüksek olduğu tesbit edilmiştir(158). Fang F. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise HSF-1'in HCC hastalarında surviyi göstermede bağımsız bir faktör olduğunu vurgulamıştır(159).

HSF-1'in karsinogeneziyle ilişkisi birçok organda araştırılma mevcut iken pankreas ile ilgili 1 adet çalışma mevcuttur. Dudeja V. ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada PBS malignitelerinde HSF-1'in rolü incelenmiştir. Bu çalışmada HSF-1'in PBS kanser hücrelerinin yaşamasına katkısı olduğu ve HSF-1 seviyesinin PBS kanserlerinde agresiv davranışın göstergesi olabileceği tesbit edilmiştir(160).

HSF-1 ve P53 ilişkisi ile alakalı da pek çok çalışma mevcuttur. Li Q ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada HSF-1'in nükleer p53 taşınması ve aktivasyonunda gerekli olduğu, yani HSF-1'in p53 proteininin düzenlenmesinde etkili olduğunu vurgulamışlardır. Yazarın yaptığı başka bir çalışmada HSF-1 eksikliğinin sadece p53 proteinini baskılamadığını, aynı zamanda mikrotübülleri hedef alan sitotoksik ilaçlara duyarlılığı azalttığını, bu nedenle HSF-1 eksikliğinde hücrelerin sitotoksik ilaçlara daha dirençli olduğunu belirtmiştir(161).

2.4. P53

P53 proteini 1979 yılında tanımlanmıştır(162,163). Tanımlandığı ilk zamanlarda, tümör gelişimi lehine rol alan bir onkogen olduğuna inanılmıştır (164,165). Daha sonraki çalışmalar, kanser gelişiminde rol alan p53 proteininin normal p53 proteini olmadığını, p53 proteininin mutasyona uğramış olan yapısı olduğunu ortaya

koymuştur(164,165). Bu bilgiler, dönüşüme uğramış olan fare fibroblastlarının yabani tip p53 bulaştırılması sonrasında dönüşüm etkinliklerinin azalması ve p53'ün mutasyona uğramış olan yapısının ise dönüşüme katkıda bulunmasının gösterilmesiyle de desteklenmiştir(164,165). Bu bulgular sonrasında p53 proteini tümör baskılayıcı bir protein olarak değerlendirilmiştir(164).Daha sonra yapılan araştırmalar p53 geninin birçok insan tümöründe mutasyona uğramış olduğunu göstermiştir(164,166).

P53 proteini, DNA tamiri, hücre döngüsü, genomik kararlılığın sağlanması, kromozom ayrılmasının düzenlenmesi, gen ifadesinin düzenlenmesi, yaşlanma ve programlı hücre ölümü gibi birçok hücrel olayda rol almaktadır(167). Hücredeki bu karmaşık biyokimyasal olaylar, birçok proteinin birlikte oluşturduğu protein yapılar tarafından gerçekleştirilmektedir ve p53'de bu yapılarda rol almaktadır(167).

DNA hasarı yada hücrel stres sonucunda işlevsel hale gelen p53 proteini, hücre döngüsünün gelişimini gerçekleştiren genleri transkripsiyonel düzeyde etkileyerek hücre döngüsünün düzenlenmesinde rol alır(167). P53 proteini, birçok siklin bağımlı kinazı engelleyerek hücre döngüsünü etkileyen p21 proteininin sentezlenmesini sağlar ve p21 proteini de CDK'lar ile etkileşerek hücre döngüsünün G1 evresinde durdurulmasına neden olur(167,168). Hücre bölünmesinde DNA sentezi sırasında gerçekleşen hatalar durumunda p53 proteini doğrudan E2F ile de etkileşerek E2F'nin mitozun ilerlemesi için gerekli olan c-myc ve c-fos genlerinin transkripsiyonunu gerçekleştirmesine engel olarak hücre döngüsünün G2 evresinde durdurulmasında da rol alır(168).

p53 proteini; DNA tamirinde ve sentez mekanizmasında rol alan PCNA, Growth Arrest after DNA Damage 45(GADD45) proteinlerini ve programlı hücre ölümünde rol alan Bax ve Fas gibi proteinlerin düzenlenmesini de sağlamaktadır

(167). P53, TATA Binding Protein(TBP)'ye bağlanarak özendirici bölgesinde TATA dizisini bulduran Bcl-2 gibi birçok genin transkripsiyonunu da baskılamaktadır (167). P53 ayrıca DNA replikasyonu sırasında replikasyonun başlamasıyla ilgili bölgelere bağlanarak replikasyon çatalının oluşumunu engellemekte ve böylece transkripsiyondan bağımsız bir mekanizma ile replikasyonu baskılamaktadır(167).

P53 proteini, DNA çift zincir kırılmalarında DNA'ya bağlanarak DNA'nın çözülmesine engel olmaktadır(167). DNA'da gelişen nükleotid eklenmesi, nükleotid silinmesi gibi durumlarda DNA heliks yapısında oluşan bozulmaları da tanımakta ve bu bölgelere de bağlanmaktadır(167). P53 proteini eş-dörtlü yapılar halinde DNA'ya

bağlanmaktadır(167). Proteinin DNA'ya bağlandığı bölge, proteinin orta kısmında yer almakta ve DNA'ya bağlanan bölge olarak adlandırılmaktadır(169,170). İnsan kanserlerinin yaklaşık %50'sinde p53 geni mutasyonları olduğu rapor edilmiştir ve bu mutasyonların %95'i proteinin DNA-bağlanma bölgesinde gerçekleşmektedir (169,170). DNA-bağlanma bölgesinde gerçekleşen mutasyonların yaklaşık %75'i tek nükleotid değişimleridir(169).

PDAK'ların %50-70'inde, p53 mutasyonu bildirilmektedir. P53 gen mutasyonunda oluşan protein, immunhistokimyasal olarak gösterilebilmektedir. p53'ün, PanIN-3 lezyonlarda İHK'sal olarak gösterilmesi, kaybın karsinogenezin geç basamaklarında meydana geldiğini göstermektedir(47).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi'ne 10 yıl içinde gelen 132 pankreatikoduodenektomi/distal pankreatektomi olgusunun bilgileri kliniğimiz veri tabanından döküldü. Duodenal yerleşimli 1 olgu; distal koledok yerleşimli 7 olgu; pankreas yerleşimli 6 adet nöroendokrin neoplazi, 3 adet solid papiller psödötümör, 3 adet intraduktal papiller müsinöz neoplazi, 1 adet müsinöz kistik neoplazi olgusu, ampulla yerleşimli 1 adet mikst adenonöroendokrin karsinom ve 1 adet somatostatinoma olgusu amaca uygun değerlendirme yapılamayacağı için değerlendirme dışı bırakılmıştır. Ayrıca arşivde parafin bloklarına ulaşılamayan 40 olgu çalışmadan dışlanmıştır. Çalışmaya alınan 69 olgunun yaş, cinsiyet, tümör boyutu(≤ 2 cm ve >2) bilgileri İEAH arşiv sisteminden sağlanmış olup; klinik, laboratuvar ve radyolojik görüntüleme ve sağ kalım bilgileri Genel Cerrahi ABD arşiv kayıtlarından elde edildi.

3.2.Histopatolojik değerlendirme

Lokalizasyona göre çalışmaya dahil edilen 69 olgu, pankreatik ve ampuller yerleşimli olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Her iki grupta izlenen neoplastik lezyonların, lokalizasyonu, histolojik diferansiyasyonu, tümörün histolojik alttipi ve tümör evresi ve eşlik eden preneoplastik lezyon varlığı açısından yeniden değerlendirildi.

Diferansiyasyon bakımından pankreas yerleşimli tümörler WHO 2010 histopatolojik derecelendirme sistemi kullanılarak 1, 2 ve 3 olarak gruplandı. Bu sistemde glandüler diferansiyasyon, müsin üretimi, mitoz, nükleer özellikler kullanılmaktadır(32). Ampuller bölge yerleşimli tümörler de glandüler diferansiyasyona göre iyi, orta ve az olmak üzere ayrıldı.

Eşlik eden preneoplastik lezyonlar açısından pankreas yerleşimli vakalarda gözlenen PanIN alanları 2010 DSÖ tarafından tarif edilen, PanIN-I (PanIN-IA ve PanIN-IB olguları birlikte), PanIN-II ve PanIN-III olmak üzere gruplandı. Ampuller yerleşimli vakalar da IAPN(adenom/non-invaziv pankreatobiliyer papiller neoplazi) açısından var-yok olarak ayrıldı.

Histolojik alt tip ve evreleme; Olgulara ait tüm H&E boyalı arşiv preparatları yeniden gözden geçirildi, gerekli görülen bloklardan tekrar H&E kesitler alındı ve 2010 yılı ekzokrin pankreas ve ampulla tümörleri sınıflama ve evreleme sistemine (34g) göre tekrar gruplandı.

3.3. P53 ve HSF-1 immünohistokimyasal çalışma

Tümörün özelliklerini en iyi yansıtan örneklerin rutin işlemlerden geçmiş bloklarından biri seçilerek 5 mikron kalınlığında kesitler alınmış, immünohistokimyasal boyamalar için HSF-1 (E-4): sc-17757 (1:30, Mouse monoclonal, cat no: Lot#A0411, Santa Cruz Biotechnology, USA) ve P53 Ab-5(1:200, Mouse monoclonal, cat no: MS-186-P1, Thermo Scientific, USA) antikorları kullanıldı.

Çalışma öncesinde pozitif kontrol olarak HSF-1 için invaziv meme duktal karsinom dokusu, p53 için ise kolon karsinom dokusu kullanıldı. Pozitif kontrol için seçilen ancak primer antikorun damlatılmadığı örnekler ise negatif kontrol olarak kabul edilmiştir.

İmmünohistokimyasal çalışma streptavidin-avidin-biotin yöntemiyle yapıldı. Olgulara immünohistokimyasal yöntem ile boyama için formalin fiksasyonlu parafin gömülü bloklardan pozitif şarjlı lamlara 4-5 mikronluk kesitler alındı. Tüm kesitler deparafinize edilmek üzere etüvde bir gece bekletildi. Lamlar immünohistokimyasal boyama için Leica Bond cihazına takıldı.

Cihazdaki aşamaların listesi:

<u>Solusyon</u>	<u>Süre</u>	<u>Tekrar</u>	<u>Derece</u>
Bond Dewax Solution	0	3	72
Alcohol	0	3	-
Bond Wash Solution	0	2	-
Bond Wash Solution	5 dakika	1	-
Bond Epitop Retrieval Solution-1	0	2	-
Bond Epitop Retrieval Solution-1	20 dakika	1	100
Bond Epitop Retrieval Solution-1	12 dakika	1	-
Bond Wash Solution	0	3	35
Bond Wash Solution	3 dakika	1	-

Bond Wash Solution	0	2	-
Peroxide Block	5 dakika	1	-
Bond Wash Solution	2 dakika	3	-
Primer Antikor	60 dakika	1	-
Bond Wash Solution	2 dakika	3	-
Post Primary	8 dakika	1	-
Bond Wash Solution	2 dakika	3	-
Polymer	8 dakika	1	-
Bond Wash Solution	2 dakika	2	-
Deionized Water	0	1	-
Mixed Bond Polymer AP Red Detection	0	1	-
Mixed Bond Polymer AP Red Detection	3 dakika	1	-
Deionized Water	0	3	-
Hematoxylin	5 dakika	1	-
Deionized Water	0	1	-
Bond Wash Solution	0	1	-
Deionized Water	0	1	-

3.4. İmmunohistokimyasal skora

İHK incelemede HSF-1 ve P53 için nükleer boyanma pozitif olarak kabul edilmiştir. Her tümörde en az 1000 tümör nükleusu göz önünde bulundurulmuş olup semikantitatif ve subjektif derecelendirme sistemi kullanılarak tümör hücrelerindeki boyanma varlığı, boyanma şiddeti ve boyanmanın yaygınlığı incelenmiştir. Ayrıca aynı değerlendirme dezmoplastik stroma, PanIN alanları, normal pankreas duktus hücreleri ve IAPN alanları için de uygulanmıştır.

Boyanma yaygınlığı semikantitatif olarak aşağıdaki gibi gruplandırılmıştır:

- 0: Boyanma yok veya tümörün % 5'inden az
- 1: Boyanma yaygınlığı %5-10 arası.
- 2: Boyanmanın yaygınlığı %10- 100 arası

Boyanma şiddeti sübjektif olarak zayıf, orta ve kuvvetli olarak gruplanmıştır. Ancak istatistiksel değerlendirme sırasında grup 0 ve 1 birleştirilmiştir.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde oran ve frekans değerleri kullanılmıştır. Niteliksel verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare koşulları sağlanamadığında fischer test kullanıldı. Uyum analizinde kappa uyum testi kullanıldı. Sağkalım analizinde kaplan-meier sağ kalım analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 21.0 programı kullanılmıştır. Veri sunumu; sayı, yüzde değerler, en küçük-en büyük değerler kullanılarak yapılmıştır. Anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4.BULGULAR

4.1. Genel Bulgular:

Çalışmaya alınan 69 olgu, cinsiyet, yaş, tümör boyutu, lenf nodu metastazı varlığı, stage, prognoz, grade, lokalizasyon yanı sıra HSF-1 ve P53 immunohistokimyasal özellikleri açısından yeniden incelenmiştir. Saptanan bulguların sağkalım ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Olgularda en az 6 ay, en fazla 83 aylık izlem sonuçlarına ulaşılmıştır.

Çalışmaya alınan olguların 50'si (% 72.4) erkek, 19'u (% 27. 6) kadın olup, ortalama yaş 61.8 (en küçük 36, en büyük 88) olarak saptanmıştır. Olguların yaş dağılımı incelendiğinde, 34(% 49.2)'ünün 51-80 yaş aralığında olduğu görülmüştür.

4.1.1. Tümör boyutu:

Materyallerin ancak 62 tanesinin çap bilgisine ulaşılabilmektedir. Olgulara ait materyallerde tümörlerin en küçüğü 1 cm, en büyüğü 7 cm çapa sahip olup; olguların 24(% 38.7)'ünde tümörün en büyük çapı 2 cm ve altında, 38 (% 61.3)'inde 2 cm'nin üstünde saptanmıştır.

4.1.2. Pozitif lenf nodu:

Olguların 38(% 55.1)'inde bölgesel lenf nodülü metastazı izlenmiş, 31(% 44.9) olguda metastaz saptanmamıştır.

4.1.3. Stage:

Olguların 21'i (%30.9) pT2, 38'i (%55.9) pT3, 9'u (%13.2) ise pT4 olarak tesbit edilmiştir.

4.1.4. Prognoz:

Olguların sadece 48 tanesinin yaşam sürelerine ulaşılabilmektedir. Olguların 15'inin(%31.3) öldüğü, 33'ünün ise (%68.7) halen yaşadığı görüldü. Ortalama sağkalım süresi 50.5 ay (en az:6, en çok: 83) olarak bulunmuş olup ölen PBST'li olguların tanıları konulduktan sonraki sağkalım ortalaması 66,8 ay olarak tespit edildi. Halen yaşayan PBST'li olguların tanı aldıktan sonraki toplam sağkalım süreleri ortalaması ise 45.0 ay bulundu.

4.1.5. Grade:

Olguların 6'sında (%8.7) tümör iyi diferansiye, 54'ünde (% 78.2) tümör orta diferansiye, 9'unda (% 13.1) az diferansiye olarak değerlendirilmiştir.

4.1.6. Pankreas-Ampulla

Tümör, olguların 33'ünde (% 47.8) pankreas, 36(% 52.2)'sında ampulla yerleşimli olarak tanımlanmıştır.

Pankreas

Olguların 25(%75.7)'i erkek, 8(%24.3)'i kadın olarak bulundu. Ortalama yaş 64(en düşük 42, en yüksek 88) olarak tesbit edildi.

Pankreas yerleşimli olguları 23(% 69.6)'ünde, tümör komşuluğunda, PanIN varlığı izlenirken, 10'unda (% 30.4) eşlik eden PanIN görülmemiştir. Tümöre eşlik eden PanIN'nin izlendiği 33 olgunun, 2' sinde (% 6.1) PanIN-I, 16'sında (% 48,4) PanIN-II, 15'inde (% 33.3) PanIN-III dikkati çekmiştir.

Olguların 7'si(% 21.8)'si pT2, 24(%75)'ü pT3, 1(%3.2)'i ise pT4 olarak tesbit edilmiştir. Olguların ortalama sağkalım süresi 54.8 ay (en az 18, en çok: 69) olarak bulunmuştur(22/33). Olguların 3'ünde (% 9.2) tümör iyi diferansiye, 26'sında (% 78.7) tümör orta diferansiye, 4'ünde (% 12.1) az diferansiye olarak değerlendirilmiştir. Olguların 20'sinde (%60.6) bölgesel lenf nodülü metastazı izlenmiş, 12 (% 36.4) olguda metastaz saptanmamıştır.

Olgular 2 tanesi büyük duktus tipinde idi. 1 tanesinde taşlı yüzük hücreli komponent, 1 tanesi intraduktal papiller müsinöz neoplazi komponenti, 1 tanesinde berrak hücreli komponent, 2 tanesinde vakuollü komponent mevcuttu.

Ampulla

Ampulla yerleşimli olguların 25'i(% 69.4) erkek, 11'i(% 30.6)'i kadın olarak bulundu. Ortalama yaş 59(en düşük 41, en yüksek 87) olarak tesbit edildi.

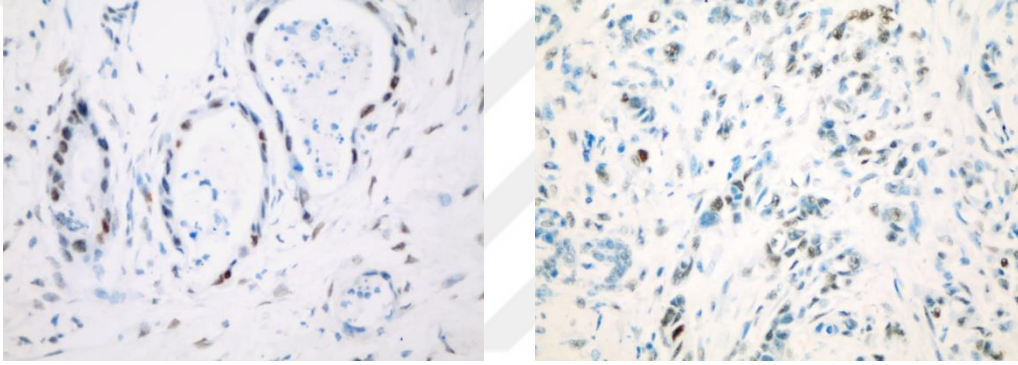
Olguların 14'ü(%38.9) pT2, 14'ü(%38.8) pT3, 8'i (%22.2) ise pT4 olarak tesbit edilmiştir. Olguların ortalama sağkalım süresi 46.1 ay (en az 6, en çok 67) olarak bulunmuştur(26/36). Olguların 3'ünde (% 8.4) tümör iyi diferansiye , 28 inde (% 77.7)' tümör orta diferansiye, 5(% 13.9)'inde az diferansiye olarak değerlendirilmiştir. Olguların 18 (%50)'inde bölgesel lenf nodülü metastazı izlenmiş, 18(% 50) olguda metastaz saptanmamıştır.

Olguları 10'u(%27.7) pankreatobiliyer tip, 4'ü(%11.1) intestinal tip, 6'sı (%16.6) ise mikst tip adenokarsinom idi. Ayrıca 5 (%13.8) adet tümör intraampullar papiller neoplazi (ampuller adenom) kaynaklıydı.

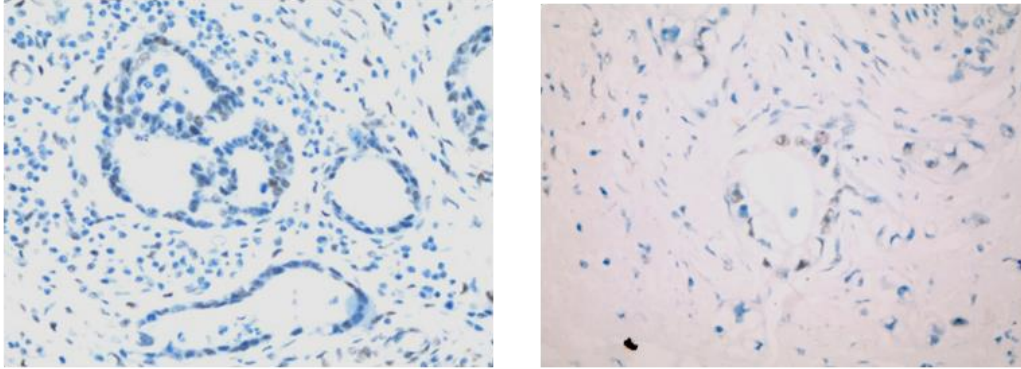
4.2. İmmunhistokimyasal bulgular

4.2.1. HSF-1 ve P53

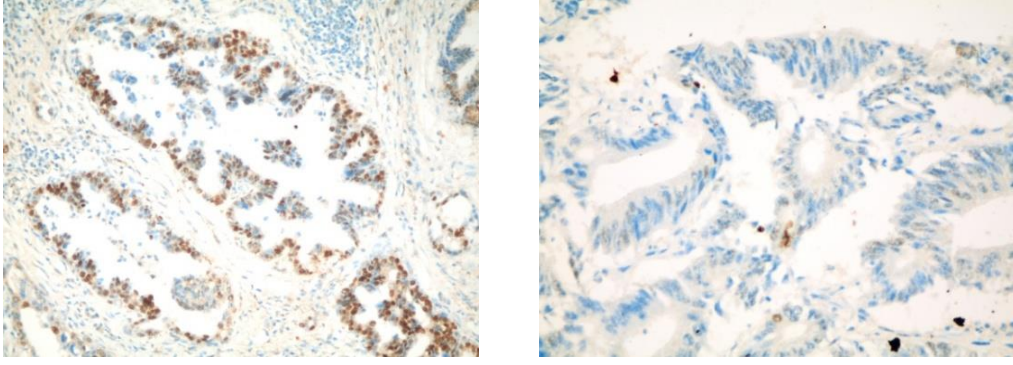
Olguların 42'sinde (% 60.8) tümörde HSF-1 ile boyanma izlenmezken; 27 (% 39.1) olgu HSF1 ile pozitif sonuç vermiştir. Boyanmanın izlendiği 27 olgunun 4'ündeki (% 14.8) boyanma yaygınlığı %10'nun altında, 23'ünde (% 85.2) ise %10'nun üzerinde saptanmıştır.



Resim 4: PDK'larda HSF-1 ile kuvvetli ve >%10 nükleer pozitif boyanma

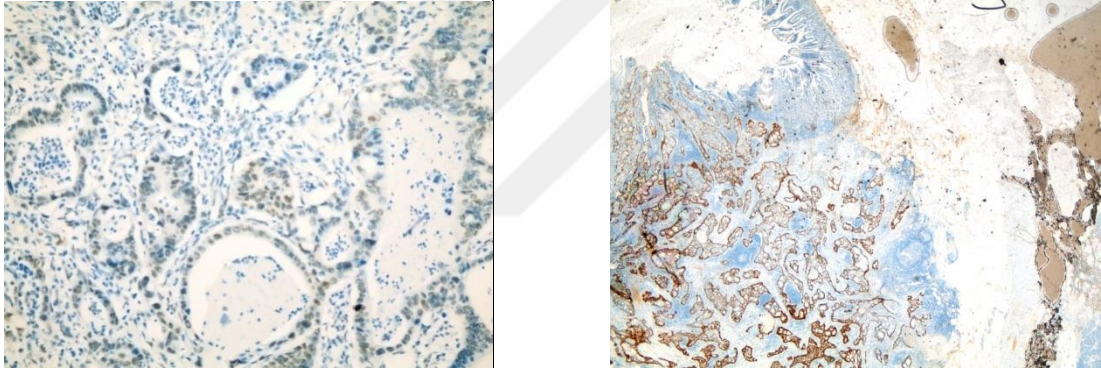


Resim 5: PDK'larda HSF-1 ile zayıf ve <%10 nükleer pozitif boyanma



Resim 6: Ampuller adenokarsinomlarda HSF-1 ile nükleer pozitif boyanma (sağda >% 10, solda <% 10)

Olguların 12'sinde (% 50.4) İHK'sal olarak p53 ile boyanma izlenmezken; 57 (% 49.6)'sinde boyanma saptanmıştır. Boyanmanın izlendiği 57 olgunun 6' sında (% 10,5) boyanma yaygınlığı %10'nin altında, 51'inde (% 89,5) ise %10'nin üzerinde saptanmıştır.



Resim 7: PDK ve Ampuller adenokarsinomda P53 ile >%10 nükleer pozitif boyanma

4.2.1.1. Tümör boyutu:

HSF-1 ile tümör boyanma yaygınlığı 0-1 ve 2 olan hastaların tümör boyut dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir.

P53 ile tümör boyanma yaygınlığı 0-1 ve 2 olan hastaların tümör boyut dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Şekil 6).

4.2.1.2. Pozitif lenf nodu:

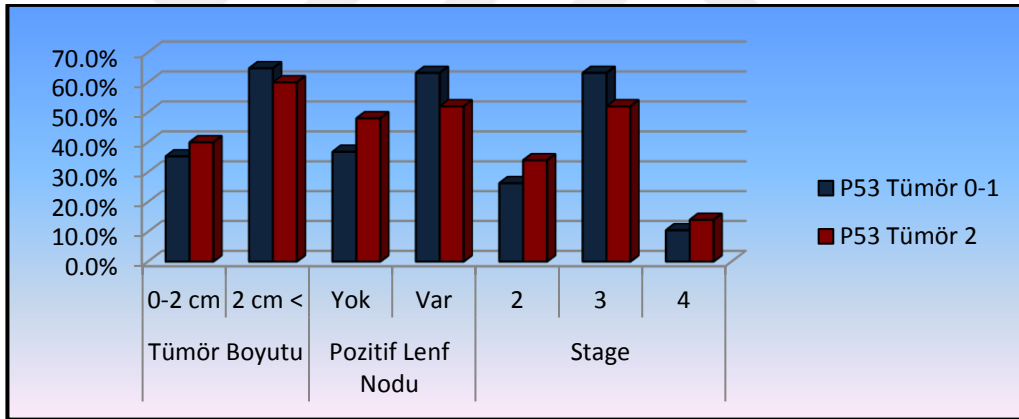
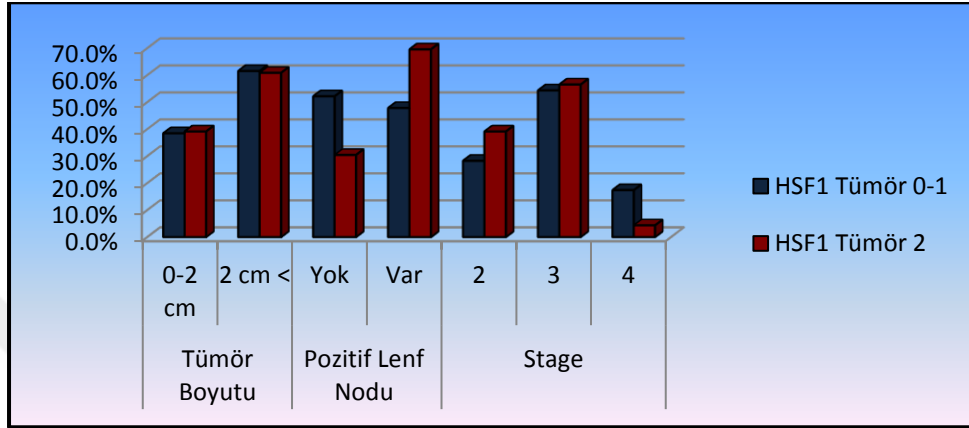
HSF-1 ile tümör boyanma yaygınlığı 0-1 ve 2 olan hastaların pozitif lenf nodu dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir.

P53 ile tümör boyanma yaygınlığı 0-1 ve 2 olan hastaların tümör boyut dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Şekil 6).

4.2.1.3. Stage:

HSF-1 ile tümör boyanma yaygınlığı 0-1 ve 2 olan hastaların stage dağılımı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir.

P53 ile tümör boyanma yaygınlığı 0-1 ve 2 olan hastaların tümör boyut dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Şekil 6).

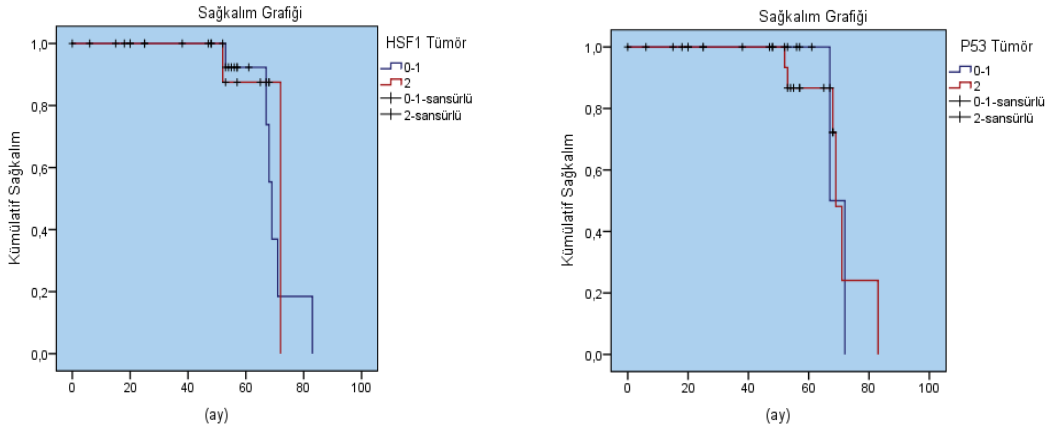


Şekil 6: HSF-1/P53 – Tümör boyutu, pozitif lenf nodu, stage istatistiksel ilişkisi

4.2.1.4. Prognoz:

HSF1 ile tümöral hücrelerde boyanma ile 0-1 ve 2 olan hastaların beklenen sağkalım süreleri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir

P53 ile tümöral hücrelerde boyanma ile 0-1 ve 2 olan hastaların beklenen sağkalım süreleri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Şekil 7).



Şekil 7: HSF-1/ P53 – Prognoz istatistiksel ilişkisi

4.2.1.5. Grade:

Grade 1-2 ve grade 3 hastalarının HSF 1 ile tümöral hücrelerde boyanma ve dezmozplastik stroma hücrelerde boyanma oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir.

Grade 1-2 ve grade 3 hastalarının P53 ile tümöral hücrelerde boyanma ve dezmozplastik stromal hücrelerde boyanma oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir.

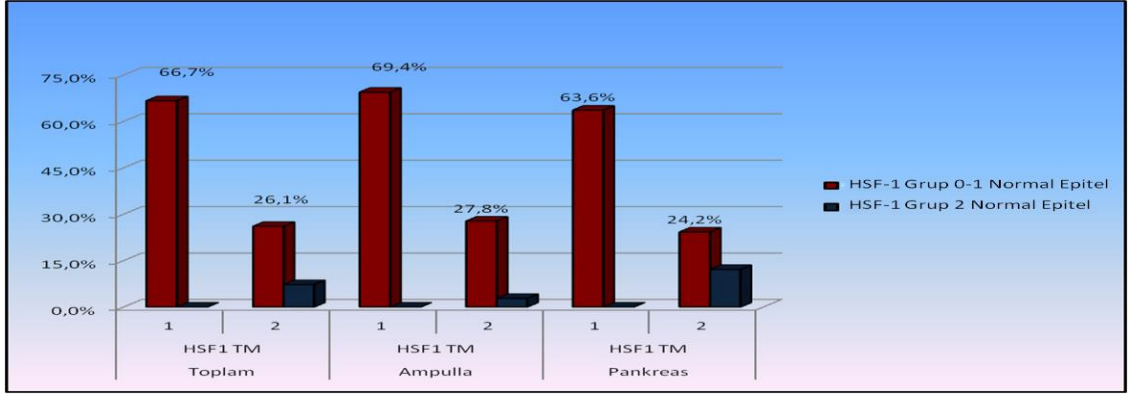
4.2.1.6. Pankreas- Ampulla

4.2.1.6.1. Normal pankreas duktus hücrelerinde HSF-1 boyanması-Tümöral hücrelerde HSF1 boyanması

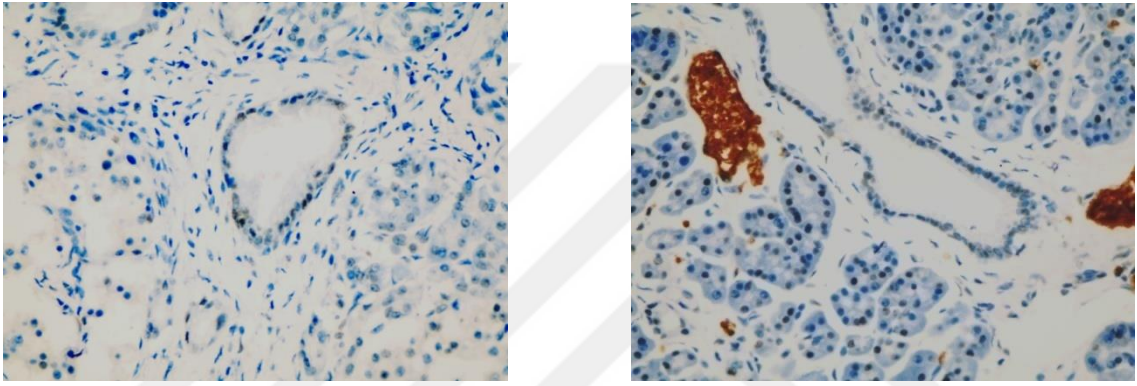
Pankreas grubunda tümöral hücrelerde HSF-1 boyanma sonucu ile HFS-1 normal duktus epiteli boyanma sonuçları anlamlı ($p < 0,05$) farklılık göstermiştir.

Ampulla grubunda tümöral hücrelerde HSF-1 boyanma sonucu ile HFS1 normal epitel boyanma sonuçları anlamlı ($p < 0,05$) farklılık göstermiştir

Tüm grupta tümöral hücrelerde HSF-1 boyanma sonucu ile HFS1 normal epitel boyanma sonuçları anlamlı ($p < 0,05$) farklılık göstermiştir(Şekil 8).



Şekil 8:Normal pankreas duktus hücreleri -Tümöral hücrelerde HSF-1 boyanmasının istatistiksel ilişkisi.



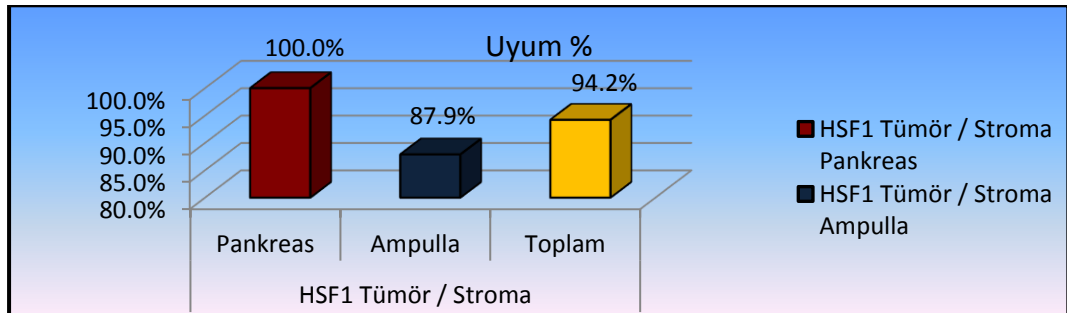
Resim 8: Normal pankreas duktus hücrelerinde HSF-1 ile <math>< 10\%</math> nükleer pozitif boyanma.

4.2.1.6.2. Tümöral hücrelerde HSF-1 boyanması-dezmoplastik stromal hücrelerde HSF1 boyanması

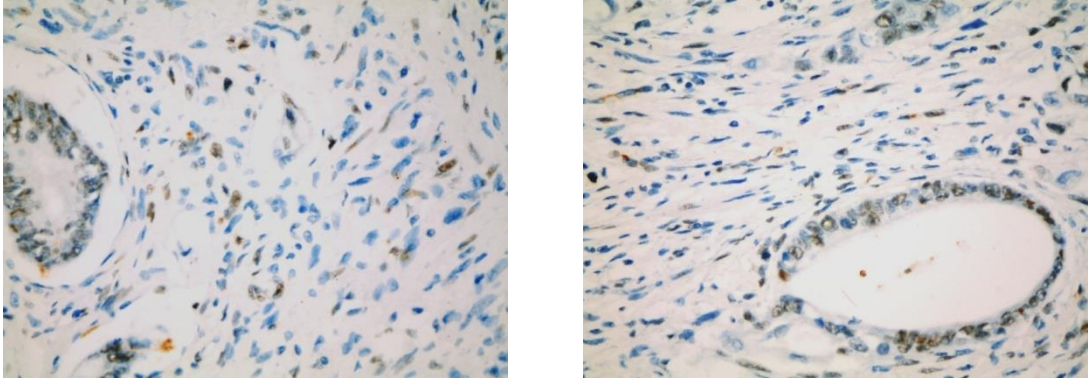
Pankreas grubunda tümör HSF1 boyanması ile stroma HSF1 boyanması arasında anlamlı ($p < 0,05$) uyum (% 100) mevcuttu.

Ampulla grubunda tümör HSF1 boyanması ile stroma HSF1 boyanması arasında anlamlı ($p < 0,05$) uyum (% 87,9) mevcuttu.

Tüm grupta tümör HSF1 boyanması ile stroma HSF1 boyanması arasında anlamlı ($p < 0,05$) uyum (%94.2) mevcuttu(Şekil 9).



Şekil 9:Tümöral hücreler -dezmoplastik stromal hücrelerde HSF1 boyanmasının istatistiksel ilişkisi.



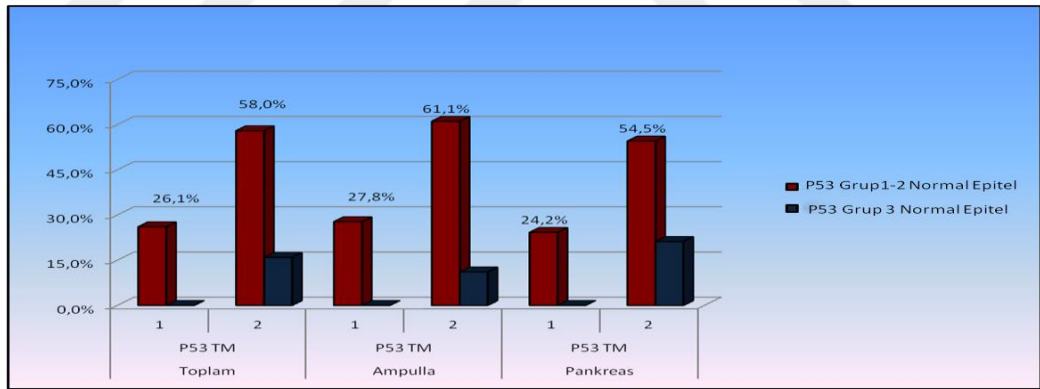
Resim 9: Dezmozplastik stromal hücrelerde HSF-1 ile >%10 nükleer pozitif boyanma

4.2.1.6.3. Normal pankreas duktus hücrelerinde P53 boyanması- Tümöral hücrelerde P53 boyanması

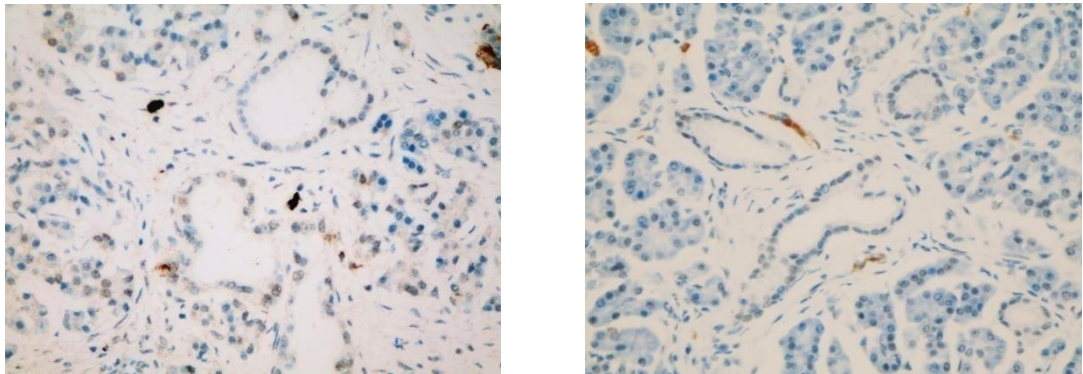
Pankreas grubunda tümöral hücrelerde P53 boyanma sonucu ile P53 Normal Duktus Hücreleri boyanma sonuçları anlamlı ($p < 0,05$) farklılık göstermiştir.

Ampulla grubunda tümöral hücrelerde P53 boyanma sonucu ile P53 Normal Duktus Hücreleri boyanma sonuçları anlamlı ($p < 0,05$) farklılık göstermiştir.

Tüm grupta tümöral hücrelerde P53 boyanma sonucu ile P53 Normal Duktus Hücreleri boyanma sonuçları anlamlı ($p < 0,05$) farklılık göstermiştir (Şekil 10).



Şekil 10: Normal pankreas duktus hücreleri-Tümöral hücrelerde P53 boyanmasının istatistiksel ilişkisi



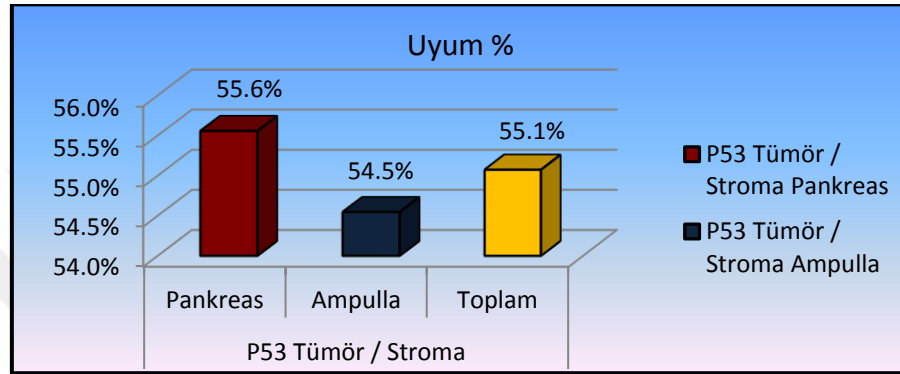
Resim 10: Normal pankreas duktus hücrelerinde P53 ile <%10 nükleer pozitif boyanma

4.2.1.6.4. Tümöral hücrelerde p53 boyanması-dezmoplastik stromal hücrelerde p53 boyanması

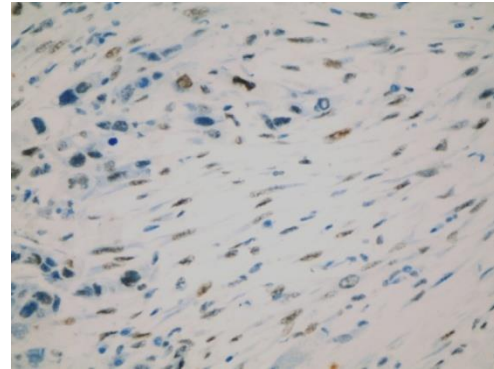
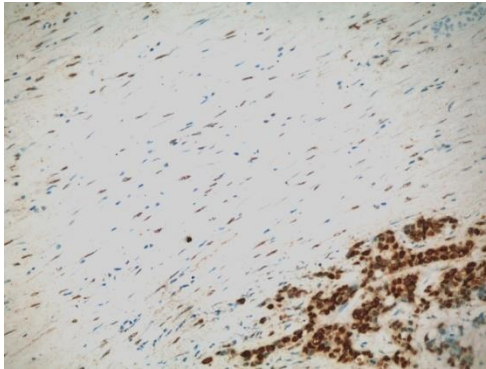
Pankreas grubunda tümör P53 boyanması ile stroma P53 boyanması arasında anlamlı ($p < 0,05$) uyum (% 55,6) mevcuttu.

Ampulla grubunda tümörP53 boyanması ile stroma P53 boyanması arasında anlamlı ($p < 0,05$) uyum (% 54,5) mevcut değildi.

Tüm grupta tümörP53 boyanması ile stroma P53 boyanması arasında anlamlı ($p < 0,05$) uyum (% 55,1) mevcuttu(Şekil 11).



Şekil 11: Tümöral hücreler-dezmoplastik stromal hücrelerde p53 boyanmasının istatistiksel ilişkisi.



Resim11: Dezmoplastik stromal hücrelerde P53 ile >% 10 nükleer pozitif boyanması

5.TARTIŞMA

Pankreas duktal adenokarsinom(PDA) mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerdeki kansere bağlı ölüm nedenlerinde ön sıralarda yer almaları, çok hızlı sistemik yayılması ve olağanüstü bölgesel tümör gelişimiyle diğer kanserlerden ayrılır(1). Dünyada kanserden ölümün nedenleri arasında beşinci(2), Amerika Bileşik Devletleri'nde dördüncü yeri tutmaktadır(2,3).

Etyolojisinde yaşın yanı sıra, sigara, Tip 2 diabetes mellitus, fazla yağ içeren beslenme, kronik pankreatit, primer sklerozan kolanjit, herediter pankreatit, ailesel pankreas kanseri varlığı sayılmaktadır(34,35). PDA'nun öncül lezyonları arasında gösterilen PanIN'lerin tanımlanmasından sonra patogenezi daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Morfolojik benzerlik nedeniyle köken aldığı hücrenin duktal hücreler olduğu düşünülmektedir. Ancak duktal metaplazi gösteren asiner hücreler yanısıra sentroasiner veya tümör kök hücresi olarak isimlendirilen hücreler de suçlanmaktadır (14). Li ve arkadaşları tarafından 2007 yılında kanser kök hücreleri olarak tanımlanan sentroasiner hücreler; CD44, CD24 ve ESA pozitif immunfenotipe sahip, asiner-duktal hücrelerin birleştiği yerde lokalize bir hücre grubudur(144). Sentroasiner hücreler, pankreasın gelişimi sırasında, mezenkimal hücrelerden salınan FGF10 ekspresyonu ile Notch sinyalinin baskılanması sonucu diferansiye olurlar Ancak PanIN lezyonlarında ve PDA'larda, sentroasiner hücrelerdeki Notch sinyalinin yeniden ekspresyonunu gösteren çalışmalar, bu hücrelerin kanser kök hücresi olarak tanımlanmasında önemli rol oynamaktadır(145,146).

ABD'nin ulusal sağlık enstitüsünün, sağkalım-epidemioloji ve son veri programının(SEER) verilerine göre, PDA erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazla oranda görülmektedir. Ayrıca, 40 yaş altında nadir olup en sık 60-80 yaşları arasında izlendiği bildirilmektedir(35). 2010 yılı Kanada sağlık raporları kanser katoloğunda, pankreas kanserli hastaların ölüm riskinin yaş ile birlikte arttığı belirtilmektedir(150). Çalışmamızda olguların 25(%75.7)'i erkek, 8(%24.2)'i kadın olarak bulunmuş olup erkek üstünlüğü dikkati çekmektedir. Ortalama yaş 64(en düşük 42, en yüksek 88) olarak tesbit edilmiştir. Yaş dağılımı incelendiğinde, 40 yaş altında hiçbir olgu olmadığı ve 31'inin (%93.9) 51-80 yaş aralığında olduğu görülmektedir.

Pankreatik intraepitelyal neoplaziler, PDA'larının öncül lezyonları olarak kabul

edilmektedir(71). İlk kez 2001 yılında tanımlanıp sınıflaması yapılan, bu antite üzerinde yapılan moleküler çalışmalar, PDA'nun patogenezinin anlaşılmasına yardımcı olmuştur. PanIN'lerde günümüze kadar, Survivin, K-ras, p16, p53, DPC4 ve BRCA2'yi de içeren pek çok gen değişikliği moleküler ve İHK'sal yöntemlerle araştırılmıştır(51,56,57). PDA'nun erken tanısı ve tedavisi için PanIN'lerin tanınması oldukça önem taşımaktadır. Ancak tümöre eşlik eden PanIN varlığının sağkalıma etkisi üzerine yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda pankreas yerleşimli olguların 23(% 69.6)'ünde tümör komşuluğunda PanIN varlığı izlenirken, 10(% 30.3)'ünde eşlik eden PanIN görülmemiştir. Tümöre eşlik eden PanIN'nin izlendiği 33 olgunun 2(% 6.0)'sinde PanIN-I, 7 (% 21.2)'sinde PanIN-II, 11 (% 33.3)'inde PanIN-III dikkati çekmiştir. Bu bulgu, PanIN'lerin PDA'nun öncül lezyonu olduğu yönündeki literatür bilgilerini desteklemektedir.

Tanı anında hastaların %85'inden fazlasında tümör organ sınırlarını aşmış, çevre dokulara invazyon göstermiş ve perinöral aralıkta ilerlemiş olduğundan(4,5), hastaların yalnızca % 15-20'sine rezeksiyon yapılabilmektedir(4,6). Literatürde 7 ve hatta 10 yıllık yaşam oranlarının bildirilmeye başlanması umutları arttırmaktadır(8). Pankreatobiliyer sistem karsinomlarının gerek sessiz gelişmesi ve ilerlemesi, gerekse tıbbi tedaviye direnç göstermesi nedeniyle, bu karsinomların prognoz ve tedavisini yönlendirmek için yeni alanlarda çalışmalar yapılmaktadır(1). Çalışmamızda olguların 7'si (% 21.2) pT2, 24'ü (%72.7) pT3, 1'i (%3.03) ise pT4 olarak tesbit edilmiştir. Olguların ortalama sağkalım süresi 54.8 ay (en az18, en çok: 69) olarak bulunmuştur. Olguların 3'ünde (% 9.09) tümör iyi diferansiye, 26'sında (% 78.7) tümör orta diferansiye, 4'ünde (% 12.1) az diferansiye olarak değerlendirilmiştir. Olguların 20'sinde (%60.6) bölgesel lenf nodülü metastazı izlenmiş, 12 (% 36.3) olguda metastaz saptanmamıştır.

Ampulladan kaynaklanan tümörler seyrek görülen tümörler olup tüm sindirim sistemi kanserlerinin %5'ini oluşturmaktadır. İnsidansı erkeklerde % 0.7, kadınlarda ise %0.4 olarak bildirilmiştir. Her yaşta ortaya çıkabilirse de 60-80 yaşları arasında daha sık görülür. FAP ilişkili hastalarda daha erken yaşlarda gözükabilmektedir. Ampuller adenomlar daha çok 5. dekatta görülürken ampuller adenokarsinoma 6. dekatta daha sık rastlanır. Erkekde kadınlardan daha sık görülür(105,106,107).

Çalışmamızda ampulla yerleşimli olguların 25'i (% 69.4) erkek, 11'i (% 30.6) kadın olarak bulunmuş olup erkek üstünlüğü izlenmiştir. Ortalama yaş 59 (en düşük 41, en yüksek 87) olarak tesbit edilmiştir. Yaş dağılımı incelendiğinde, 40 yaş

altında 1 (%2.7) olgu izlenirken, 27'sinin (%75.0) 51-80 yaş aralığında olduğu görülmektedir. Çalışmamızın, cinsiyet ve yaş ile ilişkili sonuçlarının literatür bilgileri ile uyumluluk gösterdiği izlenmektedir. Aynı zamanda tümör olguların 33'ü (% 47.8) pankreas, 36'sı (% 52.1)'sında ampulla yerleşimlidir. Çalışmamızda ilginç bir sonuç olarak ampulla tümörlerinin oranı oldukça yüksek oranda bulundu (%52.1). İzlenen yüksek insidansın sebebi pankreatik tümörlerin çoğunlukla inoperable olarak hastanemize gelmesi veya hasta seçimi ile ilgili olabilir

Ampuller tümörlerde adenom - karsinom birlikteliği sık olarak görülür. Rezeke edilen ampullar kanserlerin büyük çoğunluğunda(%90) adenom dokusu bulunması nedeniyle major veya minor papilla adenomları prekanseröz lezyonlar olarak kabul edilir. Serimizinde olguların ancak %20'sinde adenom saptanmıştır. Bu dünya verilerinden düşüktür.

Evre (en önemli prognostik parametre), histolojik tip, histolojik grade, zeminde adenom varlığı prognoza etkili faktörler arasında sayılabilir. Adenom ilişkili karsinomlar ilişkili olmayanlara nazaran, intestinal tip adenokarsinom pankreatobiliyer tipe göre daha iyi prognozludur. Müsinöz adenokarsinomun prognozu intestinal tip ve pankreatobiliyer tip adenokarsinomlardan daha iyi değildir. Diğer prognostik faktörler ise tümör boyutu, vasküler ve perinoral invazyon ve yüksek mikrosatellit instabilite oranıdır(122). Çalışmamızda olguların 14(%38.8)'ü pT2, 14(%38.8)'ü pT3, 8(%22.2)'i ise pT4 olarak tesbit edilmiştir. Olguların ortalama sağkalım süresi 46.1 ay (en az 6, en çok 67) olarak bulunmuştur. Olguların 3(% 8.3)'ünde tümör iyi diferansiye, 28(% 77.7)' inde tümör orta diferansiye, 5(% 13.8)'inde az diferansiye olarak değerlendirilmiştir. Olguların 18(%50)'inde bölgesel lenf nodülü metastazı izlenmiş, 18 (% 50) olguda metastaz saptanmamıştır.

HSF-1

Sıcaklık, organizmalardaki fizyolojik fonksiyonları etkileyen en önemli çevresel etmenlerden biridir. Moleküler düzeyde, sıcaklıkta görülen küçük bir değişim kimyasal reaksiyonların oranını etkilemekte ve zayıf makromoleküler bağları tahrip etmektedir. Zayıf moleküler bağlar protein konformasyonu, nükleik asit yapısı, lipid viskozitesi vb. metabolik yapılar için önemlidir.

Hücresel düzeyde sıcak stresi esnasında DNA sentezi, transkripsiyon, RNA işleme, translasyon olayları ve hücre döngüsünün ilerlemesi durdurulmaktadır. Proteinlerde denaturasyon ve yanlış katlanmalarla beraber hem lizozomal hem

proteozomal yollardan yıkımlanma artmaktadır. Membran geçirgenliği değişmekte ve hücre dışına iyon geçişinde artış olmaktadır. Sıcaklık şok proteinleri (heat shock proteins; Hsp) genlerinin transkripsiyonu ve translasyonu başlamaktadır(171).

Sıcaklık şok genlerinin transkripsiyonunun başlaması giderek artan stres sinyallerine karşı bir yanıttır. Sıcaklık şoku yanıtının gen düzenlenmesi (regulasyonu) üzerine yapılan araştırmalar sonucunda üç tip sıcaklık şok faktör (HSF) geni olduğu belirlenmiştir (HSF1, HSF2, HSF3). HSF1 ve HSF2 genlerinin memeli genleriyle homolog oldukları fakat HSF3 geninin yeni bir sıcaklık şok faktör geni olduğu saptanmıştır(172). Ancak memelilerde HSF-1 strese yanıtta dominant faktördür.

HSF1, doğal olmayan proteinlerin varlığında gösterilen hücrel tepkide önemli rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür. HSF1'in çalışması; sıcaklık şoku, oksidatif stres ya da aminoasit analogları gibi doğal olmayan (non-native) proteinlerin, hücrede sentezine izin veren tüm stres koşullarında uyarılmaktadır. Sıcaklık şoku, protein sentezinin engellenmesine, yeni oluşan polipeptid zincirlerinin yanlış katlanmasına neden olmaktadır(128).

HSF-1 in karsinogenezdeki rolü hakkında bilgiler halen sınırlıdır. Yaygın kabul gören bir görüşe göre HSF-1 malign hücreler tarafından ortaya çıkarılan protein hemostazındaki dengesizliği kontrol ederek malign hücreler üzerine geniş bir etkiye sahiptir. Bu görüşe göre HSF-1'in tümör biyolojisindeki rolü HSP90, HSP70 gibi moleküler şaperonlar tarafından dolaylı olarak ortaya çıkar(133). Birçok kanser türünde HSP'lerin, özellikle HSP90, yüksek seviyede bulunması da bu görüşü desteklemektedir.

Bununla birlikte HSF-1'in etkilerini tümüyle ISP'lere bağlamak yanlış olabilir. Özellikle son çalışmalar HSF-1'in etkilerinin daha komplike olabileceğini öne sürmüştür:

Hanh JS. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HSF-1'in faaliyetinin HSP'lerin klasik indüksiyonondan farklı olduğu vurgulanmıştır. Yazarın mayalar üzerinde yaptıkları çalışmada; HSF-1'in mayalarda genlerin %3'ünü regüle etmekte ve HSF-1'in karbonhidrat metabolizmasına küçük molekül taşınması gibi vazifeleri bulunmaktadır(173). Xiao X. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada memeli hücrelerinde HSF-1 inhibisyonu ısı şok cevabında komplet gerilemeye neden olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada; fare ve Drosophila'larda, büyüme ve hayatta kalma için HSF-1 vazgeçilmez bir faktör olduğu tesbit edilmiştir ve HSF-1 eksikliği fare embriyolarında plasental gelişim kusurlarına neden olmaktadır. Bununla birlikte

farelerde %20 daha küçük olmak dışında hiçbir organ kusuru görülmemiştir ve fareler erişkin yaşa kadar yaşayabilmiştir(174).

Dai C. ve arkadaşlarının farelerde yaptığı çalışmada HSF-1'in tümör hücreleri tarafından hayatta kalabilmek için ortaklaşa tercih edildiğini ve HSF-1(-) farelerde tümör oluşumuna duyarlılığın önemli ölçüde azaldığını göstermiştir. Bu çalışmada; HSF-1 tümöral hücre büyümesini teşvik etmekte, bunu da protein sentezi, glukoz metabolizması gibi temel fonksiyonları düzenleyerek yapmaktadır. HSF-1'in etkileri yalnızca fare gelişimine sınırlı değildir, birçok tümör hayatta kalabilmek için HSF-1'e bağımlılık göstermektedir. HSF-1 eliminasyonu fareleri RAS onkogen ya da P53 mutasyonunun neden olduğu tümörlerden korumaktadır. HSF-1 normal organizmada hayatta kalmayı desteklerken kanser hücrelerinin ölüm fenomenine tam tersi etki yapmaktadır(133).Mendillo ML. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HSF-1'in maligniteyi kontrol etmesinde farklı bir program tanımlanmıştır. Bu program iyi bilinen HSP90 gibi proteinlerin dahil olduğu bazı ısı şok proteinlerini içerir. Ancak bu, tümör ile indüklenen HSF-1 programından temelde farklıdır. Bu program insan malignitelerinde yaygın olarak devreye girmektedir ve kuvvetle ilişkili olduğu üç kanser tipi meme, kolon ve akciğerdir(175).

Colderwood SK. ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada HSF-1'in HSP genleri için bir transkripsiyon faktörü olduğunu ve HSP seviyelerinin yükselmesi tümörün büyümesi için gerekli olan bir onkogenin salınımına izin vererek yaşlanmada azalmaya yol açtığını belirtmiştir. Bu çalışmada; HSF-1, birçok kanser tarafından kronik olarak aktive olmakta ya da aşırı salınmaktadır. HSF-1 kanser hücrelerinde, kinaz aktivitesini stimüle aktivite eden, enerji metabolizmasını düzenleyen ve kanser hücrelerinde poliploidi gelişimine izin veren bir sinyal modülatörü olarak rol oynar. HSF-1 transkripsiyon inhibitörü olarak işlev görebilir ve metastazı bastıran genlerle birlikte çalışabilir. Bu nedenle HSF-1 inhibisyonu kanser tedavisinde kullanılabilir(176).

Dudeja V. ve arkadaşlarının pankreatobiliyer tümör hücre kültürlerinde yaptığı çalışmada HSF-1'in bu tümörlerin yaşamında etkili olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmada; HSF-1 ekspresyonunun azaltılmasının tümör hücrelerinde ölüme neden olduğu ve hücre ölümüne yol açarken apoptoz mekanizmalarını kullandığı iki farklı kanser türünde (pankreas ve safra yolları) gösterilmiştir ancak bu diğer kanser türleri içinde geçerli olabileceği vurgulanmıştır. Bu çalışmaya göre PBS kanserleri ve diğer kemorezistans kanserlerde tümör hücrelerinde ısı şok yanıtını modüle etmek ve hücre

ölümüne duyarlı olmak mümkün olabilecek. Ayrıca veriler HSF-1'in pankreatobiliyer tümör hücrelerinin hayatta kalmasında gerekli olduğunu gösterebilir HSF-1 baskılanması habisi olmayan hücrelerin hayatta kalmasını etkilememektedir(160). Benzer şekilde Xia ve ark. yaptığı bir çalışmada HSF-1' in azaltılmasını ve sonuç olarak HSP'lerin azalmasını hedefleyen, ilaca dirençli PBS kanserlerinde güçlü bir antikanser etkisi ortaya çıkaran yeni bir triazol bileşiği bulduklarını belirtmişlerdir(174).

Çalışmamızda HSF-1 ile olguların 42(% 60.8)'sinde tümörde HSF-1 ile boyanma izlenmezken; 27(% 39.1) olgu HSF1 ile pozitif sonuç vermiştir. Boyanmanın izlendiği 27 olgunun 4(% 14.8)'ündeki boyanma yaygınlığı %10'nun altında, 23(% 85.1)'ünde ise %10'nun üzerinde saptanmıştır. Ayrıca HSF1 boyanmasının normal pankreas duktus hücreleri ve normal ampuller epitel ile tümöral hücreler arasındaki ilişkisi incelenmiş olup; hem pankreas hem ampulla yerleşimli karsinomlarda normal epitel ile tümöral hücreler arasında HSF-1 immunboyanması açısından anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

Çalışmamızda HSF1 boyanmasının normal pankreas duktus hücreleri ile tümöral hücreler arasındaki ilişkisi de incelenmiş olup; hem pankreas hem ampulla yerleşimli karsinomlarda normal pankreas duktus hücreleri ile tümöral hücreler arasında HSF-1 immunboyanması açısından anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuştur($p<0,05$). Çalışmamızda çıkan bu anlamlı farklılık da yukarıda belirtilen verileri desteklemektedir.

Ayrıca aşağıda da tartışılacağı gibi çalışmamızda karsinomlarda, tümör stromasında da HSF-1 artışı izlenmiştir. Günümüzde tümör karsinogenezinde stromal yanıtın önemli olduğu artık kabul edilen bir gerçektir. Çalışmamızda *pankreas* grubunda tümör HSF1 boyaması ile stroma HSF1 boyaması arasında anlamlı ($p< 0,05$) uyum (% 100) ve *ampulla* grubunda tümör HSF1 boyaması ile stroma HSF1 boyanması arasında anlamlı ($p< 0,05$) uyum (% 87,9) mevcuttur. Bu da HSF-1'in tümör karsinogenezinde stromayı da etkileyerek tümörün gelişimine etki ettiğinin diğer bir kanıtıdır. Ancak çalışmamızda sağ kalım, evre, tümör boyutu, grade, lenf nodu metastazı ile HSF-1 immunhistokimyasal ekspresyonu arasında bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu aşağıda daha ayrıntılı olarak açıklanacaktır.

Yapılan çalışmalarda birçok kanser türünde HSF-1 seviyesinin yüksek olduğu tesbit edilmiştir: Ishiwata J. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada epidermoid karsinomlarda; yüksek HSF-1 seviyesinin tümör boyutu ve histolojik tip ile yakından

ilişkili olduğunu, bu yüzden nükleer HSF-1 salınımının kanser ilerlemesine katkıda bulunduğunu ve HSF-1'in tanı ve tedavide önemli olduğunu belirtmiştir(177). Heimberger T. ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ektramedüller ve anaplastik morfolojide multipl myelom vakalarının hemen yarısında HSF-1'in immunhistokimyasal olarak eksprese olduğunu göstermiştir(178). Min JN. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise HSF-1 düşüklüğünün spontan lenfomagenez duyarlılığının düşmesiyle bağlantılı olduğunu ve bunu kanseri önleme ve tedavide etkili olabileceğini belirtmiştir(179).

Son yıllarda tümöre sekonder oluşan dezmoplastik stromanın tümörün büyümesi, invazyonu ve metastazındaki rolünü araştıran birçok çalışma mevcuttur:

Bremnes RM. Ve ark. yaptığı çalışmada tümör ve metastazlarının ilerlemesinde kanser hücresi ve stroması arasındaki ilişki araştırılmış ve karsinom ilişkili fibroblastların(CAF) tümör ilerlemesinde kritik öneme sahip olduğunu belirtmiştir. De Wever O. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada deneysel olarak invazyon içerisindeki stromalın ana yapısını oluşturan myofibroblastların invazyon öncesi sinyaller ürettiğini, stromal değişikliklerin invazyon ve metastazı yönlendirdiğini göstermiştir.

Xugi Li ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada pankreatik karsinomlarda kanser ile stroma arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Pankreatik adenokarsinomların, fibroblastlar, pankreatik yıldız hücreler, lenfatikler, vasküler endotelial hücreler ve immun sistem hücrelerinden oluşan ve pankreatik kanser gelişimi, invazyonu, metastazı ve kemoterapiye rezistansı sağlayan dezmoplazi denem karmaşık bir mikroçevre ile çevrili olması önemli bir özelliğidir. Tümör ile bu mikroçevre arasındaki moleküler ilişkiler zannedilenden çok karmaşıktır. Son çalışmalar kanser ile stroma arasındaki etkileşim pankreas kanseri gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu çalışmada pankreatik karsinomların başlaması, ilerlemesi ve agresif hale gelmesinde stromal dokunun önemli bir rolünün bulunduğu gösterilmiştir. Pankreatik mikroçevre ile ilgili çalışmalar tanı ve tedavi için umut verici bir hedef teşkil edebilir.

HSF-1 ve P53 ilişkisi ile alakalı da pek çok çalışma mevcuttur:

Xlangjie ve arkadaşlarının farelerde yaptığı bir çalışmada HSF-1 ve küçük HSP'lerden biri olan $\alpha\beta$ -kristalin yetersizliğine sahip hücrelerde p53 biriktiğini göstermişlerdir. HSF-1 ve $\alpha\beta$ -kristalin eksikliğine bağlı p53 birikimi olan hücrelerde

de DNA'ya zarar veren ajanlara karşı hassasiyet artmaktadır. Bu bilgiler HSF-1 ve $\alpha\beta$ -kristalin aracılı protein yıkımı için yeni bir mekanizma ortaya koymaktadır.

Logan IR. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HSF-1'in genotoksik ajanlara karşı optimal p21 ekspresyonu ve p53 aracılı hücre döngüsünü duraklatmada önemini ortaya koymuştur. Bu çalışmada; HSF-1, nükleer p53 ile kompleks oluşturmada ve bu iki protein p21 gibi p53 duyarlı genleri düzenlemede rol oynar. Ayrıca HSF-1, p53 aracılı transkripsyonu düzenlemektedir ve HSF-1 eksikliğinde p53 duyarlı transkripsyon azalmaktadır. Çalışmamızda tümörlerde izlenen p53 immunhistokimyası aşağıda tartışılacaktır(180).

Yukarda da bahsedildiği gibi HSF-1'in, çeşitli karsinomlarda sıkça rastlanan p53 proteinin düzenlenmesinde rol oynadığı saptandığı için çalışmamızda pankreas ve ampulla adenokarsinomlarının prognostik belirleyicilerinde her ikisi birlikte değerlendirilmiştir.

P53

Pankreatik kanser gelişimine katkı sağlayan mutasyonlar belli bir sıra ile ve dokudaki histolojik bulgularla uyumlu olarak gelişmektedirler (153). Pankreas kanseri oluşumu ve ilerlemesi ile ilgili önerilen modellerde, pankreastaki kanser gelişimine bağlı olarak pankreatik dokulardaki değişimlerin değerlendirildiği PanIN evrelendirmesi dikkate alınmaktadır(181). PanIN evrelendirmesine göre, pankreatik kanserlerde mutasyona uğrayan ilk genin K-ras olduğu ve pankreas kanserinin en ileri evresi olan PanIN-3'e doğru K-ras mutasyonlarının arttığı ve PanIN-3'te %100'e ulaştığı rapor edilmektedir(181). p16 geninde gerçekleşen mutasyonlar, pankreas kanserinde K-ras'dan sonra gerçekleşen ikincil mutasyonlar olarak ifade edilmektedir ve PanIN evrelemede kanserin ilerlemesine bağlı olarak %100 gibi bir oranda görülebilmektedir(181). Pankreatik kanserlerde, p53 mutasyonları PanIN-2 ve -3 gibi nispeten daha geç evrelerde ortaya çıkmaktadır(181).Çalışmamızda p53 ile PanIN saptanan olguların 8'inde(% 24.2) İHK'sal olarak boyanma izlenmezken; 25(% 75.7)'inde boyanma saptanmıştır. Boyanmanın izlendiği 25 olgunun 3'ünde (% 12.0) boyanma yaygınlığı %10'nun altında, 22(% 88.0)'sinde ise %10'nun üzerinde saptanmıştır.

Pankreas kanserinin gelişimi ve ilerlemesinde, birçok yolda rol alması nedeniyle, p53 aracılı hücre döngüsünün düzenlenmesinin önemli olduğu görülmektedir. Normal şartlarda MDM2 proteini p53 proteininin N-ucuna bağlanarak, p53'ün bu bölgeden fosforillenmesine engel olur ve p53 proteini MDM2 proteininin

etkisiyle kapalı konumda tutulur(163). Hücre stresi ya da hücre hasarı sonrasında p53 proteini p16ARF proteini tarafından MDM2'nin proteolitik parçalanmasının sağlanmasıyla açık konuma getirilir(163,167). Açık konuma gelen p53, p21 proteininin transkripsiyonunu sağlayarak hücre döngüsünü G1 evresinde durdurabilmektedir(168).

Çalışmamızda p53 ile de olguların 12(% 50.4)'sinde İHK'sal olarak boyanma izlenmezken; 57(% 49.6)'sinde boyanma saptanmıştır. Boyanmanın izlendiği 57 olgunun 6(% 8.6)'sında boyanma yaygınlığı %10'nun altında, 51(% 73.9)'inde ise %10'nin üzerinde saptanmıştır. Ayrıca p53 boyanmasının normal pankreas duktus hücreleri ile tümöral hücreler arasındaki ilişkisi incelenmiş olup; hem pankreas hem ampulla yerleşimli karsinomlarda normal pankreas duktus hücreleri ile tümöral hücreler arasında p53 immunboyanması açısından anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Bu da literatürdeki bilgilere uygun olarak p53'ün pankreas ve ampullar kanserlerde kanser oluşumunda etkili olduğunu ortaya koymuştur.

HSF-1/ P53 - Tümör boyutu; Pankreas duktal adenokarsinomlarında, tümör çapının sağkalıma etkisini araştıran pek çok çalışma bulunmaktadır. 1980-2008 yılları arasında, PDA'larının prognostik faktörler ile ilişkilerinin değerlendirildiği bir derlemede; tümör çapının incelendiği 36 makale yer almakta ve 29'unda büyük tümör boyutunun sağkalım üzerine olumsuz etkisi olduğundan söz edilmektedir. Değerlendirmeye alınan tümör boyutu, yazarlar arasında 2cm ile 5cm arasında değişkenlik göstermektedir(182). Aynı çalışmada küçük tümöre sahip olgularda, rezeksiyon kolaylığı ile ilişkili olarak negatif cerrahi sınır ile rezeksiyonun daha olanaklı olduğundan sözedilmektedir. Çoklu analizler sonucunda; tümör çapının, bölgesel lenf nodülü metastazı ile cerrahi sınır pozitifliğinden sonra sağkalımda etkili en önemli üçüncü parametre olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda, tümör boyutu >2 cm olan tümörlerin, çapı ≤ 2 cm olan tümörlere göre HSF-1 ve P53 boyanması arasında istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

HSF1/P53-Grade; Pankreas duktal adenokarsinomları, glandüler diferansiyasyonunun derecesi, mitoz sayısı, mukus üretiminin ve pleomorfizmin varlığına göre iyi, orta ve az diferansiye olarak üç grupta sınıflandırılmaktadır. Tümörlerin büyük çoğunluğu orta diferansiye grupta yer almaktadır. Histolojik diferansiyasyonu belirleyen kriterler kısmen subjektif olmasına rağmen yıllardır klasik kitaplardaki yerini değişmeden korumaktadır(183). PDA'ndaki histolojik

diferansiyasyona yönelik çalışmaların büyük çoğunluğu prognoz ile ilişkilidir. Az diferansiye tümörlerin; tam rezeksiyonunun zor olması, lenfovasküler invazyon ve bölgesel lenf nodülü metastazını daha sık yapması nedeniyle, kötü prognozla ilişkili olduğunu bildiren makaleler bulunmaktadır. Ancak bu makalelerin bazılarında, orta ve az diferansiye tümörler tek bir grupta sınıflandırılmış ve bu grup tümörde sağkalım iyi diferansiye tümörlere göre daha kısa bulunmuştur(183).

Çalışmamızda olguların 6(%8.6)'sında tümör iyi diferansiye, 54 (% 78.2)'ünde tümör orta diferansiye, 9(% 13.04)'unda az diferansiye olarak değerlendirilmiştir. Grade ile tümöral hücrelerde HSF-1 ve P53 boyanması arasında istatistiksel anlamlılık bulunamamışsa da($p>0,05$) iyi diferansiye tümöre sahip olguların çok az olması ve derecelemede kullanılan kriterlerin kısmen subjektif olması bu sonuçta etkili görünmektedir.

HSF-1/P53 - Pozitif lenf nodu: Bölgesel lenf nodülü metastazının, pek çok kanser türünde hastalığın yayılmasında ilk adımı oluşturduğu bilinmektedir. Pankreas duktal adenokarsinomu için, bölgesel lenf nodülü dışındaki metastazlar, cerrahi açıdan kontrendikasyon oluşturmakta ve bölgesel lenf nodüllerindeki metastazların durumu, cerrahi sonrası tedavilerde yol gösterici olmaktadır. Bölgesel lenf nodülü metastazının varlığı, PDA'larının TNM sınıflamasında, olgunun en az evre 2b olarak değerlendirilmesiyle sonuçlanmaktadır(184). Son yıllarda, PDA'nda prognostik faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada lenf nodülü metastazının ve tümörün evresinin sağkalımda etkili olduğu bildirilmektedir(185). Literatürde ayrıntılı bir araştırma yapıldığında, daha önceki yıllarda da benzer şekilde, bölgesel lenf nodülü metastazını kısa sağkalım ile ilişkilendiren pek çok çalışma bulunduğu izlenmiştir(186). Riediger ve arkadaşlarının, 182 PDA olgusunda, 8 histolojik parametrenin sağkalıma etkisinin araştırıldığı çalışmasında, bölgesel lenf nodülü metastazının sağkalıma etkili en önemli parametre olduğu bildirilmektedir(186).

Çalışmamızda olguların 38'inde (% 55.07) bölgesel lenf nodülü metastazı izlenmiş, 31(% 44.9) olguda metastaz saptanmamıştır. Bu olgularda en az 1, en fazla 13 bölgesel lenf nodülünde metastaz izlenmiştir. İstatistiksel analizlerde, lenf nodülü metastazı ile HSF-1 ve P53 boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır($p>0,05$). Ancak >10 HSF-1 pozitifliği olan olguların %70'inde lenf nodu pozitifken%30'unda negatif izlenmiştir. Aynı şekilde p53 boyanma yüzdesi

>%10 olan olguların %50'den fazlasında lenf nodu pozitifliği saptanmıştır. Olgu sayısının artışı ile anlamlı bir fark ortaya çıkabileceği düşünülmektedir.

HSF-1/P53 - Stage: Pankreas duktal adenokarsinomu, peripankreatik yağ dokuya, duodenum kasları ve mukozasına doğru lokal yayılım gösterebilmektedir. Lokal yayılım, TNM sınıflamasına göre tümörün T3 olmasına ve eğer eşlik eden lenf nodülü metastazı varsa evre 2b olarak değerlendirilmesine neden olmaktadır. Tümörün peripankreatik yayılımının sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde, literatürdeki 366 ve 219 olguluk iki geniş seride, istatistiksel anlamlılık bulunmadığı görülmektedir(187).

Çalışmamızda olguların 21'i (%30.8) pT2, 38'i (%55.8) pT3, 9'u (%13.2) ise pT4 olarak tesbit edilmiş olup stage ile HSF-1 ve P53 boyanması arasında istatistiksel anlamlı iliki bulunamamıştır ($p>0,05$). Ancak grade gibi burada da HSF-1 boyanma yoğunluğu >10 olan olguların %61'inden fazlası T3 ve T4 tümörlerdir. Ayrıca serimizde T1 tümör olmadığı için erken evre tümörler açısından yorum yapılamamıştır.

HSF-1/P53 - Prognoz: PBST'li olgularda ortalama yaşam süresi 6-10 ay olup, beş yıllık sağkalım %4 olarak bildirilmektedir(188). Evre 4 olgularda ise 3 yıllık sağkalım %0'dır(189). Rezeksiyon uygulanan olgularda bile bu oran %24'ün altındadır. Rezeke edilemeyen tümörlerde ise ortalama yaşam süresi 3-5 aydır.

Araştırmamıza dahil edilen PBST'li olgular, ortalama 83 ay(1-83) takip edildi. Olguların 15'inin (%31.2) öldüğü, 33'ünün ise (%68.7) halen yaşadığı görüldü. Ortalama sağkalım süresi 50.5 ay (en az:6, en çok: 83) olarak bulunmuş olup ölen PBST'li olguların tanıları konulduktan sonraki sağkalım süreleri ortalaması 66,8 ay olarak tespit edildi. Halen yaşayan PBMT'li olguların tanı aldıktan sonraki toplam sağkalım süreleri ortalaması ise 45.0 ay bulunmuş olup prognoz ile HSF-1 ve P53 boyanması arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Olguların tümünün sağ kalımı bilinmemektedir.

6.SONUÇLAR

Pankreas duktal adenokarsinom;

1. Çalışmamızda olguların 25'i (%75.7) erkek, 8'i (%24.3) kadın olarak bulunmuş olup erkek üstünlüğü dikkati çekmektedir. Ortalama yaş 64(en düşük 42, en yüksek 88) olarak tesbit edilmiştir. Yaş dağılımı incelendiğinde ,40 yaş altında hiçbir olgu

olmadığı ve 31'inin (%93.9) 51-80 yaş aralığında olduğu görülmektedir. Cinsiyet ve yaş ile ilgili bulgularımız literatür bilgileri ile uyumluluk göstermektedir.

2. Çalışmamızda pankreas yerleşimli olguların 23'ünde (% 69.6), tümör komşuluğunda, PanIN varlığı izlenirken, 10'unda (% 30.4) eşlik eden PanIN görülmemiştir. Tümöre eşlik eden PanIN'nin izlendiği 33 olgunun, 2'sinde (% 6.1) PanIN-I, 16'sında (% 48,4) PanIN-II, 15'inde (% 45,5) PanIN-III dikkati çekmiştir. Bu bulgu, PanIN'lerin PDA'nun öncül lezyonu olduğu yönündeki literatür bilgileri ile uyumludur.
3. Çalışmamızda olguların 7'si (% 21,8) pT2, 24'ü(%75) pT3, 1'i(%3,2) ise pT4 olarak tesbit edilmiştir. Olguların ortalama sağkalım süresi 54.8 ay (en az 18, en çok: 69) olarak bulunmuştur(22/33). Olguların 3'ünde (% 9.2) tümör iyi diferansiye, 26(% 78.7)'sında tümör orta diferansiye, 4'ünde (% 12.1) az diferansiye olarak değerlendirilmiştir. Olguların 20'sinde (%60.6) bölgesel lenf nodülü metastazı izlenmiş, 12 (% 36.4) olguda metastaz saptanmamıştır. Bulgularımız dünya literatürü ile karşılaştırıldığında yaşam süresi daha uzun saptanmıştır. Bunun olgu sayısının azlığı ile ilgili olduğu düşünülmüştür. Diğer bulgular literatür bilgileri ile uyumluluk göstermektedir.

Ampuller adenokarsinomlar;

1. Çalışmamızda ampulla yerleşimli olguların 25'i (% 69.4) erkek, 11'i (% 30.6) kadın olarak bulunmuş olup erkek üstünlüğü izlenmiştir. Ortalama yaş 59 (en düşük 41, en yüksek 87) olarak tesbit edildi. Yaş dağılımı incelendiğinde, 40 yaş altında 1 (%2.7) olgu izlenirken, 27'sinin (%75.0) 51-80 yaş aralığında olduğu görülmektedir. Çalışmamızın, cinsiyet ve yaş ile ilişkili sonuçlarının literatür bilgileri ile uyumluluk gösterdiği izlenmektedir.
2. Çalışmamızda olguların 14'ü (%38.8) pT2, 14'ü (%38.8) pT3, 8'i (%22.2) ise pT4 olarak tesbit edilmiştir. Olguların ortalama sağkalım süresi 46.1 ay (en az 6, en çok 67) olarak bulunmuştur(26/36). Olguların 3'ünde (% 8.3) tümör iyi diferansiye, 28'inde (% 77.7) tümör orta diferansiye, 5'inde (% 13.9) az diferansiye olarak değerlendirilmiştir. Olguların 18'inde (%50) bölgesel lenf nodülü metastazı izlenmiş, 18(% 50) olguda metastaz saptanmamıştır. Bulgularımız dünya literatürü ile karşılaştırıldığında yaşam süresi daha uzun saptanmıştır. Bunun olgu sayısının azlığı ile ilgili olduğu düşünülmüştür. Diğer bulgular literatür bilgileri ile uyumluluk göstermektedir.

HSF-1 ve P53;

1. **HSF1- P53 boyanmasının pankreas ve ampulla yerleşimli karsinomlarda normal pankreas duktus hücreleri ve normal ampulla epitelini ile tümöral hücreler arasındaki istatistiksel ilişkisi incelenmiş olup; HSF-1 ve p53 ile her iki lokalizasyon yerleşimli tümörlerde anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuştur($p<0,05$). Bu HSF-1'in tümörögenizde etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca rutin pratikte hem HSF-1 hem de p53 diğer bulgulara ek olarak iyi differansiye karsinom ayırıcı tanısında kullanılabilir.**
2. **Tümör karsinogenizde stromal yanıtın önemli olduğu artık kabul edilen bir gerçektir. Çalışmamızda *pankreas* grubunda tümör HSF1 boyaması ile stroma HSF1 boyaması arasında anlamlı ($p< 0,05$) uyum (% 100) ve *ampulla* grubunda tümör HSF1 boyaması ile stroma HSF1 boyaması arasında anlamlı ($p< 0,05$) uyum (% 87,9) mevcuttur. Bu da HSF-1'in tümör karsinogenizinde stromayı da etkileyerek tümörün gelişimine etki ettiğinin diğer bir kanıtıdır. Ancak p53'in stroma ile uyumu pankreatik karsinomlarda izlenirken %55.6($p <0,05$) ampuller bölge karsinomlarında izlenmemiştir($p> 0,05$).**
3. HSF1-P53 boyanmasının pankreas ve ampulla yerleşimli karsinomlarda tümör HSF-1 ve p53 boyanma yüzdesi birbirine yakın olarak bulunmuştur. >10 boyanma pankreas için HSF-1 oranı % 36,4 iken, ampulla için %31'dir. Her iki boyanın yüksek boyanma oranı birbirine yakın bulunmuştur.
4. Preinvaziv lezyonlarda PanIN görülen lezyonların %30'unda >10 HSF-1 boyanma yoğunluğu izlenmiştir. Bu oran karsinomlar için % 34, normal doku için %12.1'dir. P53'ün >10 boyanma oranı normal doku, PanIN ve karsinom için sırasıyla %16, %73 ve %66'dır. Oranın giderek artması da hem HSF-1'in hem de p53'ün karsinogenizde etkili olduğunu göstermektedir. Ampuller bölge preinvaziv lezyonları çok az olduğundan onlarla ilgili yorum yapılamamıştır.
5. Pankreas ve ampulla yerleşimli karsinomlarda; HSF-1 ve p53 boyanmasının, grade ile tümöral hücreler, dezmoplastik stroma ve özellik göstermeyen pankreas duktus hücreleri arasındaki ilişkisi incelenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$). Ancak özellikle HSF-1 boyanmasının >10 olduğu olgularda pozitif lenf nodu, grade ve evre yüksekliği daha fazladır. Daha yüksek serili çalışmalarda daha anlamlı sonuçlar verebileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- 1-Keleg S, Büchler P, Ludwig R, Büchler MW, Friess H, Invasion and metastasis in pancreatic cancer, *Molecular Cancer*. 2003; 2: 1-7.
2. Lowenfels AB, and Maisonneuve P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006; 20(2): 197-209.
3. Saif MW. Pancreatic cancer: is this bleak landscape finally changing? Highlights from the '43rd ASCO Annual Meeting'. Chicago, IL, USA. 2007; 8(4): 365-73.
4. Smeenk HG et al. Survival after surgical management of pancreatic adenocarcinoma: does curative and radical surgery truly exist? *Langenbecks Arch Surg*. 2005; 390(2): 94-103.
5. Calabro AF and C.N. Sternberg CN. Current therapies and advances in the treatment of pancreatic cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006; 58(3): 231-241.
6. Garcea G et al. Survival following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. A systematic review of the literature. *JOP*. 2008; 9(2): 99-132.
7. Katz MH et al. Tumor-node-metastasis staging of pancreatic adenocarcinoma. *CA Cancer J Clin*, 2008; 58(2); 111-25.
8. Riall TS et al. Resected periampullary adenocarcinoma: 5-year survivors and their 6- to 10-year follow-up. *Surgery*. 2006; 140(5): 764-72.
9. Winter JM et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg*. 2006; 10(9): 1199-1210
10. Maitra A, Hruban RH. Pancreatic Cancer. *Annu Rev Pathol* 2008; 3: 157-188.
11. Salvesen GS, Abrams JM. Caspase activation stepping on the gas or releasing the brakes? Lessons from humans and flies. *Oncogene*. 2004; 23: 2774-84.
12. Lopes RB, Gangeswaran R, McNeish IA, Wang and Nick R. Expression of the IAP protein family is dysregulated in pancreatic cancer cells and is important for resistance to chemotherapy. *Int J Cancer*. 2007; 120: 2344–2352
13. Vucic D, Fairbrother WJ, The Inhibitor of Apoptosis Proteins as Therapeutic Targets in Cancer. *Clin Cancer Res*. 2007; 13(20): 5995-6000.
14. Mills, Stacey E. Sternberg's Diagnostic surgical pathology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. Cilt 2. s. 1442-1443
15. Kleinberg L, Flørenes VA, Silins I, Haug K, Trope CG, Nesland JM, Davidson B. Nuclear expression of survivin is associated with improved survival in metastatic ovarian carcinoma. *Cancer*. 2007; 15;109(2): 228-38
16. Chen YB, Tu JJ, Kao J, Zhou XK, Chen YT. Survivin as a useful adjunct marker for the grading of papillary urothelial carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(2): 224-31
17. Hinnis AR, Lockett JCA and Walker RA. Survivin is an independent predictor of short-term survival in poor prognostic breast cancer patients. *British Journal of Cancer* 2007; 96: 639 – 645
18. Chen YB, Tu JJ, Kao J, Zhou XK, Chen YT. Survivin as a useful adjunct marker for the grading of papillary urothelial carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(2): 224-31
19. Welsch T, Kleeff J, Friess H. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer: advances and challenges. *Curr Mol Med*. 2007; 7: 504-52
20. Shi Y. Caspase activation, inhibition, and reactivation: a mechanistic view. *Protein Sci* 2004; 13: 1979-87.
21. Schimmer AD. Inhibitor of apoptosis proteins: translating basic knowledge into clinical practice *Cancer Res*. 2004; 64: 7183- 90.
22. Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nat Med* 1997;3: 917–21.

23. Weikert S, Schrader M, Krause H, Schulze W, Müller M, Miller K. The inhibitor of apoptosis (IAP) survivin is expressed in human testicular germ cell tumors and normal testes. *Cancer Lett.* 2005;223(2): 331-7
24. Li JH, He WJ, He YJ. Expression and clinical significance of Survivin and Livin in Dukes' B colorectal cancer. *Chinese Journal of cancer* 2007;26(5): 547-51
25. Bosman T, Carneiro F, Hruban RH. World Health Organization Classification of Tumours the Digestive system. 4th Edition. IARC Press Lyon, 2010.
26. Pour PM, Pandey KK, Batra SK. What is the origin of pancreatic adenocarcinoma? *Mol Cancer* 2003;2(13):1-10.
27. Anderson KE, Mack T, Silverman D. Cancer of the pancreas. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF ed. *Cancer epidemiology and prevention*, New York, Oxford University. 2006; 721-762.
28. Prasad SKR, Zeng R, Smyrk TC. Epidemiology and genetics of pancreatic cancer. *Pathology of pancreatic neoplasms*. In: Reznick RH ed. *Pancreatic cancer*, New York, Cambridge University. 2009; 1-17.
29. Layfield LJ, Jarboe EA. Cytopathology of the pancreas: neoplastic and nonneoplastic entities. *Ann Diagn Pathol* 2010; 14: 140-151.
30. Hruban RH, Wilentz RE. Robbins ve Cotran Hastalığın Patolojik Temeli, 7. baskı, Ankara, Güneş tıp kitabevleri, 2009; 939-952.
31. Safalı M. Pankreas patolojisi. *Temel Patoloji*, Ankara, Güneş Kitabevi. 2007;517-524.
32. Klöppel G, Klimstra D. Tumors of the exocrine pancreas. In: Fletcher CDM ed. *Diagnostic histopathology of tumors*, China, Elsevier, 2007;463-470.
33. Eser SY. Türkiye'de kanser insidansı. *Tuncer AM ed. Türkiye'de kanser kontrolü*, Koza Matbaacılık, Ankara, 2009; 45-50
34. Krejs GJ. Pancreatic cancer: epidemiology and risk factors. *Digestive Dis.* 2010; 28(2): 355-8.
35. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010; 24(3):349-58
36. Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, Bergkvist L, Bernstein L, van den Brandt PA, et al. Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18: 765-76
37. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate intake, MTHFR polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2006; 131: 1271-83
38. Stolzenberg-Solomon RZ, Cross AJ, Silverman DT, Schairer C, Thompson FE, Kipnis V, Subar AF, Hollenbeck A, Schatzkin A, Sinha R. Meat and meat-mutagen intake and pancreatic cancer risk in the NIHAARP cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16: 2664-75
39. Bao Y, Michaud DS. Physical activity and pancreatic cancer risk: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17: 2671-82
40. Lubin JH, Alavanja MC, Caporaso N, Brown LM, Brownson RC, Field RW et al. Cigarette smoking and cancer risk: modeling total exposure and intensity. *Am J Epidemiol.* 2007; 166: 479-89
41. Howe GR, Burch JD. Nutrition and pancreatic cancer. *Cancer Causes Control.* 1996;7: 69-82

42. Stolzenberg-Solomon R Z. Vitamin D and pancreatic cancer. *Ann Epidemiol.* 2009; 19(2):89-95
43. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2008;393: 535-45
44. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer.* 2005; 92: 2076-8
45. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, Griffin C, Cameron JL, Yeo CJ, Kern S, Hruban RH. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res.* 2004;64: 2634-8
46. Koorstra, J.B. et al. Pancreatic carcinogenesis. *Pancreatol.* 2008;8(2):11025.
47. Feldmann G, Beaty R, Hruban RH, Maitra A. Molecular genetics of pancreatic intraepithelial neoplasia. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2007; 14; 224-232
48. Hruban RH, Goggins M, Parsons J, Kern SE. Progression model for pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res.* 2000; 6; 2969-2972
49. Sellers WR, Rodgers JW, Kaelin WG Jr: A potent transrepression domain in the retinoblastoma protein induces a cell cycle arrest when bound to E2F sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 11544-11548
50. Schutte M, Hruban RH, Geradts J, Maynard R, Hilgers W, Rabindran SK, Moskaluk CA, Hahn SA, Schwarte-Waldhoff I, Schmiegel W, Baylin SB, Kern SE, Herman JG. Abrogation of the Rb/p16 tumor-suppressive pathway in virtually all pancreatic carcinomas. *Cancer Res.* 1997; 57;3126-3130
51. Wilentz RE, Geradts J, Maynard R, Offerhaus GJ, Kang M, Goggins M, Yeo CJ, Kern SE, Hruban RH. Inactivation of the p16 (INK4A) tumor-suppressor gene in pancreatic duct lesions: loss of intranuclear expression. *Cancer Res.* 1998; 58; 4740-4744
52. Hustinx SR, Hruban RH, Leoni LM, Iacobuzio-Donahue C, Cameron JL, Yeo C J, Brown PN, Argani P, Ashfaq R, Fukushima N, Goggins M, Kern SE, Maitra A. Homozygous deletion of the MTAP gene in invasive adenocarcinoma of the pancreas and in periampullary cancer: a potential new target for therapy. *Cancer Biol Ther* 2005; 4: 83-86
53. Hustinx SR, Leoni LM, Yeo CJ, Brown PN, Goggins M, Kern SE, Hruban RH, Maitra A. Concordant loss of MTAP and p16/CDKN2A expression in pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence of homozygous deletion in a noninvasive precursor lesion. *Mod. Pathol.* 2005; 18; 959-963
54. Massague J, Blain SW, Lo RS. TGF-beta signaling in growth control, cancer, and heritable disorders. *Cell* 2000; 103: 295-309
55. Schutte M, Hruban RH, Hedrick L, Cho KR, Nadasdy GM, Weinstein CL, Bova GS, Isaacs WB, Cairns P, Nawroz H, Sidransky D, Casero RA Jr, Meltzer PS, Hahn SA, Kern SE. DPC4 gene in various tumor types. *Cancer Res.* 1996; 56: 2527-2530
56. Maitra A, Adsay NV, Argani P, Iacobuzio-Donahue C, De Marzo A, Cameron JL, Yeo CJ, Hruban RH: Multicomponent analysis of the pancreatic adenocarcinoma progression model using a pancreatic intraepithelial neoplasia tissue microarray. *Mod Pathol.* 2003; 16: 902-912
57. Löhr M, Klöppel G, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lüttges J. Frequency of K-ras mutations in pancreatic intraductal neoplasias associated with pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Neoplasia* 2005; 7; 17-23
58. John P. Morris IV, David A. Cano, Shigeki Sekine, Sam C. Wang, and Matthias Hebrok. β -catenin blocks Kras-dependent reprogramming of acini into pancreatic cancer precursor lesions in mice. *The Journal of Clinical Investigation* 2010; 2: 120

59. Maitra A, Kern SE, Hruban RH. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 211–226
60. Goggins M, Offerhaus GJ, Hilgers W, Griffin CA, Shekher M, Tang D, Sohn TA, Yeo CJ, Kern SE, Hruban RH. Pancreatic adenocarcinomas with DNA replication errors (RER+) are associated with wild-type K-ras and characteristic histopathology. Poor differentiation, a syncytial growth pattern, and pushing borders suggest RER+. *Am J Pathol* 1998; 152: 1501–1507
61. Yamamoto H, Itoh F, Nakamura H, Fukushima H, Sasaki S, Perucho M, Imai K. Genetic and clinical features of human pancreatic ductal adenocarcinomas with widespread microsatellite instability. *Cancer Res* 2001; 61: 3139–3144
62. Koorstra JBM, Hustinx SR, Offerhaus GJA, Maitra A. Pancreatic Carcinogenesis. *Pancreatology* 2008; 8: 110–125
63. Cohenuram M, Saif MW. Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in pancreatic cancer: past, present and the future. *JOP* 2007; 8: 4–15
64. Velde EA, Franke AC, Van Hillegersberg R, Elshof SM, Weger RW et al. HER-family gene amplification and expression in resected pancreatic cancer. *EJSO*.2009; 1098-1104
65. Day JD, Digiuseppe JA, Yeo C, Lai-Goldman M, Anderson SM, Goodman SN, Kern SE, Hruban RH. Immunohistochemical evaluation of HER-2/neu expression in pancreatic adenocarcinoma and pancreatic intraepithelial neoplasms. *Hum Pathol* 1996; 27: 119–124
66. Tomaszewska R, Okon K, Nowak K, Stachura J. HER-2/Neu expression as a progression marker in pancreatic intraepithelial neoplasia. *Pol J Pathol* 1998; 49: 83–92
67. Zhu ZW, Friess H, Wang L, Bogardus T, Korc M, Kleeff J, Buchler MW. Nerve growth factor exerts differential effects on the growth of human pancreatic cancer. cells. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 105–112
68. Korc M. Role of growth factors in pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7: 25–41
69. Heek V. Telomere shortening is nearly universal in pancreatic intraepithelial neoplasia. *Am J Pathol*, 2002; 161(5):1541-7.
70. Hezel AF et al. Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes Dev* 2006;20(10): 1218-49.
71. Hruban RH, Wilentz RE, Kern SE. Genetic progression in the pancreatic ducts. *Am J Pathol*.2000; 156:1821–1825
72. Zamboni G, Scapra A, Bogina G, et al. Mucinous cystic tumors of the pancreas: Clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am J Surg Pathol*. 1999; 23: 410-422.
73. Liszka L, Zielinska E, Pajak J, Golka D. Colloid carcinoma of the pancreas: review of selected pathological and clinical aspects. *Pathology* 2008;40(7):655-663.
74. Hruban RH, Adsay NV. Molecular classification of neoplasms of the pancreas. *Hum. Pathol* 2009;40: 612-623.
75. Niedergethmann M, Farag Soliman M, Post P. Postoperative complications of pancreatic cancer surgery. *Minerva Chir*. 2004;59 (2): 175-183
76. Rosai J. Pancreas and ampullar region. Rosai and Ackerman's surgical pathology. China, Elsevier, 2004;1061-1073.
77. Lauenstein T.C, Martin DR, Sarmiento JM, Kalb B, Moreira R, Carew J, et al. Pancreatic adenocarcinoma tumor grade determination using contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Pancreas* 2010; 39(1):71-79.

78. Bandyopadhyay S, Basturk O, Coban I, Thirabanjasak D, Liang H, Altinel D, Adsay NV. Isolated solitary ducts (naked ducts) in adipose tissue: a specific but underappreciated finding of pancreatic adenocarcinoma and one of the potential reasons of understaging and high recurrence rate. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(3):425-9.
79. Hamilyon SR, Aaltonen LA. Tumours of the exocrine pancreas. WHO of tumours. Pathology & genetics. Tumours of the digestive system. IARC, Lyon, 2000;221-230.
80. Özkan H. Pankreas Kanseriinde son görüşler. *Klinik Bilimler & Doktor* 1999; 5(5):598-606
81. Kalsner MH, Barkin J, MacIntyre JM. Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical presentation. *Cancer* 1985; 56: 397
82. Özkan H, Yamaguchi T, Saisho H, Ohto M. Küçük pankreas kanseri erken pankreas kanseri mi? *MN Doktor* 1995;3(3):209-212
83. Khorana AA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease. *Lancet Oncol* 2004; 5: 655
84. Steer ML. Clinical manifestations, diagnosis, and surgical staging of exocrine pancreatic cancer. 2009; 17: 2
85. Morgan KA, Adams DB. Solid tumors of the body and tail of the pancreas. *Surg Clin North Am.* 2010 ;90(2):287-307
86. Ardengh JC, de Paulo GA, Ferrari AP. Pancreatic carcinomas smaller than 3.0 cm: endosonography (EUS) in diagnosis, staging and prediction of resectability. *HPB (Oxford)* 2003; 5: 226-30
87. Buxbaum JL, Eloubeidi MA. Molecular and Clinical Markers of Pancreas Cancer. *JOP. J Pancreas* 2010; 11(6):536-544
88. Kim JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19: 182-6
89. Özkan H. Pankreas Kanseriinde son görüşler. *Klinik Bilimler & Doktor* 1999; 5(5):598-606
90. Goggins M, Koopmann J, Yang D et al. National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) guidelines for the use of tumor markers in pancreatic ductal Adenocarcinoma 2007, USA
91. Braunwald K, Hauser F, Jameson L. Harrison's principles of internal medicine. USA, Mc Graw Hill. 2004: 537-539.
92. Abrams RA, Grochow LB, Chakravarthy A, et al. Intensified adjuvant therapy for pancreatic and periampullary adenocarcinoma: survival results and observations regarding patterns of failure, radiotherapy dose and CA 19-9 levels. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(5):1039-46.
93. Choti MA. Adjuvant therapy for pancreatic cancer-the debate continues. *N Engl J Med* 2004;350(12):1249-51
94. Neoptolemos JP, Stoenen DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350(12):1200-10
95. Van Riel JM, Van Groenigen CJ, Pinedo HM, et al. Current chemotherapeutic possibilities in pancreaticobiliary cancer. *Ann Oncol* 1999;10(4):157-61.
96. Jaffee EM, Abrams R, Cameron J, et al. A phase I clinical trial of lethally irradiated allogeneic pancreatic tumor cells transfected with the GM-CSF gene for the treatment of pancreatic adenocarcinoma. *Hum Gene Ther* 1998;9(13):1951-71
97. Saftoiu A, Vilmann, P. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis and staging

Of pancreatic cancer. *J Clin Ultrasound* 2009; 37: 1-17.

98. Torer N, Kayaselçuk F, Nursal TZ, Yıldırım S, Tarım A, Noyan T, et al. Adhesion molecules as prognostic markers in pancreatic adenocarcinomas. *J Surg Oncol* 2007; 96: 419-423.

99. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-249.

100. Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, Winter J, Pawlik TM, Sugar E et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: result of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3503-3510.

101. Hirai I, Kimura W, Ozawa K, Kudo S, Suto K, Kuzu H, et al. Perineural invasion in pancreatic cancer. *Pancreas* 2002;24(1):15-25.

102. Klöppel G, Lingenthal G, von Bülow M, Kern HF. Histological and fine structural features of pancreatic ductal adenocarcinomas in relation to growth and prognosis: studies in xenografted tumours and clinico-histopathological correlation in a series of 75 cases. *Histopathology* 1985; 9: 841-56.

103. Blackford A, Serrano OK, Wolfgang CL, Parmigiani G, Jones S, Zhang X. SMAD4 gene mutations are associated with poor prognosis in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 4674-9.

104. Skandalakis JE, Stephen WG, Joseph SR. *Anatomical Complications in General Surgery*. McGraw-Hill Book Company 1983;142-8.

105. Horner MJ, Ries LAG, Kapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlander N et al. (eds)(2009). *SEER Cancer Statics Review, 1975-2006*, National Cancer Institute. Bethesda, MD.

106. Pauli KK, Omojola MF, Khurana P, Iyender JK. Embryonal rhabdomyosarcoma within a choledochal cyst. *Can Assoc Radiol J* 1992; 43: 145-148.

107. Trimbath JD, Griffin C, Romans K, Giardiello FM. Attenuated familial adenomatous polyposis presenting as ampullary adenocarcinoma *Gut*. 2003; 52: 903-4.

108. Albores-Saavedra J, Henson DE, and Klimstra DS(eds). *Tumors of the Gallbladder, Extrahepatic Bile Duct, and Ampulla Vater*. Armed Forces of Pathology: Washington, DC.

109. Van Biervliet S, Velde SV, De Bruyne R, De Looze D, De Vos M, Van Winckel M. Epstein-Barr virus related lymphoma in inflammatory bowel disease. *Acta Gastroenterol Belg* 2008;71:33-5.

110. Song DE, Park JK, Hur B, Ro JY. Carcinoid tumor arising in a tailgut cyst of the anorectal junction with distant metastasis: a case report and review of the literature *Arch Pathol Lab Med*. 2004; 128: 578-80.

111. Eriguchi N, Aoyagi S, Jimi A. Signet-ring cell carcinoma of the ampulla of Vater: report of a case. *Surg Today* 2003; 33: 467-9.

112. McCarthy DM, Hruban RH, Argani P, Howe JR, Conlon KC, Brennan MF, Zahurak M, Wilentz RE, Cameron JL, Yeo CJ, Kern SE, Klimstra DS. Role of the DPC4 tumor suppressor gene in adenocarcinoma of the ampulla of Vater: analysis of 140 cases *Mod Pathol*. 2003; 16: 272-8.

113. Chu PG, Schwarz RE, Lau SK, Yen Y, Weiss LM. Immunohistochemical staining in the diagnosis of pancreatobiliary and ampulla of Vater adenocarcinoma: application of CDX2, CK17, MUC1, and MUC2. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29: 359-67.

114. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, and Trotti A(eds). *ACJJ Cancer Staging Manual*. Springer 2009:New York

115. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001; 49: 347-353.
116. Bugra D, Alper A, Göksen Y, Emre A. Villous tumors of the duodenum. *Hepatogastroenterology*. 1991; 38: 84-5.
117. Kimura W, Ohtsubo K. Incidence, sites of origin, and immunohistochemical and histochemical characteristics of atypical epithelium and minute carcinoma of the papilla of Vater. *Cancer* 1988; 61: 1394-402.
118. Bettschart V, Rahman MQ, Engelken FJ et al. Presentation, treatment and outcome in patients with ampullary tumours. *Br J Surg* 2004; 91: 1600.
119. Allema, JH, Reinders, ME et al. Result of pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma and analysis of prognostic factors for survival. *Surgery* 1995; 117:247.
120. Sommerville CA, Limongelli P, Pai M et al. Survival analysis after pancreatic resection for ampullary and pancreatic head carcinoma: an analysis of clinicopathological factors. *J Surg Oncol* 2009; 100:651.
121. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:1273.
122. Balachandran P, Sikora SS, Kapoor S, Krishnani N, Kumar A, Saxena R, Kapoor VK. Long-term survival and recurrence patterns in ampullary cancer. *Pancreas* 2006; 32: 390-5.
123. Yaman K. , *Fizyoloji*, 2. Baskı, Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1996;507-525.
124. Ritossa F. A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *Drosophila*. *Experientia*, 1962; 18: 571–573.
125. Ritossa F. Discovery of the heat shock response. *Cell Stress Chaperones*. 1996; 1: 97–98.
126. Katchinski DM. On heat and cells and proteins. *News.Physiol.Sci.*2004;19: 11-15.
127. Tissieres A, Mitchell HK, and Tracy UM. Protein synthesis in salivary glands of *D. Melanogaster*: Relation to chromosome puffs. *J. Molec. Biol.*1974;85: 389-398.
128. Morimoto RI. Regulation of the heat shock transcriptional response: Cross talk between a family of heat shock factors, molecular chaperones, and negative regulators. *Genes. Dev.*1998; 12: 3788-3796.
129. Parsell DA and Lindquist S. Heat Shock Proteins and Stress Tolerance. Morimoto RJ, Tissieres A.; Georgopoulos S. (Eds.) *The Biology Of Heat Shock Proteins and Molecular Chaperones* New York: Cold Spring Harbor Laboratory.1994; 457–494.
130. Pirkkal L, Nykanen P, Sistonen L. Roles of the heat shock transcription factors in regulation of the heat shock response and beyond. *Faseb J*. 2001;15:1118–1131.
131. Tanabe M, Kawazoe Y, Takeda S, Morimoto RI, Nagata K, and Nakai A. Disruption of the HSF3 gene results in the severe reduction of heat shock gene expression and loss of thermotolerance. *EMBO J*. 1998;17: 1750–1758.
132. Satyal SH, Chen D, Fox SG, Kramer JM, and Morimoto RI. Negative regulation of heat shock transcriptional response by HSBP1. *Genes. Dev.*1998;12, 1962–1974.
133. Dai C, Whitesell L, Rogers AB, Lindquist S. Heat shock factor 1 is a powerful multifaceted modifier of carcinogenesis. *Cell* 2007; 130: 1005-1018.
134. Jolly C, Morimoto RI. Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1564-1572.
135. Sen T, Sen N, Brait M. et al. DNp63a Confers Tumor Cell Resistance to Cisplatin through the AKT1 Transcriptional Regulation. *Cancer Res* 2011;71(3):1167-76.

136. Tsutsumi-Ishii Y, Tadokoro K, Hanaoka F, Tsuchida N. Response of heat shock element within the human HSP70 promoter to mutated p53 genes. *Cell Growth Differ* 1995; 6(1): 1-8.
137. Lindquist S, Craig EA. The heat shock proteins. *Annu Rev Genet* 1988; 22:631-7.
138. Barnes JA, Dix DJ, Collins BW, Luft C, Allen JW. Expression of inducible Hsp70 enhances the proliferation of MCF-7 breast cancer cells and protects against the cytotoxic effects of hyperthermia. *Cell Stress & Chaperones* 2001;6(4):316-32.
139. Diehl JA, Yang W, Ronald A, Xiao RH, Emili A. Hsc70 Regulates Accumulation of Cyclin D1 and Cyclin D1-Dependent Protein Kinase. *Mol Cell Biol* 2003; 23(5): 1764-74.
140. Kaur J, Ralhan R. Induction of apoptosis by abrogation of HSP70 expression in human oral cancer cells. *Int J Cancer* 2000; 85(1): 1-5.
141. Yaglom JA, Gabai VL, Sherman MY. High Levels of Heat Shock Protein Hsp72 in Cancer Cells Suppress Default Senescence Pathways. *Cancer Res* 2007; 67: 2373-81.
142. Sherman M, Multhoff G. Heat Shock Proteins in Cancer. *Ann NY Acad Sci* 2007;1113:192-201.
143. Beere HM. 'The stress of dying': the role of heat shock proteins in the regulation of apoptosis. *Journal of Cell Science* 2004; 117: 2641-51.
144. Nylandsted J, Gyrd-Hansen M, Danielewicz A et al. Heat shock protein 70 promotes cell survival by inhibiting lysosomal membrane permeabilization. *J Exp Med* 2004;200:425-35.
145. Proskuryakov SY, Konoplyannikov AG, Gabai VL. Necrosis: a specific form of programmed cell death? *Exp Cell Res* 2003; 283(1): 1-16.
146. Nelson DA, White E. Exploiting different ways to die. *Genes Dev* 2004; 18(11): 1223-6.
147. Hsu AL, Murphy CT, Kenyon C. Regulation of aging and age-related disease by DAF-16 and heat-shock factor. *Science* 2003; 300:1142-5.
148. Workman P. Altered states: selectively drugging the Hsp90 cancer chaperone. *Trends Mol Med* 2004; 10: 47-51.
149. Ergün MA, Replikatif Yaşlanma, Hücresel Senesens ve Apoptozis: Sonuçları ve Hastalıklardaki Önemi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008; 28: S21-6.
150. Hoang AT, Huang J, Rudra-Ganguly N et al. A novel association between the human heat shock transcription factor 1 (HSF1) and prostate adenocarcinoma. *Am J Pathol* 2000; 156(3): 857-64.
151. Lopes LB, Flynn C, Komalavilas P, Panitch A, Brophy CM, Seal BL. Inhibition of HSP27 Phosphorylation by a Cell-permeant MAPKAP Kinase 2 Inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 382(3): 535-9.
152. Eustace BK, Jay DG. Extracellular roles for the molecular chaperone, hsp90. *Cell Cycle* 2004; 3(9): 1098-100.
153. Vimalachandran D. Genetics and prevention of pancreatic cancer. *Cancer Control*, 2004, 11:1, 6-14.
154. Nakamori S, Yashima K, Murakami Y. Association of p53 gene mutations with short survival in pancreatic adenocarcinoma. *Japan J. Cancer Res.*, 1995, 86:174-181.
155. Haris CC. Structure and function of the p53 tumor suppressor gene: clues for rational cancer therapeutic strategies. *J. Nat. Can. Inst.* 1996, 88: 1442-1455.
156. Shiseki M, Nagashima M, Pedoux RM, Shiseki MK, Miura K, Okamura S, Onogi H, Higashimoto, Appella E, Yokota J, Harris CC. p29ING4 and p28ING5 bind to p53 and p300, and enhance p53 activity. *Cancer Research*, 2003, 63: 2373-2378.
157. Santagata S, Xu Y, Wijeratne EMK, Kontnik R, et al. Using the heat shock response to discover anticancer compounds that protein homeostasis. *ACS Chem Biol*. 2012 Feb 17;7(2):340-9.

- 158- Li T, Chen CL, Wang JD, Cui SD, Cui SD, Guo W. Expression of HSF1 and XAF1 in gastro-intestinal cancer. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2007 Sep;27(9):1447-50.
- 159-Fang F, Chang R, Yang L. Heat shock factor 1 promotes invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo. *Cancer*. 2012; 118(7): 1782-94.
- 160- Dudeja V, Chugh RK, Sangwan V, Skube SJ, et al. Prosurvival role of heat shock factor 1 in the pathogenesis of pancreatobiliary tumors. *Am J Gastrointest Liver Physiol*. 2011; 300(6); G948-G955.
- 161-Li Q, Martinez JD. P53 is transported into the nucleus via an hsf1- dependent nuclear localization mechanism. *Mol Carcinog*. 2011; 50(2): 143-52
162. Varley JM, Evans GGR, Birch JM, Li-Fraumeni syndrome-a molecular and clinical review. *British J. of Cancer*. 1997; 76 (1): 1-14.
163. Gasco M, Shami S, Crook T. The p53 pathway in breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2002; 4: 70-76.
- 164.Lee HP. Tumor suppressor genes: a new era for molecular genetic studies of cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 1991; 19: 3-13.
165. Velculescu VE, El-Deiry WS. Biological and clinical importance of the p53 tumor suppressor gene. *Clinical Chemistry*, 1996; 42 (6): 858-868.
- 166.Prives C, Manfredi JJ. The p53 tumor suppressor protein: meeting review. *Genes Dev*. 1993; 7: 529-534.
167. Haris CC. Structure and function of the p53 tumor suppressor gene: clues for rational cancer therapeutic strategies. *J. Nat. Can. Inst*. 1996; 88: 1442-1455.
- 168.Gabriel JA. *The Biology of Cancer*, 2007 (Second Ed.), John Wiley and Sons Ltd, West Sussex, England, 37-40.
- 169.Tan Y, Luo R. Structural and functional implications of p53 missense cancer mutations. *PMC Biophysics*. 2009;2(5): 1-10.
- 170.Ho CW, Fitzgerald MX, Marmorstein R. Structure of the p53 core domain dimer bound to DNA, *J. Biological Chem*. 2006, 281: 20494-20502.
- 171.Banerji SS, Berg L and Morimoto R. Transcriptional and post transcriptional regulation of avian HSP70 gene expression. *J. Biol. Chem*. 1986; 261 (33):15740-15745.
- 172.Nakai A and Morimoto RI. Characterization of a novel chicken heat shock transcription factor, HSF3, suggests a new regulatory pathway. *Mol. Cell Biol*. 1993; 13: 1983-1997.
173. Hanh JS, Hu Z, Thiele DJ, Iyer VR. Genome-wide analysis of the biology of stress responses through heat shock transcription factor. *Mol Cell Biol*. 2004; 24: 52549-5256.
174. Xiao X, Zuo X, Davis AA, McMillan DR, Curry BB et al. HSF1 is required for extra-embryonic development, postnatal growth and protection during inflammatory responses in mice. *EMBOJ*. 1999; 18: 5943-5952.
175. Mendillo ML, Santagata S, Koeva M, Bell GW, Hu R et al. HSF1 drives a transcriptional program distinct from heat shock to support highly malignant human cancer. *Cell*. 2012; 150(3): 549-62.
176. Calderwood SK. HSF1, a versatile factor in tumorigenesis. *Curr Mol Med*. 2012 ;12(9): 1102-7.
177. Ishiwata J, Kasamatsu A, Sakuma K, Iyoda M et al. State of heat shock factor 1 expression as a putative diagnostic marker for oral squamous cell carcinoma. *Int J Oncol*. 2012; 40(1): 47-52.

178. Heimberger T, Andrulis M, Riedel S, Stühmer T et al. The heat shock transcription factor 1 as a potential new therapeutic in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2013; 160(4):465-76.
179. Min JG, Huang L, Zimojik DB, Moskophisid D, Mivechi NF. Selective suppression of lymphomas by functional loss of HSF1 in a P53- deficient mouse model for spontaneous tumors. *Oncogene*. 2007; 26(35): 5086-97.
180. Logan IR, McNeill HV, Cook S, Lu X et al. Heat shock factor 1 modulates p53 in the transcriptional response to DNA damage. *Nucleic Acids Res*. 2009; 37(9): 2962-73.
181. Bardeesy N and DePinho RA. Pancreatic cancer biology and genetics. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2(12): 897-909
182. Garcea G, Dennison AR, Pattenden CJ, Neal CP, Sutton CD, Berry DB. Survival Following Curative Resection for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. A Systematic Review of the Literature. *J Pancreas* 2008; 9(2):99-132
183. Takai S, Satoi S, Toyokawa H, Yanagimoto H, Sugimoto N, Tsuji K, Araki H, Matsui Y, Imamura A, Kwon AH, Kamiyama Y. Clinicopathologic evaluation after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas: a retrospective, single-institution experience. *Pancreas* 2003; 26: 243-9
184. World Health Organization Classification of Tumours the Digestive system. 4th Edition. Ed: T. Bosman, F. Carneiro, R.H. Hruban, N.D. Theise IARC Press Lyon, 2010.
185. Ueda M, Endo I, Nakashima M, Minami Y et al. Prognostic Factors After Resection of Pancreatic Cancer. *World J Surg*. 2009; 33: 104–110
186. Riediger H, Keck T, Wellner U, zur Hausen A, Adam U, Hopt UT, Makowiec F. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2009; 13(7): 1337-44.
187. You DD, Lee HG, Heo JS, Choi SH, Choi DW. Prognostic Factors and Adjuvant Chemoradiation Therapy After Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2009; 13: 1699–1706.
188. Pancreatic section, British Society of Gastroenterology et al. Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. *Gut* 2005; 54 : v1–v16.
189. Hirata K, Sato T, Mukaiya M, Yamashiro K, Kimura M, Sasaki K, Denno R. Results of 1001 pancreatic resections for invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg*. 1997; 132(7): 771-776.