



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PANKREAS KANSERLERİNDE D VİTAMİNİ
RESEPTÖR POLİMORFİZMİ VE EKSPRESYONU**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mahmut ASLAN
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet A. BALIK**

Ekim-2010

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PANKREAS KANSERLERİNDE D VİTAMİNİ
RESEPTÖR POLİMORFİZMİ VE EKSPRESYONU**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mahmut ASLAN
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet A. BALIK**

Ekim-2010

**Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından TF.09.24
proje numarası ile desteklenmiştir.**

I. ÖNSÖZ

Cerrahi bilgi, görgü ve deneyimlerimi borçlu olduğum Gaziantep Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı, saygıdeğer hocam Prof. Dr. M. Avni GÖKALP'e ve uzmanlık eğitimim süresince, tezimin planlanması ve sürdürülmesinde tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım, benden her türlü ilgisini, yardımını esirgemeyen, sabır ve titizlikle yanımda olan değerli tez hocam Prof. Dr. Ahmet A. BALIK'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince deneyim ve tecrübelerinden faydalandığım, hoşgörülerini eksik etmeyen tüm bölüm hocalarım, Prof. Dr. M. Necdet AYBASTI, Doç. Dr. Göktürk MARALCAN, Yrd. Doç. Dr. İlyas BAŞKONUŞ, Doç. Dr. Ünal AYDIN, Yrd. Doç. Dr. A. Sacit ÇOBAN ve Dr. Mehmet GÜLER'e tek tek teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Beş yıl boyunca birçok şeyi paylaştığımız genel cerrahi araştırma görevlisi sevgili arkadaşlarıma ve tüm sağlık personeline teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımın çeşitli aşamalarında yardımlarını benden esirgemeyen, her türlü desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, Tıbbi biyolog Dr. Serdar ÖZTUZCU'ya, Yrd. Doç. Dr. Beyhan CENGİZ'e, Prof. Dr. Tuncay DEMİRYÜREK'e ve Biyolog Dr. İbrahim YILDIRIM'a teşekkür ederim.

Hayattaki tüm güzellikleri paylaştığım, bu uzun ve zor asistanlık dönemimde hep yanımda olan sevgili eşim Alev'e, dünyalar tatlısı biricik oğluma ve benim bugün burada bulunmamı sağlayan annem ve babama sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Mahmut ASLAN

Gaziantep,2010

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
KISALTMALAR	V
TABLO LİSTESİ	VI
ŞEKİL LİSTESİ	VII
RESİM LİSTESİ	VIII

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pankreasın Embriyolojisi	3
2.2. Pankreasın Histoloji Ve Fizyolojisi	3
2.3. Pankreasın Anatomisi	6
2.3.1. Pankreasın Komşulukları	6
2.3.2. Pankreasın Bölümleri	7
2.3.2.1. Baş	7
2.3.2.2. Uncinate Process	7
2.3.2.3. Boyun	7
2.3.2.4. Gövde	8
2.3.2.5. Kuyruk	8
2.3.3. Pankreatik Kanallar	8
2.3.4. Pankreasın Arteriyel Kan Akımı	9
2.3.5. Pankreasın Venöz Drenajı	10
2.3.6. Pankreasın Sinirleri	11
2.3.7. Pankreasın Lenfatik Drenajı	11
2.4. Pankreas Kanserinin Epidemiyolojisi	12

2.5. Pankreas Kanserinin Etyolojisi	13
2.6. Pankreas Kanserinin Patolojisi	14
2.7. Pankreas Kanserinde Genetik	16
2.8. Pankreas Kanserinin Evrelendirilmesi	18
2.9. Pankreas Kanserinde Biyomoleküler Belirleyiciler	20
2.10. Pankreas Kanserinde Semptom Ve Bulgular	21
2.11. Pankreas Kanserinde Tanısal Görüntüleme	22
2.12. Pankreas Kanserinde Biopsinin Rolü	25
2.13. Pankreas Kanserinde Tedavi	26
2.13.1. Cerrahi Tedavi	26
2.13.2. Cerrahi Palyasyon Tedavisi	27
2.13.3. Cerrahi dışı palyatif Tedavi	28
2.13.4. Kemoterapi ve radyoterapi uygulaması	28
2.14. Pankreas Kanserinin Prognozu	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Numunelerin Temini	30
3.2. DNA izolasyonu	30
3.3. RNA izolasyonu	31
3.4. cDNA eldesi	32
3.5. Real Time PCR ile Polimorfizmlerin tespiti	32
3.6. Real Time PCR ile VDR Gen ifadesinin tespiti	33
3.7. İstatistiksel analiz	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	49
7. KAYNAKLAR	51

III. ÖZET

PANKREAS KANSERLERİNDE D VİTAMİNİ RESEPTÖR POLİMORFİZMİ VE EKSPRESYONU

Dr. Mahmut ASLAN

Uzmanlık Tezi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Ahmet A. BALIK

Ekim 2010, 65 Sayfa

Bu çalışmadaki amacımız, pankreas kanserli vakalarda tümöral dokulardaki vitamin D reseptör geninin ekspresyonu ve polimorfizmini ortaya koyarak VDR geni polimorfizmleri ile pankreas kanseri arasındaki ilişkiyi belirlemektir. Ayrıca, VDR geninin ekspresyon seviyesinin normal dokuda ve tümör dokusunda belirlenerek bu genin ekspresyon seviyesi ve kanser gelişimi arasındaki olası ilişkinin ortaya konulması hedeflenmektedir.

Bu çalışmaya, pankreas kanseri nedeniyle operasyona alınan hastalar (n=31) ve polimorfizm karşılaştırması için, kontrol grubu olarak kendinde ve birinci derece akrabalarında kanser hastalığı olmayan, sağlıklı gönüllüler (kontrol grubu, n=31) alınmıştır. Hastalardan alınan dokular ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinden DNA ve RNA izolasyonları yapılarak, floresan PCR yöntemi kullanılarak erime eğrisi analizi yapılmıştır.

Pankreas kanserli grupla kontrol grubu VDR gen BSM I polimorfizmi için G/G, G/A, A/A genotip frekanslarına ve G ve A allel frekanslarına göre karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Pankreas kanserli grupla kontrol grubu VDR gen Fok I polimorfizmi için C/C, C/T, T/T genotip frekanslarına ve C ve T allel frekanslarına göre karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Hastalardan operasyon sırasında çıkarılan materyallerinden alınan normal ve tümörlü dokulardan VDR gen ekspresyon düzeyi çalışıldı. Referans aralığı, Yüksek<1.25, Düşük>0.75, $0.75<\text{normal}<1.25$ olarak alındı. Çalışmanın sonucunda ekspresyon düzeyleri açısından herhangi bir farklılık olmadığı görüldü. Tüm hastalarda ortaya çıkan değerler normaldi.

Bu araştırma, pankreas kanserinde VDR gen polimorfizmini ve ekspresyon düzeyini araştıran literatürdeki ilk çalışmadır. Elde edilen veriler ışığında pankreas kanserinde VDR geninde BSM I ve fok I polimorfizminde ve VDR gen ekspresyonu düzeyinde anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Sonuç olarak pankreas kanseri mortalitesi yüksek olan bir hastalık olup, kanser etyolojisinde genetiğin yeri tartışmasızdır. Bundan dolayı polimorfizm ve ekspresyon çalışmalarının devam etmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Pankreas kanseri, VDR, Polimorfizm

IV. ABSTRACT

VITAMIN D RECEPTOR POLYMORPHISM AND EXPRESSION IN PANCREATIC CANCER

Dr. Mahmut ASLAN

Residency Thesis; Department of General Surgery

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ahmet A. BALIK

October 2010, 65 pages

The aim of this study, to determine the relationship between VDR gene polymorphisms and pancreatic cancer via putting out the vitamin D receptor gene expression and polymorphism of tumor tissues of pancreatic cancer cases. In addition, it is aimed to prove the possible relationship between cancer development and the gene expression level with determining VDR gene expression levels in tumor tissue and normal tissue.

Patients with pancreatic cancer who received surgery (n = 31) and as a control group first-degree relatives of not having cancer and healthy volunteers (control group, n = 31) were included in this study for comparison of polymorphisms. Tissues obtained from patients and blood samples from the control group were applied for DNA and RNA isolation, melting curve analysis was performed using the fluorescence PCR method.

There was no significant difference between the two groups; pancreatic cancer group and the control group VDR gene BSM I polymorphism were compared according to G / G, G / A, A / A genotype frequencies and allele frequencies of G and A (p> 0.05).

There was no significant difference between the two groups; pancreatic cancer group and the control group VDR gene Fok I polymorphism were compared according to C / C, C / T, T / T genotype frequencies and allele frequencies of C and T (p> 0.05). VDR gene expression levels were studied on normal and tumor tissue specimens taken from patients during surgery. Reference Range was taken as high <1.25, low-> 0.75, 0.75 <normal <1.25. As a result of the study, there were no differences in expression levels. The resulting values were normal in all patients.

This research, is the first study investigating the level of VDR gene polymorphism and expression in pancreatic cancer. In the light of the data obtained, it is not demonstrated a significant relationship at the BSM I polymorphism and fok I polymorphism on VDR gene and the level of VDR gene expression in pancreatic cancer. As a result, pancreatic cancer is a disease with high mortality, and the place of genetics in the etiology of cancer is indisputable. Therefore, we think the polymorphism and expression studies must continue.

Key words: pancreatic cancer, VDR, Polymorphism

V. KISALTMALAR

ABD	→ Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	→ American Joint Commision on Cancer
BT	→ Bilgisayarlı tomografi
CA	→ Karbonhidrat antijen
CEA	→ Karsino embriyojenik antijen
DM	→ Diabetes mellitus
DNA	→ Deoksiribo Nükleik Asit
EGF	→ Epidermal growth faktor
ERCP	→ Endoskopik retrograd kolanjiopankreato grafi
5-FU	→ 5-Fluorouracil
HRM	→ High Resolution Meelting Curve
IPMN	→ İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazmlar
K-RAS	→ Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
KT	→ Kemoterapi
MRCP	→ Manyetik rezonans kolanjiopankreato grafi
MRG	→ Manyetik rezonans görüntüleme
PanIN	→ Pankreatik intraepitelyal neoplazi
PET	→ Positron emisyon tomografisi
PTK	→ Perkutan transhepatik kolanjiografi
RNA	→ Ribonükleik asit
RT	→ Radyoterapi
SMA	→ Süperior mezenterik arter
SMV	→ Süperior mezenterik ven
TNM	→ Tümör- Nod- Metastaz
USG	→ Ultrasonografi
VDR	→ Vitamin D reseptör

VI. TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1: Pankreas Kanserlerinin evrelendirilmesinde TNM Sistemi.....	19
Tablo 2: Pankreas kanserlerin bulgu ve semptomları.....	21
Tablo 3: Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyete göre dağılımı.....	37
Tablo 4: Hastaların başvuru sebepleri.....	37
Tablo 5: Hastalardaki ek hastalıkların dağılımı.....	38
Tablo 6: Hastaların tümör belirteçlerinin düzeyleri açısından dağılımı.....	38
Tablo 7: Hastalarda pre operatif kullanılan görüntüleme yöntemlerinin dağılımı.....	39
Tablo 8: Hastaların patoloji raporlarına göre evrelemesi açısından dağılımı.....	39
Tablo 9: Hastaların patoloji raporlarına göre patolojik tipi açısından dağılımı.....	40
Tablo 10: Hastaların post operatif KT ve RT uygulamaları açısından dağılımı.....	40
Tablo 11: Hasta ve kontrol gruplarında, vitamin d reseptörü BSM I polimorfizmi için genotip ve allel frekansları dağılımı.....	41
Tablo 12: Hasta ve kontrol gruplarında, vitamin d reseptörü Fok I polimorfizmi için genotip ve allel frekansları dağılımı.....	42
Tablo 13: Çalışmaya alınan pankreas kanserli vakalardaki normal ve tümörlü dokunun VDR gen ekspresyon düzeyleri.....	43

VII. ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1: Pankreasın yerleşimi ve yapısı.....	4
Şekil 2: Pankreasın anatomisi.....	5
Şekil 3: Progresif histolojik değişiklikler.....	14
Şekil 4: Pankreas duktal adenokarsinom gelişim modeli.....	15
Şekil 5: BSM bölgesi Real Time PCR sonuçları HRM grafiği.....	34
Şekil 6: FOK1 bölgesi Real Time PCR sonuçları HRM grafiği.....	35
Şekil 7: Real Time PCR ile VDR Gen ifadesi sonuçlarının grafiği.....	36

VIII. RESİM LİSTESİ

	Sayfa
Resim 1: Pankreasın komşulukları.....	6
Resim 2: Pankreasın kanalları.....	9
Resim 3: Pankreasın lenfatik drenajı.....	12

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pankreatik kanser, tanı ve tedavisinde yaşanan güçlükler nedeniyle ölüm oranı en yüksek olan kanser tiplerinden biridir. Kanserlerde tanı ve tedavi protokollerinin belirlenmesinde, moleküler patogenezinin anlaşılması önemli yer tutmaktadır (1).

Pankreas kanseri, gastrointestinal kanser ile ilişkili mortalitenin en yaygın sebebidir ve Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) kanser nedenli ölümlerin en sık dördüncü nedenidir (2). Aynı şekilde, 5 yıllık sağ kalım oranı yaygın olarak etkilenmiş olan hastanın geç prezentasyonu nedeniyle %5'den azdır, bu yüzden de terapötik girişimi zordur (3). Potansiyel küratif tedavi için tek metot cerrahi rezeksiyondur, bununla birlikte bu pankreas kanseri olan hastaların sadece %10-20'sine uygulanabilir (4). Pankreatoduedonektomi (Whipple prosedürü) uygulanan hastalardaki 5 yıllık sağ kalım iyileşmiş ve %20'ye yaklaşmıştır (5). Önemli olarak çapı 2 cm'den küçük olan kanserler pankreasa sınırlı olduğunda ve erken safhada tespit edildiğinde, 5 yıllık sağ kalım %46'ya yaklaşabilir (5). Bu amaç için, ortalama veya yüksek riskteki hastalardaki preneoplastik lezyonlar (pankreatik intraepitelyal neoplazi veya PanIN olarak isimlendirilmiştir) da dahil çok erken safhadaki pankreas kanserinin tespiti, pankreas kanser mortalitesinin azaltılmasına anlamlı katkıda bulunma fırsatları sağlayabilir.

Kanserlerin çoğunun gelişiminde yaklaşık 10-20 yıllık bir dönem vardır ve bu dönem önleyici sağaltım için yeterli bir süredir. Güncel olarak birçok çalışmada D vitamininin çeşitli kanserlerin oluşumunun ve ilerlemesinin önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Birçok çalışmada ise vitamin D reseptör (VDR) polimorfizmi üzerinde çalışılmıştır. Örneğin; Kolorektal kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada VDR polimorfizminde anlamlı bir artış (6), uzun süreli D vitamini alan kişilerde pankreas kanserinin görülme sıklığında azalma (7), kanserden ölüm olan vakalar ile serum vitamin D düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuşken (8), yapılan bir başka çalışmada ise akciğer, kolon, meme ve over kanserlerinde VDR ekspresyonu çalışmaları

yapılmış, kolon, meme ve akciğer kanserlerinde düşük ekspresyona rastlanmışken, ovaryen tümörlerde yüksek ekspresyon düzeyi saptanmıştır (9).

1 α 25(OH)2D3 için nükleer VDR, 1969 yılında keşfedilmiştir (10). Sonraki 30 yılda endokrin sistemdeki rolü ve 30 dan fazla dokuda varlığı ve fonksiyonu araştırılmıştır. VDR'nin, enflamasyon ve östrojen ilişkili yolaklarda insülin benzeri büyüme faktörü yolağında rol aldığı ve aynı zamanda Vitamin D ve kalsiyum inaktivasyonu ve düzenlenmesinde rol aldığı gösterilmiştir. VDR'nin birçok yolakta ve özellikle bu yolaklardaki kavşaklarda rol alması, kanser etiyoijisinde de rol alabileceğine işaret etmektedir (11).

Kolorektal adenomlar ve VDR polimorfizmleri arasındaki ilişkilerin ortaya konulduğu bir çalışmada; B Bsm1, f Fok1 ve u Tur 91 polimorfizimli bireylerde %20'den %80'e kadar adenom gelişim riskinin azaldığını ortaya koymuştur (12, 13). Adenomlarda olduğu gibi kolorektal kanser ve VDR genleri arasında da benzer ilişkinin olduğu gözlenmiştir (14). Haplotiplere yönelik gerçekleştirilen çalışma da, BLF haplotipinin kolon kanseri riskini arttırdığı ancak rektal kanser riskini arttırmadığını ortaya koymuştur (6).

VDR polimorfizmi ve kanser arasındaki ilişkiyi rapor eden epidemiyolojik çalışmalar, populasyon karakteristiklerinin VDR ve kanser arasındaki ilişkiyi değiştirdiğini tekrarlayarak rapor etmektedirler.

VDR'nin birçok kanserde önemli olduğu rapor edilmiştir, ancak VDR'nin polimorfizmlerinin her kanser türünde aynı etkiye neden olmamaktadır, bu polimorfizmlerden özellikle hangisinin daha önemli olduğunun yapılacak çalışmalarla ortaya konulması gerekmektedir. Bu amaçla, VDR geni polimorfizmleri ve çalışılmamış diğer kanser türleri arasındaki ilişkinin ortaya konulması önemlidir. VDR potansiyel olarak birçok yolakta rol almaktadır, bu nedenle VDR ve kanserde önemli olan diyet, yaşam tarzı ve çevresel faktörler gibi etkenler ile arasındaki ilişkinin ortaya konulması önemlidir.

Bu çalışmadaki amacımız pankreas kanserli vakalarda tümöral dokulardaki VDR düzeyi, ekspresyonu ve polimorfizmini ortaya koyarak VDR geni polimorfizmleri ile pankreas kanseri arasındaki ilişkiyi belirlemektir. Ayrıca, VDR geninin ekspresyon seviyesi normal dokuda ve tümör dokusunda belirlenerek bu genin ekspresyon seviyesi ve kanser gelişimi arasındaki olası ilişkinin ortaya konulması hedeflenmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreasın Embriyolojisi

Pankreas, fetal hayatın dördüncü haftasında ön barsağın kaudal kısmından arka ve ön pankreas tomurcukları olarak çıkar. Her iki çıkıntı da sağa döner ve ventral pankreasın çıktığı noktanın yanında birbiriyle birleşir. Daha sonra duodenum döndükçe pankreas da sola kayar. Erişkinde sadece başın kaudal kısmı ve processus uncinatus ön pankreastan kaynaklanır. Başın kranial parçası, gövdenin tümü ve kuyruk dorsal pankreastan çıkar. Dorsal pankreas kanalının büyük kısmı ventral pankreas kanalı ile birleşir ve ana pankreas kanalını (Wirsung) oluşturur. Küçük bir kısım aksesuar kanal (Santorini) olarak kalır. İnsanların % 5-10'unda ventral ve dorsal pankreas kanalları birleşmez ve pankreas bölgelerinin çoğu Santorini kanalı ile minor papillaya açılır. Sadece ventral pankreasın küçük bir kısmı safra kanalı ile ortak olarak papilla vateriye açılır (15-16).

2.2. Pankreasın Histoloji Ve Fizyolojisi

Normal pankreas dokusu embriyolojik olarak üç fazda gelişir.

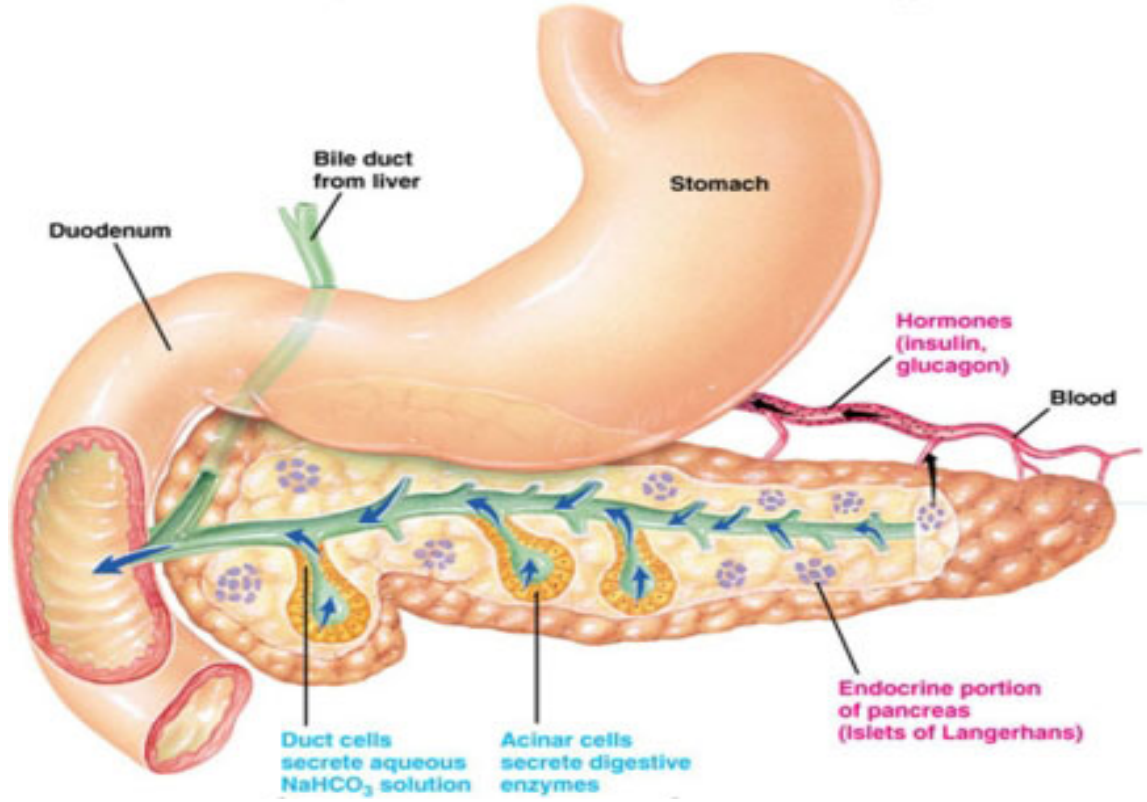
1. Birinci fazda, endodermal ön barsaktan (foregut) pankreasın dorsal ve ventral tomurcukları gelişir.
2. Devamında hücreler ekzokrin ve endokrin hücreler olarak ayrılır.
3. Son olarak, büyüme ve dallanma yolu ile morfogeneze tamamlanır.

Bu olaylar sonucu ortak, öncül hücreden üç farklı hücre tipi ayrılır:

- 1) Ekzokrin asiner hücreler, sindirim proenzimlerini sentezler ve pankreatik kanallara sekrete eder;
- 2) Duktal hücreler pankreatik kanalları örter ve alkali sıvı sekrete eder;
- 3) Endokrin hücreler birincil olarak glukoz dengesine katılır ve Langerhans adacıkları olarak isimlendirilen oluşumlarda toplanırlar (17, 18).

Pankreas vücuttaki iki ana fizyolojik işlemi düzenler (19, 20). Pankreas ekzokrin ve endokrin salgı işlevlerini gerçekleştirerek hem sindirim hem de glukoz

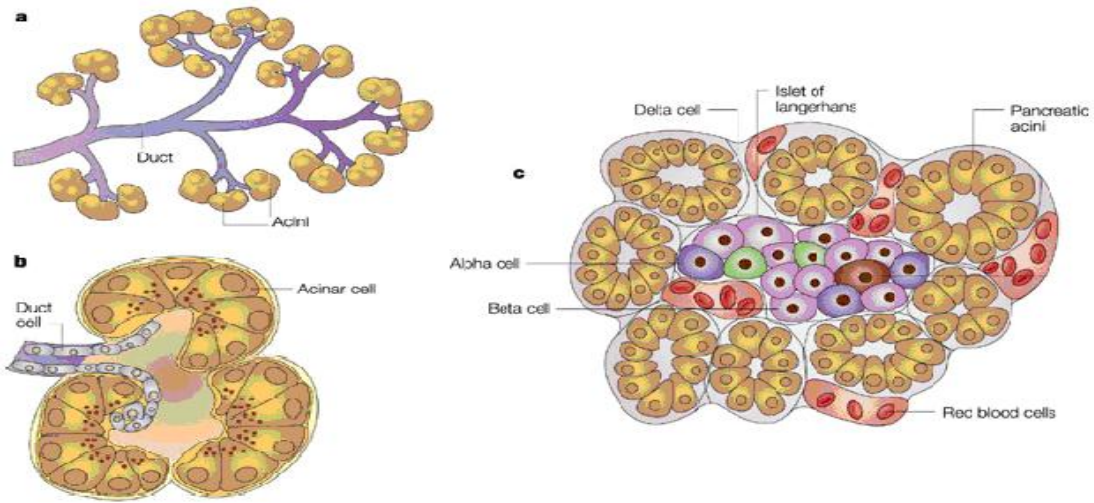
metabolizmasında rol alır (20). Yapısal olarak incelendiğinde pankreasın büyük bölümünün ekzokrin işlevini gerçekleştiren hücreler tarafından oluşturulduğu görülür, endokrin işlevi gören hücreler ekzokrin doku içerisine dağılmış olarak bulunurlar (Şekil 1) (20).



Şekil 1. Pankreasın yerleşimi ve yapısı. Pankreas karın boşluğunda duodenum ile mide arasında yerleşik endokrin ve ekzokrin işlevlere sahip bir organdır. Endokrin bölüm Langerhans adacıkları şeklinde kümelenmiş olup pankreas dokusu içine dağılmış haldedir. Ekzokrin bölüm, asinar ve kanal yapıları oluşturan hücrelerden oluşur (20).

Pankreasın ekzokrin işlevini gören kısmı; asinar ve kanal (duct) hücrelerinden oluşur (19, 20). Asinar hücreler, sindirim enzimlerini üretmekte olan hücreler olup dallanmış kanal sisteminin uçlarında üzüm salkımı şeklinde kümeleşmişlerdir ve pankreatik dokunun büyük bir bölümünü teşkil etmektedirler (Şekil 2a, 2b) (19, 20). Asinüsler içine biriken salgı lobcuklar içi kanalcıklar aracılığı ile “Lobcuklar arası kanallara” boşaltılır (18). Lobcuklar ve asinüsler arasında bağ dokusu bulunmaktadır (19).

Pankreasın iç salgı bölümü “Langerhans adacıkları” denilen özel hücre ve damar kümeleri tarafından oluşturulmuştur (21). İnsan pankreasında bir milyondan fazla “Langerhans adacığı” bulunmaktadır (21). Langerhans adacıkları pankreasın dış salgı yapısının içinde adacıklar oluşturacak bir biçimde dağılmışlardır (Şekil 1) (20, 21). Langerhans adacıklarında α , β ve δ olmak üzere üç ana tipte endokrin hücre bulunmaktadır (21). β -hücreleri Langerhans adacıklarındaki hücrelerin %80’ini oluşturur ve insülin hormonunu salgırlar. α -hücreleri glukagon salgırlarken, δ -hücreleri de somatostatin salgılamaktadır (Şekil 2c) (20,21).

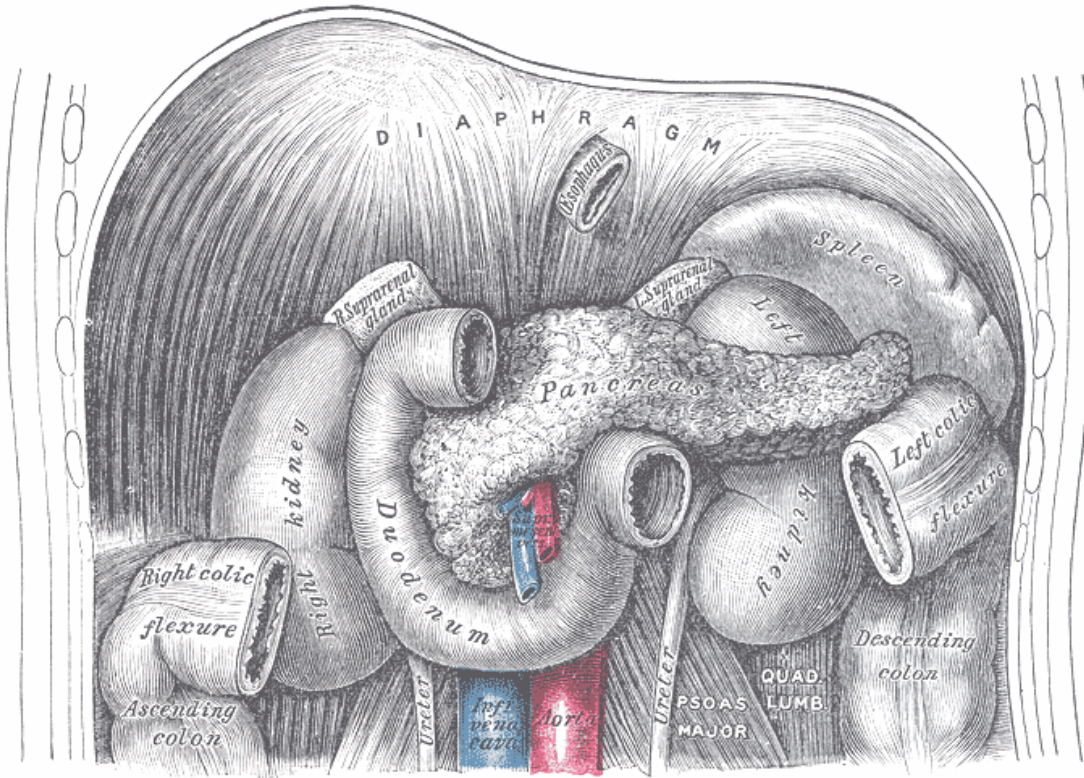


Şekil 2. Pankreasın anatomisi. Pankreas hem endokrin hem de ekzokrin salgı işlevlerine sahip olan bir organdır. Ekzokrin işlevler asinar ve kanal yapılarını oluşturan hücreler tarafından gerçekleştirilmektedir. Endokrin işlevler ise, pankreas dokusu içerisine dağılmış olan Langerhans adacıkları tarafından gerçekleştirilmektedir. Langerhans adacıklarında farklı salgı işlevlerine sahip alfa, beta ve delta hücreleri bulunmaktadır. a) Pankreatik asinüslerin dağılımı, b) Asisüs yapısı, c) Pankreatik hücrelerin dağılımı (20).

2.3. Pankreasin Anatomisi

2.3.1. Pankreasin Komşulukları

Pankreas karın arka duvarında 1. ve 2. lomber vertebra hizasında, çoğunlukla hareketsiz, retroperitoneal yerleşimli bir organdır. Erişkin insanda pankreas bezi 80-90 gr, ortalama 15-20 cm uzunluğunda, 3 cm eninde ve 1-1.5 cm kalınlığındadır. Pankreas retroperitoneal alanda duodenumun solu, dalağın sağ tarafında transvers olarak uzanır. Önde sağdan sola doğru; transvers kolon, mesokolon transversum, ve mide ile komşudur. Arkada sağdan sola doğru; koledok, v. porta hepatis ve v. lienalis, v. kava inferior, superior mezenterik ven, aort, sol böbrek ve dalak hilusu yer alır (Resim 1) (22, 23, 24).



Resim 1 : Pankreasın komşulukları

2.3.2. Pankreasın Bölümleri

Pankreas baş, uncinate process, boyun, gövde ve kuyruk olarak 5 bölüme ayrılabilir.

2.3.2.1. Baş

Pankreas başı superior mezenterik arter ve venin sağında yer alır. Duodenumun 2. ve 3. parçasına medial yüzü boyunca ileri derecede fiksedir. Başın boyun ile birleşme yeri ön yüzde üstte portal venden, altta superior mezenterik vene çizilen hayali hattır. Anterior pankreatikoduodenal arkad duodenal kıvrıma paraleldir, fakat bunun duodenumdan ziyade anterior pankreatik yüzeye bağlı olduğunu gözardı etmemek gerekir. Posterior yüzey sağ böbreğin medial kenarı ve hilusu, sağ böbrek damarları, sol renal venin inferior vena kavaya girdiği kısım, diafragmanın sağ krusu, posterior pankreatikoduodenal arkad, sağ gonadal ven ve koledokun distal parçası ile komşudur.

2.3.2.2. Uncinate Process

Pankreasın uncinate process başın arka yüzeyinin sol alt parçasında, genellikle portal ven ve superior mezenterik damarların arkasında, aort ve inferior vena kavanın önünde yer alır. Sagittal kesitte uncinate process superior mezenterik arter ile aort arasında, sol renal venin üzerinde, duodenumun 3. ve 4. parçasının altındadır. Uncinate process olmayabilir veya superior mezenterik damarları tamamen çevreleyebilir. Superior mezenterik arter ve venden çıkan çok küçük dallar uncinate processin beslenmesini sağlar, bunların nadiren bağlanması gerekebilir.

2.3.2.3. Boyun

Boyun 1,5-2 cm uzunluğunda, üstte çöliak trunkus ile altta superior mezenterik damarlar arasında fiksedir. Pankreasın superior mezenterik damarlar üzerindeki bölümüdür. Sağda, gastroduodenal arter anterior superior pankreatikoduodenal arteri verir ve bu arter boynun ve başın üst bölümünün kanlanmasını sağlar. Posterior superior mezenterik ven, splenik ven ve portal ven ile komşudur. Bir veya iki küçük ven portal vene, dört ya da beş dal da superior mezenterik vene dökülebilir. Portal venin sağından çok küçük kısa lateral dallar, solundan ise sol gastrik, splenik ve nadiren inferior mezenterik ven girer.

2.3.2.4. Gövde

Pankreas gövdesi superior mezenterik damarların solunda yer alır ve duodenumun 4. kıtası, Treitz ligamanı, bazı jejunal anslar, transvers kolonun sol tarafı ile komşudur. Gövdenin üst kenarı sağda çöliak aks ve hepatik arter, solda splenik damarlarla komşudur. Gövdenin ön yüzü omental bursanın arka duvarının pankreas ve mide yüzeyini ayıran çift peritoneal tabakası ile örtülüdür. Bu tabakanın aynı zamanda transvers mezokolon ile de komşuluğu vardır ve iki tabakaya ayrılır; bir yaprağı ön yüzü, diğeri inferior yüzü kaplar. Midkolik arter mezokolonun yaprakları arasındadır. Paraduodenal fossa ve inferior mezenterik ven pankreas gövdesinin alt kenarına yakındır. Arka yüzeyi aort, superior mezenterik arter çıkışı, diafragmanın sol krusu, sol adrenal, perirenal fasya, sol böbrek damarları, sol böbrek ve splenik ven ile komşudur. Splenik ven ve çoğu yüzeyel dallar pankreasın venleri olarak kabul edilir.

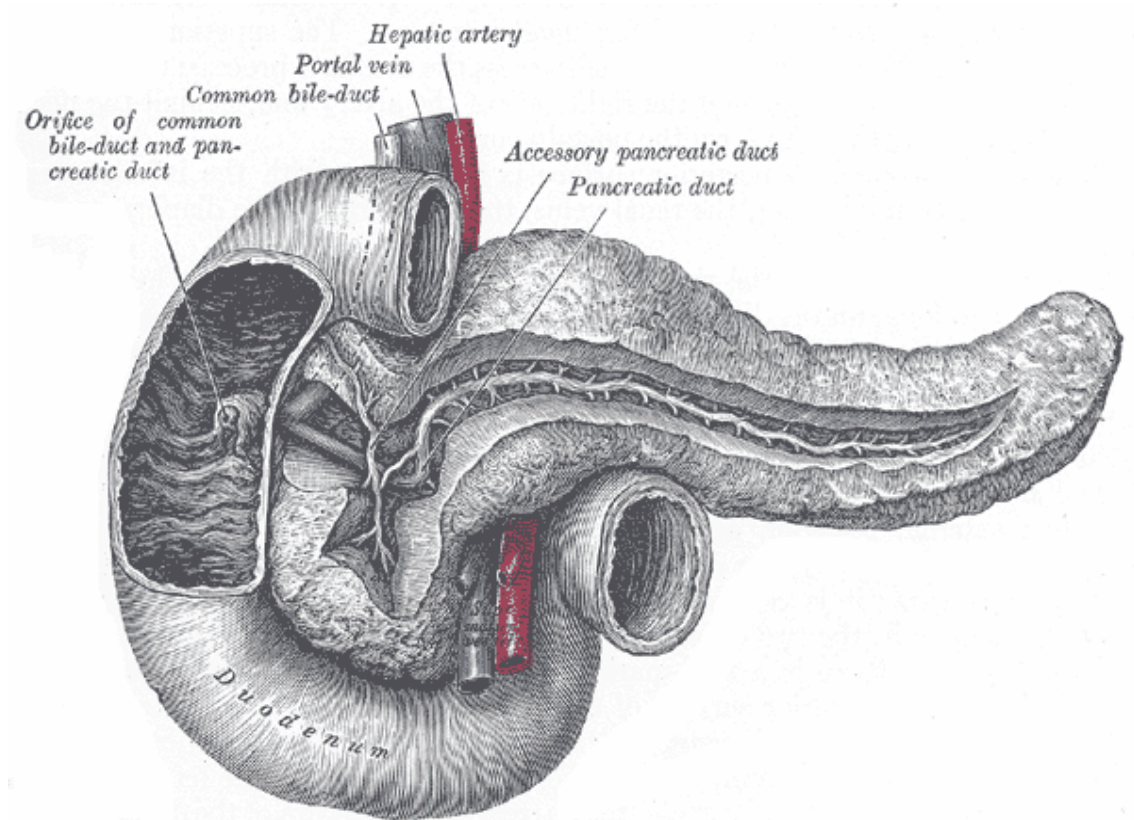
2.3.2.5. Kuyruk

Kuyruk kısmen mobildir ve ucu dalağın visseral yüzeyine uzanır. Splenik arter, splenik venin başlangıcı ile birlikte splenorenal ligamanın iki tabakası ile sarılmıştır. Bu ligamanın dış tabakası gastrosplenik ligamanın posterior tabakasından meydana gelir. Ligaman hemen hemen avaskülerdir (23).

2.3.3. Pankreatik Kanallar

Duktus pankreatikus majör (Wirsung kanalı) kuyruk bölümünden başlar ve yolu boyunca birçok dallar alarak bezin tüm uzunluğunca seyreder. Duodenumun ikinci bölümünün ortası hizasındaki papilla majör duodeni' ye duktus koledok ile birlikte açılır. Duktus pankreatikus bazen duodenuma ayrı olarak açılır. Duktus pankreatikus accessorius (Santorini kanalı), eğer mevcut ise pankreas başının üst bölümünü drene eder ve sonra ana pankreatik kanalın biraz üstünde papilla duodeni minör üzerinden duodenuma açılır. Ana pankreatik kanal (Wirsung kanalı) ve aksesuar kanal (Santorini kanalı) ana pankreas damarlarının önünde yer alır. İki pankreas kanalının gelişiminden dolayı pek çok varyasyonları vardır. Bu varyasyonların sıklığı aşağıda sıralanmıştır (çok nadirleri dışında) :

1. % 60 vakada her iki kanal duodenuma açılır.
2. % 30 vakada, Wirsung kanalı tüm sekresyonu taşır, Santorini kör uçla sonlanır.
3. % 10 vakada Santorini tüm sekresyonu taşır, Wirsung küçük veya yoktur (Resim 2) (22, 23, 24).



Resim 2 : Pankreasın kanalları

2.3.4. Pankreasın Arteriyel Kan Akımı

Pankreasın kan akımı çölyak trunkus ve superior mezenterik arterden sağlanır. Genelde kanlanmanın en fazla olduğu yer pankreas başıdır, korpus ve kuyrukda daha azdır, boyun kanlanmanın en az olduğu yerdir. Pankreas başı ve duodenumun konkav yüzü pankreatikoduodenal arteriyel arkadın iki dalı (anterior ve posterior) ile beslenir. Tüm büyük arterler kanalların arkasında yer alır.

Pankreatik Arkad :

Gastroduodenal arter, anterior superior ve posterior superior pankreatikoduodenal arteri oluşturmak üzere ayrılır. Anterior inferior ve posterior inferior pankreatikoduodenal arterler pankreas boynunun alt kenarından veya üzerinden superior mezenterik arterden çıkar.

Dorsal Pankreatik Arkad :

Dorsal pankreatik arkad boynun arkasında yer alır, sıklıkla splenik venin arkasındadır.

Transvers Pankreatik Arter :

Transvers pankreatik arter dorsal pankreatik arterin sol dalıdır ve pankreasın gövde ve kuyruğunu besler.

Splenik Arterin Dalları :

Splenik arter pankreas gövdesinin posterior yüzünde ve kuyruğunda yer alır. Splenik arterin 2-10 arası dalları transvers pankreatik arterle anastomoz yapar. Bunların en büyüğü olan büyük pankreatik arter (von Haller) pankreas kuyruğunu besleyen ana arterdir.

Kaudal Pankreatik Arter :

Kaudal pankreatik arter sol gastroepiploik arterden veya dalak hilusundaki splenik dallardan çıkar (22, 23, 24).

2.3.5. Pankreasın Venöz Drenajı

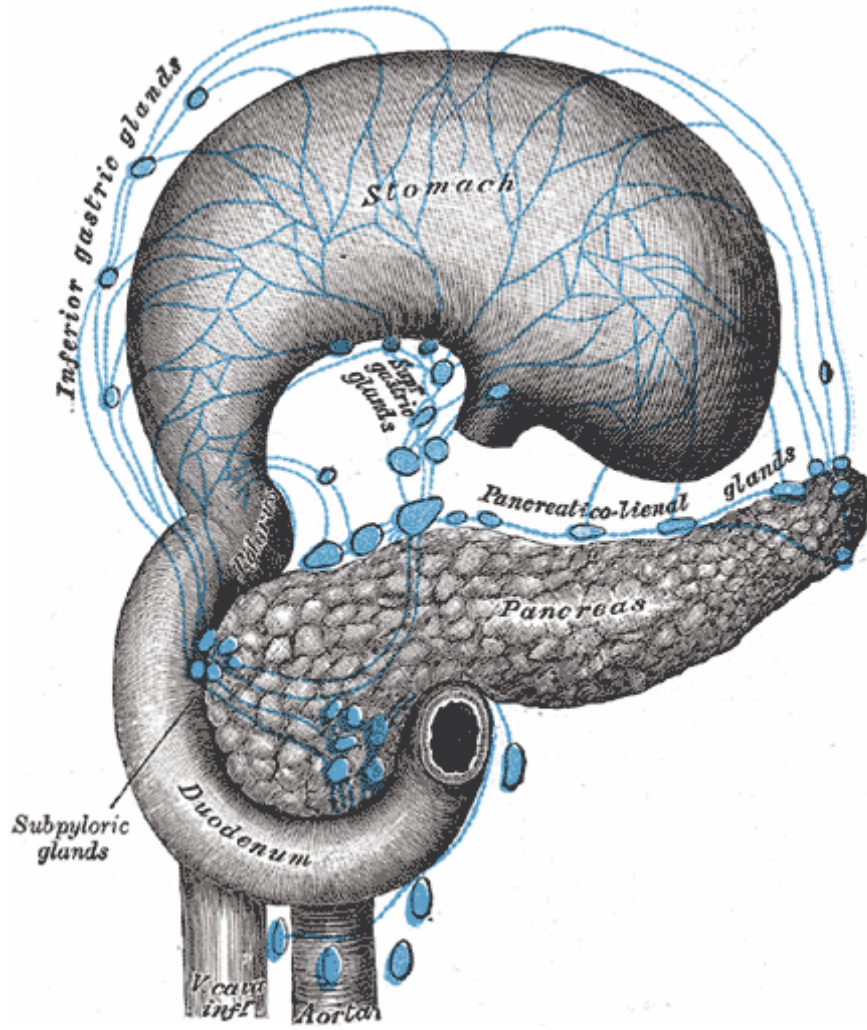
Pankreasın venleri genellikle arterlere paraleldir ve arterlere göre daha yüzeyledir. Hem arter hem de venler kanalların arkasındadır. Venler portal ven, splenik ven, superior ve inferior mezenterik venlere boşalır (22, 23, 24).

2.3.6. Pankreasın Sinirleri

Pankreasın sempatik ve parasempatik innervasyonu vardır. Sinirler genellikle varacakları yere damarları takip ederek gider. Çöliak ganglion hem sempatik hem de parasempatik innervasyonun merkezidir (22, 23, 24).

2.3.7. Pankreasın Lenfatik Drenajı

Lenfatik sistem parankim içinde interlobüler alandan başlayıp küçük kanalcıkları oluşturarak önce pankreas yüzeyine, buradan da bölgesel lenf bezlerine ulaşmaktadır. Lenf kanalları, sıklıkla damarlara paralel olarak seyrederler. Pankreas başının ana lenfatikleri önce ön ve arka pankreatoduodenal lenf bezlerine, daha sonra ise pankreas başının alt bölümündeki lenf bezlerine, barsak lenf kanallarına ve ardından da jukstaaortik ve aort çevresi lenf bezlerine ulaşırlar. Pankreastan çıkan bazı lenfatik kanallar ise direkt olarak lomber lenfatik kanallara, sisterna şiliye veya duktus torasikusa açılabilir (Resim 3) (22, 23, 24).



Resim 3: Pankreasın lenfatik drenajı

2.4. Pankreas Kanserinin Epidemiyolojisi

Pankreatik duktal adenokarsinom, gelişmiş ülkelerde kanser ile ilişkili ölümlerde ilk 10 nedenin içinde yer alır. Avrupa’da yılda 40.000’in üzerinde (25-27), ABD’de ise yılda yaklaşık 30.000 ölüme neden olmaktadır (25, 28). ABD’de yılda 28.000- 30.300 arasında yeni tanı alan olgu vardır (29). Çoğu ülkede yaşam şartları daha batılılaştıkça insidansı da dramatik olarak artmıştır. Pankreas adenokarsinomunun insidansı yaklaşık 9/100.000’dur (29). En yüksek insidansı 10-12/ 100.000 civarında saptanmıştır (25-26). İnsidansı erkeklerde kadınlardan daha fazladır (29). En yüksek insidans oranı yaşamın 7. ve 8. dekatlarında olmaktadır ve ortalama 60-65 yaşlarında tanı konulmaktadır (29).

2.5. Pankreas Kanserinin Etyolojisi

Pankreas kanserinin neden veya nedenlerini saptamak için birçok çalışma yapılmıştır. Kafein yada kahve nedenler arasında suçlanmış ancak daha geniş çalışmalarla patogeneizde rolü olmadığı gösterilmiştir. Sigara içimi ile pankreas kanseri arasında önemli bir korelasyon mevcuttur. Sigara içen kişilerde pankreas kanseri 2-3 kat daha fazla görülmektedir (30, 31).

Diğer önemli bir faktör diyetdir. Taze sebze ve meyve tüketiminin fazla olduğu kişilerde pankreas kanseri daha az görülmektedir. Bunun nedeni olarak yüksek düzeyde proteaz inhibitörleri içeren bitkisel kaynaklı proteinlerin koruyucu etkisi gösterilmektedir (30). Ayrıca naftilamin, benzin ve petrol ürünlerinin kullanıldığı bazı endüstri kuruluşlarında çalışanlarda pankreas kanseri daha sık görülmüştür (30) .

Kronik pankreatitli hastalarda yaşam boyu risk artmıştır. Ancak, pankreatit pankreas kanserine oranla çok daha seyrek görülür ve bu nedenle olguların çoğunda neden bilinmemektedir. Alkolün pankreas kanserinden direk sorumlu olması çok düşük bir olasılıktır ancak, alkole bağlı kronik pankreatit oluşmuş bir pankreastan adenokarsinom gelişebilir. Alkol tüketimi ve kronik pankreatit ilişkisi kanıtlanmıştır. Ancak; alkol tüketiminin pankreas kanseri insidansında artışa neden olduğu gösterilememiştir (32-35).

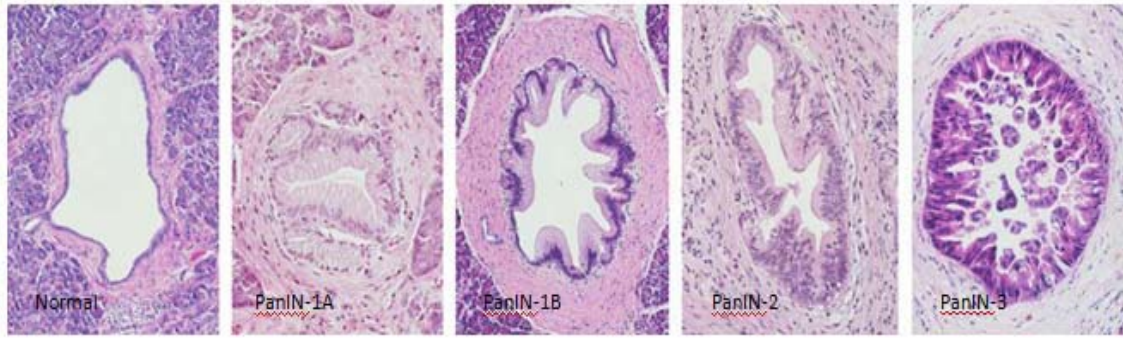
Hereditör pankreatite son zamanlarda artan ilgi, nedeni ne olursa olsun kronik pankreatitin etyolojide önemli olabileceği fikrini desteklemiştir. Hereditör pankreatiti olan hastalarda yaşam boyu risk % 40' lara kadar çıkmaktadır (36, 31).

Pankreas kanserinde kazanılmış veya kalıtılmış gen mutasyonları vardır (37). Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog (K-ras) onkojeninin aktivasyonu ile beraber tümör baskılayıcı genlerin (p53, DPC4, p16 ve BRCA2) inaktivasyonu pankreas kanseri gelişimi ile ilişkilidir. Pankreas kanserinde %10-20 oranında hereditör veya ailesel bir geçiş olduğu tahmin edilmektedir (38). Hereditör meme ve over karsinomu, hereditör nonpolipozis kolorektal kanser, Peutz Jeghers sendromu gibi bazı genetik sendromlar ile pankreas kanseri arasında ilişki gözlenmiştir (29, 37). Pankreas kanseri ile çay tüketimi arasında ilişki bulunamamıştır (33, 17).

2.6. Pankreas Kanserinin Patolojisi

Pankreas kanserinin öncü lezyonları hastalığın patofizyolojisinde önemli yer tutmaktadır. Bunlar pankreatik intraepitelyal neoplaziler (PanIN), intraduktal papiller müsinöz neoplazmlar (IPMN) ve müsinöz kistik neoplazmlardır.

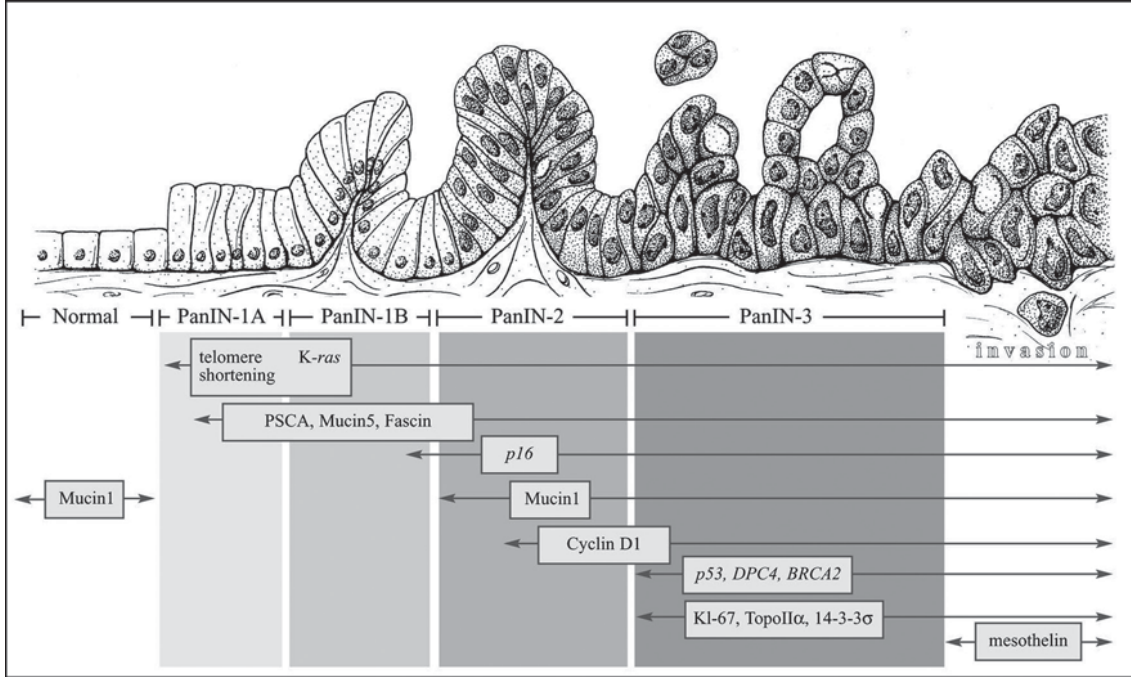
Pankreatik intraepitelyal neoplaziler histolojik gelişimine göre 4 derecede incelenir: PanIN-1'de nukleer atipi ve polarite kaybı yoktur. PanIN-1A'da lezyon yassıdır, PanIN-1B'de ise papiller projeksiyon gözlenir. PanIN-2'de seyrek mitoz, nukleer atipi ve mikropapillarite vardır. Karsinoma in situ olarak isimlendirilen PanIN-3'de ise geniş polarite kaybı, nukleer atipi ve yaygın mitoz alanları gözlemlenmektedir (Şekil 3).



Şekil 3 : PanIN lezyonlar: Progresif histolojik değişiklikler.

(http://pathology.jhu.edu/pancreas_panin/'den alınmıştır).

Normal duktal epitelin değişimini başlatan ve invazif karsinoma kadar sürdüren faktörler genetik değişiklikler ve inflamatuvar etkenler olarak ikiye ayrılır. Tümör supressor genlerde, onkogenler ve genom koruyucu genlerde olan bozukluklar pankreas kanseri progresyonunda esas olan genetik değişikliklerdir. Şekil 4'te pankreas adenokarsinom gelişimi aşamalarında rol alan genetik değişiklikler verilmiştir.



Şekil 4 : Pankreas duktal adenokarsinom gelişim modeli. Histolojik progresyon spesifik genetik bozuklukların birikimi ile ilişkilidir. (Maitra et al. Mod Pathol 2003; 16: 902–912.’den alınmıştır).

Her ne kadar diğer benign ve malign neoplaziler pankreasta görülse de, pankreatik kanserlerin büyük kısmı adenokarsinom grubuna aittir. Fonksiyonel ve fonksiyonel olmayan adacık tümörleri, kistik neoplaziler, sarkomlar, lenfomalar, karsinoidler, schwanomalar ve metastatik tümörlerin de pankreas adenokarsinomuna klinik olarak benzerlik gösterebileceği bilinmelidir. Duktus hücrelerinin tüm pankreas hücrelerinin % 4’ünü oluşturmalarına karşın, pankreasın ekzokrin kanserlerinin % 90’ dan fazlası duktal epitelden kaynağını alan adenokanserlerdir (39, 40). Pankreasın ekzokrin kanserlerinin sadece % 1’i asiner hücre kökenlidir. Pankreas kanserlerinin % 60-70’i pankreas başında, % 15-20’si pankreasın gövdesinde ve % 5-10’u da pankreasın kuyruğunda lokalize olurlar. Olguların % 16- 30’unda pankreas kanseri multifokaldir (41).

Çoğunlukla sert, düzensiz, sarı-yeşil ve sınırları belirsiz kitlelerdir. Teşhis edildiklerinde genellikle 3 cm’den büyüktürler, nodal ve uzak metastas sıklıkla oluşmuştur. Pankreas gövde ve kuyruğundan köken alanlar ise sıklıkla büyüktür ve henüz teşhis edilmeden yayılım göstermişlerdir (42).

Tümör içinde ve etrafında vasküler ve lenfatik invazyon alanları sıklıkla görülür. Ek olarak, tümörün perinöral büyümesi karakteristiktir ve pankreatik kanserin komşuluğundaki nöral pleksuslara ilerleyerek üst abdominal ve sırt ağrısı yapmasını açıklar (42). Müsinöz non kistik karsinom (kolloid karsinom), taşlı yüzük hücreli karsinom, anaplastik karsinom, adenosquamos karsinom, anaplastik karsinom, dev hücreli karsinom ve sarkomatoid karsinomlar duktal adenokarsinom varyantlarıdır ve temel olarak diferensiasyon dereceleri ve morfolojik görünümleri ile ayrılırlar (42).

2.7. Pankreas Kanseri Genetik

Pankreatik kanserinin değişik evrelerinde nokta mutasyonlardan kromozomal değişikliklere kadar genetik ve epigenetik birçok değişiklik meydana gelmektedir. Pankreatik kanser gelişiminde öncelikle K-Ras2 mutasyonu, HER2/Neu gen aşırı ekspresyonu ve bunlara ilaveten CDKN2A/p16 gen delesyonu, mutasyonu ve hipermetilasyonu, BRCA2, MADH4/SMAD4/DPC4 genlerinin inaktivasyonu, STK11 ve p53 gen ekspresyon değişiklikleri tanımlanmıştır (1).

Sıklıkla sayılan 3 tip genetik anomali pankreas kanserli hastalarda görülmektedir: Büyüme-uyarıcı onkogenlerin aktivasyonu, tümör süpresör genlerin inaktivasyonu ile sonuçlanan mutasyonlar ve büyüme faktörleri ve/veya reseptörlerinin aşırı salınımı (43). Neredeyse tüm pankreatik kanserlerde ve öncü lezyonların çoğunda K-ras onkogeninde kodon 12 mutasyonu görülmektedir. Bu ve diğer K-ras mutasyonlarının pankreatik tümör onkogenezinde erken dönemde meydana gelir (42).

Pankreas kanserindeki öncül lezyonlarda gerçekleşen mutasyonlar, “kapı kontrol” genlerin tümör oluşumunu başlattığı ve gerçekleşen diğer mutasyonların da tümör büyümesi ve metastaz gelişimini sağladıkları hipoteziyle uyumlu olarak bir düzen içerisinde gerçekleşmektedir (20). Gerçekleşen ilk mutasyonun K-ras geni olması, bu genin “kapı kontrol” bir gen olduğunu göstermektedir (44, 45, 20). Pankreas kanserinde H-ras ve N-ras etkilenmemekte yalnızca K-ras etkilenmektedir (45). K-ras mutasyonları normal pankreas hücrelerinde de görülebilmekte ve PanIN derecelemesinde PanIN-3’e doğru mutasyon oranı %100’e doğru artmaktadır (20).

Tüm insan kanserlerinde p 53 tümör baskılayıcı gen mutasyonu en sık rastlanan genetik olaydır ve pankreatik kanserlerin %75’inde görülür. P53 mutasyonları, fonksiyon kaybına neden olsada tek başına malign transformasyona yetmediğine

inanılmaktadır. P16, SMAD-4, DPC, DCC'de pankreatik kanserde siktir ve mutasyonları fonksiyon kaybı ile sonuçlanan diğerk tümör supresör genlerdir (42).

Pankreas kanserinde pek çok büyüme faktör sistemi kendi reseptörlerinin salınımını veya ilişkili bağlayıcılarını arttırarak düzenleme sağlar. En sık görülen değişiklik epidermal büyüme faktör (EGF) reseptör ve HER2, HER3 ve HER4 reseptörlerini içeren EGF ailesini kapsar. EGF reseptörlerinin veya bunun bağlayıcılarının aşırı salınımı tümör invazyonu, yaygın metastaz ve kötü prognozla ilişkilidir (42).

Pankreatik kanser gelişim riski, herediter non poliposiz kolon kanseri, ailesel meme kanseri olan ve birinci derece yakınlarında pankreas kanseri olan kişilerde artmaktadır. Ayrıca herediter pankreatiti olan hastalarda da pankreatik kanser gelişme riski artmıştır (46).

1 α 25(OH)2D3 için nükleer VDR, 1969 yılında keşfedilmiştir (10). Sonraki 30 yılda endokrin sistemdeki rolü ve 30 dan fazla dokuda varlığı ve fonksiyonu araştırılmıştır. VDR'nin, enflemasyon ve östrojen ilişkili yolaklarda insülin benzeri büyüme faktörü yolağında rol aldığı ve aynı zamanda Vitamin D ve kalsiyum inaktivasyonu ve düzenlenmesinde rol aldığı gösterilmiştir. VDR'nin birçok yolakta ve özellikle bu yolaklardaki kavşaklarda rol alması, kanser etiyoijisinde de rol alabileceğine işaret etmektedir (11).

VDR geni ile yapılan çalışmaların çoğu gendeki önemli 6 polimorfizm ile gerçekleştirilmiştir. Bu polimorfizmler; 1) ekzon 2 üzerindeki the rs10735810 veya Fok I polimorfizmleri 2) intron 8 üzerindeki rs1544410 or Bsm1, 3) ekzon 9'daki rs731236 or Taq I, 4) intron 8 üzerindeki rs7975232 veya Apa I, 5) rs757343 or Tru91ve 6) genin 3' kodlamayan bölgesindeki poli A mononükleotid tekrarlarındadır. Değişik polimorfizmlerin bulundukları bölgeye bağlı farklı fonksiyonları vardır (47). Fok I polimorfizmi 5' kodlamayan bölgeye yakın olup Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) bağlama bölgesi içerisindedir. Diğer polimorfizmler 3' kodlamayan bölgeye yakın olan ligand bağlanma bölgesindedirler. VDR ile yapılmış birçok çalışmada VDR polimorfizmleri ve kolorektal adenomlar ve kanser, prostat kanseri, meme kanseri, mesane kanseri ve melanoma ile ilişkileri ortaya konulmuştur (11).

Prostat kanseri ile VDR polimorfizmleri arasındaki ilişki kolorektal kanserlerdekine benzer olarak rapor edilmiştir. Ingles ve arkadaşları yaptıkları bir

çalışmada, 20'den fazla poli A tekrarlı genotipli bireylerde 4 kattan fazla artmış prostat kanseri riski olduğunu rapor etmişlerdir (48). Cicek ve arkadaşları ise, 5' ve 3' kodlamayan bölgelerdeki polimorfizmlerin %40'tan 70'e kadar tanımlanabilecek oranda azalmış prostat kanseri riskiyle ilişkili olduğunu ve fba T haplotipinin de %50 azalmış prostat kanseri ile ilişkili olduğunu gözlemişlerdir (49).

McCullough ve arkadaşları yaptıkları çalışmada B allelindeki Bsm I polimorfizminin %20 meme kanseri riskini azalttığını değerlendirmişlerdir (50). Ingles ve arkadaşları, LL poli A genotipiyle ilişkili SS genotipli Latin kadınlarda belirgin şekilde artmış meme kanseri riski olduğunu rapor etmiştir (51). Diğer iki çalışmada da Kafkas kadınlarında ss ve TT genotiplerinde artmış meme kanseri riski olduğu rapor edilmiştir (52, 53).

Mittal ve arkadaşları mesane kanserinde gerçekleştirmiş oldukları çalışmada FF genotipli bireylerin mesane kanseri gelişme olasılığının %20 daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir (54). Li ve arkadaşları da, Taq I polimorfizminin t alleli taşıyıcı bireylerinde melanom gelişme riskinin daha düşük olduğunu ve Fok I polimorfizminin f alleli taşıyıcılarının ise artmış melanom riskine sahip olduklarını gözlemiştir (55).

VDR polimorfizmi ve kanser arasındaki ilişkiyi rapor eden epidemiyolojik çalışmalar, populasyon karakteristiklerinin VDR ve kanser arasındaki ilişkiyi değiştirdiğini tekrarlayarak rapor etmektedirler.

2.8. Pankreas Kanserinin Evrelendirilmesi

Pankreas kanserlerinin evrelendirilmesinde, American Joint Commision on Cancer (AJCC) evrelendirilme sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 1). Bu sistemde tümörün yayılımı, nodal metastaz ve uzak metastazların tanımlanması için Tümör- Nod- Metastaz (TNM) sistemi kullanılır (56). Tis, insitu kanseri tanımlar, en gelişmiş duktal kanser prekürsörü olan PanIN-1' e denk gelir. T1 tümörler 2 cm'den küçük, T2 tümörler 2 cm'den büyük tümörlerdir. T3 ve T4 lezyonlar pankreas dışına yayılmıştır. Pankreatik tümörün komşu dokulara yayılması hastalığın T evresinin ilerlemiş olduğunu gösterir, artmış lenfetik, venöz ve perinöral yapılara invazyon insidansı ile kötü prognozun habercisidir (57). T3 lezyonlar potansiyel olarak rezektabl'dır çünkü çöliak aksis ve superior mezenterik arter invazyonları yoktur. Portal/superior mezenterik veni kapsayabilirler ve tümörün rezeksiyonu venöz

rezeksiyon ve rekonstrüksiyonu zorunlu kılabilir. T4 lezyonlar unrezektabl'dır, çünkü peripankreatik arterleri kapsarlar. N1 lezyonlar pozitif bölgesel nodları M1 lezyonlar uzak metastazları kapsarken, N0 ve M0 lezyonlarda bunlar görülmez. Pankreatik kanser N1 ve N2 lenf nodu gruplarına daha sık metastaz yaparken, pankreatik kanserlerin %56-79'u lenf nodu metastazı ile görülür (58, 59). Uzak metastazlar sıktır ve çoğunlukla karaciğer, akciğer veya karın'ın peritoneal yüzeylerine lokalizedir.

Tablo 1: Amerikan Kanser Komitesi: Pankreas Kanserlerinin evrelendirilmesinde TNM Sistemi (56).

EVRE	T DURUMU	N DURUMU	M DURUMU
EVRE 0	Tis	N0	M0
EVRE 1 A	T1	N0	M0
EVRE 1 B	T2	N0	M0
EVRE 2 A	T3	N0	M0
EVRE 2 B	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
EVRE 3	T4	Herhangi bir N	M0
EVRE 4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Özellikle intrapankreatik perinöral invazyon kötü prognoz habercisidir. Mezenterik nöral plexus tutulumu genelde derin olduğundan radikal rezeksiyon yapılsa bile negatif retroperitoneal sınır elde etmek zordur (60, 61). Yapılan bazı çalışmalarda nöral plexus tutulumu olanlarda azalmış yaşam süresi rapor edilmiştir (62, 63). Pankreatik kanserli hastaların çoğunda perinöral invazyon vardır (64) ve bu muhtemelen yüksek oranda retroperitoneal nüks oluşmasına neden olmaktadır.

Evre 1 ve evre 2 kanserler rezeke edilebilirler ve kötü prognostik bulgular aneuploidi, tümörün büyüklüğü (T2), pozitif bölgesel nodlar (N1) ve pankreatik veya retroperitoneal sınırdaki tam olmayan rezeksiyondur. Tam olmayan rezeksiyon sağ kalımı en kötü olanıdır. Evre 3 ve evre 4 kanserler unrezektabl olarak düşünülür, çünkü ya uzak metastaz yapmışlardır (Evre 4) veya majör arteriyel tutulumları vardır (Evre 3). Evre 3 tümürlü hastalarda ortalama sağkalım 8 ile 12 ay iken, evre 4 tümürlü hastalarda sadece 3 ile 6 aydır (42).

Pankreatik kanserlerin peroperatif evrelendirilmeleri sıklıkla bilgisayarlı tomografi (BT), Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya ultrasonografi (USG) gibi bir yada daha fazla görüntüleme tekniği ile yapılır. Yüksek rezolüsyonlu helikal BT ile pankreasın veya peripankreatik damarların görüntülenmesi tümörün rezektablitesini değerlendirmede en sık kullanılan metoddur. MRG, BT’de elde edilen bilgileri verir, fakat BT’nin MRG ile kombinasyonu ek bilgi sağlamaz. Endoskopik ultrasonografinin BT veya MRG’den elde edilen bilgilere daha üstün evreleme bilgisi sağladığı son çalışmalarda bildirilmiştir (65). Endoskopik ultrasonografi ile nodal yapıların daha iyi görüntülenmesi sağlanır ve duodenum duvarını kapsayan tümörlerin invazyon derinliği belirlenir.

2.9. Pankreas Kanserinde Biyomoleküler Belirleyiciler

Pankreas kanserlerin tanı ve taramasında kullanılan bir dizi serum tümör belirleyicisi mevcuttur. Bu belirleyicilerin hiçbiri pankreas kanseri tanısı için yeterli doğruluğa ve güvenilirliğe sahip değildir. Pankreas kanserinde en sık kullanılan serum tümör markerları, karsinoembriyogenik antijen (CEA) ve karbonhidrat antijen (CA) 19-9’dur. CA 19-9 ilerlemiş pankreas kanserlerinde aşırı derecede yükselir. Serum düzeylerindeki artış, maalesef tümöral dokunun kitlesel büyüklüğüne bağlıdır ve bu durum CA 19-9’un özellikle lokalize tümörlerde tanısal değerini düşürür. Aynı nedenle preklinal hastalığın tanısında tarama testi olarak kullanımı da anlamsızdır (66, 67, 68). CA 19-9’un yüksek (37 U/ml’nin üzeri) olarak saptandığı pankreas kanserleri genellikle semptomatiktir. CA 19-9’un sınır değeri 100-120 U/ml alınırsa bunun üzerindeki değerler, BT bulguları ile birlikte pankreas kanseri tanısında % 99-100 pozitif belirleyici değere sahiptir (69).

CA 19-9, artık genellikle ilerlemiş hastalığı olanlarda tedaviye yanıtı monitörize etmek için kullanılmaktadır. Ameliyat sonrası dönemde belirgin ve uzun süreli yükselme nüksün habercisidir (69, 70, 71). Ancak, ameliyat sonrası artmış serum CA 19-9 düzeyi, geçici yükselmeler olabileceği için her zaman nüks hastalığı göstermeyebilir (72).

2.10. Pankreas Kanserinde Semptom Ve Bulgular

Pankreas tümörleri hiç semptom vermeden uzun süre bekleyen ve yayılarak büyüeyebilen sinsi tümörlerdir. Semptomlar tümörün pankreastaki lokalizasyonuna bağlı olarak farklılık gösterebilir. Pankreas başı ve uncinat çıkıntıda bulunan tümörler safra kanalı, duodenum ve pankreatik kanal obstrüksiyonu ile kendini gösterebilir. Semptomlar, açıklanamayan pankreatit atakları, ağrısız sarılık, bulantı-kusma, steatore ve kilo kaybıdır. Pankreas dışına yayılmalarda peripankreatik sinir pleksusları invaze olduğundan hastalar üst abdominal ve sırt ağrısı tarifler ve peritoneal karsinomatosis veya portal ven oklüzyonu geliştiğinde asit görülür. Pankreas boyun, gövde ve kuyruğunda gelişen kanserli hastalarda sarılık ve gastrik çıkış obstrüksiyonu genelde gelişmez. Bunların semptomları tümör çok büyüyünceye ve pankreas dışına yayılınca kadar açıklanamayan kilo kaybı ve üst abdominal karın ağrısı ile sınırlı kalır. Bazı hastalarda yeni başlangıçlı diabetes mellitus ilk semptom olabilir. Pankreas kanserinde tümöre bağlı hiperkoagulabilite sonucu gezici tromboflebitler (Trousseau sendromu) görülebilir. Tümörün yerleşim yerine göre pankreas kanserli hastalarda görülen klinik bulgular Tablo 2 de verilmiştir (42).

Tablo 2: Pankreas kanserlerin bulgu ve semptomları

SIK	NADİR
Pankreas Başı Kanserleri	
Kilo kaybı Ağrı Sarılık Koyu renkli idrar Açık renkli gayta İştahsızlık	Bulantı Halsizlik Kaşıntı Kusma
Pankreas Gövde/kuyruk kanserleri	
Kilo kaybı Ağrı Halsizlik Bulantı İştahsızlık Kusma	Sarılık Koyu renkli idrar Açık renkli gayta Kaşıntı

Pankreas kanserinde fizik muayene bulguları da tümörün yerleşim yerine, boyutuna ve yayılım derecesine göre farklılıklar göstermektedir. Küçük tümörler palpasyonla ele gelmezken, büyük tümörler epigastrik bölgede gözle görülür bombelik oluşturabilirler. Distal safra yollarının tümörle tıkanması safra kesesinin belirgin distansiyonuna ve safra kesesinin kolayca palpe edilebilmesine neden olur. Bu bulgu Courvoisier bulgusu olarak isimlendirilir. Muayene ile saptanabilecek uzak metastaz bulguları; karaciğerdeki metastatik nodüller, metastatik subumbilikal nodüller (Sister Mary Joseph node), pelvik peritoneal depositler (Blummer's shelf) ve sol supraklavikuler lenfadenopatilerdir (Virchow's node). Peritoneal karsinomatozisi olan hastalarda malign asit; portal, splenik, mezenterik venlerin tıkanıklığı olan hastalarda kollateraller ve özofageal varisler saptanabilecek diğer muayene bulgularındandır (42).

2.11. Pankreas Kanserinde Tanısal Görüntüleme

Pek çok hasta için transkütanöz ultrasound inceleme ilk görüntüleme çalışmasıdır. Pankreatik kitlenin varlığını tespit edebilir ve kitlenin solid yada kistik olduğunu ayırt edebilir. Ayrıca, bilier sistemde taş yokken ekstra hepatik duktal kanallarda dilatasyon varlığını göstererek sarılıklı hastaların ayırıcı tanısında yardımcı olabilir (42). USG, portal ven ve süperior mezenterik vene (SMV) invazyon, splenik ve portal ven trombozu gibi tümörün çevre dokularla ilişkisi hakkında da bilgi verebilir (73). Ancak BT ile tümörün bu yapılara invazyonu, USG' den daha iyi gösterilmektedir. Renkli Doppler USG ise tümörün pankreas etrafındaki damarlara invazyonunu % 84-87 oranında doğru olarak göstermektedir. USG, olguların çoğunda karaciğer metastazlarını da güvenle göstererek, tedavi edilebilir hastalığı olmayan olgulara daha fazla ve invaziv tetkiklerin yapılmasını da engeller. Yine de, metastaz olduğunu doğrulamak için USG eşliğinde karaciğer biyopsisi yapılarak histolojik inceleme için doku alınması uygun olabilir (73, 74).

Transkütanöz ultrasound bulgularından bağımsız olarak, ardından intravenöz kontrast madde verilerek çekilen helikel kontrast BT inceleme ile devam edilir. Kontrast perfüzyonun arteriyel fazında, parankimal fazında ve son olarak venöz fazında pankreasın görüntülenmesini sağlayan zamanlı görüntüler alınır. Pankreas kanserleri sınırları az belli olan hipodens kitleler olarak görülür. Santral nekroz veya kistik

değişikleri yansıtan daha hipodens bir merkezi olabilir. Kontrast verilerek helikal BT ile mükemmel görüntüler elde edilse de, ne peripankreatik nodal metastazları, ne de 1 cm' den küçük peritoneal ve hepatik metastazları tanımlamada yüksek değere sahip değildir (73, 75, 76).

Hepatik arter çevresi, porta hepatis, arterin çıkış yeri, çölyak trunkus veya superior mezenterik arter (SMA) çevresi gibi tümörden uzaktaki lenf nodu büyümleri kötü prognostik işaretlerdir. 1 cm'den büyük izole lenf nodları reaktif olabileceğinden cerrahi kararını olumsuz etkilememelidir. Bu nedenle rezeksiyon kriterlerine uyan hastalara rezeksiyon önerilmektedir (75). BT de bir kitle görüntülediği zaman kitle büyüklüğü ve pankreas çevresindeki dokularla ilişkisi saptanabilir, bu da lokal rezektabiliteyi değerlendirmeyi sağlar.

Yalnız tümör çapına bakılarak hastayı rezeksiyondan mahrum bırakmamak gerekir. Çölyak aks, hepatik arterler, SMA ve superior mezenterik-portal venöz yapılar gibi peripankreatik ana damarlar çevresindeki yağ dokusunun korunmuş olması tümörün bu yapılara direkt bir invazyonunun olmadığını ve rezeksiyon için uygun olduğunu gösterir (71, 75, 77). Tümörün medialde mezenterik damarlara veya portal vene doğru yayılımı en sık inoperabilite nedenidir.

Önceleri pankreas adenokarsinomunda tek başına mezenterik-portal ven bileşkesinde tutulma olması rezeksiyon için kontrendikasyon olarak kabul edilirdi. Ancak artık tümörle çepeçevre sarılma veya damarlarda tıkanma olmadıkça SMV ve portal ven tutulumu rezeksiyon için kontrendikasyon olarak kabul edilmemektedir. SMV veya superior mezenterik-portal ven bileşkesinin rezeksiyonunun yapıldığı hastalarda ortalama yaşam sürelerinin standart pankreatikoduodenektomi yapılanlara benzer olduğunu ve mortalitede büyük bir fark olmadığını gösteren yayınlar vardır (74, 78-81). SMV veya superior mezenterik- portal ven bileşkesine tümör invazyonu, tümörün biyolojik agresifliğinden çok tümörün yerleşim yerine bağlı bir fonksiyon göstergesidir (78) .

Abdominal BT pankreasın superior mezenterik-portal ven bileşkesine yapışıklığını % 84 oranında bir doğrulukla gösterir (73-82). Yapışıklık tümör çevresindeki inflamatuvar reaksiyona bağlı olabilir, fakat olguların çoğunda damar invazyonunun olduğu histolojik olarak saptanır. Bundan dolayı ven ve pankreas kolayca

ayrılmaz ise tümör invazyonu olduğu kabul edilmeli ve cerrahi uç negatif rezeksiyon için tek engel ise venöz rezeksiyon göz önünde bulundurulmalıdır.

BT ile elde edilen bilgiler yüksek kaliteli MRG ile elde edilebilir. MRG'nin sensitivite ve spesifitesi BT ile benzer olsada, belki daha ucuz olduğu belkide klinisyenler tarafından yorumlanması daha kolay olduğu için BT daha çok tercih edilen bir yöntemdir.

Manyetik rezonans kolanjiopankreatikografi (MRCP) invaziv olmayan bir yöntem olup, pankreatik ve bilier tıkanmaların tanısal değerlendirilmesinde yaygın kullanım alanı bulmaya başlamıştır ve muhtemelen tanısal amaçlı Endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografi'nin (ERCP) yerini alacaktır (83). MRG ve MRCP'nin pankreatobilier malignitelerdeki klinik rolü gelişmekte olup, ERCP ve Perkutan transhepatik kolanjiyografi (PTK) gibi invaziv tanısal yöntemlerin yerini yavaş yavaş alabilecektir. MRCP'nin dezavantajı, tespit edilen patolojiden biyopsi yapılamaması ve gerektiğinde safra yollarını drene etmek için stent yerleştirmenin mümkün olmamasıdır (83).

Helikal BT bilier tıkanma ve küçük çaplı pankreatik tümörleri tanımlamada nispeten hassas bir yöntem olduğundan, ERCP ve perkutan transhepatik kolanjiyografi (PTK) ameliyat öncesi değerlendirmede rutin olarak kullanılmamaktadır. Ancak tıkanma sarılığı olan bir hastada, safra taşı hikayesi varsa veya BT'de pankreatik veya periampuller kitle bulgusu yoksa ERCP tercih edilmelidir (84). Rezeksiyon için aday olan hastalarda endobilyer stentlerin yerleştirilmesi önerilmemektedir, çünkü stent yerleştirmenin potansiyel olarak kanama ve pankreatit gibi kendine has komplikasyonları vardır ve potoperatif pankreatik fistüllerin insidansını arttırabilir (85). Bu nedenle seçici davranılarak, biliyer stentler, ameliyatının fazla geciktirilmesi gereken hastalarda kaşıntıyı hafifletmek veya sirozu düşündüren serum bilirubin düzeyinin 30 mg/dl üzerinde olması durumunda ve sepsisli, beslenmesi bozuk ve tıbbi olarak riskli bazı hastalara ameliyat morbidite ve mortalitesini azaltmak için kullanılmalıdır (86). ERCP aynı zamanda inoperabl, nonrezektabl hastalarda sarılığı düzeltmek için palyatif amaçlı olarak da kullanılır.

Yüksek derecede bilier obstrüksiyonu bulunan hastalarda, PTK uygun bir girişimdir. Rekonstrüksiyon için kullanılacak olan proksimal bilier anatomiye ortaya

koymak açısından çok faydalıdır. PTK obstrüktif tipteki periampuller kanseri görüntülemenin yanında, perkütan transhepatik yolla bilier ağacın internal ya da eksternal kateter drenajını da mümkün kılmaktadır. PTK, daha önce mide rezeksiyonu veya pankreatikoduodenektomi geçirmiş ve ERCP ile safra yolları kateterizasyonu başarısız olmuş sarılıklı hastalarda da uygulanabilir (83, 87).

Positron emisyon tomografisi (PET) yeni bir görüntüleme tekniği olup, görüntülemenin temeli kanser hücrelerinde artmış glukoz metabolizmasına dayanır (88). PET pankreatik kanserin karaciğer metastazlarını göstermede, BT veya ultrasonografiden daha güvenilir olduğunu bildiren yayınlar vardır (89). Diğer çalışmalarda bu yöntemin ayrıca lenf nodu metastazlarını göstermede ve pankreatik kanseri kronik pankreatitten ayırt etmede BT'den daha güvenilir olduğu bildirilmiştir (90, 91). Bu yöntem yüksek maliyet nedeni ile yaygın olarak kullanılmamaktadır, bu nedenle periampüller kanserleri değerlendirmedeki rolü belirlenme aşamasındadır.

Preoperatif olarak en zor ortaya çıkarılan metastazlar; küçük karaciğer metastazları, küçük peritoneal implantlar ve visseral damarların infiltrasyonudur. Bir çok metastaz tomografi ile saptanamaz, fakat laparoskopi esnasında saptanıp biyopsi alınabilir. Bu nedenle laparoskopi bu tümörlerin evrelemesinde oldukça önem kazanmıştır. Laparoskopi negatif ise, aynı anestezi seansında direkt olarak eksplorasyona geçilir (92).

2.12. Pankreas Kanserinde Biopsinin Rolü

Pankreas veya periampuller kitlesi olduğu kabul edilen, genel durumu iyi olan tıkanma sarılıklı hastalarda malignitenin histolojik teyidi gereksizdir, çünkü ameliyat kararı hastanın klinik durumu ve radyolojik bulgulara bağlıdır. Malignite, negatif biyopsi ile kesin olarak ihtimal dışı bırakılamaz ve rezeksiyondan önce doku desteğinin istenmesi, cerrahiden en fazla fayda görebilecek olan küçük çaplı tümörü olanları cerrahiden mahrum bırakabilir. Ayrıca her ne kadar az olsa da, ince iğne aspirasyon sitolojisinin de kanama, iğne hattına tümör ekilmesi, veya tümörün yayılması gibi komplikasyonları vardır. Bazen biyopsi sonrası pankreatit görülebilir (93, 94). Malignitenin histolojik teyidi, neoadjuvan protokollere aday hastalar veya cerrahiye uygun olmayıp palyatif kemo-radyoterapi için uygun bulunan hastalar için

uygulanmalıdır. Genelde klinik olarak, rezektabl pankreatik kitlesi olan, genel durumu iyi hastalarda ameliyat öncesi veya ameliyat esnasında biyopsinin yeri yoktur.

2.13. Pankreas Kanserinde Tedavi

2.13.1. Cerrahi Tedavi

Günümüzde pankreas başı tümörlerinin cerrahi tedavisinde Kausch-Whipple ameliyatı, pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi ve regional pankreatikoduodenektomi ameliyatları kullanılmaktadır. Pankreas rezeksiyonuna olan ilgi 1935 yılında Whipple'ın iki aşamalı ameliyat tekniğini geliştirmesi ve popularize etmesine kadar düşük seviyede idi (95, 96). 1942 yılında Whipple kendi ameliyatını yeniden tanımlamış ve tek aşamaya düşürmüştür ve Günümüzde de Whipple prosedürü pankreas başı adenokarsinomu tedavisinde birçok cerrahın tercih ettiği ameliyattır. Pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi ilk kez Watson tarafından 1944 yılında tanımlansa da, ancak 1978 yılında Traverso ve Longmire tarafından iki hastada başarı ile uygulandıktan sonra ilgi görmeye başlamıştır (97). Pankreas adenokarsinomlu hastaların uzun dönem sonuçlarını iyileştirmek için Dr. Fortner 1973 yılında 'Regional pankreatektomi' adını verdiği genişletilmiş prosedür geliştirmiştir (98).

Baş, boyun ve uncinat çıkıntı tümörleri pankreas tümörlerinin yaklaşık %70'ini oluşturur. Sıklıkla pilor ve proksimal duodenum korunarak veya korunmadan uygulanan pankreatikoduodenektomi ile rezeke edilirler. Her iki prosedüründe survey ve morbiditeleri benzerdir. Pilor koruyucu operasyonlar teknik olarak daha kolay ve hızlıdır ancak daha yüksek oranda uzamış gastrik boşalmaya neden olurlar. Peripankreatik nodların bulunması, hatta portal ven yanındaki pankreasın sefaloid sınırı boyunca tutulması rezeksiyonu dışlamaz, ancak prognozu kötüleştirir.

Metastaz varlığı ekarte edildikten sonra, pankreas boynunun arkası ile altta yatan visseral damarlar arasında bir tünel oluşturulur. Rezektable olduğu düşünüldükten sonra irreverzibl adımlar atılabilir. Safra kesesi alınır ve ortak safra kanalı duodenum üzerinden ayrılır. Mide antrum seviyesinden ayrılır (standart whipple) veya duodenumun ilk kısmından ayrılır (pilor koruyucu whipple). Proksimal jejunum ayrılır ve pankreas transekte edilir. Son olarak pankreasın uncinat çıkıntısı superior mezenterik arterin lateral yüzeyi boyunca retroperitondan rezeke edilir ve spesimen ayrılır. Rekonstrüksiyon farklı yollarla yapılabilir fakat en sık kullanılanlar

pankreatikojejunostomi (uç-yan), uç-yan hepatikojejunostomi, antekolik uç-yan gastrojejunostomi (standart whipple) veya duodenojejunostomi (pilor koruyucu whipple) uygulanır.

Bazı çalışmalar, whipple prosedürünün retroperitoneal lenfadenektomi ve majör venöz rezeksiyon ile total pankreatektomi yapılarak genişletilmesinin uzun dönemli sağ kalımı arttırdığını bildirmektedir. Bu genişletilmiş pankreatikoduodenektomi olarak isimlendirilmektedir. Ancak Amerikada yapılan son bir çalışmada genişletilmiş radikal operasyonun uzamış sağ kalıma faydası gösterilememiştir (5).

Gövde ve kuyruk kanserlerini çoğu teşhis edildiklerinde uzak metastaz yapmışlardır veya lenf nodlarını, sinirleri veya majör damarları kapsayacak şekilde lokal olarak yayılmıştır. Splenik ven tutulumu ve/veya oklüzyonu görülebilir ve bu unrezektabilitate kriteri değildir. Bununla beraber splenik/superior mezenterik ven bileşkesinde tutulmalarında rezeksiyon uygulanmaz.

Pankreatikoduodenektomi komplikasyonları arasında anastamoz kaçağı, intraabdominal apse, gastrik boşalma zorluğu en sık rastlanan komplikasyonlardır. Pankreatik anastamoz kaçağı pankreatik fistülle sonuçlanır, hastaların %15-20'sinde görülür. Gecikmiş gastrik boşalma hastaların %15-40'ında görülür ve zamanla hepsi geriler. Çoğunlukla kuyruk tümörlerinde de görülen post operatif intraabdominal apseler ise uygun bir perkütan drenaj yöntemiyle çoğunlukla tedavi edilmiş olurlar.

2.13.2. Cerrahi Palyasyon Tedavisi

Cerrahi palyasyon genel durumu iyi, küratif amaçlı palyasyon planlandığı sırada uzak metastazi veya lokal olarak unrezektabl tümörü olan hastalara saklanmalıdır (99). Bilier obstrüksiyonun palyasyonu için genel tercih roux-en-Y hepatikojejunostomidir (100). Vücut şekline, ödem veya uzamış sarılığa bağlı mezokolon veya hepatoduodenal ligamanda endurasyon olması gibi hepatikojejunostomiye zorlaştıracak durumlar varsa kolesistojejunostomi veya koledokoduodenostomi daha iyi alternatifler olabilir. Şayet kolesistojejunostomi planlanıyorsa, sistik kanalın açık ve tümörün proksimal uçtan uzak olduğunu kanıtlamak için kolanjiografi çekilmelidir.

Unrezektabl pankreas başı kanserleri olan hastaların %15-30'unda duodenal obstrüksiyon görülür (101, 102). Bilier obstrüksiyon için palyasyonu yapılırken, aynı zamanda retrokolik profilaktik gastrojejunostomide yapılmalıdır. Bu yaklaşımla

gelişecek olan duodenal obstrüksiyon nedeni ile gerekecek ikinci bir ameliyatı önler ve ameliyat mortalitesinde arttırmaz (102).

2.13.3. Cerrahi dışı palyatif tedavi

İnoperabal semptomatik hastalarda tanıyı teyit etmek, endikasyon var ise kemo/radyoterapiye müsaade etmesi için malignitenin histolojik teyidi yapılır. Endoskopik olarak biopsi alınması, bilier drenajı sağlamak için stent yerleştirilmesi, beslenme amaçlı tüp gastrostomi açılması cerrahi dışı palyasyona örnek durumlardır.

2.13.4. Kemoterapi ve radyoterapi uygulaması

Pankreas kanseri tedavisi zor ve mortalite oranları insidansına eşit olan bir hastalıktır (103). Hastaların %90'ı tanı konduğunda unrezektabl ve bunların da %40-50'si lokal ileri evrede oldukları belirlenmiş (104) ve ortalama yaşam süresi 6-10 ay olup, metastatik hastalık için belirtilen yaşam süresi yaklaşık 3-6 aydır (105). Gross olarak rezektabl hastaların %25-60'ının rezeksiyon sınırları mikroskopik olarak pozitifdir (96, 106, 107). Bu hastaların ortalama yaşam süresi 1 yıldan az olup, rezeke edilemeyen ve palyatif kemoradyoterapi tedavisi uygulanan lokal ileri evre hastalarla aynıdır. Yalnız cerrahi uygulanan pankreas adenokarsinomlu hastaların sonuçları cerrahi sınırların pozitif ve negatif olmasından bağımsız, kötü olarak kalmakta ve %50-80 lokal rekurrens oranları, %40 peritoneal yayılım ve %60-90 karaciğer metastaz oranları bildirilmektedir (108-110).

1985 yılında Gastrointestinal Tümör Çalışma Grubunun bildirdiği araştırma sonuçlarına göre, pankreas başı kanserinde küratif cerrahi tedaviden sonra kemoterapi 5-Fluorouracil (5-FU) ve radyoterapi uygulanan hastalarda ortalama sağkalım 20 ay, uygulanmayanlarda ise 11 ay'dır (111). Bu amaçla pankreas ve periampuller kanserlerde potansiyel olarak küratif cerrahi geçiren veya cerrahi uçlar pozitif olan hastalara standart tedavi olan radyosensitiviteyi arttıran 5-FU ve eksternal radyoterapi önerilir (112, 113).

Palyatif kemoradyasyon tedavisi uzak metastazı olmayan lokal olarak ilerlemiş hastalığı olanlara önerilir; bunun 3-6 aylık sürvi avantajı sağlaması beklenir. Pankreas çevresi dışında uzak metastazı olan hastalarda beklenen yaşam süresi 6 ay olup bu hastalar palyatif kemoradyasyondan fayda görmezler (114).Lokal ileri pankreas

kanserinin tedavisinde tek başına kemoterapi mi, yahut kombine tedavi modalitelerinin kullanılması mı gerektiğine dair uzlaşma sağlanamamıştır (115).

2.14. Pankreas Kanserinin Prognozu

Ameliyat sırasında erken evre tümöre sahip olmayan pankreas adenokarsinomlu hastanın prognozu, küratif rezeksiyon yapılmış olsa bile, kötüdür. Tanı anında hastaların % 85’den fazlasında tümör organ sınırlarını aşmış, çevre dokulara invazyon göstermiş ve perinöral aralıkla ilerlemiş olduğundan hastaların yalnızca % 10’unda küratif rezeksiyon şansı oluyor (116, 117).

Postoperatif mortalite oranlarının hayli azaltılmış olması ve total rezeksiyon oranlarında belirgin artış olmasına karşılık, halen küratif rezeksiyon sonrası 5 yıllık yaşam süresi %25 in altındadır(5, 40, 95, 96, 108, 116). Pankreas kanserinin prognostik faktörlerine bakıldığında, rezeksiyon sonrasında, sağkalım oranında en önemli faktör, lenf ganglionlarının durumudur. Lenf ganglionlarının pozitif olması sağkalım oranını negatif yönde etkiler. Tümör boyutunun 2,5 cm’den büyük olması ve diferansiyasyon derecesinin düşük olması, rezeksiyon sonrası sağkalım oranının kötü olacağını gösterir. ‘Flow- cytometry’ ile yapılan çalışmalarda, pankreas kanseri vakalarının çoğunda anöploidik durum görülmüştür ve bu durumun rezeksiyon yapılan hastalarda sağkalım sürelerini kısalttığı belirlenmiştir. Lenf ganglionu metastazı ve yeri, az diferansiye tipte histoloji, anöploidi, tümör boyutunun büyük olması, perinöral yayılım, vasküler invazyon, cerrahi sınırdaki tümör varlığı cerrahi tedavi sonrasında prognozun kötü olacağını gösteren faktörleri oluşturmaktadır (118, 119).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Numunelerin Temini

Çalışmanın kendilerine anlatıldığı ve çalışmaya gönüllü olarak katılacak olan, genel cerrahi bölümünde operasyona alınan 31 pankreas kanserli hastadan, tedavi protokolleri gereği operasyonda alınan materyalden tümörlü ve sağlam dokular alınarak, azot tankına konuldu. Bu dokular, operasyonda alınan kitleden ve kitlenin sağlam cerrahi sınırından alındığından dolayı, hastaya ek bir girişim yapılmadı. Polimorfizm çalışması için herhangi bir hastalığı olmayan ve birinci derece yakınlarında kanser hastası olmayan 31 gönüllüden kan alındı. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 10.11.2009 tarihinde 24 karar numarası ile araştırma için onay alınmıştır.

3.2. DNA izolasyonu

Azot tankında dondurulan dokular homojenizatör cihazı kullanılarak homojenize edildi. Örnekler ikiye ayrıldı. İlk kısımdan, DNA izolasyon kiti (Qiagen, Hilden, Almanya) kullanılarak genomik DNA izolasyonu yapıldı. Bunun için, 1,5 ml lik ependorf tüpler hazırlandı. 20 µl Proteinase K konuldu. 200 µl doku eklendi. Örnek üzerine 200 µl Buffer AL eklendi ve 15 saniye vortexlendi. 10 dakika 56°C de inkübe edildi. İnkübasyondan alındıktan sonra örneklerin üzerine 200 µl ethanol (%96-100) eklendi ve 10 saniye vortexlendi. Tüplerin içindeki karışım spin kolona aktarıldı (filtreli tüpler) ve 8000 rpm de 1 dakika santrifüj edildi, spin kolonun yerleştiği tüpler atılıp (alttaki kısım) spin kolon yeni 2 ml lik collection tüplere yerleştirildi. Spin kolonun üzerine 500 µl Buffer AW1 eklendi ve 8000 rpm de santrifüj edildi, spin kolonun yerleştiği tüpler atılıp (alttaki kısım) spin kolon yeni 2 ml lik collection tüplere yerleştirildi. Spin kolon üzerine 500 µl Buffer AW2 eklenip 14000 rpm de 3 dakika santrifüj edildi, spin kolonun yerleştiği tüpler atılıp spin kolon yeni 2 ml collection tüplere yerleştirildi. Spin kolonlara bir şey koymadan 14000 rpm de 1 dakika santrifüj edildi, spin kolonlar bu sefer 1,5 luk ependorf tüplere yerleştirildi. Spin kolon üzerine 100 µl Buffer AE eklenip 1 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi ve 8000 rpm de 1 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası DNA nanodrop spektrometre ölçülerek DNA kalitesi tespit edildi.

3.3. RNA izolasyonu

Homojenize edilmiş doku örneklerinden Qiagen RNA izolasyon kiti kullanılarak RNA izolasyonları yapıldı. Bunun için, 15ml'lik falcon tüpler hazırlandı. Tüplere dokular tüplere konuldu. Örnek numuneden ne kadar konulduysa 5 katı kadar Buffer EL eklendi. 10-15 dakika buzda inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan alındıktan sonra 2500 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Dipteki pellete dokunmadan üstteki kısım yavaşça dökülerek bu sefer ilk başta koyduğumuz örnek miktarının 2 katı kadar Buffer EL koyup hafifçe vortex yapıp pelletin dağılması sağlandı. 2500 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Dipteki pellete dokunmadan üstteki kısım hafifçe döküldü. Daha önceden hazırlanan β mercapto ethanol solüsyonundan 600 μ l eklendi. Pellet iyice sıvı hale gelinceye kadar pipetaj yapıldı. Karışımı mor renkli spin kolonlara aktararak yüksek devirde 2 dakika santrifüj edildi. Üstteki filtreli olan spin kolon atıldı, alttaki karışımın olduğu collection tüpün içerisine ilk başta β mercapto ethanol solüsyonundan ne kadar konulduysa o kadar %70 lik alkol eklendi ve pipetaj ile karıştırıldı. Daha sonra karışımdan 600 μ l alarak beyaz renkli spin kolonlara aktarıldı ve 10000 rpm de 15 saniye santrifüj edildi. Alttaki sıvı kısmı dökülüp tekrardan kalan kısımda spin kolona aktarılıp ve yine 10000 rpm de 15 saniye santrifüj edilerek alttaki kısım atılıp spin kolonlar yeni 2 ml lik collection tüplere alındı. Spin kolon üzerine 700 μ l Buffer RW1 eklendi ve 10000 rpm de 15 saniye santrifüj edildi. Alttaki kısım atılarak spin kolonlar yeni 2 ml lik collection tüplere alındı. Spin kolon üzerine 500 μ l Buffer RPE eklendi ve 10000 rpm de 15 saniye santrifüj edildi. Alttaki kısım atılarak spin kolonlar yeni 2 ml lik collection tüplere alındı. Spin kolon üzerine 500 μ l Buffer RPE eklendi ve 12000 rpm de 3 dakika santrifüj edildi. Alttaki kısım atılarak spin kolonlar yeni 2 ml lik collection tüplere alındı. Spin kolona hiçbir şey koymadan boş olarak 14000 rpm de 1 dakika santrifüj edildi ve spin kolonlar 1,5 luk ependorf tüplere alındı. Spin kolon üzerine 40 μ l Rnase free water eklendi ve 10000 rpm de 1 dakika santrifüj edildi. Elde edilen RNA'nın kalitesi agaroz jel elektroforezi ile derişimi ise nanodrop spektrofotometresi ile ölçüldü.

3.4. cDNA eldesi

İzole edilen RNA'lar çalışma yapılacağı ana kadar -80°C de bekletildi. Daha sonra spektrofotometre de ölçümü yapılan RNA'ların yoğunluğuna göre 0,2 lik polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tüplerine konularak ilk başta denatürasyon aşaması yapıldı. Denatürasyon aşaması: 65°C de 5 dakika Denatürasyon aşamasından sonra tüpler hemen buz bloğu üzerine alındı. Daha sonra cDNA aşaması için her hasta için karışım hazırlandı.

cDNA karışımının hazırlanması:

Reverse Transkriptase 5x buffer	= 5 µl
dNTP	= 2,5 µl
Random nanomer	= 5,25 µl
RNAse inhibitör	= 0,5 µl
Reverse Transkriptase	= 0,5 µl

Hazırlanan karışım denatüre olmuş RNA' lar üzerine toplam hacim kadar dağıtıldı ve geri kalan kısım d H₂O ile tamamlandı (toplam hacim dH₂O ile birlikte 25 µl ye tamamlandı). PCR cihazına yerleştirilerek cDNA aşaması yapıldı. cDNA protokolü: 42°C de 60 dakika, 85°C de 5 dakika, 4°C de 3 dakika olarak kullanıldı. -20 °C de saklandı.

3.5. Real Time PCR ile Polimorfizmlerin tespiti

Real Time PCR çalışmaları HRM (High Resolution Meelting Curve) yöntemi ile yapıldı.

rs:1544410 nolu BSMI bölgesi Sense:

5'-GGATTCTGAGGAAGTAGATAAGCAG-3' ve Antisense:

5'-ATATAGGCAGAACCATCTCTCAGG-3' primerleri ile çalışıldı. Qiagen

Type-it HRM PCR miski kullanılarak PCR yapıldı.

2X HRM PCR karışımı: 12.5 µl

10 µM primer karışımı : 1.75 µl

Distile su : 5.75 µl

Hazırlanan karışımı her hasta için 20 µl 0.1 lik tüplere dağıtıldı üzerine 5 µl 10 ng' a dilüe edilmiş DNA ilave edildi. 5 dakika 95°C'de, 40 siklus 10 saniye. 95°C ,30 saniye 55°C ve 10 saniye 72 °C PCR şartlarına tabi tutuldu.

rs:2228570 numaralı FOKI bölgesi Sense:

5'-TGGCACTGACTCTGGCTCTG-3' ve Antisense:

5'-CCAGGGTCAGGCAGGGAAG-3' primerleri ile çalışıldı. Qiagen Type-it HRM PCR miski kullanılarak PCR yapıldı.

2X HRM PCR karışımı :12.5 µl

10 µM primer karışımı : 1.75 µl

Distile su : 5.75 µl

Real Time PCR çalışmaları rotor gene 9600 real-time PCR cihazında yapıldı. Hazırlanan karışımı her hasta için 20 µl 0.1 lik tüplere dağıtıldı üzerine 5 µl 10 ng' a sulandırılmış DNA ilave edildi. 5 dakika 95°C'de, 40 siklus 10 saniye 95°C ,30 saniye 55°C ve 10 saniye 72°C PCR şartlarına tabi tutuldu. Sonuçlar yine aynı cihazda analiz edilerek değerlendirildi (Şekil 5, 6, 7).

3.6. Real Time PCR ile VDR Gen ifadesinin tespiti

NM: 000376 numaralı VDR bölgesi Sense:5'-TCCTCTGGCTGGCTAACTG-3' ve Antisense:5'-GGCACTGTTTACATCCTTTTCG-3 'primerleri ile çalışıldı. Housekeeping gen olarak GAPDH kullanıldı. Primer design Precision 2X qPCR karışımı kullanılarak PCR yapıldı.

VDR karışımı;

Precision 2X qPCR karışımı : 10 µl

VDR Primer karışımı : 1 µl

Distile su : 4 µl

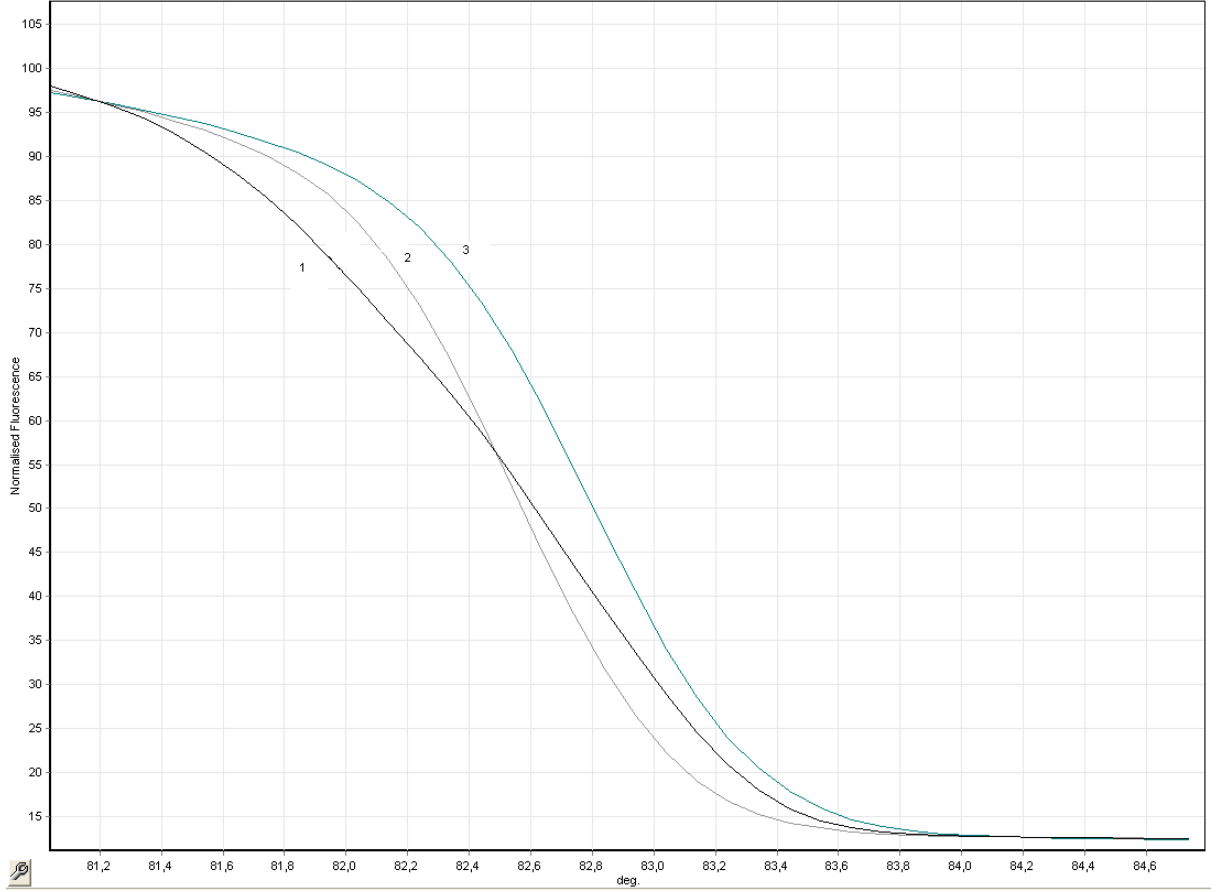
GAPDH karışımı;

Precision 2X qPCR karışımı : 10 µl

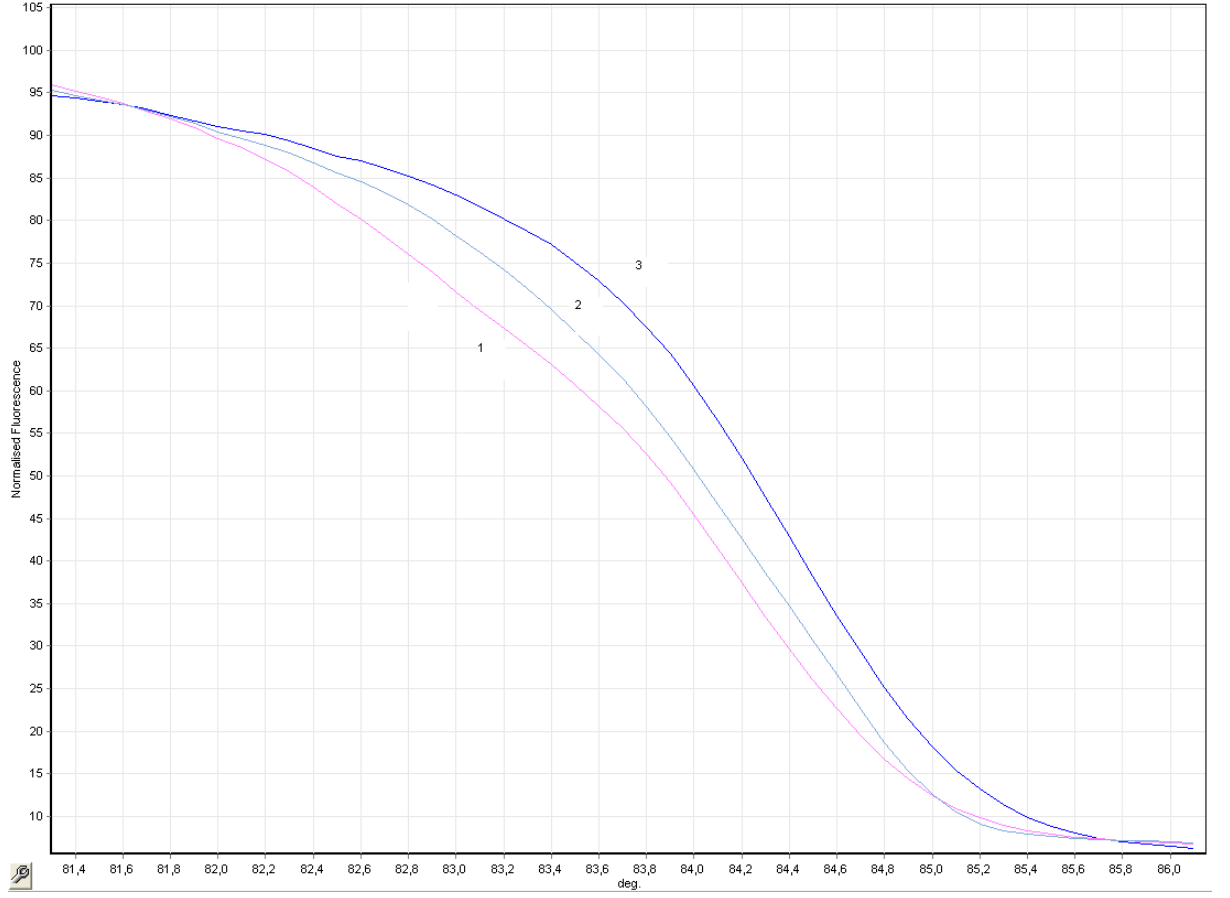
Gapdh Primer karışımı : 1 µl

Distile su : 4 µl

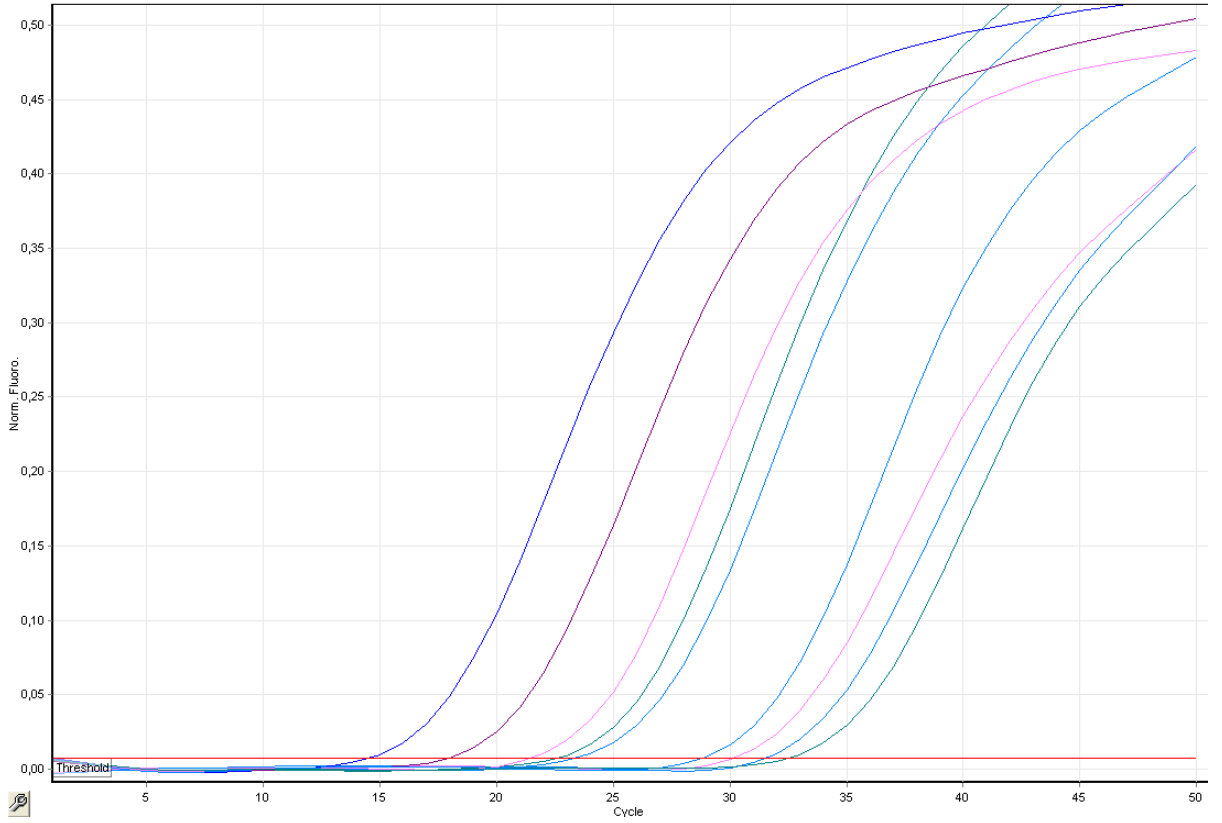
Hazırlanan her bir karışımı her hasta için 15 μ l 0.1 lik tüplere dağıtıldı üzerine 5 μ l 50 ng' a dilüe edilmiş cDNA ilave edildi. 95⁰C'de 10 dak, 50 siklus 15 sn. 95⁰C , 60 sn 60⁰C PCR şartlarına tabi tutuldu.



Şekil 5. BSM bölgesi Real Time PCR sonuçları HRM grafiği. 1.GG homozigot wild tip, 2.AA Homozigot mutant 3.GA heterozigot



Şekil 6: FOK I bölgesi Real Time PCR sonuçları HRM grafiği. 1.CC homozygot wild tip, 2.TT Homozygot mutant 3.CT heterozygot



Şekil 7: Real Time PCR ile VDR Gen ifadesi sonuçlarının grafiği.

3.7. İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS paket programı ve GraphPad InStat programı kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma ve % olarak ifade edildi. Genotip dağılımı ve allel sıklıkları gruplar arasında Fisher'in kesin ki-kare analizi kullanılarak karşılaştırıldı. $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi anabilim dalında pankreas kanseri tanısı ile opere edilen 31 hasta ve kontrol grubu olarakta 31 tane önceden bilinen kronik bir hastalığı olmayan ve birinci derece akrabalarında kanser hastası olmayan sağlıklı gönüllüler dahil edildi. Kontrol grubundaki 31 gönüllünün % 45.2'si (14) kadın, % 54.8'i (17) erkekti. Pankreas kanseri tanısı olan grubun % 41.9'u (13) kadın, %58.1'i (18) erkek hastalardan oluşmakta idi. Hasta grubu yaş ortalamamız 62.8 ± 11.4 (kadınlarda 62.5 ± 10.7 , erkeklerde 63.1 ± 12.1), kontrol grubunda yaş ortalamamız 54.4 ± 7.3 (kadınlarda 53.1 ± 7.5 , erkeklerde 55.5 ± 7.2) idi (Tablo 3).

Tablo 3: Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyete göre dağılımı.

	KADIN/YAŞ	ERKEK/YAŞ	TOPLAM/YAŞ
HASTA	13/62,5 $\pm$ 10.7	18/63.1 $\pm$ 12.1	31/62,8 $\pm$ 11,4
KONTROL	14/53.1 $\pm$ 7.5	17/55.5 $\pm$ 7.2	31/54.4 $\pm$ 7.3
TOPLAM	27	35	62

Çalışmaya dahil edilen hastalar, preoperatif dönemde görülen semptomlar açısından değerlendirildiğinde, en sık sarılık ve karın ağrısı nedeniyle kliniğe başvurdıklarını gördük (Tablo 4).

Tablo 4: Hastaların başvuru sebepleri

	KADIN	ERKEK	TOPLAM	YÜZDE
Sarılık	6	7	13	41.9
Karın ağrısı	4	4	8	25.8
Kilo kaybı	2	2	4	12.9
Kaşıntı	1	3	4	12.9
Diğer	0	2	2	6.5
TOPLAM	13	18	31	100

Çalışmaya dahil ettiğimiz 31 hastanın %54.8'inde (17 hasta), bir veya birden fazla ek hastalık mevcut idi (17 hastada toplam 26 ek hastalık). En sık görülen, ek hastalıkların %48.4'ünü oluşturan diabetes mellitus (DM) idi (Tablo 5).

Tablo 5: Hastalardaki ek hastalıkların dağılımı.

EK HASTALIKLAR	SAYI
DM	15
KVS	6
SOLUNUM SİSTEMİ	3
NÖROLOJİK SİSTEM	1
ÜRİNER SİSTEM	1
TOPLAM	26

Çalışmaya dahil ettiğimiz 31 hasta, preoperatif tümör belirteçleri olarak CA 19-9 ve CEA düzeyleri açısından incelendi. Hastaların %45.2'sinde (14 hasta) CA 19-9 yüksek iken, CEA düzeyinin normal olduğu görüldü (Tablo 6).

Tablo 6: Hastaların tümör belirteçlerinin düzeyleri açısından dağılımı.

TÜMÖR BELİRTEÇLERİ	SAYI	%
CA 19-9 ve CEA NORMAL	8	25.8
CA 19-9 YÜKSEK + CEA NORMAL	14	45.2
CA 19-9 ve CEA YÜKSEK	9	29

Çalışmaya dahil ettiğimiz 31 hastada, pre operatif görüntüleme yöntemleri olarak USG, Abdomen BT, ERCP, MRCP kullanıldı. En sık Abd BT ve USG kullanıldı (Tablo 7).

Tablo 7: Hastalarda pre operatif kullanılan görüntüleme yöntemlerinin dağılımı.

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMİ	SAYI	%
USG	28	90
ABD BT	31	100
ERCP	18	60
MRCP	4	13.3

Çalışmaya dahil edilen 31 hasta, patoloji raporlarına göre evreleme açısından değerlendirildiğinde, en sık evre 2 olduğu görüldü (Tablo 8).

Tablo 8: Hastaların patoloji raporlarına göre evrelemesi açısından dağılımı.

	SAYI	%
EVRE 1	8	25.8
EVRE 2	16	51.6
EVRE 3	7	22.6
EVRE 4	0	0

Çalışmaya dahil edilen 31 hasta, patoloji raporlarına göre değerlendirildiğinde, patolojik tip açısından, %93.5' ile, en sık adenokarsinom olduğu görüldü (Tablo 9).

Tablo 9: Hastaların patoloji raporlarına göre patolojik tipi açısından dağılımı.

	SAYI	%
ADENOKARSİNOM	29	93.5
NÖROENDOKRİN TM	2	6.5

Çalışmaya alınan 31 hasta, post operatif uygulanan kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) açısından değerlendirildi (Tablo 10).

Tablo 10: Hastaların post operatif KT ve RT uygulamaları açısından dağılımı.

	SAYI	%
KT VE RT ALMAYAN	11	35.5
SADECE KT ALAN	19	61.3
KT VE RT ALAN	7	22.6
SADECE RT ALAN	1	3.2

Pankreas kanserli grupla kontrol grubu VDR geni BSM I polimorfizmi için G/G, G/A, A/A genotip frekansları açısından sınıflandırıldığında kanserli grubun %58.1'inin (18 hasta) G/G genotipli, %22.6'sının (7 hasta) G/A genotipli, %19.3'ünün (6 hasta) A/A genotipli, kontrol grubunun %58.1'inin (18 hasta) G/G genotipli, %32.2'sinin (10 hasta) G/A genotipli, %9.7'sinin (3 hasta) A/A genotipli olduğu görüldü. Pankreas kanserli grupla kontrol grubu VDR geni BSM I polimorfizmi için G, A allel frekansları açısından sınıflandırıldığında kanserli grubun %69.4'ünde G alleli, %30.6'sında A alleli olduğu, kontrol grubunun %74.2'sinde G alleli, %25.8'inde A alleli olduğu görüldü. Pankreas kanserli grupla kontrol grubu VDR gen BSM I polimorfizmi için G/G, G/A, A/A genotip frekanslarına ve G ve A allel frekanslarına göre karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$ Tablo 11).

Tablo 11: Hasta ve kontrol gruplarında, VDR geni BSM I polimorfizmi için genotip ve allel frekansları dağılımı.

Genotip/ Allel	Kontrol (n=31) n (%)	Hasta (n=31) n (%)	p value	OR (95% CI)
G/G	18 (58.1)	18 (58.1)	1.000	
G/A	10 (32.2)	7 (22.6)	0.572	0.700 (0.218-2.247)
A/A	3 (9.7)	6 (19.3)	0.469	2.000 (0.432-9.260)
G	46 (74.2)	43 (69.4)	1.000	
A	16 (25.8)	19 (30.6)	0.690	1.270 (0.580-2.784)

Fisher'in kesin ki kare testi, OR, odds ratio, $P>0.05$

Pankreas kanserli grupla kontrol grubu VDR geni Fok I polimorfizmi için C/C, C/T, T/T genotip frekansları açısından sınıflandırıldığında kanserli grubun %54.8'inin (17 hasta) C/C genotipli, %45.2'sinin (14 hasta) C/T genotipli, %0'ının (0 hasta) T/T genotipli, kontrol grubunun %41.9'unun (13 hasta) C/C genotipli, %45.2'sinin (14 hasta) C/T genotipli, %12.9'unun (4 hasta) T/T genotipli olduğu görüldü. Pankreas kanserli grupla kontrol grubu VDR geni Fok I polimorfizmi için C, T allel frekansları açısından sınıflandırıldığında kanserli grupta %77.4 oranında C alleli, %22.6 oranında T alleli olduğu, kontrol grubunda %64.5 oranında C alleli, %35.5 oranında A alleli olduğu görüldü. Pankreas kanserli grupla kontrol grubu VDR gen Fok I polimorfizmi için C/C, C/T, T/T genotip frekanslarına ve C ve T allel frekanslarına göre karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$ Tablo 12).

Tablo 12: Hasta ve kontrol gruplarında, VDR geni Fok I polimorfizmi için genotip ve allel frekansları dağılımı.

Genotip/ Allel	Kontrol (n=31) n (%)	Hasta (n=31) n (%)	p value	OR (95% CI)
C/C	13 (41.9)	17 (54.8)	1.000	
C/T	14 (45.2)	14 (45.2)	0.793	0.765 (0.272-2.152)
T/T	4 (12.9)	0 (0.0)	0.103	0.086 (0.004-1.735)
C	40 (64.5)	48 (77.4)	1.000	
T	22 (35.5)	14 (22.6)	0.166	0.530 (0.241-1.169)

Fisher'in kesin ki kare testi, OR, odds oranı, $P>0.05$

Çalışmaya dahil ettiğimiz 31 hastanın, operasyon sırasında çıkarılan materyalinden alınan normal ve tümörlü dokulardan VDR gen ekspresyon düzeyi çalışıldı. Referans aralığı, Yüksek<1.25, Düşük>0.75, $0.75 < \text{normal} < 1.25$ olarak alındı. Çalışmanın sonucunda ekspresyon düzeyleri açısından herhangi bir farklılık olmadığı görüldü. Tüm hastalarda ortaya çıkan değerler normaldi (Tablo 13).

Tablo 13: Çalışmaya alınan pankreas kanserli vakalardaki normal ve tümörlü dokunun VDR gen ekspresyon düzeyleri($0.75 < \text{normal} < 1.25$).

	EXPRESYON	DÜZEY
1. HASTA	0.9	N
2.HASTA	1.02	N
3.HASTA	1.08	N
4.HASTA	0.9	N
5.HASTA	1.04	N
6.HASTA	1.15	N
7.HASTA	1.19	N
8.HASTA	0.91	N
9.HASTA	0.98	N
10.HASTA	1.12	N
11.HASTA	0.9	N
12.HASTA	1	N
13.HASTA	0.98	N
14.HASTA	0.97	N
15.HASTA	1.2	N
16.HASTA	1.1	N
17.HASTA	0.97	N
18.HASTA	1.01	N
19.HASTA	1.03	N
20.HASTA	1.09	N
21.HASTA	1.02	N
22.HASTA	0.97	N
23.HASTA	0.99	N
24.HASTA	1.01	N
25.HASTA	1.19	N
26.HASTA	1.04	N
27.HASTA	0.93	N
28.HASTA	0.97	N
29.HASTA	1.24	N
30.HASTA	1.04	N
31.HASTA	0.99	N

5. TARTIŞMA

Pankreas kanseri, gastrointestinal kanser ile ilişkili mortalitenin en yaygın sebebidir (2). Aynı şekilde, 5 yıllık sağ kalım oranı geç prezentasyon nedeniyle %5'den azdır, bu yüzden de terapötik girişimi zordur (3). Pankreatik kanser, tanı ve tedavisinde yaşanan güçlükler nedeniyle ölüm oranı en yüksek olan kanser tiplerinden biridir. Kanserlerde tanı ve tedavi protokollerinin belirlenmesinde, moleküler patogenezinin anlaşılması önemli yer tutmaktadır (1).

Vitamin D ve aktif metaboliti 1,25- dihidroksivitamin D3 (1,25(OH)2D3) hücre büyümesi ve farklılaşmasının iyi bilinen düzenleyicilerinden biridir (120). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, vitamin D'nin kemik ve kalsiyum metabolizmasının kontrolünün (121) yanısıra, immün cevap oluşumu, metastaz, anjiyogenez ve apoptozis gibi birçok biyolojik süreçle ilişkisi gösterilmiştir (120). Deneysel çalışmalar vit D'nin pankreas kanser riskini, hücresel proliferasyon ve diferansiasyonu düzenleyerek azalttığını göstermiştir (122-124).

Vitamin D etkisini çekirdek reseptör gen ailesinin bir üyesi olan VDR ile etkileşerek gösterir (125). 1 α 25(OH)2D3 için nükleer VDR, 1969 yılında keşfedilmiştir (10). VDR'nin etnik gruplar ve ırklar arasında farklılık gösteren çeşitli allel varyantları tanımlanmıştır (126). Bu polimorfizmler ile farklı kanserlerin gelişimi (127) ve metastazı arasında ilişki gösterilmiştir (128).

Normal ve malign pankreas dokuları 25- hidroksivitamin D'yi aktif formu olan 1,25- dihidroksivitamin D'ye dönüşteren enzim olan 1 α hidroksilazı yüksek oranda üretir (124). Bu pankreatik hücreler sahip oldukları 1 alfa hidroksilaz enzimi ile 25(OH)D düzeyi 30ng/ml'dan yüksek olduğunda 1,25(OH)2D3 oluşturmaktadırlar. 1,25(OH)2D3, kanseri azaltıcı özelliktedir. Proliferasyon, invazyon, anjiogenez, metastazı azaltıcı, diferansiasyon ve apoptozisi arttırıcı etkileri vardır (129). Vitamin D eksikliğinde kolon, pankreas, prostat, akciğer ve hodgkin lenfoma gibi birçok kanserin görülme sıklığında artış gözlenmiştir (130, 131). 1,25(OH)2D3 malign hücrede görevini tamamladıktan sonra CYP24 genini stimule ederek kendi yıkımını başlatmaktadır. Malign hücrede görev yapan 1,25(OH)2D3 vitamini dolaşıma geçmemekte ve kalsiyum metabolizmasını etkilememektedir (132-134).

Serum vitamin D düzeyiyle kanser mortalitesi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur. 25 OH D seviyesi ve kolorektal kanser mortalitesi arasındaki ters ilişkiyi ortaya koyan pek çok epidemiyolojik çalışma bulunmaktadır (9, 134, 135). Bertone-Johnson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 701 meme kanseri tanısı olan hasta içeren bu çalışmada 25 OH Dnin 3., 4. ve 5. Çeyrek dozlarında kullanan hastalarda daha düşük dozda kullanan hastalara göre meme kanseri insidansı daha düşük olarak bulunmuştur (136). Michal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, vitamin D ile kolorektal kanser mortalitesi arasında ters bir ilişki bulunmuş olmasına rağmen prospektif serum vitamin D seviyesi ve total kanser mortalitesi arasında bir ilişki bulunamamıştır (8). Halcyon ve arkadaşlarının yaptığı geniş kapsamlı 2 kohort çalışmasında, yüksek vitamin D alımının pankreas kanser riskini azalttığını göstermişlerdir. Vitamin D nin, laboratuvarla antitümör etkileri demonstre edildiğinde, ve çalışmanın sonucunda, vitamin D nin pankreas kanserinin önlenmesinde ve kanser yolağında potansiyel bir role sahip olduğunu göstermiştir (7). Bizim çalışmamızda serum vitamin D düzeyi çalışılmadığı için bu parametre karşılaştırılamamıştır.

Ingles ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, 20'den fazla poli A tekrarlı genotipli bireylerde 4 kattan fazla artmış prostat kanseri riski olduğunu rapor etmişlerdir (48). Taylor ve arkadaşları, kısıtlanmış kısmı temsil eden tt fenotipte taq I polimorfizminin prostat kanseri riskini artırdığını göstermiştir. Bununla birlikte bu vakada, tt genotipi yüksek 1,25(OH)2D3 seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (137). Bu sonuçlar Correa-Cerro ve arkadaşları tarafından yıllar sonra Avrupa popülasyonunda doğrulanmıştır (138). Cicek ve arkadaşları ise, 5' ve 3' kodlamayan bölgelerdeki polimorfizmlerin %40'tan 70'e kadar tanımlanabilecek oranda azalmış prostat kanseri riskiyle ilişkili olduğunu ve fba T haplotipinin de %50 azalmış prostat kanseri ile ilişkili olduğunu gözlemişlerdir (49). Bu zaman içinde Taq I ve/veya poly A ve prostat kanseri arasında hiçbir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da yayınlanmıştır. Kibel ve arkadaşları (139) ve Cheteri ve arkadaşları (140) poly A or Taq I polimorfizmleri ve Amerikan popülasyonunda prostat kanserinden ölümler arasında ilişki olmadığını yayınlamışlardır. Avrupada, Gsur ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yayınlanmış bir çalışmada Taq I polimorfizmi ile artmış prostat kanser riski arasında bir ilişki bulunamamıştır (141).

Prostat kanserinde olduğu gibi, VDR polimorfizmi ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda da çelişen sonuçlar elde edilmiştir. Dunning AM ve arkadaşları ile Newcomb PA ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada meme kanseri ve Taq I polimorfizmi arasında ilişki bulunamamıştır (53, 142), ancak Lundin AC ve arkadaşları ile Schondorf T ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada metastaz riski ve Taq I polimorfizmi arasında bağlantı olduğu belirtilmiştir (128, 143). Ingles ve arkadaşları, LL poli A genotipiyle ilişkili SS genotipli Latin kadınlarda belirgin şekilde artmış meme kanseri riski olduğunu rapor etmiştir (51). Curran JE ve arkadaşları ile Dunning AM ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada Kafkas kadınlarında ss ve TT genotiplerinde artmış meme kanseri riski olduğu rapor edilmiştir (52, 53). Ikuyama ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Taq I ve renal cell karsinoma arasında bağlantı bulunmuştur (144).

Japon ve Afrikan-Amerikan popülasyonlarında prostat kanseri ile Bsm I arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (145). Cheteri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Kuzey Amerikalılarda (140) veya Chokkalingam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Çinlilerde (146), Bsm I ve prostat kanseri arasında hiçbir ilişki bulunamamıştır. 28 farklı çalışmanın yer aldığı, Ntais ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir metaanalizde, VDR polimorfizmi ve prostat kanser yatkınlığı arasında hiçbir ilişki bulunmamıştır (147). Ingles SA ve arkadaşlarının, kolorektal adenomlar ve VDR polimorfizimleri arasındaki ilişkilerinin ortaya konulduğu çalışmalarında, Bsm I polimorfizimli bireylerde %20'den %80'e kadar adenom gelişim riskinin azaldığını ortaya koymuşlardır (12). McCullough ve arkadaşlarının, yaptıkları çalışmada B allelindeki Bsm I polimorfizminin %20 meme kanseri riskini azalttığını değerlendirmişlerdir (50). Bizim çalışmamızda pankreas kanserli vakalarla, herhangi bir hastalığı olmayan kontrol grubu karşılaştırıldığında VDR gen Bsm I polimorfizmi için G/G, G/A, A/A genotip frekanslarına ve G ve A allel frekanslarına göre her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Literatürde Fok I polimorfizmi ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. Xu Y ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Fok I polimorfizminin, prostat kanseri ile ilişkili olduğu bulunmuşken (148), Chokkalingam AP ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ilişki bulunmamıştır (146). Mittal ve arkadaşları mesane kanserinde gerçekleştirmiş oldukları çalışmada FF genotipli bireylerin mesane kanseri gelişme

olasılığının %20 daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir (54). Li ve arkadaşları da, Taq I polimorfizminin t alleli taşıyıcı bireylerinde melanom gelişme riskinin daha düşük olduğunu ve Fok I polimorfizminin f alleli taşıyıcılarının ise artmış melanom riskine sahip olduklarını gözlemiştir (55). Hutchinson ve arkadaşlarının çalışmasında, Fok I polimorfizminin FF genotipinin aynı zamanda malign melanom gelişme riskini düşürdüğünü göstermişlerdir (149). Bizim çalışmamızda, pankreas kanserli grupla kontrol grubu, VDR gen Fok I polimorfizmi için C/C, C/T, T/T genotip frekanslarına ve C ve T allel frekanslarına göre karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Yukarıda örnekleri verildiği gibi VDR polimorfizmi üzerine, çeşitli kanser türlerinde literatürde çok sayıda çalışma olmasına rağmen pankreas kanserinde VDR gen polimorfizmi düzeyi üzerine çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda pankreas kanserinde VDR Bsm I ve Fok I polimorfizmi çalışılmış ve kanserli pankreas hücresinde anlamlı bir polimorfizm saptanmamıştır.

Literatürde pankreas kanserinde VDR gen ekspresyon düzeyi ile ilgili bir çalışma mevcuttur. Albrechtsson ve arkadaşlarının (150) yaptığı bu çalışmada pankreas kanser hücrelerinden oluşturulan kanser hücre kültürlerinde vitamin D reseptör ekspresyonu araştırılmış ve kanser hücrelerinde belirgin düzeyde ekspresyon saptanmıştır. Aynı çalışmada hücre kültürlerine vitamin D analogu olan EB 1089 eklendiğinde hücre sayısının azaldığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda farklı olarak kültür hücrelerinde değil direkt olarak kanser hücrelerinde çalışma gerçekleştirildi. Albrechtsson'un çalışması ile ilgili ekspresyonda artış olması nedeni ile vitamin D analogu verildiğinde tümör hücrelerinde azalma olduğu şeklinde yorum yapılabilir. Bizim çalışmamızda ise uygulanmamış olmasına karşın vitamin D reseptör ekspresyonunda artış saptamadığımızdan dolayı vitamin D veya analogunun tümör hücrelerinde azalma yapmayacağı şeklinde yorumlamak da mümkündür.

Vitamin D'nin kemik ve kalsiyum metabolizmasının kontrolünün yanı sıra, immün cevap oluşumu, metastaz, anjiyogenez ve apoptozis gibi birçok biyolojik süreçle ilişkisi gösterilmiştir. Vitamin D'de etkisini çekirdek reseptör gen ailesinin bir üyesi olan VDR ile etkileşerek gösterir. VDR'nün çeşitli allel varyantları tanımlanmıştır. Bu polimorfizmler ile farklı kanserlerin gelişimi arasında ilişki gösterilmiştir. Biz bu çalışmamızda pankreas kanserinde VDR gen Bsm I ve Fok I polimorfizmi ile VDR gen

ekspresyon düzeyi arasında anlamlı bir sonuca ulaşamadık. Ancak bu çalışmanın daha geniş klinik serilerle geliştirilmesi gerekmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmamızda 31 pankreas kanserli hastadan çıkarılan materyalden alınan örneklerle, herhangi bir hastalığı olmayan ve birinci derece yakınlarında kanser öyküsü olmayan 31 kişilik kontrol grubundan alınan kanlardan VDR gen Bsm I polimorfizmi için G/G, G/A, A/A genotip frekanslarına ve G ve A allel frekansları incelenmiştir. Pankreas kanserli grupla kontrol grubu VDR gen Bsm I polimorfizmi için G/G, G/A, A/A genotip frekanslarına ve G ve A allel frekanslarına göre karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Bu çalışmamızda hasta grupla kontrol grubunda VDR gen Fok I polimorfizmi için C/C, C/T, T/T genotip frekanslarına ve C ve T allel frekansları incelenmiştir. Pankreas kanserli grupla kontrol grubu VDR gen Fok I polimorfizmi için C/C, C/T, T/T genotip frekanslarına ve C ve T allel frekanslarına göre karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Bizim bu çalışmamızda, çalışmaya alınan 31 pankreas kanserli hastanın normal ve tümörlü pankreas dokularından yapılan ekspresyon çalışmasının sonucunda ekspresyon düzeyleri açısından herhangi bir farklılık olmadığı görüldü. Tüm hastalarda ortaya çıkan değerler normaldi.

Kanser etyolojisinin araştırılmasında genetiğin etkisi tartışmasızdır. Biz bu çalışmamızda pankeas kanserinde, birçok yolaktaki etkisi göstermiş olan VDR genindeki 2 adet polimorfizm ve ekspresyon düzeyini çalıştık. Polimorfizmde anlamlı bir sonucun çıkmamasında çalışmaya alınan hasta sayısının azlığından kaynaklanabileceği, bu gibi genetik çalışmaların yeterli bir hasta grubuyla yapıldığı zaman anlamlı sonuçların ortaya çıkacağı kanaatindeyiz. Gen ekspresyonun açısından olayı değerlendirdiğimizde ancak hücre içerisindeki gen ifadelerinin yaklaşık %20'sinin proteine dönüştüğü düşünülürse, her ne kadar mRNA normal gibi görülsede protein ekspresyonları farklılık göstermiş olabilir. Ancak vitamin D etkisini farklı yollarlar üzerinden göstermektedir. Bu çalışmada sadece VDR geni araştırılmış olup, vitamin D ile ilişkili retinoik asit ve redoksan gibi diğer yolların da araştırılması ileriki çalışmalar için anlamlı olabileceğini düşünüyoruz. Bizim bu çalışmamızda pankreas kanserinde VDR gen ekspresyonu için farklılık taşımadığını gözlemledik. Bu genin

kanserdeki etkisinin anlaşılması için protein ekspresyon çalışmalarının yapılması gerekir.

7. KAYNAKLAR

1. Şahin F, Taşpınar M, Sunguroğlu A. Pankreatik Kanserin Moleküler Patogenezi, Türkiye Klinikleri J Med Sci, 2007, 27 : 560-566.
2. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin 2004;54:8–29.
3. Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C. Pancreatic carcinoma. N Engl J Med 1992;326:455–465.
4. Allison DC, Piantadosi S, Hruban RH, Dooley WC, Fishman EK, Yeo CJ, et al. DNA content and other factors associated with ten-year survival after resection of pancreatic carcinoma. J Surg Oncol 1998;67:151–159.
5. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. Ann Surg 2002;236:355–366.
6. Sweeney C, Curtin K, Murtaugh MA, Caan BJ, Potter JD, Slattery ML. Haplotype Analysis of Common Vitamin D Receptor Variants and Colon and Rectal Cancers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15(4):744–749.
7. Halcyon GS, Dominique SM, Edward G, Walter CW, Graham AC, Charles SF. Vitamin D Intake and the Risk for Pancreatic Cancer in Two Cohort Studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15(9):1688–95.
8. Freedman DM, Looker AC, Chang S, Graubard BI. Prospective Study of Serum Vitamin D and Cancer Mortality in the United States, J Natl Cancer Inst 2007;99: 1594–1602.
9. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M. The Role of Vitamin D in Cancer Prevention, American Journal of Public Health Feb 2006; 96, 2; ABI/INFORM Globalpg. 252.
10. Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. Endocrinology 2006;147:5542–5548.

11. Slattery ML. Vitamin D receptor gene (VDR) associations with cancer, *Nutr. Rev.* 2007; 65:8, 102-104.
12. Ingles SA, Wang J, Coetzee GA, Lee ER, Frankl HD, Haile RW. Vitamin D receptor polymorphisms and risk of colorectal adenomas (United States). *Cancer Causes Control.* 2001;12:607–614.
13. Kim HS, Newcomb PA, Ulrich CM, Keener CL, Bigler J, Farin FM, et al. Vitamin D receptor polymorphism and the risk of colorectal adenomas: evidence of interaction with dietary vitamin D and calcium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10:869–874.
14. Slattery ML, Yakumo K, Hoffman M, Neuhausen S. Variants of the VDR gene and risk of colon cancer (United States). *Cancer Causes Control.* 2001; 12:359–364.
15. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. *Basic Histology.* 9th Ed. Appleton & Lange 1998.
16. Şeftalioğlu A. Genel & Özel İnsan Embriyolojisi. Üçüncü Baskı. 1998.
17. Winter JM, Maitra A, Yeo CJ. Genetics and pathology of pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*, 2006, 8(5): p. 324-36.
18. Meszoely IM, Means AL, Scoggins CR, Leach SD. Developmental aspects of early pancreatic cancer. *Cancer J*, 2001: 7(4): p. 242-50.
19. http://www.medscape.com/viewarticle/442814_3 (24.01.2010).
20. Bardeesy N and DePinho RA. Pancreatic cancer biology and genetics. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(12): p. 897-909.
21. <http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/digestion/pancreas/index.html> (24.01.2010).
22. Snell R. The Gastrointestinal Tract. In: Snell R, editor. *Clinical Anatomy.* 4th ed. Little: Brown; 1992: p. 254-255.

23. Moore KL. The Abdomen In: Gardner J, editor. Clinically Oriented Anatomy. 2nd ed. Williams & Wilkins; 1985; p. 220-224.
24. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Cerrahi Anatomi ve Teknik. Nobel Tıp Kitabevleri; 2000.
25. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. Eur J Cancer 2001;37: S4-S66.
26. Bramhall SR, Allum WH, Jones AG, Allwood A, Cummins C, Neoptolemos JP. Incidence, treatment and survival in 13560 patients with pancreatic cancer: an epidemiological study in the West Midlands. Br J Surg 1995; 82: 111-115.
27. Fernandez E, La Vecchia C, Porta M, Negri E, Lucchini F, Levi F. Trends in pancreatic canaer mortality in Europe , 1955-1989. Int J Cancer 1994; 57: 786-792.
28. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statics, 2002. CA Cancer J Clin 52: 23-47.
29. American Cancer Society, Facts and figures, Atlanta, GA: American Cancer Society, 2002.
30. Keith AK, Michael GS, Ronald AH. Pancreatic and periampullar cancer. In : Mayo Clinic Gastrointestinal Surgery 2004, 271-299.
31. Gold EB, Gordis L, Diener MD, Seltser R, Boitnott JK, Bynum TE, et al. Diet and other risk factors for cancer of the pancreas Cancer.1985; 55 : 460.
32. Ye W, Lagergren J, Weiderpass E, Nyrén O, Adami HO, Ekbom A. Alcohol abuse and the risk of pancreatic cancer. 2002. Gut, 51(2): p. 236-9.
33. Harnack LJ, Anderson KE, Zheng W, Folsom AR, Sellers TA, Kushi LH. Smoking, alcohol, coffee, and tea intake and incidence of cancer of the exocrine pancreas: the Iowa Women's Health Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1997; 6(12): p. 1081-6.

34. Lowenfels AB and Maisonneuve P. Risk factors for pancreatic cancer. *J Cell Biochem*, 2005; 95(4): p. 649-56.
35. 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(4): p. 535-45.
36. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s : pathology, complications and outcomes. *Ann Surg*. 1997; 226 (3) : 248-257.
37. Hruban RH, Petersen GM, Ha PK, Kern SE. Genetics of pancreatic cancer: from genes to families. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7: 1-23.
38. Tersmette AC, Petersen GM, Offerhaus GJ, Falatko FC, Brune KA, Goggins M, et al. Increased risk of incident pancreatic cancer among first degree relatives of patients with familial pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 738-744.
39. Yeo CJ, Cameron JL. The pancreas. In : Sabiston DC Jr, editor. *Textbook of surgery*. Philadelphia : WB Saunders Company, 1991, 35 : 1076- 1105.
40. Lillemoe KD. Current management of pancreatic carcinoma. *Ann Surg*, 1995; 2 : 133-148.
41. Sarmiento JM, Nagorney DM, Sarr MG, Farnell MB : Periapillary cancers : are there differences *Surg Clin N Am* 2001; 81 : 543-555.
42. Courtney MT, Mark BE, Daniel RB, Kenneth LM, Sabiston textbook of surgery. Philadelphia : WB Saunders Company, 2010, 17; 1667-1674.
43. McCormick CSF, Leomine NR: Molecular biological events in the development of pancreatic cancer. In Beger HG, Warshaw AL, Buchler MW, et al (eds) : *The Pancreas*. Oxford, Blackwell Science, 1998. pp 907-921.
44. Keleg S, Büchler P, Ludwig R, Büchler MW, Friess H. Invasion and metastasis in pancreatic cancer, *Molecular Cancer*, 2003; 2:14, 1-7.

45. Schneider G, Ischmid RM. Genetic alterations in pancreatic carcinoma, *Molecular Cancer*, 2003;2:15, 1-7.
46. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC: Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *Med Clin North Am* 2000, 84:565-573.
47. Zmuda JM, Cauley JA, Ferrell RE. Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants. *Epidemiol Rev.* 2000. 22:203–217.
48. Ingles SA, Ross RK, Yu MC, Irvine RA, La Pera G, Haile RW, et al. Association of prostate cancer risk with genetic polymorphisms in vitamin D receptor and androgen receptor. *J Natl Cancer Inst.* 1997. 89:166–170.
49. Cicek MS, Liu X, Schumacher FR, Casey G, Witte JS. Vitamin D receptor genotypes/haplotypes and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006. 15:2549–2552.
50. McCullough ML, Stevens VL, Diver WR, Feigelson HS, Rodriguez C, Bostick RM, Thun MJ, et al. Vitamin D pathway gene polymorphisms, diet, and risk of postmenopausal breast cancer: a nested case-control study. *Breast Cancer Res.* 2007 9:R9.
51. Ingles SA, Garcia DG, Wang W, Nieters A, Henderson BE, Kolonel LN, et al. Vitamin D receptor genotype and breast cancer in Latinas (United States). *Cancer Causes Control.* 2000. 11:25–30.
52. Curran JE, Vaughan T, Lea RA, Weinstein SR, Morrison NA, Griffiths LR. Association of a vitamin D receptor polymorphism with sporadic breast cancer development. *Int J Cancer.* 1999. 83:723–726.
53. Dunning AM, McBride S, Gregory J, Durocher F, Foster NA, Healey CS, et al. No association between androgen or vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of breast cancer. *Carcinogenesis.* 1999. 20:2131–2135.
54. Mittal RD, Manchanda PK, Bhat S, Bid HK. Association of vitamin-D receptor (Fok-I) gene polymorphism with bladder cancer in an Indian population. *BJU Int.* 2007. 99:933–937.

55. Li C, Liu Z, Zhang Z, Strom SS, Gershenwald JE, Prieto VG, et al. Genetic variants of the vitamin D receptor gene alter risk of cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol*. 2007. 127:276–280.
56. AJCC Cancer Staging Handbook, 6 th ed. New York, Springer, 2002. pp 179-188.
57. Yamaguchi K, Enjoji M: Carcinoma of the ampulla of Vater: a clinicopathologic study and pathologic staging of 109 cases of carcinoma and 5 cases of adenoma. *Cancer* 59,1987: 506-515.
58. Nitecki SS, Sarr MG, Colby TV, van herden JA: Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas: Is it really improving? *Ann Surg* 1995: 221:59-66.
59. Delcore R, rodriguez FJ, Forser J, Hermreck AS, Thomas JH: Significance of lymph node metastases in patients with pancreatic cancer undergoing curative resection. *Am J Surg* 172: 1996:463-468.
60. Kayahara M, Nagakawa T, Konishi I, Ueno K, Ohta T, Miyazaki I: Clinicopathological study of pancreatic carcinoma with particular reference to the invasion of the extrapancreatic neural plexus. *Int J Pancreatol* 10:1991:105-111.
61. Nagakawa T, Mori K, Nakano T, Kadoya M, Kobayashi H, Akiyama T, et al. Perineural invasion of carcinoma of the pancreas and biliary tract. *Br J Surg* 80: 1993:619-621.
62. Takahashi T, Ishikura H, Motohara T, Okushiba S, Dohke M, Katoh H: Perineural invasion by ductal adenocarcinoma of the pancreas. *J Surg Oncol* 65:1997:164-170.
63. Nakao A, Harada A, Nonami T, Kaneko T, Takagi H: Clinical significance of carcinoma invasion of the extrapancreatic nerve plexus in pancreatic cancer. *Pancreas* 12:1996:357-361.
64. Ozaki H, Kinoshita T, Kosuge T, Egawa S, Kishi K: Effectiveness of multimodality treatment for resectable pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 1990;7:195-200, 1990.

65. Wiersema MJ: Accuracy of endoscopic ultrasound in diagnosing and staging pancreatic carcinoma. *Pancreatology* 2001; 1:625-632.
66. Steinberg WM, Gelfand R, Anderson KK, Glenn J, Kurtzman SH, Sindelar WF, et al. Comparison of the sensitivity and specificity of the CA 19-9 and carcinoembryonic antigen assays in detecting cancer of the pancreas. *Gastroenterology* 1986; 90 : 343-349.
67. Cameron JL, Nordback IH : Periapillary cancer : In : Current surgical therapy, edited by , Cameron JL, St Louise : Mosby Year Book, 1992; 441-445.
68. Mahri DM, Meyers WC, Bast RC : 36 carcinoma of the pancreas ; therapeutic efficiency as defined by a serodiagnostic test utilizing a monoclonal antibody. *Ann Surg*, 1985, 202: 440.
69. Montgomery RC, Hoffman JP, Riley LB, Rogatko A, Gidge JA, Eisenberg BL : Prediction of recurrence and survival by postresection CA 19-9 values in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 1994; 4 : 551-556.
70. Willett CG, Daly WJ, Warshaw AL: Ca 19-9 is an index of response to neoadjuvantive chemoradiation therapy in pancreatic cancer. *Am J Surg* 1996; 172 : 350-352.
71. Tierney WM, Francis IR, Eckhauser F, Elta G, Nostrant TT, Scheiman JM : The accuracy of EUS and helical CT in the assessment of vascular invasion by peripapillary malignant. *Gastrointest Endosc* 2001; 53 : 182-188.
72. Pohl AL : Surveillance of cancer patients with tumor markers. *J Tumor Marker Oncol* 1987; 2 : 1-14.
73. Tomazic A : Preoperative staging of periampullar with US, CT, EUS and CA 19-9. *Hepato- Gastroenterology* 2000; 47 : 1135-1137.
74. Takahashi S, Ogata Y, Aiura K, Kitajima M, Hiramatsu K : Combined resection of the portal vein for pancreatic cancer : preoperative diagnosis of invasion by portography and prognosis. *Hepatogastroenterology* 2000; 47 : 545-549.
75. Howard TJ, Anthony CC, Streib MD, Kopecky KK, Wiebke EA: Value of helical computer tomography , angiography and endoscopic ultrasound in determining resectability of periampullary carcinoma. *Am J Surg* 1997; 174 : 237-241.

76. Legman P, Vignaus O, Dousser B, Baraza A, Palazzo L, Dumontier I, et al. Pancreatic tumors : comparisons of dual- phase helical CT and endoscopic sonography. *Am J Radiol* 1998; 170 : 1315-1322.

77. Dooley WC, Cameron JL, Pitt HA, Lillemoe KD, Yue NC, Venbrux AC. Is preoperative angiography useful in patients with periampullary tumors ? *Ann Surg* 1990, 211 : 649.

78. Harrison LE, Brennan MF : Portal vein resection for pancreatic adenocarcinoma . *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7 : 165-181.

79. Fuhrman GM, Leach SD, Staley CA, Cusack JC, Charnsangavej C, Cleary KR, et al. Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric- portal vein confluence. Pancreatic Tumor Study Group. *Ann Surg* 223 : 154-162, 1996.

80. Leach SD, Lee JE, Charnsangavej C, Cleary KR, Lowy AM, Fenoglio CJ, et al. Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenteric-portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg* 1996, 85 : 611- 617.

81. Harrison LE, Brennan MF : Portal vein involvement in pancreatic cancer : A sign of unresectability? *Adv Surg* 1997; 31 : 375-394.

82. Bold RJ, Charnsangavej C, Cleary KR, Jennings M, Madray A, Leach SD, et al. Major vascular resection as part of pancreaticoduodenectomy for cancer : radiologic, intraoperative and pathologic analysis. *J Gastrointest Surg* 1999, 3 : 233-243.

83. Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF : Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography : a prospective controlled study 2000. *Lancet* 356 : 190-193.

84. Bilbao MK, Dotter CT, Lee TG, Katon RM. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography : a study of 10,000 cases. *Gastroenterology* 1976: 70 : 314-320.

85. Freeman ML : Understanding risk factors and avoiding complications with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Curr Gastroenterol Rep* 2003, 5 : 145-153.
86. Martin RF, Rossi RL : Multidisciplinary considerations for patients with cancer of the pancreas or biliary tract. *Surg Clin N Am* 2000; 80 : 709-728.
87. Owen NJ, Shohaib SA, Peppercorn PD, Monson JP, Grossman AB, Besser GM, et al. MRI of pancreatic neuroendocrine tumors. *Br J Radiol* 2001, 74 : 799-802.
88. Delbeke D, Martin WH : Positron emission tomography imaging in oncology. *Rad Clin N Am* 2001, 39 : 883-917.
89. Rose DM, Delbeke D, Beauchamp D, Chapman WC, Sandler MP, Sharp KW, et al. 18- Fluorodeoxyglucose- positron emission tomography in the management of patients with suspected pancreatic cancer. *Ann Surg* 1998, 229 : 726-738.
90. Berberat P, Friess H, Kashiwaggi M, Berger H, Buchler MW : Diagnosis and staging of pancreatic cancer by positron emission tomography. *World J Surg* 1999, 23. 8822-8887.
91. Hertz H, Sechopoulos P, Delbeke D, Leach SD : EUS, PET and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2000;52 : 367-371.
92. Conlon KC, Brennan MF : Laparoscopy for staging abdominal malignancies. *Adv Surg* 2000, 34 : 331-350.
93. Di stasi M, Lencioni R, Solmi L, Magnolfi F, Caturelli E, De Sio I, et al. Ultrasound-guided fine needle biopsy of pancreatic masses : results of a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 1998, 93 : 1329-1333.
94. Bergenfeldt M, Genell S, Lindholm K, Ekberg O, Aspelin P : Needle- tract seeding after percutaneous fine-needle biopsy of pancreatic carcinoma : case report . *Acta Chir Scand* 1988, 154 : 77-79.
95. Gall FP, Kessler H, and Hermanek P : Surgical treatment of ductal pancreatic carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 1991, 17(2): p. 173-81.

96. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sitzmann JV, Hruban RH, Goodman SN, et al. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg* 1995, 221(6): p. 721-31; discussion 731-3.
97. Klinkenbijl JH, van der Schelling GP, Hop WC, van Pel R, Bruining HA, Jeekel J. The advantages of pylorus-preserving pancreatoduodenectomy in malignant disease of the pancreas and periampullary region. *Ann Surg* 1992, 216(2): p. 142-5.
98. Fortner JG, Kim DK, Cubilla A, Turnbull A, Pahnke LD, Shils ME. Regional pancreatectomy: en bloc pancreatic, portal vein and lymph node resection. *Ann Surg* 1977, 186(1): p. 42-50.
99. Gough DB, Sarr MG: Bypass procedures: surgical treatment of pancreatic cancer. In the pancreas. Vol2. Edited by HG Beger, AL Warshaw, MW Büchler, DL Carr-Locke, JP Neoptlemos, C Russel, MG Sarr. Oxford, Blackwell Science 1998, pp 1062-1070.
100. Sarr MG: Palliation of jaundice: gastrointestinal obstruction. *J Gastrointest Surg* 1999, 3:343-344.
101. Sarr MG, Gladen HE, Beart RW Jr, van Herden JA : Role of gastroenterostomy in patients with unresectable carcinoma of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 1981, 152:597-600.
102. Sarr MG, Cameron JL: Surgical management of unresectable carcinoma of the pancreas. *Surgery* 1999, 91:123-133.
103. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*, 58(2): p. 71-96.
104. White R, Lee C, Anscher M, Gottfried M, Wolff R, Keogan M, et al. Preoperative chemoradiation for patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 1999, 6(1): p. 38-45.
105. Kleeff J, Michalski C, Friess H, Büchler MW. Pancreatic cancer: from bench to 5-year survival. *Pancreas*, 2006,33(2): p. 111-8.
106. Abrams RA, Grochow LB, Chakravarthy A, Sohn TA, Zahurak ML, Haulk TL, et al. Intensified adjuvant therapy for pancreatic and periampullary adenocarcinoma:

survival results and observations regarding patterns of failure, radiotherapy dose and CA19-9 levels. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999, 44(5): p. 1039-46.

107. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000, 4(6): p. 567-79.

108. Geer RJ and Brennan MF, Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993, 165(1): p. 68-72; discussion 72-3.

109. Fazal S and Saif MW, Supportive and palliative care of pancreatic cancer. 2007. *JOP*, 8(2): p. 240-53.

110. Kayahara M, Nagakawa T, Ueno K, Ohta T, Takeda T, Miyazaki I. An evaluation of radical resection for pancreatic cancer based on the mode of recurrence as determined by autopsy and diagnostic imaging. *Cancer* 1993, 72(7): p. 2118-23.

111. Foo ML, Gunderson LL : Adjuvant postoperative radiation therapy +/- 5-FU in resected carcinoma of the pancreas. *Hepatogastroenterology* 1998, 45 : 613-623.

112. Gastrointestinal Tumor Study Group : Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. 1987. *Cancer* 59 : 2006-2010.

113. Cellini N, Trodella L, Valentini V, Doglietto GB, Morganti AG, Ziccarelli P, et al. Radiotherapy, local control and survival in carcinoma of the exocrine pancreas. *Rays* 1998, 23 : 528-534.

114. Benassi G, Mastroiilli M, Quarto G, Gappiello A, Giani U, Forestieri P, et al. Factors influencing survival after resection for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *J Surg Oncol* 2000, 73 : 212-218.

115. Maheshwari V, and Moser AJ: Current management of locally advanced pancreatic cancer. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2005, 2(8): p. 356- 64.

116. Richter A, Niedergethmann M, Sturm JW, Lorenz D, Post S, Trede M. Long-term results of partial pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: 25-year experience. *World J Surg* 2003, 27(3): p. 324-9.

117. Birk D, Fortnagel G, Formentini A, Beger HG. Small carcinoma of the pancreas. Factors of prognostic relevance. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998, 5(4): p. 450.
118. Griffin JF, Smalley SR, Jewell W, Paradelo JC, Reymond RD, Hassanein RE, et al. Patterns of failure after curative resection of pancreatic carcinoma 1990. *Cancer* 66 : 56-61.
119. Martin FM, Rossi RL, Dorucci V : Clinical and pathologic correlation in patients with periampuller tumors. *Ann Surg* 1990, 217 : 144-148.
120. Van den Bemd GJ, Pols HA, van Leeuwen JP : Antitumor effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and vitamin D analogs. *Curr Pharm Des* 2000; 6: 717-732.
121. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA : The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res* 1998; 1: 325– 349.
122. Kawa S, Nikaido T, Aoki Y, Zhai Y, Kumagai T, Furihata K, et al. Vitamin D analogues up-regulate p21 and p27 during growth inhibition of pancreatic cancer cell lines. *Br J Cancer* 1997;76:884 – 9.
123. Zugmaier G, Jager R, Grage B, Gottardis MM, Havemann K, Knabbe C : Growth-inhibitory effects of vitamin D analogues and retinoids on human pancreatic cancer cells. *Br J Cancer* 1996;73:1341–6.
124. Schwartz GG, Eads D, Rao A, et al. Pancreatic cancer cells express 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase and their proliferation is inhibited by the prohormone 25-hydroxyvitamin D3. *Carcinogenesis* 2004;25:1015 – 26.
125. Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E : Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 1999; 277: F157–175.
126. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP : Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms *Gene* 2004; 338: 143–156.

127. Obara W, Suzuki Y, Kato K, Tanji S, Konda R, Fujioka T : Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with increased risk and progression of renal cell carcinoma in a Japanese population. *Int J Urol* 2007; 14: 483-487.

128. Lundin AC, Söderkvist P, Eriksson B, Bergman- Jungeström M, Wingren S : Association of breast cancer progression with a vitamin D receptor gene polymorphism. South-East Sweden Breast Cancer Group. *Cancer Res* 1999; 59: 2332-2334.

129. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A : Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 370.

130. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P : Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 847-52.

131. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, Kirkner GJ, Hankinson SE, Hollis BW, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1502-8.

132. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders 2001, 1009-28.

133. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(Suppl) 1689-1696.

134. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: review (United States). *Cancer Causes Control* 2005; 94:1867-75.

135. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and colorectal cancer: recent findings. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22 : 24 – 9.

136. Bertone-Johnson ER, Chen WY, Holick MF, Hollis BW, Colditz GA, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14 : 1991 – 7.

137. Taylor JA, Hirvonen A, Watson M, Pittman G, Mohler JL, Bell DA : Association of prostate cancer with vitamin D receptor gene polymorphism. *Cancer Res* 1996; 56(18):4108–10.
138. Correa-Cerro L, Berthon P, Häussler J, Bochum S, Drelon E, Mangin P, et al. Vitamin D receptor polymorphisms as markers in prostate cancer. *Hum Genet* 1999;105 (3):281–7.
139. Kibel AS, Isaacs SD, Isaacs WB, Bova GS : Vitamin D receptor polymorphisms and lethal prostate cancer. *J Urol* 1998;160(4):1405–9.
140. Cheteri MB, Stanford JL, Friedrichsen DM, Peters MA, Iwasaki L, Langlois MC, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and prostate cancer risk. *Prostate* 2004;59 (4):409–18. 1-6.
141. Gsur A, Feik E, Madersbacher S : Genetic polymorphisms and prostate cancer risk. *World J Urol* 2004;21(6):414–23.
142. Newcomb PA, Kim H, Trentham-Dietz A, Farin F, Hunter D, Egan KM : Vitamin D receptor polymorphism and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2002;11:1503–4.
143. Schöndorf T, Eisberg C, Wassmer G, Warm M, Becker M, Rein DT, et al. Association of the vitamin D receptor genotype with bone metastases in breast cancer patients. *Oncology* 2003.;64(2):154–9.
144. Ikuyama T, Hamasaki T, Inatomi H, Katoh T, Muratani T, Matsumoto T : Association of vitamin D receptor gene polymorphism with renal cell carcinoma in Japanese. *Endocr J* 2002;49(4):433–8.
145. Ingles SA, Coetzee GA, Ross RK, Henderson BE, Kolonel LN, Crocitto L, et al. Association of prostate cancer with vitamin D receptor haplotypes in African-Americans. *Cancer Res* 1998;58(8):1620–3.
146. Chokkalingam AP, McGlynn KA, Gao YT, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms, insulin-like growth factors, and prostate cancer risk: a population-based case-control study in China. *Cancer Res* 2001;61 (11):4333–6.

147. Ntais C, Polycarpou A, Ioannidis JPA : Vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2003;12(12):1395–402.
148. Xu Y, Shibata A, Mcneal JE, Stamey TA, Feldman D, Peehl DM : Vitamin D receptor start codon polymorphism (FokI) and prostate cancer progression. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2003;12(1):23–7.
149. Hutchinson PE, Osborne JE, Lear JT, Smith AG, Bowers PW, Morris PN, et al. Vitamin D receptor polymorphisms are associated with altered prognosis in patients with malignant melanoma. *Clin Cancer Res* 2000;6(2):498–504.
150. Albrechtsson E, Jonsson T, Möller S, Höglund M, Ohlsson B, Axelson J : Vitamin D receptor is expressed in pancreatic cancer cells and a vitamin D3 analogue decreases cell number. *Pancreatology* 2003; 3:41-46.