

Pankreas Kanseri: Patogenez ve Tanı

Vedat GÖRAL

İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

GİRİŞ

Pankreas retroperitoneal yerleşimli, ekzokrin ve endokrin fonksiyonları olan önemli bir organdır. Pankreasın tümörleri 2 gruba ayrılır. **1)** Non-endokrin pankreas tümörleri **2)** Endokrin pankreas tümörleri. Non-endokrin pankreas tümörleri benign ve malign olarak 2 gruba ayrılır. Pankreasın benign non-endokrin tümörleri: adenoma, kistadenoma, lipoma, fibroma, hemanjioma, lenfanjioma, nöroma olarak adlandırılır. Pankreasın malign tümörleri, **1)** Duktal adenokarsinoma **2)** Kistadenokarsinoma ve **3)** Diğer (sarkomalar, metastatik v.s) malign tümörler olmak üzere farklı histolojik yapıdadırlar.

Pankreas kanseri daha ziyade erkeklerde görülen, ileri yaşlarda daha sık (40-85 yaş) ortaya çıkan, agresif seyirli, ölümcül malign kanserlerden biridir (1). Erkek ve kadınlarda görülme sıklığı yaklaşık eşit düzeylerde. Son yıllarda sıklığı giderek artmaktadır. Tüm kanserlerin %2'sini ve kansere bağlı ölümlerin %5'ni oluşturmaktadır, belirti vermeden ilerleyen kanser türleri arasında, pankreas kanseri ilk sıralarda yer almaktadır. Vakaların %90'ı adenokanser yapısındadır. %10 vakada familial predispozisyon vardır. 45 yaşından sonra başlayan Diabetes Mellitus (DM), bazen pankreas kanserinin habercisi olabilir. Pankreas kanseri bazen, akut pankreatit şeklinde de ortaya çıkabilir. Pankreas kanserinin günümüzde, genetik bir yatkınlıkla başladığı (stem cell hastalık) lehine görüşler vardır (2-7). Ailesinde veya kişinin geçmişinde, bazı kolon polip tiplerinin veya kanserinin olması, pankreas kanseri ihtimalini artırır. Erken dönemde belirti vermediği için, çok zor yakala-

nan ve çevresindeki organlara hızla yayılan hastalık, kanserin en ölümcül tiplerinden birisini oluşturur.

RİSK FAKTÖRLERİ

Yaş, şişmanlık, sigara içilmesi, uzun süreli alkol kullanımı, kişide kronik pankreatit bulunması, aile öyküsü, geçmişte batına radyasyon uygulanması, önemli risk faktörlerindendir (Tablo 1) (1). Sigara içimi çok önemli bir risk faktörü olup, sigara içenlerde içmeyenlere göre 2.2 kat daha fazla pankreas kanseri riski vardır. Sigara içenlerde görülen pankreas kanserinde 'fingerprint' yöntemi ile, sigara içmeyenlerde görülen pankreas kanserine göre daha fazla mutasyon saptanmıştır. Uzun süreli DM, artmış pankreas kanseri ile birlikte. Ayrıca, yeni başlayan DM, pankreas kanserinin ilk bulgusu olabilir. Artmış vücut kitle indeksi (VKİ), artmış pankreas kanseri ile birlikte. Artmış alkol tüketimi, az alkol alanlara göre, artmış pankreas kanseri ile birlikte. Az veya orta düzeyde alkol kullanımı, riski artırmamaktadır. Kronik pankreatit, pankreas kanseri riskini, kronik pankreatit olmayanlara göre, 2.71 kat daha fazla artırmaktadır.

Hereditör Risk Faktörleri

Familial pankreas kanserli aile bireylerinde, artmış kanser riski vardır. Pankreas kanserinin oluşmasında, birkaç germline genetik mutasyon mevcuttur (Tablo 2). BRCA2 mutasyonunda, pankreas kanseri, meme, ovarian, prostat kanseri riski artmıştır. Hereditör pankreatitis, Lynch sendromu, Peutz-Jeghers sendromu artmış pankreas kanseri riski oluşturur (1).

Tablo 1. Pankreatik kanserde risk faktörleri

RİSK FAKTÖRÜ	RİSK TAHMİNİ (%95 CI)
Sigara içiyor olması	OR= 2.20 (1.71-2.83)
Geçmişte Sigara içmiş olması	
1-10 Yıl	OR=1.64 (1.36-1.97)
15-20 Yıl	OR=1.12 (0.86-1.44)
D. Mellitus	
< 3 Yıl	RR=7.94- (4.70-12.55)
>10 Yıllık Süre	OR=1.51 (1.16-1.96)
VKI > 35 ve 18.9-24.9	OR=1.55 (1.16-2.07)
Ağır alkol kullanımı	OR=1.46 (1.16-1.83)
Pankreatitis (> 2 yıl)	2.71 kat (1.96-3.74)

VKI: Vücut kitle indeksi

Tarama Grupları

Hereditör pankreatitis, familial pankreas kanseri, Peutz-Jeghers hastalığı, familial atipik mole melanoma, pankreasın kistik fibrozisi, familial kanser sendromları [(Lynch sendromu, familial adenomatöz polipozis (FAP), hereditör meme ve over kanseri-BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu)] gibi durumlarda, artmış pankreas kanseri ihtimali nedeniyle, bu gruplar belli metodlarla pankreas kanseri açısından taranmalıdır (8).

PANKREAS KANSERİNİN SEBEPLERİ

Pankreas kanseri, kanser ile ilişkili genlerde (onkogenler, tümör süpresör genler, hücre siklus genleri, apoptozis ve genom bakım genleri) hereditör germline veya akkiz somatik mutasyonlar ile oluşmakta, mutasyonlar aynı zamanda kanser progresyonuna ve metastaza neden olmaktadır (2-7). Ayrıca, hücre turnover, telomerazda kısalma ve genomik instabilite, pankreas epitel hücrelerinin pankreas kanserine ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır (Şekil 1).

Prekürsör Hastalıklar

Pankreas kanserine öncül bazı hastalıklar vardır. Bunlar; 1) Pankreatik intraepitelial neoplazi (PanIN) 2) İntraduktal papiller neoplazi (IPMN) 3) Müsinöz kistik neoplazmlar (MCN). Bu 3 prekürsörün, pankreatik cancer stem cell (CSC)'den geliştiği düşünülmektedir (2). Şekil 1'de, normal pankreatik kanal epitelinin, erken evrede (telomeraz kısalması, KRAS mutasyonu, p16 kaybı) ve geç evrede (p53 kaybı, SMAD4/DPC kaybı) gelişen olaylarla, pankreas adenokanserine ilerlemesi gösterilmiştir.

1) PanIN: PanIN'ler, noninvaziv mikroskopik epitelyal neoplazmlardır (2). Genelde, küçük pankreatik kanallarda lokalize

Tablo 2. Panreas kanserine yatkınlık genleri (1)

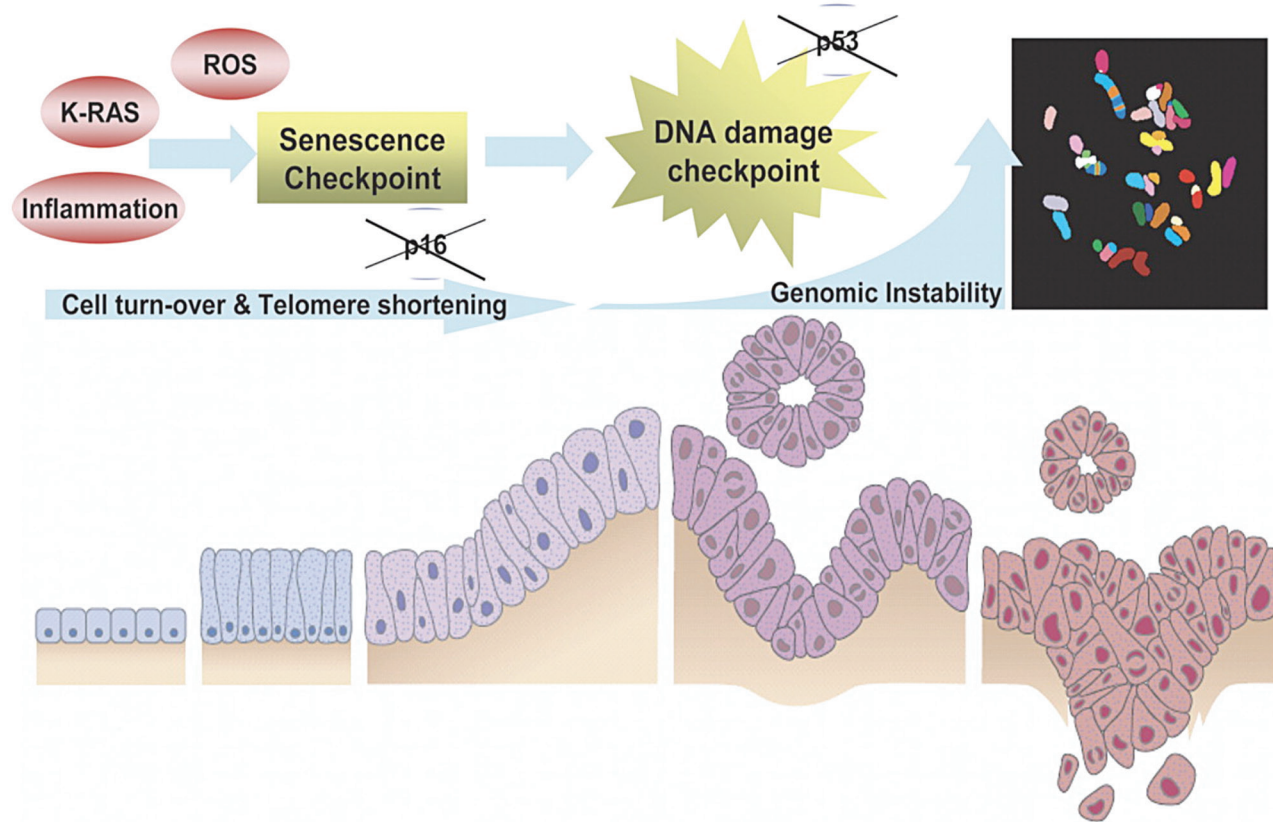
GEN/RİSK GRUPLARI	RİSK TAHMİNİ (% 95 CI)	PANKREATİK KANSER RİSKİ TAHMİNİ YAŞAM SÜRESİ
Genel popülasyon	1	0.96 (80 yaş)
Familiyal pankreatik kanser		Genç yaşta başlama ile değişir
Ortalama	RR=6.79 (4.54-9.75)	
3 veya daha fazla pankreas kanserli 1. derece akraba	RR= 17.2 (7.34-33.5)	
Yüksek Penetrans		
BRCA2	RR=3.51 (1.87-6.58)	% 3.36 (80 yaş)
PALB2	Yükselmiş	Yükselmiş
BRCA1	OR=2.26 (1.26-4.06)	% 2.16 (yaş 80)
Mismatch Repair (HNPCC)	RR=8.6 (4.7-15.7)	% 3.68 (%1.45-5.88) (yaş 70)
Hereditör Pankreatitis (PRSSI)	RR=8.6 (4.7-15.7)	% 30-40 (yaş 70)
Petuz-Jeghers (STK11)	RR=58 (23-105)	% 11-32
Familiyal Melanoma (CDKN2A)	RR=1.32 (44-261)	% 17 (yaş 75)
ATM	RR=38 (10-97)	Yükselmiş
Düşük penetrans		
ABO kan grubu	OR=1.20 (1.12-1.28)	% 1.15 (yaş 80)
1q32.1 (rs3790844 T/C)	OR=0.77 (0.71-0.84)	% 0.73 (yaş 80)
13q22.1 (rs9543325 T/C)	OR=1.26 (1.18-1.35)	% 1.2 (yaş 80)
5p15.3 (rs401681 C/T)	OR=1.19 (1.11-1.27)	% 1.10 (yaş 80)

olurlar. Kendi arasında, epitelyal atipiyeye göre, 3 alt gruba ayrılır. **1)** PanIN-1 (minimal atipi). Bunun da 2 alt grubu vardır. **A)** PanIN-1A (flat tip) **B)** PanIN-1B (papiller tip). **2)** PanIN-2 ve **3)** PanIN-3 (sınırlı atipi). PanIN, mutasyonlarla ilişkili olup, görülme sıklığı yaş ile artmakta olup genelde pankreasın baş kısmında bulunurlar. İnvaziv karsinoma ve kronik pankreatit ile birlikte ve endoskopik ultrasonografi (EUS) tanıda yararlıdır. KRAS mutasyonları, kodon 12, 13 ve 61'de lokalizedir. HER-2/neu ekspresyonu, PanIN 1A'da %82, PanIN 1B'de %86, PanIN-2'de %92 oranında görülmektedir. Şekil 2'de, PanIN kanser gelişimindeki basamaklar görülmekte, Şekil 3'de ise PanIN'lerde saptanan mutasyonlar görülmektedir.

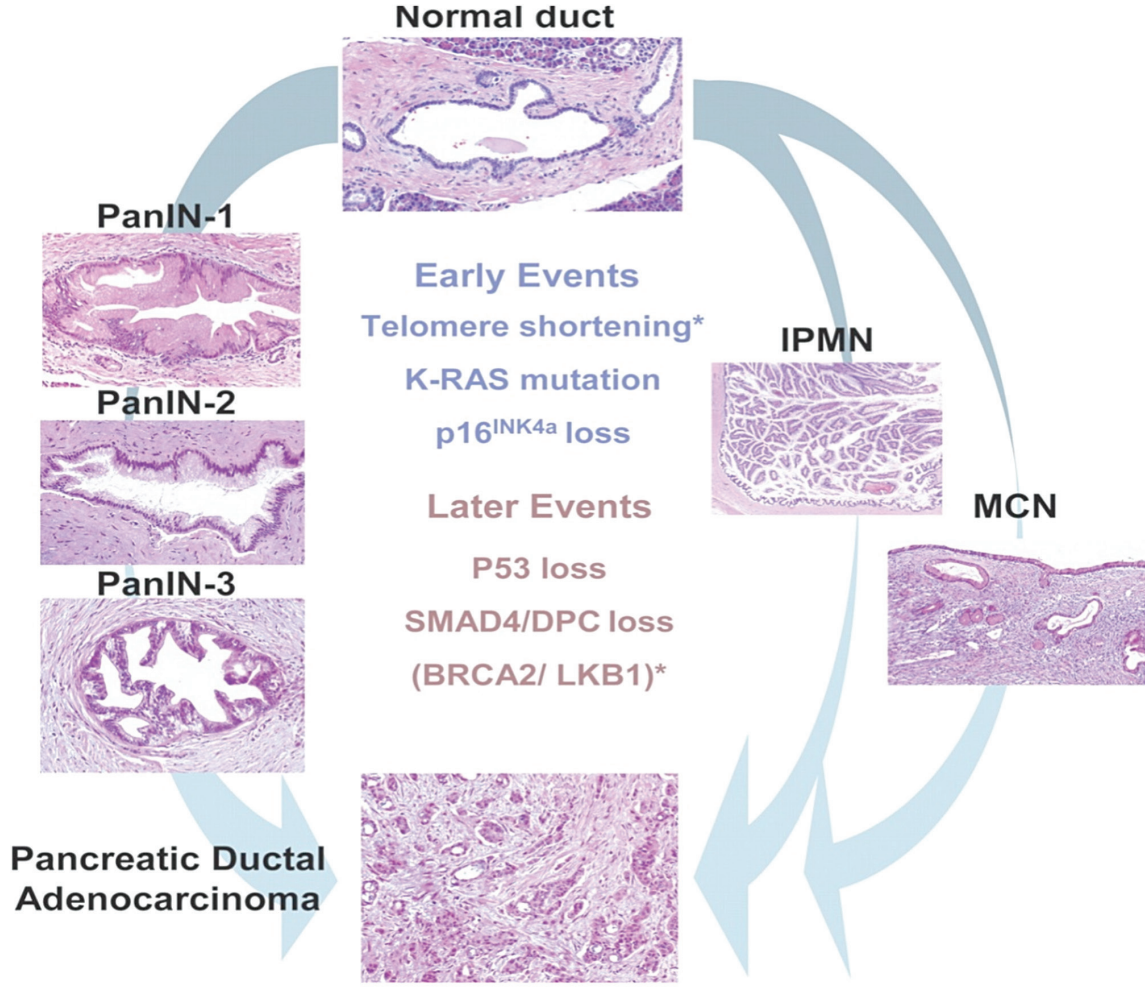
2) IPMN: Genelde küçük ve asemptomatiktir. Yavaş olarak büyümekte olup, sigara içenlerde daha sık görülmektedir (2). Peutz-Jeghers sendromu, FAP, familial pankreatik karsinoma (FPC) ile birlikte olabilir. **1)** IPMN-MD (Ana kanal tip) **2)** IPMN-BD (Yan dal kanal tip) olmak üzere 2 alt tipi vardır.

Tüm pankreas ekzokrin tümörlerinin %1-3'nü, pankreasın tüm kistik tümörlerinin %20-50'sini oluşturur. Gerçek sıklığı, küçük ve asemptomatik olduklarından dolayı, bilinmemektedir. Ana pankreatik kanal veya küçük kanallardan gelişir, musin salgılar. 2010 yılında WHO, IPMN'leri, malign transformasyon özelliklerine göre, low, intermediate, high grade displazi ve invaziv kanser özelliklerine göre sınıflamışlardır. Müsin antikor boyanma özelliklerine göre, immünohistokimyasal boyalarla, 4 alt gruba - gastrik, intestinal, pankreatobiliyer ve onkositik - ayırmak mümkündür. İntestinal tip, en sık görülen tiptir. Genelde pankreasın baş kısmında, ampulla vateri civarında, pankreatik kanalın giriş yerinde görülmektedir. IPMN'de rol oynayan genler Tablo 3'te gösterilmiştir. Ana kanal tip IPMN'de cerrahi tedavi yapılır. Yan dallardan gelişen IPMN'de tümör <10 mm ise, yıllık kontrol, büyüklük 10-20 mm arasında ise 6-12 ay ara ile, >20 mm ise cerrahi olarak tümör çıkarılır.

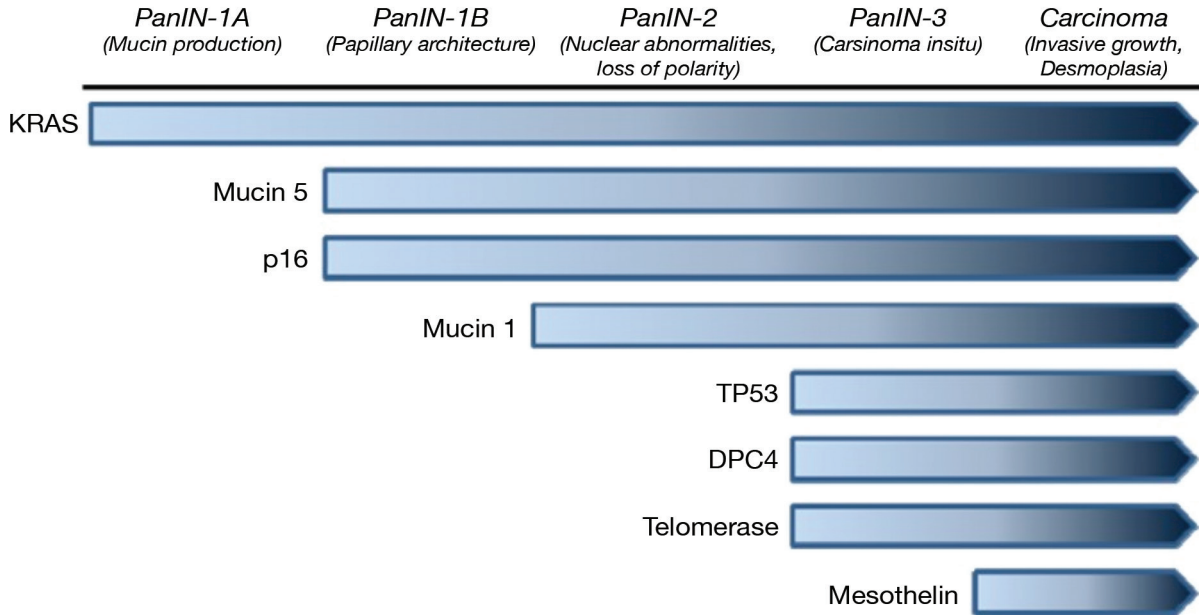
PDAC Progression and Genomic Instability



Şekil 1. Pankreas kanserine ilerleme ve genomik instabilite.



Şekil 2. Normal pankreatik kanal yapısının, pankreatik adenokansere ilerlemesi sürecinde gelişen olaylar.



Şekil 3. PanIN grubunda saptanan genetik mutasyonlar.

3) MCN: Genelde tek olup, büyüklüğü 5-35 cm arasında olabilir. Kalın-fibrotik duvarlı olup, içinde musin, hemorajik sıvı veya nekrotik materyal bulunabilir. Nadir olarak görülmekte, kadın/erkek oranı 20:1, ortalama görülme yaşı 40-50 yaş civarındadır. Genelde tesadüfen saptanır ve asemptomatikler. Bulantı, kilo kaybı, sırt ağrısı olabilir. Genelde baş ve kuyruk kısmında lokalizedir. Mikroskopik olarak, displazi derecesine göre, **a)** Hafif MCN **b)** Orta MCN **c)** Şiddetli MCN olmak üzere 3 gruba ayrılır. Makroskopik olarak, soliter, multiloküler ve uniloküler olmak üzere 3 gruba ayrılır. MCN'de sorumlu genler, Tablo 3'te gösterilmiştir. Genelde yavaş büyürler, epigastrik rahatsızlık, dolgunluk hissi belirtilerine neden olabilirler veya abdominal kitle taraması esnasında, tesadüfen saptanırlar. Bulantı, kusma ve sırt ağrısı bulunabilir. Malign değişimler olduğunda, iştahsızlık ve kilo kaybı görülebilir. İnvaziv MCN'de 5 yıllık yaşam oranı, %20-60 oranındadır (2).

Onkogenler

Onkogenler, mutasyona uğrayıp aktive olduklarında kanser gelişiminde rol oynarlar. Onkogenler değişik mekanizmalarla (nokta mutasyon, amplifikasyon) aktive olurlar. Son zamanlarda giderek artan sayıda pankreas kanserinden sorumlu onkogenler tanımlanmıştır (2-7). Pankreas kanserinde; genetik değişiklikler, germline ve somatik mutasyonlar sorumlu tutulmuştur. Bu hastalıkta, 16 adet mutasyona uğramış onkogen saptanmıştır. Bunlar: KRAS, TP53, CDKNA2A, SMAD4, MLL3, TGFBR2, ARID1A, SF3B1, EPC1, ARID2, ATM, ZIM2, MAP2K4, NALCN, SLC16A4, MAGEA6 gibi. KRAS onkogenindeki mutasyon, en sık kodon 12'de olup, pankreas kanseri hücrelerinde %90 oranında, tüm vücut kanserlerinde %20 oranında saptanmıştır. KRAS onkogeni, hücre yaşamı, hücre farklılaşması, hücre proliferasyonu gibi hücre fonksiyonlarını olumsuz etkiler.

Tablo 3. Sık olarak görülen pankreas kanserlerindeki genetik değişiklikler

TÜMÖR TİPİ	GENLER	PREVALANS
Asiner Hücre Karsinoma	APC CTNNBI (Beta katenin)	% 15 % 5
İnvazif Duktal Karsinom	KRAS p16/CDKN2A TP53 SMAD4 MLL3, TGFBR2, FBXW7, ARID1A, AIRD2, ATM	% 95 % 95 % 75 % 55 %<5
IPMN	KRAS RNF43 GNAS P16/CDKN2A TP53 SMAD4 PIK3CA	% 80 % 75 % 60 Histolojik dereceye göre değişken Histolojik dereceye göre değişken Histolojik dereceye göre değişken % 10
MCN	KRAS RNF43 P16/CDKN2A TP53 SMAD4	% 75 % 40 Histolojik dereceye göre değişken Histolojik dereceye göre değişken Histolojik dereceye göre değişken
Pankreatoblastoma	Chromozom II ... CTNNBI (beta katenin) APC	% 85 % 55 % 10
PanNET	MENI DAXX veya ATRX TSC2, PTEN, PIK3CA	% 45 % 45 % 15
SCN	VHL	% 50
SPN	CTNNBI	% 95

KRAS mutasyonu, kodon 12'de, bazen de kodon 61 veya 13'de oluşmaktadır. KRAS mutasyonu, duktal prekanseröz yapıların oluşmasını indükler, pankreas kanalında multifokal hiperplastik fokusa neden olur. Bunlar, prekanseröz yapılarıdır. KRAS, ayrıca birçok sinyal yolunu da aktive eder. P13K-AKT yolu aktive olur (hücre yaşamı ve hücre sirkülasyonunu etkiler). MEK ve ERK1/2 yolunu aktive eder (angiogenezis, hücre proliferasyonu, hücre apoptozisi, kanserli hücre migrasyonu ve hücre siklus regülasyonunu etkiler). NOTCH yolunu da aktive eder (hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması ve hücre apoptozisini etkiler). Hedgehog yolunu etkiler (metastazlara neden olur). STAT3 aktivasyonu da pankreas kanserli hastalarda saptanmaktadır (STAT3 inhibitörleri, pankreas kanseri tedavisinde kullanılır).

miRNA

miRNA'lar, küçük kodlanmamış RNA molekülleri olup, gen ekspresyonlarını regüle eder. miRNA'lar 1000 civarı olup, pankreas tümör gelişiminde önemli rol oynar, onkogenik fonksiyonları vardır. miRNA-196a, miRNA-190, miRNA-186, miRNA-200b, miRNA-15b, miRNA-95, miRNA-21, miRNA-155, miRNA-221, miRNA-222 pankreas kanseri gelişiminde rolleri vardır (7).

Tablo 4. Pankreas kanseri tanısında kullanılan yöntemler

TEST	SPESİFİTE	SENSİTİVİTE	EVRELEMEDE FAYDASI
ULTRASON	%80	%90	YOK
EUS	%90	%90	VAR
CT	%90	%95	VAR
ERCP	%90	%90	YOK
MR	%90	%90	YOK
İNCE İĞNE ASPIRASYONU	%90	%98	YOK

Tümör Süpresör Genler

Tümör supresör genler (TSG), tümörögenenezisden hücre siklusunu veya hücre apoptozisini korur. p53 mutasyonu, pankreas kanserinde %75 oranında görülür. DPC4 (deleted in pancreatic cancer, locus 4), LKB1 (liver kinase B1) mutasyonu, INK4a'da delesyon ve mutasyon, %95 vakada bulunur. MKK4 (mitogen activated protein kinase kinase 4) delesyonu, pankreas kanserli vakalarda görülmektedir. DPC4, pankreas kanserinde uzak metastazlara neden olur. LKB1 gen mutasyonu, Peutz-Jeghers sendromuna ve dolayısıyla pankreas kanserine neden olmaktadır.

SEMPTOMLAR

Pankreas kanserli hastalarda yaklaşık %70-80 vakada, epigastriumda ağrı olur. Ağrı, mide bölgesinde, yanlara doğru, bazen sırta vuran tarzdadır. Dik oturmak veya öne eğilmek ağrıyı hafifletir. Sarılık, kolestaz bulguları, iştahsızlık, izah edilemeyen kilo kaybı, depresyon ve bazen ishal-steatore görülür. Pankreasın baş kısmında bulunan kanserlerde, ana safra kanalının tıkanması sonucu ilerleyici ve koyu bir sarılık görülür. Özellikle karın-göbek-mide çevresinde gelişen kalıcı-inatçı ağrılar, hazımsızlık, şişkinlik, kilo kaybı, iştahsızlık varlığında hekim, pankreas kanseri olasılığını akla getirmelidir. Safra kesesi; koledok, tümör tarafından tıkanmışsa muayenede kese hidrops (Courvoisier-Terrier bulgusu) olarak ele gelir.

PANKREAS KANSERİNDE TANI METODLARI

Pankreas kanseri tanısında, bir çok yöntem kullanılmaktadır (8-12). Bu yöntemlerin özellikleri, Tablo 4'de gösterilmiştir.

1. Tümör Markerları

Pankreas kanseri tanısında; karsinoembriyogenik antijen (CA) 19-9, CA 72-4, CA 50, CA 242 gibi tümör markerları kullanılmaktadır. Bu markerların hastalıkla ilişkisi Tablo 5'te

Tablo 5. Tümör markerlarının, pankreatik kanser evresine göre tanıdaki yerleri

Evre	Serum CA-50, CA 72-4, CA 19-9 ve CA 242 düzeyleri (U/ml)			
	CA-50	CA 72-4	CA 19-9	CA 242
I	15.21±1.12	3.72±0.67	26.31±6.56	15.74±1.87
II	32.42±19.07	17.13±1.97	875.45±329.31	22.54±3.69
III	98.97±30.18	49.55±10.91	1223.43±479.73	67.64±7.73
IV	179.46±24.91	76.15±17.64	2018.19±731.36	93.38±28.71

gösterilmiştir. Son zamanlarda, bir takım yeni tümör markerları gündeme gelmiştir. Genomik, epigenetik ve proteomik tekniklerle yeni markerlar belki de yakın gelecekte kullanıma girecektir. Bunlar; CEACAM1: Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (biliary glycoprotein), MIC-1: Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1), Fibrinogen gama, Sialylated plazma proteaz C1, N83 glycosylation of antitripsin, N83 glycosylation of 1-antitripsin, Apolipoprotein A1, transithretin, apolipoprotein E, gelsolin, lumican, metalloproteinaz 1 doku inhibitörü, HSP27, HSP70, PGK1, HMGB1, DJ-1 v.s gibi değişik markerlar mevcuttur. Ayrıca tanıda, sitokin ve kemokin düzeyleri (C3, C5, CD40, CD40 ligand faktör B, GLP-1/IFN-gama, IgM, IL-10,-11,-12,-13,-16,-18, integrin-alfa-11, prokatepsin W, TGF- β 1, TGF- α , VEGF gibi), farklı miRNA düzeyi, otoantikorlar (anti-MUC1 IgG antikor, anti-ENO1/2, anti-CTDSP1; anti-MAPK9 ve anti-NR2E3 gibi) gibi markerlar mevcuttur.

2. Görüntüleme Yöntemleri

Pankreas kanserinin erken tanısında, tümör lokalizasyonunda, invazyonu saptamada, taramada ve evrelemede; EUS, magnetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP), magnetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografisi (PET), biyopsi (perkütan veya endoskopik), endoskopik yaklaşımlar (Pankreatoskopi, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP), optikal endomikroskopi, intraduktal ultrasonografi (USG), enhanced USG, Elastografi) gibi değişik yöntemler kullanılmaktadır. Perkütan pankreatik biyopsi, genç ve operasyon şansı olan hastalarda, mikrometastazlara (seeding) neden olabileceği için, ileri yaşlı ve cerrahi şansı iyi olmayan hastalarda yapılması daha uygundur.

ERCP

Pankreas baş kısmı kanserlerinde tanı, biyopsi ve stent takılması amacı ile yapılır (Resim 1). Ampulla vateri tümörlerinde biyopsi alma imkanı sağlar. Pankreas baş kısmı kanserlerinde kolestaz gelişmişse, koledoka plastik veya metalik stent takılması gerekir. ERCP esnasında pankreas sıvısı alınarak, CEA, IGFBP2 (İnsülin –like growth factor binding protein-2), MMP-9, DJ-1, AIBG v.b bakılabilir.

MRCP

ERCP öncesi yapılmalı, safra yolları ve pankreas kanalı hakkında bilgi sahibi olunmalıdır.

Abdominal MR ve Abdominal CT

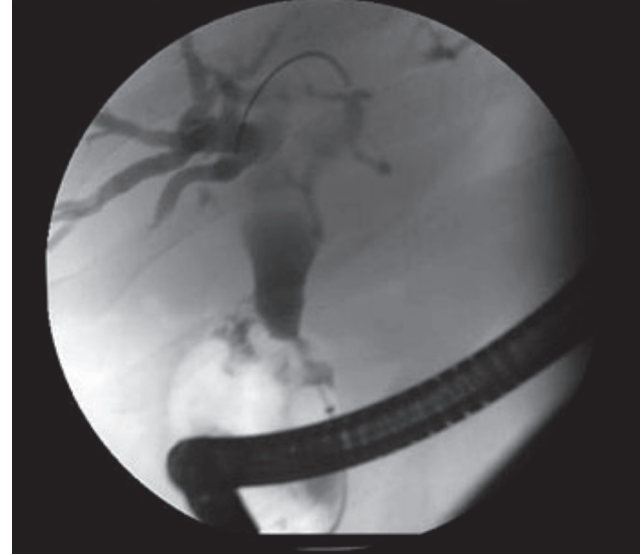
Pankreas kanserinin saptanmasında, lokalizasyonu ve metastazlarını belirlemede yarar sağlar.

PET

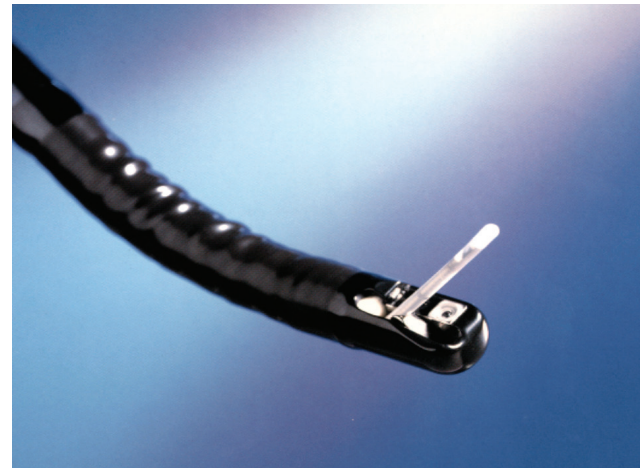
Pankreas kanseri tanısı, ayırıcı tanısı ve ekstrapankreatik yayılım hakkında bilgi sahibi olunur.

Pankreatikoscopi yapılarak, pankreas kanalının içinde endoskopik inceleme yapılır.

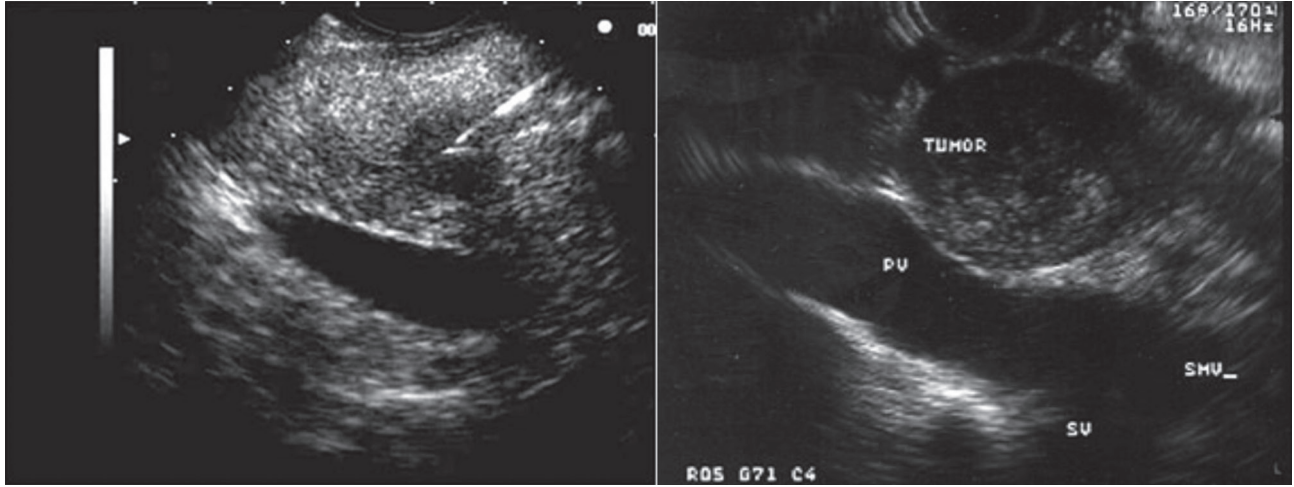
İntraduktal ultrasonografi yapılarak, tümörün yeri ve peripankreatik invazyon hakkında bilgi sahibi olunur (Resim 2).



Resim 1. Pankreas baş kısmında lokalize ve koledok alt ucunu infiltrate eden tümör.



Resim 2. İntraduktal ultrasonografi.



Resim 3. Bu resimde, pankreasda kitle ve EUS eşliğinde biyopsi işlemi görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, Klein AP, Erdek MA, Fishman EK, Hruban RH. Recent progress in pancreatic cancer. *CA Cancer J Clin.* 2013 Sep;63(5):318-48.
2. Gnoni A, Licchetta A, Scarpa A, Azzariti A, Brunetti AE, Simone G, Nardulli P, Santini D, Aieta M, Delcuratolo S, Silvertes N. Carcinogenesis of pancreatic adenocarcinoma: precursor lesions. *Int J Mol Sci* 2013, Sep 30;14(10):19731-62.
3. Hezel AF, Kimmelman AC, Stanger BZ, Bardessy N, Depinho RA. Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes Dev* 2006, May 15;20(10):1218-49.
4. Wood LD. Pancreatic cancer genomes: toward molecular subtyping and novel approaches to diagnosis and therapy. *Mol Diagn Ther* 2013, Oct;17(5):287-97.
5. Fang T, Yao Q, Chen Z, Xiang J, William FE, Gibbs RA, Chen C. Genetic and molecular alterations in pancreatic cancer: implications for personalized medicine. *Med Sci Monit* 2013, Oct 31;19:916-26.
6. Avila JL, Kissil JL. Notch signaling in pancreatic cancer: oncogene or tumor suppressor? *Trends Mol Med* 2013, May;19(5):320-7.
7. Jamieson NB, Morran DC, Morton JP, Ali A, Dickson EJ, Carter CR, Sansom OJ, Evans TR, McKay CJ, Oien KA. MicroRNA molecular profiles associated with diagnosis, clinicopathologic criteria, and overall survival in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2012 Jan 15; 18(2):534-45.
8. Lee MX, Saif MW. Screening for early pancreatic ductal adenocarcinoma: an urgent call! *JOP* 2009, Mar 9;10(2):104-8.
9. Kaur S, Baine MJ, Jain M, Sasson AR, Batra SK. Early diagnosis of pancreatic cancer: challenges and new developments. *Biomark Med* 2012 6(6):597-612
10. Göral V. Miniprob ultrasonografi kullanımının gastroenterolojideki yeri. *Güncel Gastroenteroloji* 2000, 4/1, 66-71.
11. Coté GA, Smith J, Sherman S, Kelly K. Technologies for imaging the normal and diseased pancreas. *Gastroenterology.* 2013 Jun;144(6):1262-71
12. Munroe CA, Fehmi SM, Savides TJ. Endoscopic ultrasound in the diagnosis of pancreatic cancer. *Expert Opin Med Diagn.* 2013 Jan;7(1):25-35.
13. Bardou M, Le Ray I. Treatment of pancreatic cancer: A narrative review of cost-effectiveness studies. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013, Dec;27(6):881-92.
14. Hackert T, Büchler MW. Pancreatic cancer: advances in treatment, results and limitations. *Dig Dis* 2013;31(1):51-6