T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi Derya KARABULUT

PANKREAS ADENOKANSERLİ OLGULARDA PANKREAS AŞİKAR DİFFÜZYON KATSAYISI DEĞERLERİ İLE XRCC1 VE XRCC2 GEN POLİMORFİZMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Muhammet GÖKTAŞ

EDİRNE - 2021

TEŞEKKÜR

Radyoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim sırasındaki katkılarından dolayı anabilim dalı başkanımız Sn. Prof. Dr. Nermin TUNÇBİLEK'e, Radyoloji Anabilim Dalı'ındaki hocam ve tez yöneticim Sn. Dr. Öğr. Üyesi Derya KARABULUT'a ve hocalarım Sn. Dr. Öğr. Üyesi Osman KULA, Sn. Doc. Dr. Fethi Emre USTABAŞIOĞLU ve Sn. Dr. Öğr. Üyesi Serdar Solak'a, araştırma görevlisi arkadaşlarıma, aileme, müstakbel eşim Dr. Tuğba ADIAY'a ve maddi destekleri için TÜBAP'a (2020/81) en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ…….....1

GENEL BİLGİLER……...3

PANKREAS ANATOMİSİ, EMBRİYOLOJİSİ, HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ…….3

PANKREAS ADENOKARSİNOM……...6

DİFÜZYON AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLEME……..20

XRCC GENİ ÖZELLİKLERİ VE POLİMORFİZMİ……...22

GEREÇ VE YÖNTEM…….....24

BULGULAR……..30

TARTIŞMA……...45

SONUÇLAR……..50

ÖZET……..…52

SUMMARY……...54

KAYNAKLAR……..56

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

ADC: Apparent Diffusion Coefficient (Aşikar Difüzyon Katsayısı)

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CA 19-9: Karbonhidrat antijen 19-9

DAG: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

DM: Diyabetes Mellitus

EUS: Endosonografi

ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjio Pankreatografi

KP: Kronik Pankreatit

Min: Minimum

Mean: Ortalama

Max: Maksimum

MRCP: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

PDAK: Pankreatik Duktal Adenokarsinom

PACS: Picture Archivind and Communication System (Görüntü Arşivleme ve İletim Sistemi)

ROI: Region of Interest (İlgilenilen alan)

US: Ultrasonografi

XRCC1-2: X-Ray Repair Cross Complementing 1-2

GİRİŞ ve AMAÇ

Pankreas duktal adenokarsinom (PDAK) günümüzde kadın ve erkekler için dördüncü sıklıkta görülen kanser türüdür. Dünyada, yılda 124.000 yeni tanı alan hastasıyla, hemen hemen ölüm oranıyla aynı sayıda, bilinen tüm kanserler içinde en kötü prognozlu olan, beş yıllık sağ kalımı %5'in altında saptanan kanser türüdür (1).

Görüntüleme yöntemleri PDAK tanısında ve tedavi sonrası hasta yönetiminde önemli rol oynar. Bu amaçla sıkça kullanılan görüntüleme yöntemlerinden bir tanesi iyonize radyasyon içermeyen diğer tekniklere göre daha fazla temporal ve uzaysal rezolüsyona sahip manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniğidir. MRG ile lezyonların konumu, boyutu, komşulukları, komşu yapılara invazyonu, bölgesel lenfadenopatiler ve varsa metastatik yayılım değerlendirmesi mümkün olabilmektedir (2).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), Brownian hareketi olarak bilinen serbest su moleküllerinin rastgele mikroskopik hareketinin saptanmasına dayanır. Aşikar Difüzyon Katsayısı (ADC) ile birlikte kullanıldığında difüzyon ağırlıklı görüntüleme dokulardaki suyun fonksiyonel ortamı hakkında bilgi sağlar, böylece geleneksel manyetik rezonans görüntülemenin sağladığı morfolojik bilgiyi arttırır. Su moleküllerinin hareketindeki değişikliklere bağlı olarak elde edilen fonksiyonel bilgi, onkolojik görüntülemede, tümör tespitinde, karakterizasyonunda ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yardımcıdır (3).

XRCC1 ve 2 (X-Ray Repair Cross Complementing 1 ve 2) genleri esas olarak polimeraz beta ve DNA ligaz III ile birlikte DNA çift zincir kırıklarının onarımında rolü olan

gen grubudur. Çok sayıda polimorfizmi bildirilmiştir. XRCC bazı polimorfizmleri hücrelerde alkalize edici ajanlara karşı 10 kat, X ışınlarına ise 2 kat duyarlılık arttırmaktadırBu polimorfizmler sonucu oluşan duyarlılık farklılıkları hastalarda tedavi yanıtını öngörmede belirleyici olabilir (4).

Bu çalışmada Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kliniklerinde 2019 Ocak ile 2021 Ocak tarihleri arasında pankreas adenokanseri tanısı alan hastalarda periferik kanda saptanan XRCC1 ve XRCC2 gen polimorfizmleri ile pankreatik kitlelerin MR görüntülemelerine ADC değerleri arası ilişki ve prognoza etkilerini araştırmayı hedefledik.

GENEL BİLGİLER

PANKREAS EMBRİYOLOJİ, HİSTOLOJİ VE FİZYOLOJİSİ

Pankreasın ilk anatomik açıdan organ olarak tanımlanması bundan 2000 yıl öncesine anatominin babası olarak kabul göre Herphilus Chalcedona'a dayanır. Fonksiyonlarını ise Claude Bernard'ın 19. yüzyılda pankreatik enzimler ve sindirim üzerine çalışmalarından sonra anlaşılabilmiştir (5).

Pankreas embriyolojisi 4 aşamada gerçekleşir. İlk aşamada 4. hafta sonunda, ortalama 26. günde, duedonum dorsalinden dorsal pankreatik primordium ortaya çıkar. İkinci aşamada ventral primordium hepatik divertülden 32. günde oluşur. Üçüncü aşamada duedonum ve pankreasın rotasyonu gerçekleşir, böylelikle dorsal ve ventral primordiumlar birleşir. Son aşamada ise 3. ay sonunda Langerhans adacıkları gelişir (6).

Pankreasın ilk mikroskobik incelemesi 1869 yılında Langerhans tarafından yapılmıştır Pankreasın dışında belirgin bir fibröz kapsül bulunmaz. Lobüler dokudan uzanım gösteren gevşek bağ dokusu ile sarılıdır. Kan damarları, lenfatik yapılar, sinirler ve ekstretuar kanallar pankreatik lobüllere septalar boyunca giriş-çıkış yaparlar. Her lobül değişken miktarda asinüsten oluşmaktadır. Her asinüs tek katlı piramidal hücreler ile örtülüdür. Her piramidal hücre polarize stoplazmaya sahiptir. Çekirdek sento-bazal kesimde yer alırken, apekste pankreasın ekzokrin salgısını oluşturan diğer adı zimojen granülleri de olan sekretuar granüller bulunmaktadır. Işık mikroskobunda bazal kesimi belirgin bazofilik boyanma gösterir. Golgi kompleksi supranükleer bölgede yer alır ve eozinofilik olarak gözükür (7). Pankreasın endokrin

fonksiyonunu yerine getiren adacık hücreleri daha çok pankreasın baş ve korpus kesimlerinde bulunur (8).

Pankreas ekzokrin bir gland olarak kabul görmekle birlikte önemli endokrin fonksiyonlara da sahiptir. Ekzokrin gland sindirim enzimleri salgılar. Bu enzimler asinüslerde üretilir. Duktal sistem aracılığı ile duedonum 2. kesimine ulaştırılır. Endokrin komponenti ise Langerhans adacıkları tarafından oluşturulur. Hücre topluluklarından oluşan Langerhans adacıkları pankreasta diffüz dağınık yerleşim göstermektedir. Pro-insülin ve glukagon gibi karbonhidrat metabolizmasında büyük önem taşıyan hormonları üretir (9).

PANKREAS ANATOMİSİ

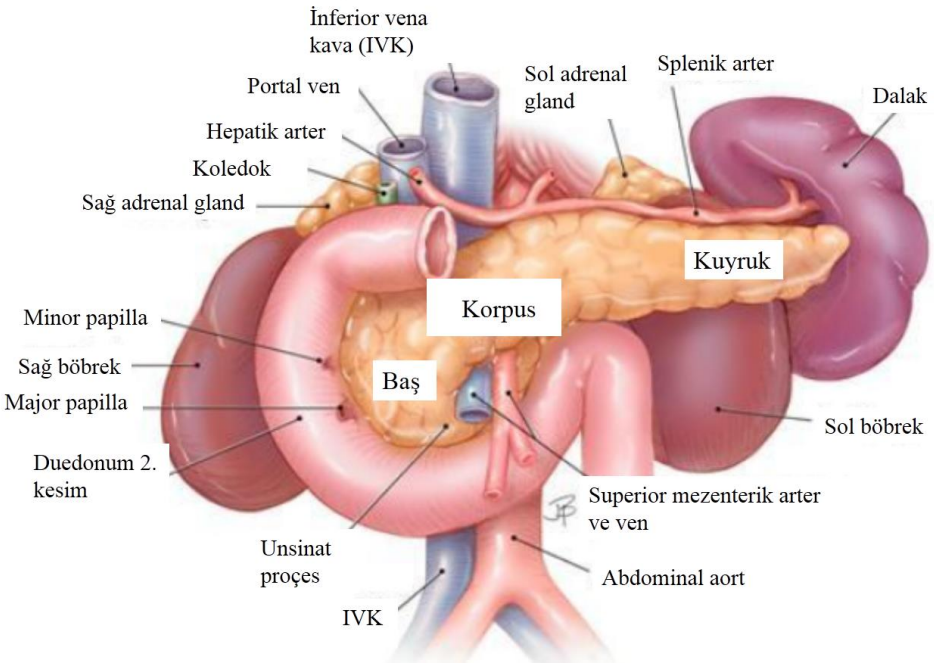
Genel Anatomi

Pankreas küçük kurvatur posteriorunda yer alan gastrointestinal sistem ile ilişkili 2. büyük ekstraperitoneeal glandüler organdır. Retroperiotoneal yerleşimlidir. Ortalama hacmi 72 cm3 olup, boyu 12-20 cm, yüksekliği 3-5 cm ve genişliği 1-3 cmdir. Sağlıklı insanlarda 30 yaşına kadar büyümeye devam eden pankreas anatomik olarak 5 grupta incelenir. Bunlar baş, unsinat proçes, boyun, gövde ve kuyruktan oluşmaktadır (10).

Komşuluklar

Pankreas posterior kesimi üst lomber vertebra anteriorunda yer almaktadır. Anterior kesimi mide posterior duvar ile yakın komşuluk göstermektedir. Peritoneal kavitede yer alan midenin posterior duvarı ile pankreas anterior duvarını örten peritoneal katlantılar küçük kurvatur adını alan potansiyel bir boşluk oluşturmaktadır. Peritoneal kavite ile küçük kurvatur arası bağlantı vena kava inferior hemen anteriorunda yer alan epiploik foramen ile sağlanır. Küçük kurvaturun iki yaprağı arasından hepatik arter, portal ven ve koledok seyir göstermektedir. Orta hattı ve peritoneal kaviteyi büyük oranda karaciğer doldurmaktadır. Karaciğer inferior ve solda sınırları değişken olmakla birlikte pancreas ile ventralde yakın komşuluk gösterebilmektedir. Tranvers kolon seyri sırasında duedonum ve pankreas başı

anteriorundan seyreder. Seyri sırasında tranvers kolon mezosu duedonum ve pankreas başı anteriorunda transvers mezokolonu oluşturur (11).



Şekil 1. Pankreas anatomi ve komşulukları.

Pankreas baş kesimi inen ve horizontal duedonum arasında uzanır. Unsinat proçes baş kesiminden uzanım gösterir. Posteriorda superior mezenterik arte ile yakın komşuluk gösterir. Boyun kesimi baş kesiminin lateralinde yer almakta olup baş ile gövde arası bağlantıyı oluşturur. Boyun posteriorunda portal ven orjini ve superior mezenterik arter, ven geçiş göstermektedir. Aort, superior mezenterik arter (SMA), sol renal vasküler yapılar ve sol böbrek pankreas gövde kesim posteriorunda yer almaktadır. Kuyruk kesimi ise dalak hilusu ile yakın komşuluk göstermektedir (Şekil 1) (12).

Vaskülarizasyon ve Lenfatik Drenaj

Pankreasın lenfatik drenajı kompleks bir yapıya sahiptir. Bu yapıların bilinmesi pankreatik kanserlerin yayılımını öngörmede önemlidir (13). Genellikle lenfatikler vasküler yapıları takip ederler. Pankreasın lenfatik drenajı için kullanılan genel bir sınıflandırma bulunmamaktadır. En çok bilinen Cubilla ve ark. yaptığı 5'e ayrılan sınıflandırmadır (14) . Bu sınıflandırmada pankreatik lenfatikler pankreas komşuluklarına göre superior, inferior, anterior, posterior ve splenik nodlar şeklinde gruplandırılmışlardır. Standring ve ark. sınıflandırmalarında ise pankreatik lenfatikler temelde baş/boyun ve korpus/ kuyruk lenf nodları olarak 2 temel grupta incelenmektedir. Korpus ve kuyruk kesimde lenf nodları daha çok pankreatikosplenik lenf nodlarına drene olurken bir kesimi direkt preaortik lenf kanallarına drene olmaktadır. Baş ve boyun kesimi ise daha geniş bir drenaja sahiptir. Bu bölgeden başlayan lenfatik kanallar pankreatikoduedonal, superior mezenterik ve hepatik arterler boyunca seyrederler. Lenf kanalları içerisinde yer alan valfler ile kuyruk lenf drenajı baş kesime doğru olurken, baş kesimin drenajı kuyruk kesimine olmaz (15).

PANKREAS ADENOKARSİNOM

Epidemiyoloji

Pankreas adenorkarsinomu pankreas kanserleri içinde en sık görüleni olup tüm pankreas kanserlerinin %90'ını oluşturmaktadır (16). 2014 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde 46,000 yeni tanı alan hasta belirtilmiştir ve bu hasta sayısı tüm yeni tanılı maligniteli olguların %2.8'sını oluşturmaktadır. Bu oran düşük olmasına ragmen pankreas kanseri 5 yıllık survi %7.2 belirtilmiş olup en kötü prognoza sahip malignitelerden bir tanesidir. Belirtilen bir tahmine göre 2030 yılında kanser ilişkili en sık 2. ölüm nedeni olacağı düşünülmektedir (17). GLOBOCAN 2018 yılındaki değerlendirmesine göre 2018 yılında pankreas kanseri tanısı alan 458,918 yeni hasta tespit edilmiş ve 432,242 hastada ise mortalite nedeni olduğu gösterilmiştir ve en sık görülen 11. kanser nedeni olduğu belirtilmiştir (18). Hastalar genellikle geç tanı aldıklarından dolayı, tanı anında genellikle metastaz da izlenmektedir (19). Metastazları çoğunlukla karaciğere olup bunun dışında periton, akciğer, plevra, kemikler ve adrenal glandlara da olabilir

(20,21). Kitle ikiye katlama zamanı yüksek 2 cm'den büyük kitlelerde dahi karaciğer metastazı olabileceği gösterilmiştir (22). Mao ve ark.'nın (20) yaptıkları çalışmaya göre gövde ve kuyruk kesimi karsinomlarının baş kesimindekilere göre daha çok hematojen yayılım yaptıkları gösterilmiştir.

Pankreas yerleşimli kitlelerin 5 te 3'ü baş kesimi yerleşimliyken, %15'i gövde ve kuyruk kökenlidir. %20'si ise diffüz tutulum gösterir. Baş kesim yerleşimli olanlarda survi gövde ve kuyruk kesimli olanlara göre nispeten daha iyidir (23). Bunun en muhtemel nedeni baş kesim yerleşimli kitlelerde ortaya çıkan erken evrede oluşturduğu obstrüktif sarılık olduğu söylenebilir (24).

Mikroskopik Özellikler

Pankreas adenokanserleri çevresi reaktif fibroz ile çevrili değişken şekil ve boyutlarda infiltratif yayılım gösteren glandüler hücrelerden oluşur. Hücrelerin nükleuslarında pleomorfizm, hiperkromazi, polarite kaybı, belirgin nükleolus içermektedir. Hücreler tipik olarak müsin içerirler (25). Çoğu duktal adenokarsinomlar perinöral lenfatik ve vasküler boşlukları infiltre etme eğilimindedirler (26).

Etyoloji

Pankreas adenokanseri etyolojisi ile çok sayıda çalışma mevcut olup gelişmiş ülkelerde gelişmemiş ülkelere oranla daha sık görünmektedir (27).

Sigara kullanımı: Dünya üzerinde 1 milyardan fazla sigara içen insan bulunmakta olup pankreas kanseri oluşumunda en önemli çevresel risk faktörünü oluşturmaktadır. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı sigarayı pankreas kanseri risk faktörü olarak kabul etmiştir (28). Risk sigara içme süresi, günlük içilen sigara sayısı ile doğru orantılıdır (29,30). Yapılan çalışmalarda sigara içmenin riski 2 kata yakın arttırdığı gösterilmiştir (30). 82 çalışmadan oluşan bir metaanalizde sigarayı bıraktıktan 10 sene sonra dahi riskin devam ettiği gösterilmiştir (31).

Alkol kullanımı: 2010 yılında yapılan vaka-kontrol çalışmasında 60 gr/gün'den fazla dahi likör kullanımında risk gösterilmiş olup bira ya da şarap için gösterilmemiştir (32).

Düşük/orta düzey orta düzey için bir risk belirtilmemekle beraber (günde 3 kadehten az) eşlik eden sigara kullanımı varsa risk oluşturabileceği belirtilmektedir. Ancak alkolün tek başına pankreas kanseri riskini arttırdığı net olarak söylenememektedir. Birçok malignitede alkol ile sigara birlikteliğinin riski artırdığı söylenmektedir (33,34).

Diyetsel faktörler: Alınan besinler gastrointestinal sistemde pankreası da etkileyen kanser gibi çeşitli hastalıklara neden olabilmektedir (35). Bazı besinlerin pankreas kanserine neden olduğu belirtilmekle birlikte, koruyucu olduğunu düşünülenler de bulunmaktadır (36).

Kırmızı et, işlenmiş etler, kolesterol, kızartılmış gıdalar ve diğer nitrozamin içeren gıdalar pankreas kanseri riskini arttırmaktadır (37). 11 çalışmayı içeren bir metaanalizde kırmızı et tüketiminin pankreas kanseri riskini %48 arttırdığını, bunun yanında antioksidandan zengin sebze ve meyve tüketiminin ise riski %38'e kadar azalttığını ortaya koymaktadır (38). Bu konuda aksini belirten çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin, EPIC çalışmasında pankreas kanseri ile kırmızı et alımı arasında bir ilişki bulunamamıştır. Ancak aynı çalışmada kümes hayvanlarına ait et tüketiminin riski arttırdığı belirtilmiştir (39) . 2016 yılında yapılan İngiltere kaynaklı geniş kohort çalışmasında ise pankreas kanseri nedenli mortalitenin vejeteryanlarda ve düzenli et tüketimi olmayanlarda düzenli et tüketenlere göre daha düşük bulunmuştur (40).

Obezite: Obezite pankreas kanseri riskini ve mortalitesini arttırabilmektedir. Li ve ark. (41) çalışmasında erken erişkin yaşlarda kilosu normalden fazla olan (VKİ:25.0-29.9 kg/m^2) ve obez olanlarda (VKİ≥ 30 kg/m^2) pankreas kanseri riskinin artttığı ve ileri yaşlarda obezitesi olanlarda mortalitenin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu konuda son zamanlarda yapılan bir metaanalizde hem genel hem de abdominal yağlanmanın pankreas kanserini riskini arttığı hipotezini ortaya koymuştur. Aynı çalışmada fiziksel inaktivitenin de riski arttığı belirtilmiştir (42).

Çevresel karsinojenler: Bir meta analizde poliklorinize bifenil konsantrasyonunu arttırdığından dolayı nikel maruziyetinin pankreas kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir (43) . Artan poliklorinize bifenil konsantrasyonları DNA metilasyonunu arttırarak, reaktif oksijen radikalleri birikimi ile DNA onarımını bozmakta ve bu yol ile kanser oluşumuna neden olmaktadır (44,45).

Ayrıca kadmiyum ve arsenik pankreas kanseri riskini arttırabilmektedir. Kadmiyum insan için esansiyel olmayan, maruziyetinde pankreasta biriken bir karsinojendir (46). Farklı mekanizmalar aracılığıyla DNA onarımını bozarak, genomik instabiliteye sebebiyet verir (47). İnorganik arsenik DNA onarımını engelleyen oksidatif stres oluşturan ileri toksik ve karsinojenik bir metaldir. Ayrıca DNA metilasyonunu etkileyerek tümör supressor genleri ve onkogenleri etkilemektedir (48,49). Çocukluk çağında arsenik ile kontamine süt tozu kullanımında ilerleyen yaşlarda pankreas kanseri riski arttığı ve mortalitenin de iki kat arttığı gösterilmiştir (50).

Bunların aksine esansiyel olan selenyumun ise pankreatik kansere karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (51). Bazı selenoproteinler reaktif oksijen radikallerini inaktif hale getirerek oksidatif hasarı azaltmakta, p53 aktivitesini arttırarak DNA onarımını ya da hücre apoptozunu indüklemektedir (52).

Yaş ve cinsiyet: Pankreas kanseri hastalarının büyük çoğunluğunun 50 yaş üstünde olmak üzere daha çok 60-80 yaş aralığında görüldüğü belirtilmektedir (53,54). 40 yaş altında nadiren görülür. Bunun nedeni net olarak bilinmemekle birlikte pankreatik lezyonun inflamatuar olay sonrası geliştiği düşünülmektedir. Bu sürecin de oluşması ve maligniteye dönüşmesi yıllar alacaktır.

Pankreas kanseri kadınlardan çok erkeklerde görülür. Yıllık insidansı erkeklerde 100,000'de 5.5 iken, kadınlarda 4,0'dır (55). Bunun en muhtemel nedeni çevresel faktörler ve olası karsinojen maruziyeti sıklığı ve erkeklerde sigara ve alkol kullanımının daha fazla olması olabilir. Ancak bu konuda erkeklerde kanser oluşumunu ve mortaliteyi arttırdığı düşünülen kolaylaştıran henüz aydınlatılmamış genler de bulunabilir.

Etnik köken: Pankreas kanseri insidansının etnik gruplar arasında yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Bunlara göre pankreas kanseri Afrikan Amerikalılarda daha sık görülmektedir (56). İnsidans asyalı amerikan ve pasifik bölgelerinde en düşük bulunmuştur (57). Siyahi ırklarda genel olarak pankreas kanserinin daha sık olduğu söylenebilir (58). Bunun sebebinin diyet, alkol ve sigara kullanım farklılığı ve Vitamin D yetersizliğine bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca etnik kökenler arasındaki genetik farklılıklar da bunda büyük pay oluşturmaktadır. Örneğin; KRAS ve p53 eksresyonlarının batı kökenli kişiler ile asyalılar arasında farklılık gösterdiği bilinmektedir (59).

Diyabetes Mellitus (DM): Pankreas kanseri sıklılığının Tip 1 ve Tip 2 DM hastalarında arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (60). DM süresi de hastalığın oluşma riskini arttırmaktadır. Örneğin; 20 yıldan fazladır DM hastası olan olgularda riskin %30 arttığı, bunun yanında oral antidiabetikler ve insülünin pankreas kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (61). Aynı zamanda periferal insülin direnci olan pankreas kanserli olgularda kitlenin ekzisyonunun insülin direncini belirgin düzelttiği gösterilmiş olup bundan yola çıkarak tümörün periferde glukoz metabolizmasını etkilediği düşünülmüştür (62).

Gullo ve ark. (63) çalışmasında insülin direnci ve DM'nin prekanseröz durumlar ya da tanı almamış pankreas kanseri tarafından oluşturulmuş olabileceğini öne sürmüştür. İnsülin direnci ve DM'nin mi kansere neden olduğu ya da kanserin mi insülin direnci ve DM' ye neden olduğu tam olarak aydınlatılmamıştır.

Aile öyküsü: PDAK olgularının %5-10'unda aile öyküsü bulunmaktadır (64). Bunlar arasında en çok birinci derece akraba ile ilişki bildirilmiştir. Bu konuda yapılan bir çalışmada birinci derece akrabasında PDAK tanısı alan olgularda riskin 9 kat arttırıldığı gösterilmiştir (65). 2 PDAK tanılı birinci derece akrabası olan olgularda risk var olan riski 2'ye katlamaktadır. Bu risk 3 ve ya daha fazla akrabası olanlarda 32'ye çıkar (66). Yapılan çalışmalarda aile kökenli PDAK olgularda hastalığın başlangıç süresinin de daha erken olduğunu göstermektedir (<50 yaş). Ailevi olanlarda prekanseröz lezyonlar da sporadik olanlara göre daha fazla sıklılıkla görülmektedir (67). Bu olgularda ekstrapankreatik kanser sıklığı da daha fazladır (68).

Genetik hastalıklar: Genetik germ line mutasyonlar PDAK gelişiminde önemli rol oynar. PDAK olgularının yaklaşık %10'unda bilinen bir genetik predizspozisyon bildirilmiştir (69). PDAK oluşumunda BRCA1,BRCA2,PALB2, ATM, CDKN2A, APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PRSS1 ve STK11 genetik mutasyonları etkili olabilmektedir (70,71).

Ailevi PDAK olgularında BRCA2 Germ-line mutasyonu en sık karşılaşılan genetik varyasyondur. Olguların %5-17'sini oluşturmaktadır (72). PALB2 ise olguların %3'ünde görülür (73). Ayrıca PDAK olgularının oluşumunda bilinen diğer önemli genler KRAS, p53 ve SMAD4 mutasyonlarıdır (74).

XRCC1 ve 2 (X-Ray Repair Cross Complementing 1 ve 2) genleri esas olarak DNA çift zincir kırıklarının onarımında rolü olan gen grubudur. Pankreas da dahil olmak üzere birçok kanserin oluşumunda etkisi belirtilmektedir. (4).

Enfeksiyonlar: 7 çalışmadan oluşan bir meta-analizde H.pylori ile enfekte bireylerde PDAK riskinin arttığı belirtilmiştir. H. pilori kolonizasyonunda N-nitrozaminlerin pankreatik karsinojenik etkisini arttırdığı öne sürülmüştür (75,76). Ancak H.pylori enfeksiyonunda böyle bir etkinin olmadığını söyleyen yayınlar da bulunmaktadır (77).

Kan grubu: Pankreas da dahil olmak üzere kanser oluşumunun bazı kan gruplarında daha sık olduğunu belirtilen çalışmalar 60 yıl öncesine dayanmaktadır (78). İngiltere merkezli bir çalışmada A kan grubu olan bireylerde riskin daha fazla olduğu belirtilmiştir (79). İtalya merkezli bir çalışmada ise bu riskin B grubu bireylerde fazla olduğunu söylemektedir (80). Bu konuda Rizzato ve ark. (81) çalışmasında ise daha geniş kapsama yer verilmiş ve non-O kan grubunda riskin fazla olduğu öne sürülmüştür. Ben ve ark.'nın (82) Çin'de yaptığı 1,431 PDAK'lı hastada yaptıkları çalışmada kan grubu O olan hastalarda survinin non-O olanlara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Kan grupları arasında inflamasyon, intersellüler adhezyon ve membran sinyal farklılıkları malignite gelişimi arasındaki ilişkiyi oluşturan nedenler olabilir. Ancak ABO glikoziltransferaz aktivitesinin karsinogenez oluşumunda kritik bir öneme sahip olduğu düşünülmektedir. Bu enzim hücre proliferasyonu, tümör invazyonu ve metastatik yayılımda etkili olabilir (83). H.pylori kolonizasyonunun non-O kan gruplarında

daha belirgin olduğu bilinmektedir. Bunun da daha önce bahsedilen H. pylori'nin neden olduğu pankreas karsinogenezisinde önemli bir neden olabilir (76).

Kronik pankreatit (KP): Pankreatit pankreasın inflamasyonu olup akut ve ya kronik olabilir. KP tekrarlayan akut pankreatitler sonucu oluşup sonucunda pankreas parankiminde progresif destrüksiyon ve buna bağlı malobsorbsiyon, DM ve ciddi karın ağrısı nedeni olmaktadır (84).

Son dekatlarda PDAK oluşumunda kronik pankreatit varlığının önemine vurgu yapılmaktadır. 10 yıllık bilinen KP olgularında PDAK gelişme olasılığı %1.8, 20 yıllık takipte ise bu oran %4'dür (85).

KP herediter ya da idiopatik nedenlerle oluşabilir. KP olgularının %70'inde alkol kullanımı gösterilmekle birlikte, alkol kullananların %95'inde KP oluşmamaktadır (86). Herediter pankreatit nedeni olan PRSS1 geni ve SPINK1 genleri mutasyonlarında PDAK gelişimi normale göre 50-60 kat daha fazladır (87). Bu gen mutasyonları genç yaşta pankreatit oluşumuna neden olmakta ve bunların bazılarında da PDAK gelişmektedir. Herediter pankreatit olgularında PDAK gelişim riski diğer KP nedenlerine göre daha fazladır (88).

Klinik Bulgular

Pankreas retroperitoneal yerleşimli olduğundan PDAK'nın fizik muayene ile tanısı oldukça zordur. İleri evreye ulaşıncaya kadar çoğunlukla asemptomatik seyreder. Bu nedenle tanı anında genelde ileri evrededirler. Çoğunluğu pankreas baş kesim yerleşimli olduğundan sağ – üst kadran ya da epigastrik ağrı (%79), sarılık (%56), gastrik çıkış obstrüksiyonuna bağlı bulantı ya da kusma (%51), diare (%43) ve pankreas yetersizliğine bağlı steatore (%25) gibi klinik bulgular görülebilir. Ayrıca PDAK hastalarında ani kilo kaybı (%85), anoreksia (%83) gibi sistemik bulgular da olabilmektedir (89).

Tarama

Familyal risk faktörleri ya da bilinen risk faktörü oluşturan genetik sendromları olan olgularda PDAK insidansı tüm PDAK hastalarınının %10'unu oluşturmakta olup tarama için öncelikle bu gruptaki hastalar hedeflenmelidir. Bu risk grubunda taramaya başlama yaşı tartışmalıdır. Ancak PRSS1 mutasyon taşıyıcılarında tarama 40 yaşından itibaren başlanabilir (90). Hastalığın ortaya çıkışı ortalama 65 yaş olduğundan diğer risk grubundaki olgularda taramanın 50 yaşından itibaren yapılması önerilmektedir (71) .

Pankreas kanseri taraması için ideal tanı aracı bulunmamaktadır. Bu amaçla en çok periferik kanda CA19-9 düzeyinden yararlanılmaktadır. Rutin kullanılmamakla birlikte yüksek risk gruplarında tarama amacıyla endoskopik ultrasonografi (EUS) ve magnetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) gibi görüntüleme yöntemleri tercih edilebilir (91,92).

Serum Kanser Antijeni 19-9 (CA19-9): Amerikan İlaç ve Gıda Kuruluşu (FDA) tarafından PDAK'da tek kullanılan rutin belirteçtir (93). Düşük pozitif prediktif değeri (PPD) olduğundan asemptomatik olgularda tek başına tanı amacıyla kullanılmaz. CA19-9 tedaviye yanıtı ve rekürren hastalığı göstermede faydalıdır (94). Sensivitesi %78-81, spesifitesi %82-90 olduğu bildirilmiştir. PDAK dışında siroz, kronik pankreatit, kolanjit ve diğer gastrointestinal sistem malignitelerinde de yükselebilir (95).

Pankreas Adenokarsinom Tanı Yöntemleri

PDAK tanısı ve tedavi yönetiminde görüntüleme yöntemleri vazgeçilmezdir. Görüntülemede 3 aşamaya sırasıyla dikkat etmek gerekir. İlk olarak pankreastaki lezyon belirlenmelidir. İkinci olarak bu lezyonun malign kitle dışı olabilecek benign lezyonlar, kitle görünümü oluşturabilecek KP gibi inflamatuar durumlar, intraduktal papiller musinöz neoplazm gibi premalign lezyonlar ile ayrımı yapılmalıdır. Son olarak bulgular malign kitle lehine ise evresi belirlenmelidir. Bu amaçları gerçekleştirilebilmek için ultrasonografi (US), Bilgisayarlı Tomografi (BT), MRG, 18F-florodeoksglukoz pozitron emisyon tomografi (FDG-PET) ve EUS gibi görüntüleme modalitelerinden yararlanılmaktadır. Her görüntüleme yönteminin avantajları ve limitasyonları bulunmaktadır (92).

Ultrasonografi: Karın ağrısı ve/ ve ya sarılık ile başvuran olgularda noninvaziv ve kost efektif olduğundan çoğunlukla ilk başvurulan görüntüleme yöntemidir. Hipoekojen kitle, Wirsung kanalı ve koledok dilatasyonu pankreatik kitlenin US bulguları arasında sayılabilir (96). PDAK gibi KP ve endokrin hücreli tümörler de pankreasta hipoekojen görünüme sahiptirler. Bu nedenlerle US ile PDAK tanısı doğruluk oranları %50-70 aralığındadır (97). Doppler US tanıda doğruluğu arttırabilir. PDAK Doppler US'de hipovaskülarize iken, endokrin hücreli tümörler ve pankreatit ilişkili durumlarda ise hipervaskülarize görülür ve komşuluğundaki yapıların invazyonu daha doğru değerlendirilebilir (98). Batın içi gaz varlığı ve operatör bağımlı olması US'nin limitasyonlarını oluşturmaktadır. Bu sebeplerle hastalığın evrelemesinde çoğunlukla BT ve MRG gibi ek görüntüleme modaliteleri gerekmektedir (99).

Bilgisayarlı tomografi: PDAK tanısı ve evrelemesinde en çok başvurulan yöntemdir. Kitleler belirgin fibröz stroma içerdiğinden ve hipovasküler olduğundan erken dinamik fazlarda parankime göre hipodens, ilerleyen fazlarda ise artan dansite göstermektedirler BT ile PDAK tanınabilirliği yüksek olup %89 ile %97 aralığında değişmektedir. Kontrastlı görüntülemelerde PDAK genellikle hipodens olarak gözükmekle birlikte kitlenin bazı bölgeleri izodens olabilir (100). Prokesch ve ark. (101) çalışmasında 53 PDAK olgusunun 6 (%11)'sında kitle ile parankimin izodens olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada izodens kitleleri saptamak için Wirsung ve koledokta künt sonlanma gibi PDAK indirekt bulgularının öneminden de bahsedilmektedir.

BT ile PDAK olgularında lokal invazyon değerlendirmesi yapılabilmektedir. Ancak Helikal BT'nin PDAK evrelemesinde en önemli limitasyonları karaciğer metastazlarını ortaya koymada ve lenf nodu metastazlarını saptamada nispeten düşük duyarlılığı olmasıdır (102).

Multidedektör BT tekniği ile çok fazlı BT çalışmaları yapılabilmekte ve kitlelerin erken dönemde tespit edilmesini ve daha doğru evrelemesine olanak sağlanmaktadır. Multidedektör BT ile multiplanar rekonstrüksiyon yapılarak 3 boyutlu görüntüleri elde edilebilir ve bu yolla kitlelerin hızlı ve daha doğru anatomik değerlendirmesi mümkün olmaktadır. Bu yöntem cerrahi öncesi değerlendirmede oldukça önemlidir (103).

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatrografi (ERCP): Yalnızca pankreatik kanal ile ilişkili kitleleri saptayabilen invaziv bir tanı yöntemidir. Tanı sırasında histopatolojik örnek alabilme ve obstrüktif sarılık eşlik etmesi durumunda bilier stentleme yapılabilmesi avantajları arasında sayılabilir. MRCP'nin etkin kullanımıyla birlikte yalnızca tanı amacıyla ERCP kullanımı büyük oranda azalmıştır. Ancak US ve BT negatif ya da PDAK-KP ayrmı yapılamayan olgularda PDAK kuşkusu devamı halinde ek tanı metodu olarak kullanılabilir (104).

Endoskopik ultrasonografi: EUS'ta pankreas yerleşimli kitleler tipik olarak düzensiz sınırlı ve parankime göre hipoekojen olarak görülürler. Küçük lezyonları saptanmada BT, MRG ve PET BT'ye göre yüksek duyarlılığı olduğu bildirilmiştir (105). Lokal lenf nodlarını ve vasküler invazyonları da saptayabilir (106). En önemli dezavantajları operatör bağımlı ve invaziv bir yöntem olmasıdır. İnceleme yaparken aynı zamanda biyopsi örneği alınabilmesi işlemin bir diğer üstünlüğünü oluşturmaktadır (107).

Pozisyon emisyon tomografi: Radyoişaretli glukoz analoğu olan ^{18}F florodeoksiglukoz (FDG) kullanılan bu teknik invaziv olmayan bir yöntem olup pankreas yerleşimli lezyonun benign-malign ayrımı yapılabilmektedir. PDAK'ı saptamada %71-100 sensiviteye ve %64-100 spesifiteye sahiptir. Kronik ve akut pankreatit olgularında yanlış pozitif sonuç alınabileceği gibi 1 cm'den küçük PDAK'larda yanlış negatif sonuç görülebilmektedir (108).

Manyetik rezonans görüntüleme: İyonize radyasyon içermeyen diğer tekniklere göre daha fazla temporal ve uzaysal rezolüsyona sahip görüntüleme tekniğidir. Kontrast madde kullanımı ile lokal kitle uzanımı ve vasküler invazyon daha doğru değerlendirilebilmektedir. Bu konuda BT'ye göre daha üstündür (109).

Pankreatik kitleler MRG'de tipik olarak T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde ise izo ve ya hiperintens olarak görülürler. Dinamik gadolinium kontrastlı görüntülemede erken fazlarda düşük ve ilerleyen fazlarda kademeli artış gösteren kontrast tutulumu gösterirler (110). Ayrıca uzun eko zamanlı T2 ağırlıklı görüntülerden elde edilen

MRCP ile pankreatikobilier kanalların görüntülemesi non invaziv olarak yapılabilmektedir. Koledok ve Wirsung kanallarında dilatasyon (çift kanal bulgusu) varlığı benign ve malign durumlarda olabileceği gibi daha çok malign durumlarda karşılaşılmaktadır (111). MRG yalnızca lokal değil aynı zamanda metastatik yayılımları da saptayabileceğinden evrelemede ve hastanın yönetiminde önem taşımaktadır (2).

Biyopsi: Histolojik doğrulama, tedavi yanıtını önceden değerlendirme için kitleden parça alma işlemidir. Pankreas lokalizasyonu itibari ile biyopsi yapılması zor bir organdır. Biyopsi işlemi perkutan, endoskopik ya da cerrahi yöntemler ile yapılabilmektedir. Perkütan yöntemde US ya da BT görüntüleme eşliğinde ince iğne ile parça alınması gerçekleştirilir. Endoskopik yöntemde Wirsung kanalına endoskop ile ulaşılmasının ardından fırçalama yöntemi ile örnek elde edilebilmektedir. Cerrahi yöntem ile biyopsi günümüzde eskisi kadar kullanılmamaktadır. Bunun için laparoskopik yöntemler tercih edilmektedir (112).

Evreleme

Amerikan Kanser Cemiyeti'nin en son 2018'de yayınladığı 8. versiyon PDAK olgularında kitlenin lokal uzanımı (T evresi), bölgesel lenf nodu tutulumu (N evresi) ve uzak metastaz varlığına göre (M evresi) oluşturduğu sınıflama Tablo 1'de ve bu sınıflamaya göre evreleme sistemi Tablo 2'de verilmiştir (113). Bu evreleme ile birlikte hasta yönetiminin kolaylaştırılması ve standardize edilmesi hedeflenmektedir. Vasküler invazyon olup olmamasına göre PDAK'lar radyolojik olarak rezektabl, borderline rezektabl ve unrezektabl olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 3) (114) .

Tablo 1. Pankreas adenokanserinde TNM tanımları

T0	Gösterilebilen tümör yok
T1	Tümör uzun aksında ≤2 cm
T2	Tümör uzun aksında >2 cm ve ≤4 cm
T3	Tümör uzun aksında >4 cm

Tablo 1 (Devam). Pankreas adenokanserinde TNM tanımları

T4	Tümör çölyak trunkus ya da SMA uzanımı göstermiş
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 bölgesel lenf nodu metastazı
N2	≥4 bölgesel lenf nodu metastazı
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

T: Tümörün lokal uzanımı, N:Bölgesel lenf nodu tutulumu, M:Metastaz varlığı

Tablo 2. Pankreas adenokanseri evreleme sistemi

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

T: Tümörün lokal uzanımı, N:Bölgesel lenf nodu tutulumu, M:Metastaz varlığı

Tablo 3. Pankreas adenokanserinde radyolojik sınıflandırma

Damar	Rezektabl	Borderline Rezektabl	Unrezektabl
PV/SMV	Temas oluşturmayan/ vende kontur düzensizliği oluşturmayan <180° temas	>180° temas, <180° total çıkarılabilir, rekonstrüksiyonu mümkün seviyede temas, IVK ile temas	Rekonstrükte edilemez obstrüksiyon, proksimal kesim jejunumu drene eden dalının tutulumu

Tablo 3 (Devam). Pankreas adenokanserinde radyolojik sınıflandırma

Damar	Rezektabl	Borderline Rezektabl	Unrezektabl
OHA	Arteryel tümöral temas oluşmamış	Çölyak trunkus ve HA bifurkasyon seviyesine dek olmayan temas	ÇA ya da HA bifurkasyon ile temas
ÇA	Arteryel tümöral temas oluşmamış	Boyun ya da kuyruk yerleşimli tümörlerde <180°	>180° temas, ya da aorta ile temas
SMA	Arteryel tümöral temas oluşmamış	<180° temas	>180° temas, proksimal jejunal SMA dalı teması, aorta ile temas

PV: portal ven, SMV: süperior mezenterik ven, ÇA: Çölyak arter, OHA: Ortak hepatik arter, SMA: superior mezenterik arter, IVK: ınferior vena kava, HA: hepatik arter

Ayırıcı Tanı

Kitle görünüm oluşturan pankreatit ve pankreatik nöroendokrin tümörler ve lenfoma tutulumu gibi durumlar PDAK ayırıcı tanısında yer almaktadır. Kitle görünümü oluşturan pankreatit daha çok KP ya da otoimmün pankreatit durumlarında görülebilmektedir (115).

Kronik fokal pankreatit tek başına PDAK nedeni olduğu gibi klinik ve radyolojik olarak PDAK ile de karışabilmektedir. Ayrım yapabilmek her zaman mümkün olamamakta ve biyopsi ihtiyacı duyulabilmektedir (116).

KP'nin nadir bir formu olan ve otoimmun nedenlere bağlı gelişen ve kitle benzeri görünüm oluşturan otoimmun pankreatit 2 tipte incelenmektedir. Tip 1 otoimmün pankreatit en sık görülen formu olup pankreasta lenfoplasmositik infiltrasyon izlenmektedir ve IgG4 ilişkili hastalıkla bağlantısı gösterilmiştir. Tip 2 otoimmün pankreatitte ise nötrofilik infiltrasyon mevcuttur. Bu formun IgG4 ilişkisi bulunmamaktadır. BT görüntülemede pankreasta diffüz

genişleme, daha çok geç fazlarda kontrast tutulumu ve kapsül benzeri halka yapısının görünmesi otoimmün pankreatit lehinedir (117).

Pankreatik nöroendokrin tümörler tüm pankreatik kitlelerin %2-10'unu oluşturur. Ayrımı tedavi yönetimi değiştirebileceğinden önemlidir. PDAK'ta tümör sınırları da irregüler, vaskülarizasyon daha az, pankreatik duktus dilatasyonu daha fazla ve kitle çevresi parankim atrofisi pankreatik nöroendokrin tümöre göre göre daha sık gözükür (118).

Pankreatik lenfoma tüm pankreatik kitlelerin %0.5'ini, tüm lenfomaların <%2'sini oluşturur. Lenfoma tedavisinde cerrahi uygulanmadığından ayrımı önem taşımaktadır. PDAK olgularında pankreatik lenfomaya göre duktus dilatasyonu, renal ven inferioru lenf nodu tutulumu daha sık görülür. Ayrıca lezyonun daha heterojen, düzensiz sınırlı ve invaziv seyirli olması ayrımı sağlayan diğer önemli özellikleridir (119).

Tedavi

PDAK olgularında tedavi evresine göre değişmekle birlikte cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve palyatif tedaviden oluşmaktadır.

Cerrahi: Primer tümörün ve çevresi patolojik lenf nodlarının rezeksiyonu küratif olmakla beraber olguların yalnızca %15-20'sinde mümkün olabilmektedir. Rezektabl kanserler metastatik olmayan ve komşu vasküler yapılara (çölyak trunkus, SMA, kommon hepatik arter, SMV ve portal konflues) invazyon göstermeyen kitlelerdir (120). Baş bölge yerleşimli kitlelerde kullanılan cerrahi yöntem pankreatikoduedonoktomi (Whipple) prosedürüdür.

Kemo-radyoterapi: Postoperatif adjuvan terapinin radikal cerrahi uygulanan olgularda tedavi etkinliğini arttığı gösterilmiştir. 2003 yılında yapılan bir çalışmada postoperatif eksternal irridasyon (4500-5400 cGy) ve 3 ilaçtan oluşan kemoterapi (5-FU, sisplatin ve alfa-interferon) uygulanan olguların 31.9 ay boyunca yapılan takiplerinde olguların %67'sinde yaşadığı gösterilmiştir (121). İleri evre kitlelerde yapılan bir çalışmada kemoradyoterapinin yaşam süresini 6.3-10.4 ay arttırdığı gösterilmiştir (122).

Kemoterapi: PDAK olgularında standart mFOLFIRINOX protokolü (modifiye folinik asit, 5 flourourasil, irinotekan ve oksiplatin) kemoterapi protokolü uygulanmaktadır. Metastatik hastalıkta bu protokole ek gemsitabin eklenmektedir. 11 çalışmadan oluşan metaanalizde toplam 315 lokal ileri PDAK hastasında mFOLFIRINOX protoküne bağlı ortalama survide 15 aylık artış olduğu bildirilmiştir (123).

Bu tedaviler dışında matriks metalloprotinaz inhibitörleri, farnesil transferaz inhibitörleri, antiandrojenik ilaçlar, epidermal growth faktör inhibitörleri gibi ilaçlar da denenmektedir (124).

DİFÜZYON AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLEME

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, Brownian hareket olarak bilinen serbest su moleküllerinin rastgele mikroskopik hareketinin saptanmasına dayanır. ADC haritasıyla eş zamanlı kullanıldığında, DAG dokulardaki suyun fonksiyonel ortamı hakkında bilgi sağlar, böylece konvansiyonel MRG'nin sağladığı morfolojik bilgiyi arttırır (125).

Patolojik süreçler, membranöz elementlerin hasarı veya rejenerasyonunda değişiklik ile veya hücresellikte bir değişiklik (örneğin skar, enflamatuar veya neoplastik infiltrasyon) ile biyolojik yapıda değişiklik oluşturma eğilimindedir. Geçirgenlik, ozmolarite veya aktif taşıma sistemlerindeki değişiklikler dokulardaki su protonlarının sayısında değişikliğe neden olur. DAG, termal enerji tarafından yönlendirilen rastgele hareket eden (Brownian hareket) su moleküllerinin görüntülenmesini ve nicelleştirilmesini, böylece doku karakterizasyonuyla ilgili bilgi sağlar (126). Suyun hareketini engelleyen yapılar birbiriyle uyumlu şekilde oryante olduğunda ölçülen sinyal de dokunun yönelimine göre değişecektir (127). DAG, su moleküllerinin mikroskobik difüzyonunun ve mikrosirkülasyonun noninvaziv olarak dolaylı değerlendirmesini sunan fonksiyonel MR görüntüleme yöntemidir. DAG'nin, geleneksel morfolojik ve hemodinamik tabanlı görüntüleme tekniklerinden temel farkı, lezyonlardaki hastalıkla ilişkili histolojik değişiklikler hakkında ek bilgi sağlayabilmesidir (128).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, T2 ağırlıklı spin eko sekansına 180 derecelik puls öncesi ve puls sonrası iki gradyent pulsu eklenmesiyle oluşan Stejskal-Tanner sekansı olarak bilinen sekans kullanılarak oluşturulur (129,130). Bu sekans difüzyona diğer MR sekanslarına

göre daha duyarlıdır. Uygulanan ilk gradyent defaze edici (difüzyon duyarlılaştırıcı) gradyenttir. Radyofrekans (RF) pulsundan sonraki ikinci gradyent ise refaze edici gradyenttir. Difüzyonun sınırlı olduğu dokularda refaze edici gradyent, defaze edici gradyentin etkisini ortadan kaldırır. Difüzyon engellenmediği dokularda ise, su molekülleri defaze ve refaze gradyentler arasında önemli bir mesafe katedebilir. DAG, su moleküllerinin mikroskopik düzeyde çok küçük ölçekli hareketine duyarlıdır. Beyinde yaklaşık 50 msn'lik difüzyon zamanında, su molekülleri ortalama 10 nanometre civarında mesafe kateder (131). Su DAG için en uygun moleküldür; ancak diğer bazı metabolitlerde de DAG gerçekleştirilebilir. DAG sekansının hassasiyeti, s/mm^2 olarak ifade edilen b değeri ile belirtilir. B değeri, DAG'deki gradyanların etkisini toplar. B değeri ne kadar yüksek olursa, sekans difüzyon etkilerine o kadar duyarlı olur. DAG, en az iki b değeri ile gerçekleştirilir (126,132). B değeri, DAG'de görüntü kalitesini ve ADC değerlerini etkileyecek temel faktördür. Difüzyonun miktarı, difüzyon katsayısı (D) olarak tanımlanan bir katsayı şeklinde tanımlanır. Birimi mm^2/s'dir (milimetrekare/saniye). İn vivo difüzyon katsayısı ölçümü biyolojik dokulardaki çeşitli faktörlerden etkilenir. Kılcal perfüzyon, sıcaklık, dokunun manyetik hassasiyeti ve hareket gerçek difüzyonu etkiler. Bu nedenle, "difüzyon katsayısı" yerine "aşikar difüzyon katsayısı" (ADC) terimi kullanılır (133). Su moleküllerinin serbest dolaşımını etkileyen bu etkiler ADC ile sayısal olarak ölçülebilir. Değeri şu formüle göre hesaplanmaktadır:

$$ADC = \ln (s_2 \ / \ s_1) \ / \ (b, -b_2)$$

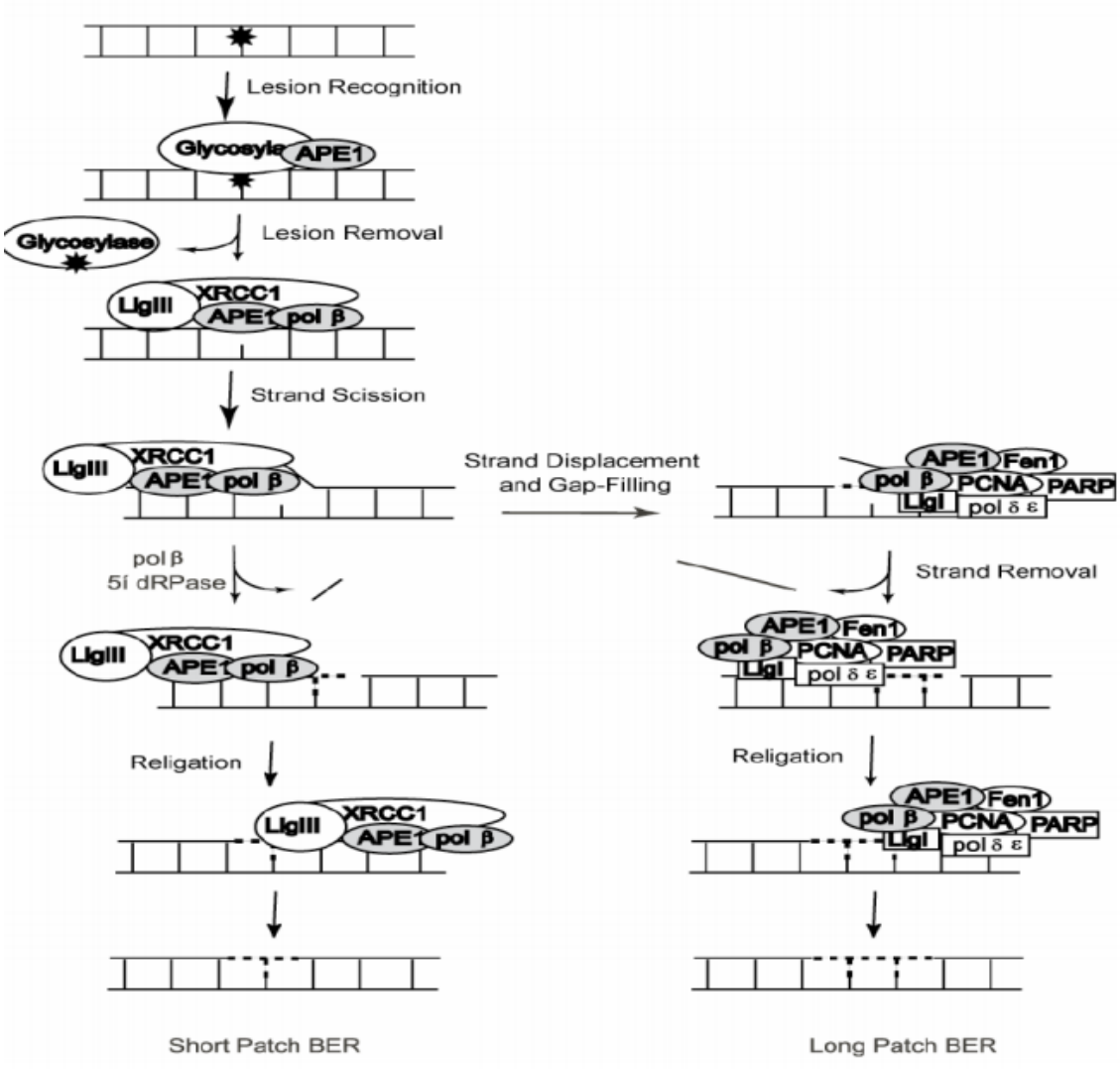
Burada S, sinyal gücünü temsil etmektedir. Stejskal and Tanner, difüzyon değişikliklerini sayısallaştırarak ve görüntü kontrastı ile difüzyon arasındaki ilişkiyi ortaya koyarak DAG ile ilgili ilk çalışmaları gerçekleştirmiştir (129). 1985'te DAG'nin ilk uygulamaları yapılmıştır (134). Günümüzde ise DAG, intraabdominal onkolojik antitelerde, tümör saptanması, karakterizasyonu, tümöral lezyonları non-tümoral lezyonlardan ayırmada, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde, tedavi yanıtının öngörülmesinde önemli rol oynamaktadır. Bunun yanında kanser taraması amaçlı kullanımı açısından tüm vücut DAG ile ilgili çalışmalar da bulunmaktadır (135).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme biyobelirteç olarak işlev görebilir. Malign tümörlerde difüzyon kısıtlamasının altında yatan temel tam olarak anlaşılamamıştır; bununla birlikte hiper hücreselliğin ana neden olduğu düşünülmektedir. Kanser hücreleri saldırgan bir şekilde çoğaldıkça genellikle hücre dışı boşluğu ve dolayısıyla ADC'yi azaltır. Bu nedenle ADC, vücuttaki malign tümörlerin hücreselliğinin bir belirteci olarak kabul edilmektedir (136).

Ma ve ark.'nın (137) yaptıkları çalışmalarında malign pankreatik tümörlerde diğer pankreatik patolojilere ve normal parankime oranla b=0 ve 800 saniye/mm^2 ADC değerlerinin belirgin daha düşük olduğu gösterilmiş ($p<0.05$) ve pankreas kanseri tanısında DAG'nin önemine vurgu yapılmıştır.

XRCC1 ve 2 GENİ ÖZELLİKLERİ VE POLİMORFİZMLERİ

XRCC1 ve 2 (X-Ray Repair Cross Complementing 1 ve 2) esas olarak polimeraz beta ve DNA ligaz III ile birlikte DNA çift zincir kırıklarının onarımında rolü olan gen grubudur. Tek başına enzimatik etkisi bulunmayıp DNA tamir genlerinin bağlanabileceği bölgeleri içermektedir (Şekil 2) (138). Çok sayıda polimorfizmi bildirilmiştir. Bu polimorfizmler genetik tamiri pozitif ya da negatif yönde etkileyebilmektedir. Çevresel kanserojenlere duyarlılık (benzen gibi) buna bağlı olarak artabilir (139). XRCC genleri polimorfizmine bağlı baş-boyun, özofagus, gastrik, meme, akciğer ve kolon kanserleri sıklığının arttığı bilinmektedir (140). Yapılan çalışmalarda XRCC polimorfizmi ile pankreas kanseri oluşumu arasında çelişkili ifadeler bulunmaktadır (141,142). Bu genlerdeki polimorfizmler ayrıca iyonize radyasyona ve kemoterapotik ajanlara da yanıtı etkileyebilmektedir. Örneğin; XRCC1 bazı polimorfizmleri hücrelerde alkalize edici ajanlara karşı 10 kat, X ışınlarına ise 2 kat duyarlılık arttırmaktadır (4). İleri evre kolonik kanser olgularında oksiplatin bazlı kemoterapi duyarlılığının XRCC polimofizmine göre anlamlı derecede değişebileceğini ve surviyi etkileyebileceğini gösterilmiştir (143). XRCC1 homozigot varyant tek gen polimorfizmi içeren (R194W) PDAK olgularında survinin istatistiksel daha düşük olduğu gösterilmiştir (144).



Şekil 2. DNA zincirinde hasar saptanması sonucu onarım için gerekli olan XRCC1 ve etkileşim gösterdiği protein molekülleri.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastalar

01.01.2019 ile 01.01.2021 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran, histopatolojik olarak pakreas duktal adenokanseri tanısı alan, rutin istenen radyolojik tetkiklerinde Radyoloji Anabilim dalında yapılan manyetik rezonans görüntülemelerinde pankreas kitlesi saptanan, diagnostik kalitede batın ve diffüzyon MR görüntüleri olan ve alınan rutin poliklinik kan örneklerinde gen polimorfizmi çalışılabilecek yeterlilikte olan 18-90 yaş aralığında 48 olgu çalışmaya dahil edildi. Bu kriterleri karşılamayan ve ileri komorbiditesi olan uyumsuz hastalar ve dış merkezde daha önce pankreatik kitle nedeni ile cerrahi ya da kemoterapi tedavisi almış olgular çalışmaya dahil edilmedi. Hastalardan poliklinik kontrolünde EDTA'lı tüplerde alınan kan örnekleri ilgili labaratuvar ile irtibata geçilerek gerekli rutin analizleri tamamlandıktan sonra arta kalan kullanılmayacak örnekler genetik polimorfizm saptanması için kullanıldı.

Çalışma için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan TÜTF-BAEK 2020/78 nolu etik kurul onayı alındı (EK-1).

Çalışmaya katılan tüm hastalardan aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır (EK-2).

Veri ve Görüntü Elde Edilmesi

Hastalar 1.5T Manyetik Rezonans Görüntüleme ünitesi (Aera, Siemens Medical Systems, Enlargen, Almanya) ile tetkik edildi. Görüntüler 18 kanallı body matriks koil kullanılarak elde edildi. Kontrast madde (Gadobutrol, Gd-BT-DO3A, Gadovist, Schering, Berlin) dozu 0.2 mmol/kg'dı. Hastaların başı önde ve kolları yanda vücuda bitişik olaracak şekilde masaya yatırıldı. Solunum hareketlerinden kaynaklanabilecek artefaktları önlemek için pankreastan geçen görüntülerde nefes tutturuldu. Uygun nefes tutamayan olgularda solunumsal artefaktlar solunum tetikleme kullanılarak azaltıldı. Toplam tetkik süresi 30 dakikaydı.

Üst batın MR görüntüleri için aksiyel ve koronal Ultrafast Spin Echo T2A (HASTE) , Gradient Echo in phase ve out-of phase T1A sekanslar, nefes tutmalı Gradient Echo T1A ve kontrast madde sonrasında aksiyel multifaz yağ baskılamalı Ultra fast Gradient Echo T1A (VIBE) görüntüler alındı. Tüm sekanslarda FOV 380 mm idi.

Aksiyel Ultrafast Spin Echo T2A (HASTE) incelemede; TR/TE: 1000/94 ms, kesit kalınlığı/aralığı: 6/1,2 mm, kesit sayısı 40, matriks boyutu 320x200, NSA: 1, FA: 160° uygulandı.

Koronal Ultrafast Spin Echo T2A (HASTE) incelemede; TR/TE: 1000/91 ms, kesit kalınlığı/aralığı: 6/1,2 mm, kesit sayısı 36, matriks boyutu 256x256, , NSA: 1, FA: 180° uygulandı.

Gradient Echo in phase ve out-of phase T1A sekanslar TR 104 ms, kesit kalınlığı/aralığı: 6/1.2 mm, kesit sayısı 36, matriks boyutu 256x166, FA 70° olup sırasıyla in phase/out-of phase TE 4,76/2.38 ms alındı.

İlaç öncesi ve sonrasında aksiyel Ultra fast Gradient Echo T1A (VIBE) görüntülerde TR/TE: 4,49/2,19 ms, kesit kalınlığı/aralığı 3,4/0,68 mm, kesit sayısı 80, matriks boyutu 320x195 FA 70° ve görüntü averaj sayısı (NSA) 2 olarak uygulandı.

İlaç sonrasında aksiyel T1A fl2d fat sat görüntülerde TR/TE: 170/2,38 ms, kesit kalınlığı/aralığı 6/1,2 mm, kesit sayısı 40, matriks boyutu 256x166 ve NSA (average) 1, FA: 70° uygulandı.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, 3 farklı b değeri (50, 400, 800 s/mm²) ile TR/TE/: 6400/60 ms, kesit kalınlığı/aralığı: 6/1,2 mm, kesit sayısı 40, matriks boyutu 192x115 ve NSA 2 (her biri için) olup ortalama çekim süresi yaklaşık 2,27 dakikaydı.

Görüntü Arşivleme ve İletim Sistemi (PACS) üzerinden PDAK'lı olgularda tümoral patern, boyut, nekroz, görsel difüzyon kısıtlanması, vasküler invazyon, bölgesel LAP ve metastaz özellikleri değerlendirildi.

PDAK'lı olgularda tanı histopatolojik olarak konulmuştu. Bu olgularda DAG ölçümlerine ek olarak yaş, cinsiyet, survi gibi demografik veriler kaydedildi. CA19-9 değerleri kayıt altına alındı.

Görüntülerin Analizi

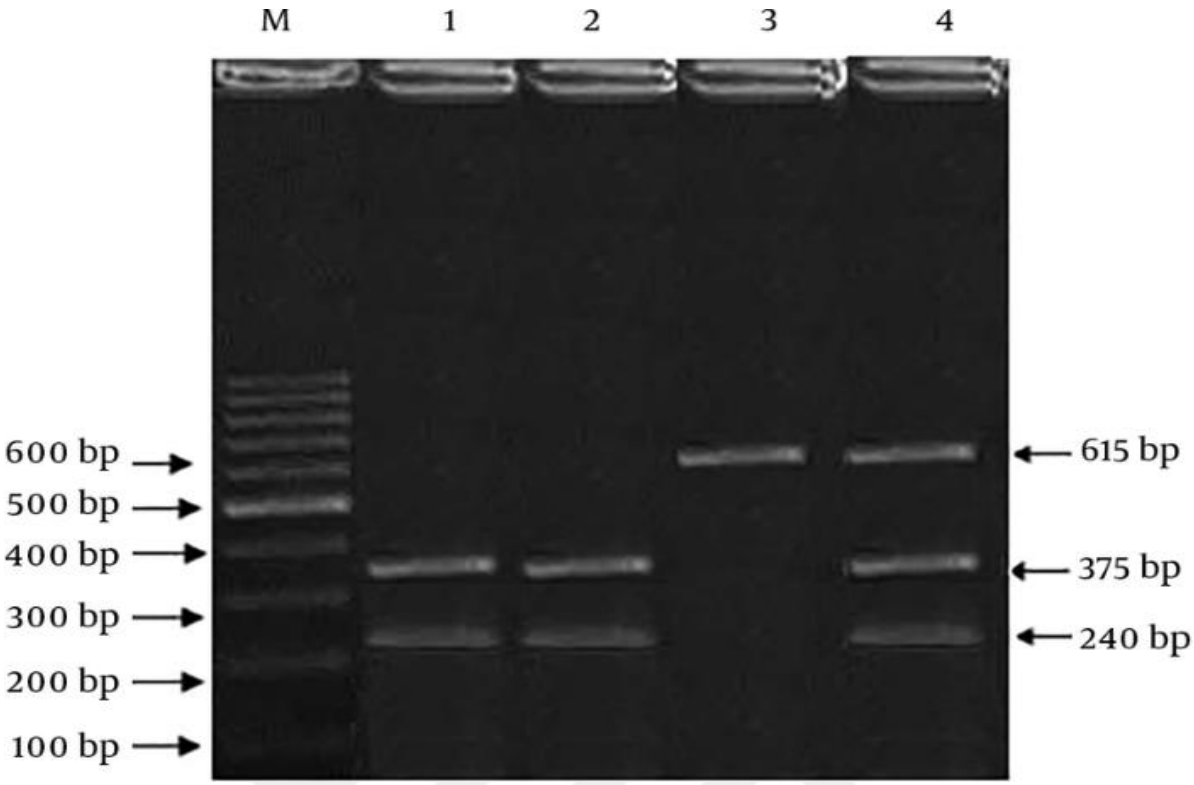
Görüntülerin işlenmesi için veriler iş istasyonuna (Syngo. Via VB10B, Siemens) aktarıldı. Ölçümlerde anatomik oryantasyon T2 ağırlıklı görüntüler ve kontrastlı seriler üzerinden sağlandı. Kantitatif analiz MR iş istasyonu üzerinden gerçekleştirildi. Her DAG'nin görüntülerine ait ADC haritası cihaz tarafından otomatik oluşturuldu. ADC değeri bu harita üzerinden ölçüldü. PDAK tanılı hastalarda kitle lezyon ADC ölçümleri kitlenin en homojen olduğu yerlerden, lezyonların görsel olarak en çok difüzyon kısıtlanması gösteren komponentinden, kistik ve nekrotik komponentlerden kaçınılarak 2 cm² çapında dairesel bir ROI (Region of Interest) kullanılarak yapıldı. Çizilen ROI içerisinde ölçümü etkileyeceğinden komşuluğu majör vasküler ve duktal yapılardan kaçınıldı. İki cm² çapında ROI uygulanamayan lezyonlarda mümkün olan en büyük ROI kullanıldı. Büyük lezyonlarda aynı dilim üzerinde 3 farklı ROI kullanıldı. Her ROI içerisinde yer alan ADCmin, mean ve max değerleri kaydedildi.

XRCC1 ve 2 Polimorfizmlerinin Saptanması

Gen analizleri Trakya Üniversitesi Biyofizik Anabilim Dalı labaratuvarında ilgili birimdeki öğretim görevlilerince gerçekleştirildi. Genotipleri saptamak için polimeraz zincir reaksiyonu sınırlama fragman uzunluğu polimorfizmi (PCR-RFLP) kullanıldı. Primerler, Med Santek tarafından sentezlendi. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) amplifikasyonu, XRCC1

kodon 399 polimorfik bölgesinin DNA parçalarını içermiştir. Primer 50-TCCTCCACCTTGTGCTTTCT-30'dur. PCR reaksiyon sistemi 25 mL PCR karışım solüsyonu, 0.1 mg şablon DNA, 0.4 mmol / L primerler, 0.1 mmol / L dNTP, 1.5 mmol / L MgCl2, 1.0 U Taq polimeraz ve 1p reaksiyon tamponunu içermiştir. PCR koşulları, 5 dakika 95 ° C ön doygunluk, ardından 30 saniye 95 ° C, 30 saniye 61 ° C ve 45 saniye 72 ° C, toplam 35 döngü ve ardından 72 ° C'de 10 dakika uzatma içeriyordu. Kodon399'un (5 mL) PCR ürünleri ve kısıtlama endonükleaz PvuII veya NciI (5 mL), gece boyunca 37 ° C'de inkübe edildi. PCR ürünleri (6 mL) alınmış ve% 2.0 agaroz jel oyuklarına eklenmiştir. Birinci ve standart referansa elli baz çift DNA Merdiven Markörü (5 mL) eklenmiştir. Jel, l-Trihidroksiamino-metan + borik asit + EDTA elektroforez tamponuna yerleştirildi ve 40 dakika boyunca 120 V altında yatay elektroforez gerçekleştirildi. Elektroforezden sonra agaroz jeli çıkarıldı, UV altına yerleştirildi Heterozigot 3 fragman oluşturuldu (615, 375 ve 240 bp). Bu fragman durumlarına göre hastalara karşılık gelen XRCC1 Arg399Gln genotipi belirlendi (Şekil 3) ve fotoğrafı çekildi.

XRCC2 gen polimorzmi restriksiyon enziminin yeterli DNA kesimi yapamaması nedeniyle çalışılamadı.



Şekil 3: XRCC1 Arg399Gln PCR-RFLP agaroz jel elektoforezi. 1 ve 2. bantlar GG genotipine (375 bp, 240 bp) ; 3. bant AA genotipine (615 bp) ve 4. bant AG genotipine (615 bp,375 bp,240 bp) karşılık gelmektedir.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı analizde sonuçlar ortalama ± standart sapma veya sayı (%) olarak düzenlendi. XRCC1 polimorfizmi pozitif ve negatif grupların karşılaştırılmasında değişkenlerin dağılım özellikleri dikkate alınarak niceliksel değerlerin karşılaştırılmasında, normal dağılım göstermeyenler için Mann Whitney U testi, normal dağılım gösteren değişkenler için student t testi kullanıldı. ADC değerinin PDAK pozitifliğinin cut-off değerini belirlemek için ROC analizi kullanılarak söz konusu noktaya ilişkin sensitivite, spesifite değerleri hesaplandı. Survi analizlerinde Kaplan-Meier analizinden yararlanıldı.

İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $P<0,05$ kabul edildi. İstatistiksel değerlendirme için IBM SPSS Statistics 19 (Statistical Package for the Social Sciences, version 19, seri no:10240642) programı kullanıldı.

Limitasyonlar

DAG'nin ana sınırlaması ADC ölçümünün tekrarlanabilirliği ve görüntü kalitesidir. Single-shot spin eko eko planar DAG'de zayıf sinyal gürültü oranı, sınırlı uzaysal çözünürlük ve eko-planar görüntülemeyle ilgili artefaktlara (bozulma, gölgelenme ve bulanıklaşma) bağlı olarak görüntü kalitesi sınırlıdır (145).

Çalışmamızda dahil edilen hastaların bazılarında solunum tetikleme kullanılırken bazı hastalarda nefes tutma tekniği uygulandı. Pankreasta DAG uygulamasındaki güçlüklerden en önemlisi diğer intraabdominal organlarda olduğu gibi solunum hareketlerinden etkilenmesidir. Bu durumu önlemek tekli nefes tutma, çoklu nefes tutma, solunum tetikleme gibi çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Tek nefes tutmalı teknikler düşük sinyal gürültü oranı ile sonuçlanmaktadır (145).

ADC ölçümü, donanıma, gözlemciye ve biyolojik faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Çalışmamızda bütün ölçümler tek radyolog tarafından gerçekleştirildi. Gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum değerlendirilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hasta sayımız kısıtlıydı. Hastaların PDAK dışı komorbid hastalıkları ve soygeçmişleri sorgulanmadı.

BULGULAR

Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen PDAK tanılı 48 olgunun 19 (%39,6)'u kadın, 29 (%60,4)'u erkekti. Olguların yaşları en az 48, en çok 86 yıl olarak bulunurken olguların yaş ortalamasının 66,2±9,3 yıl olduğu hesaplandı. Dahil edilen 48 hastanın 34'ü (%70,8) takip sürecinde hayatlarını kaybetti ve bu hastaların survi ortalaması 7,4±8,9 ay olarak bulundu. Çalışmamız takip süresinin sonlandığı Ocak 2021'de ise 14 (%29,2) hastanın tedavileri devam etmekteydi. Hastaların pankreas duktal adenokarsinom tanısı aldıkları süre en az 1 ay, en çok 41 ay olarak bulunurken, hastalık süresi ortalaması 7,6±7,8 ay olarak hesaplandı. Olguların %89,6 (n=43)'sının serum CA19-9 değeri referans aralığına göre 37 U/ml'den yüksekti ve %10,4 (n=5)'ünün serum CA19-9 değeri normal sınırdaydı. 42 (%87,5) hastaya kemoterapi uygulanırken, 6 (%12,5) hastaya cerrahi tedavi yapılmıştı (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	n (sayı)	**% (yüzde)**
Yaş		
≤ 60	13	27,1
> 60	35	72,9

Tablo 4 (Devam). Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	n (sayı)	% (yüzde)
Cinsiyet		
Kadın	19	39,6
Erkek	29	60,4
CA19-9 (0-37 U/ml ref. aralığı)		
≤ 37 U/ml	5	10,4
> 37 U/ml	43	89,6
Tedavi		
Cerrahi	6	12,5
Kemoterapi	42	87,5
Survi		
≤ 4,6 ay	18	37,5
> 4,6 ay	16	33,3
Yaşayan	14	29,2

Çalışmamızdaki PDAK tanılı 31 hastada (%64,6) kitle lezyon pankreas baş bölgesinde, 10 hastada (%20,8) korpusta ve 7 hastada ise (%14,6) kuyruk kısmında olduğu tespit edilmiştir. Olguların tümör boyutları en az 10 mm, en fazla 80 mm olarak bulunurken, boyut ortalaması 35,8±15,8 mm olarak hesaplandı. Hastaların %79,2 (n=38)'sinin tümör boyutu 20 mm'den büyüktü. %81,3 (n=39)' ünde vasküler invazyon ve %83,3 (n=40)'ünde bölgesel lenfoadenopati mevcuttu. 19 (%39,6) hastada tanı anında uzak metastaz olduğu görüldü. Çalışmamızdaki pankreas adenokarsinom tanılı olguların %18,8 (n=9)'i evre 1 ve 2, %41,6 (n=20)'sı evre 3, %39,6 (n=19)'sı evre 4'tü (Tablo 5).

Tablo 5. Pankreas duktal adenokarsinomu prognostik özellikleri

	n (sayı)	% (yüzde)
Tümör lokalizasyonu		
Baş	31	64,6
Korpus	10	20,8
Kuyruk	7	14,6
Tümör boyutu		
≤ 20 mm	10	20,8
> 20 mm	38	79,2
Vasküler invazyon		
Var	39	81,3
Yok	9	18,7
Bölgesel lenfoadenopati		
Var	40	83,3
Yok	8	16,7
Metastaz		
Var	19	39,6
Yok	29	60,4
Evre		
1	2	4,2
2	7	14,6
3	20	41,6
4	19	39,6

CA19-9 serum değeri referans aralığına göre yüksek olan 43 hastanın yapılan MRG'sinde kitle santralinde nekroz varlığı, difüzyon kısıtlaması ve metastaz varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. CA19-9 serum değeri referans aralığına göre yüksek olan hastaların prognostik faktörler ile karşılaştırması

	n	Sıra ortalaması	Sıra toplamı	u değeri	p değeri
Nekroz					
Var	29	24,93	723,00	118	**0,027**
Yok	14	15,93	223,00		
Difüzyon kısıtlaması	33	24,14	796,50	94,5	
Var	10	14,95	149,50		**0,042**
Yok					
Metastaz					
Var	17	28,06	477,00	118	**0,010**
Yok	26	18,04	469,00		
Lenfoadenopati					
Var	36	23,50	846,00	72	0,075
Yok	7	14,29	100,00		

Pankreas duktal adenokarsinom tanılı olguların XRCC1 kodon 399 gen polimorfizmi dağılımı %25 (n=12) GG ,%68,8 (n=33) AG ve %6,2 (n=3) AA olarak tespit edildi. Erken evre olgularda (Evre 1 ve 2) %14,6 (n=7) AG, ileri evre olgularda ise (Evre 3 ve 4) %54,2 (n=12) AG genotipi mevcuttu. AA genotipi olan olguların tamamının (n=3) pankreas karsinomu ileri evreydi (Tablo 7). XRCC1 gen polimorfizmi ile hastalık evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 7. XRCC1 Polimorfizminin pankreas adenokarsinomu evrelerine göre dağılımı

Evre	XRCC1 Arg399Gln			Toplam
	GG	AG	AA	
1 ve 2	2 (%4,2)	7 (%14,6)	0	9 (%18,8)
3 ve 4	10(%20,8)	26 (%54,2)	3 (%6,2)	39 (%81,2)
Toplam	12 (%25)	33 (%68,8)	3 (%6,2)	48(%100)

Çalışmaya dahil edilen pankreas duktal adenokarsinom tanılı hastaların difüzyon ağırlıklı görüntülemelerine ait b=0,800 aralığında ölçülen ADC değerlerinin prognostik faktörler ile karşılaştırılması Tablo 8, 9 ve 10'da belirtilmiştir. Difüzyon kısıtlaması ve vasküler invazyon olan olgularda ADCmin değeri istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Hastaların pankreas karsinomu evreleri ile ADCmin değeri karşılaştırıldığında ileri evre olgularda (evre 3 ve 4) ADCmin değeri ortalaması daha düşük saptanmıştır ($p=0,004$). Olguların difüzyon ağırlıklı görüntülemelerine ait ADCmax ve ADCmean değerleri ile karşılaştırılan prognostik faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 8. ADCmin değerinin prognostik faktörler ile karşılaştırması

	n	**Ortalama ± Standart sapma**	**t değeri**	**P değeri**
Vasküler invazyon				
Var	39	0,990 ± 0,224	2,16	**0,036**
Yok	9	1,172 ± 0,237		
Nekroz				
Var	32	0,993 ± 0,144	1,33	0,316
Yok	16	1,088 ± 0,353		
Difüzyon kısıtlaması				
Var	35	0,982 ± 0,230	2,13	**0,038**
Yok	13	1,139 ± 0,217		
Metastaz				
Var	19	0,960 ± 0,155	1,55	0,128
Yok	29	1,067 ± 0,270		
Lenfoadenopati				
Var	40	1,002 ± 0,239	1,49	0,144
Yok	8	1,136 ± 0,189		
Lokalizasyon				
Baş	31	1,067 ± 0,268	1,72	0,091
Korpus ve kuyruk	17	0,947 ± 0,135		
Evre				
1ve 2	9	1,222 ± 0,179	3,02	**0,004**
3 ve 4	39	0,979 ± 0,225		

Tablo 9. ADCmax değerinin prognostik faktörler ile karşılaştırması

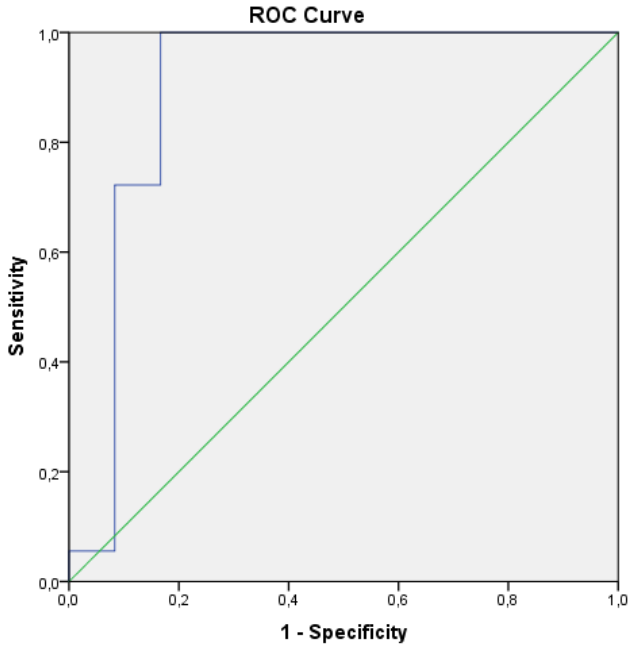
	n	Ortalama ± Standart sapma	t değeri	P değeri
Vasküler invazyon			1,72	0,092
Var	39	1,267 ± 0,254		
Yok	9	1,432 ± 0,281		
Nekroz			0,58	0,561
Var	32	1,282 ± 0,223		
Yok	16	1,329 ± 0,338		
Difüzyon kısıtlaması			1,73	0,091
Var	35	1,258 ± 0,257		
Yok	13	1,404 ± 0,264		
Metastaz			1,6	0,119
Var	19	1,232 ± 0,152		
Yok	29	1,340 ± 0,312		
Lenfoadenopati			0,51	0,612
Var	40	1,289 ± 0,270		
Yok	8	1,342 ± 0,247		
Lokalizasyon			1,68	0,099
Baş	31	1,337 ± 0,304		
Korpus ve kuyruk	17	1,226 ± 0,154		
Evre			1,57	0,124
1ve 2	9	1,420 ± 0,231		
3 ve 4	39	1,269 ± 0,266		

Tablo 10. ADCmean değerinin prognostik faktörler ile karşılaştırması

	n	Ortalama ± Standart sapma	t değeri	P değeri
Vasküler invazyon			1,81	0,076
Var	39	1,131 ± 0,240		
Yok	9	1,293 ± 0,244		
Nekroz			0,36	0,724
Var	32	1,151 ± 0,191		
Yok	16	1,184 ± 0,337		
Difüzyon kısıtlaması			1,66	0,103
Var	35	1,126 ± 0,244		
Yok	13	1,257 ± 0,235		
Metastaz			1,62	0,113
Var	19	1,100 ± 0,146		
Yok	29	1,202 ± 0,290		

Tablo 10 (Devam). ADCmean değerinin prognostik faktörler ile karşılaştırması

	n	Ortalama ± Standart sapma	t değeri	P değeri
Lenfoadenopati				
Var	40	1,152 ± 0,254	0,64	0,525
Yok	8	1,213 ± 0,212		
Lokalizasyon				
Baş	31	1,203 ± 0,281	1,90	0,063
Korpus ve kuyruk	17	1,086 ± 0,145		
Evre				
1ve 2	9	1,298 ± 0,211	1,89	0,065
3 ve 4	39	1,130 ± 0,246		



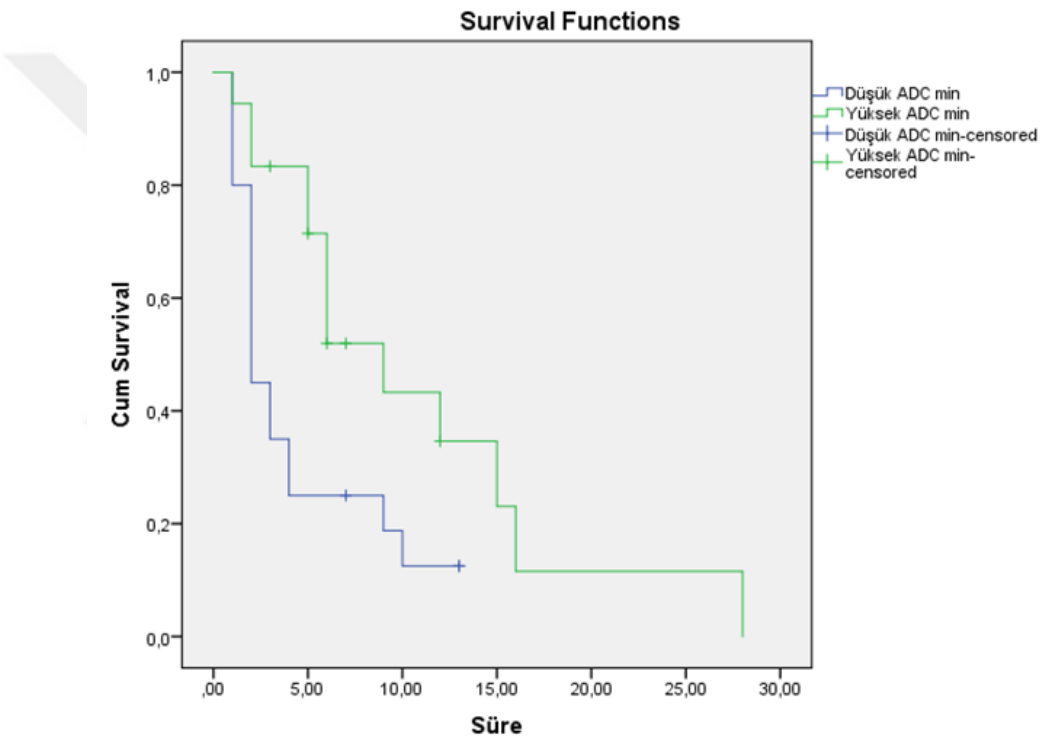
Şekil 4. Evre 3 ve 4 kemoterapi alan olgularda ADCmin cut-off.

Pankeras duktal adenokarsinom tanılı hastaların median genel sağkalım süresi literatürde 4,6 ay olarak belirlenmiştir (146). Çalışmamızdaki ileri evreli (evre 3-4) hastaların genel sağkalım sürelerini 4,6 aya göre gruplandırarak cut-off değeri belirlenmiştir (Şekil 4). Yapılan ROC analizine göre %83,5 duyarlılık ve %83,3 özgüllük ile cut-off ADCmin değeri 0,996 olarak hesaplanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Cerrahi uygulanmayan olgularda ADCmin cut-off değeri

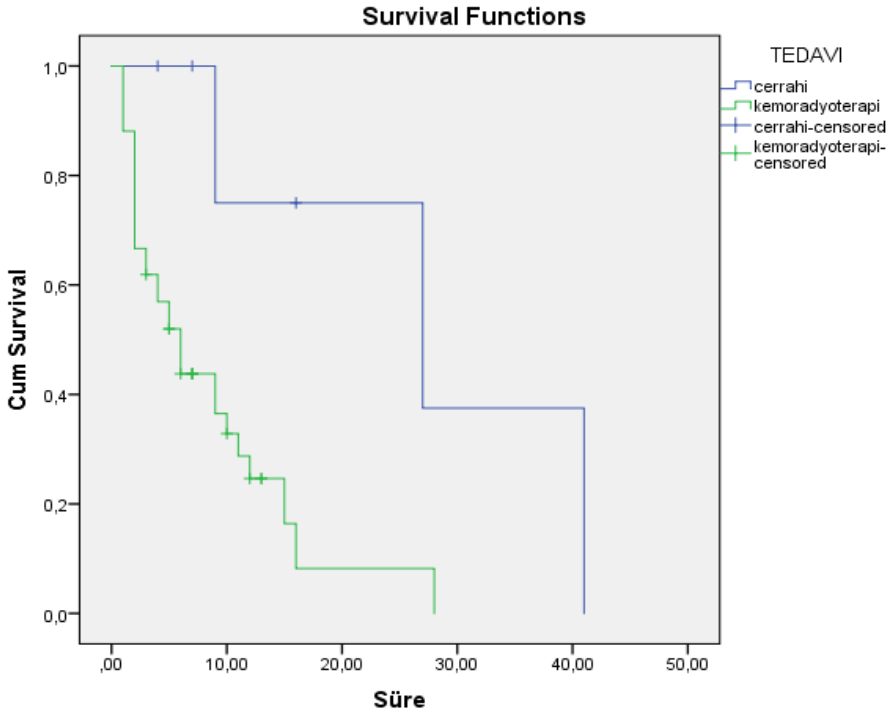
EAA(95% GA)	Cut off	P	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
0,898 (0,746-1,000)	0,996	<0,001	83,5	83,3

GA: Güven aralığı. EAA: Eğri altındaki alan



Şekil 5. Cerrahi uygulanmayan hastaların ADCmin değerine göre sağkalımı.

Pankeras karsinomu evre 3 ve 4 kemoterapi alan hastaların ADCmin cut-off değeri (0,996)'ne göre genel sağkalım süresi incelendiğinde düşük ADCmin değerine sahip olguların sağkalım süresi 4,4 ± 0,9 ay, yüksek ADCmin değerine sahip olanların sağkalım süresi 10,6 ± 2,2 ay olarak tespit edildi. Yüksek ADCmin değerlerine sahip olanların genel sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,015) (Şekil 5).



Şekil 6. Tüm olguların tedavi şekline göre genel sağkalım süresi.

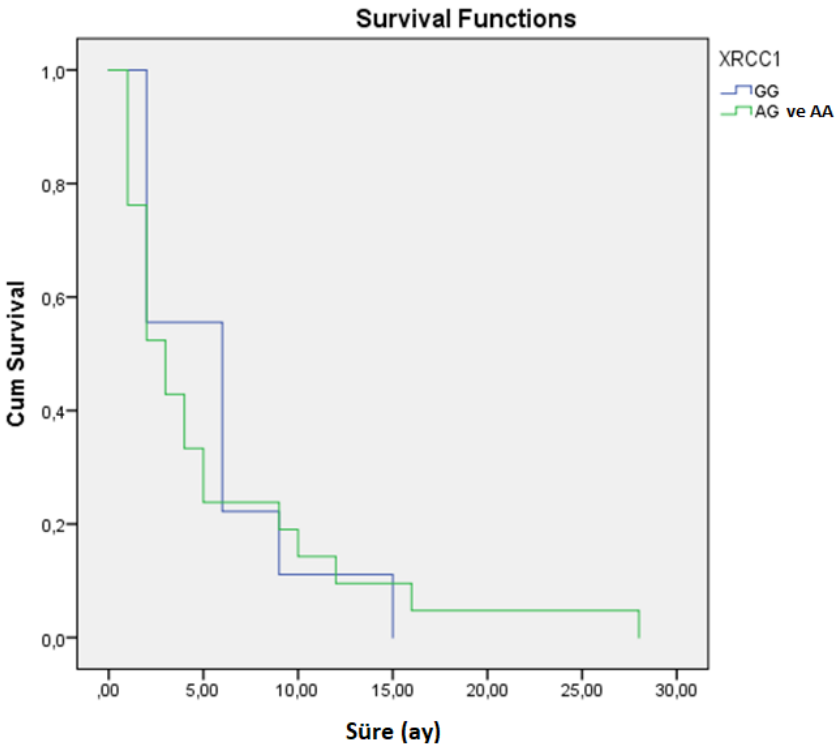
Çalışmaya dahil edilen olguların %87,5 (n=42)'ine kemoterapi uygulanırken, %12,5 (n=6)'ine cerrahi operasyon yapılmıştı. Kemoterapi alan hastaların genel sağkalım süresi 8,4 ± 1,4 ay iken, cerrahi operasyon yapılanların genel sağkalım süresi 27,7 ± 8,0 ay olarak bulunmuştur. Pankreas karsinomu tanılı hastalara cerrahi operasyon uygulanmasının genel sağkalım süresini arttırdığı tespit edildi (p=0,013) (Şekil 6).

Pankreas duktal adenokarsinom tanılı hastaların XRCC1 399 kodon gen polimorfizmine göre hastalara ait prognostik faktörler karşılaştırıldığında cinsiyet, tümör lokalizasyonu, vasküler invazyon, bölgesel lenfoadenopati, uzak metastaz varlığı, difüzyon kısıtlaması ve nekroz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 12). Tüm olguların XRCC1 399 kodon gen polimorfizmi ile hastaların tanı yaşları karşılaştırıldığında ise GG genotipli olguların tanı yaşı ortalaması 71,0 ± 9,1 yıl iken, AG/AA genotipli olgularda 64,6±8,9 yıl bulunmuştur ve istatistiksel açıdan anlamlıdır (p=0,038).

XRCC2 polimorfizmi restriksiyon enziminin yeterli DNA kesimi sağlayamaması nedeniyle çalışılamadı.

Tablo 12. Hastalara ait prognostik faktörler ile XRCC1 gen polimorfizminin karşılaştırması

	GG	AG/AA	p değeri
Cinsiyet			
Kadın	6 (%12,5)	13 (%27,1)	0,501
Erkek	6 (%12,5)	23 (%47,9)	
Lokalizasyon			
Baş	9 (%18,8)	22 (%45,8)	0,497
Korpus/Kuyruk	3 (%6,3)	14 (%29,2)	
Vasküler invazyon			
Var	9 (%18,8)	30 (%62,5)	0,671
Yok	3 (%6,3)	6 (%12,5)	
Bölgesel lenfoadenopati			
Var	9 (%18,8)	31 (%64,6)	0,394
Yok	3 (%6,3)	5 (%10,4)	
Metastaz			
Var	2 (%4,2)	17 (%35,4)	0,091
Yok	10 (%20,8)	19 (%39,6)	
Difüzyon kısıtlaması			
Var	10 (%20,8)	25 (%52,1)	0,469
Yok	2 (%4,2)	11 (%22,9)	
Nekroz			
Var	7 (%14,6)	25 (%52,1)	0,500
Yok	5 (%10,4)	11 (%22,9)	



Şekil 7. Cerrrahi uygulanmayan hastaların XRCC1 gen polimorfizmine göre genel sağkalım süresi.

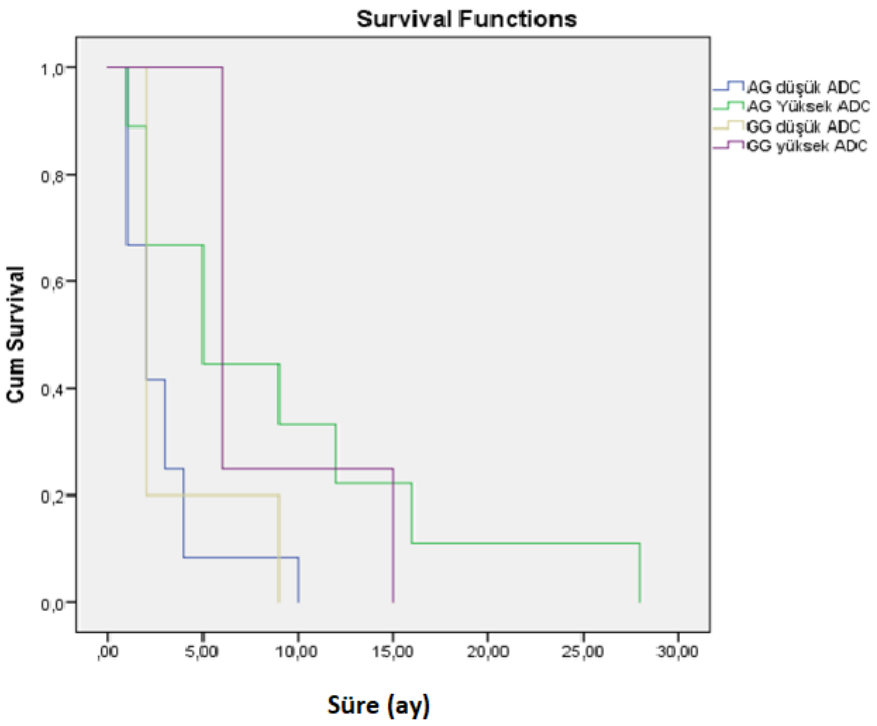
Pankreas duktal adenokarsinom tanılı evre 3 ve 4 kemoterapi alan hastaların XRCC1 399 kodon gen polimorfizmine göre genel sağkalım süreleri incelendiğinde GG genotipine sahip hastaların sağkalım süresi 5,5 ± 1,4, AG ve AA genotipine sahiplerde ise sağkalım süresi 5,4 ± 1,4 olarak tespit edilmiştir. XRCC1 gen polimorfizmi ile ileri evre pankreas kanseri olan olgularda genel sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 7).

Tablo 13. Evre 3 ve 4 kemoterapi alan hastaların XRCC1 gen polimorfizmi ve ADCmin değerlerinin karşılaştırılması

XRCC1	Düşük ADCmin		Yüksek ADCmin	
	Medyan Sağkalım Süresi (ay)	RO (%95 GA)	Medyan Sağkalım Süresi (ay)	RO (%95 GA)
GG	3,4	2,52(0,64-9,96)	8,25	1,00
AG/AA	2,83	3,28(0,98-10,95)	8,88	0,94(0,27-3,27)

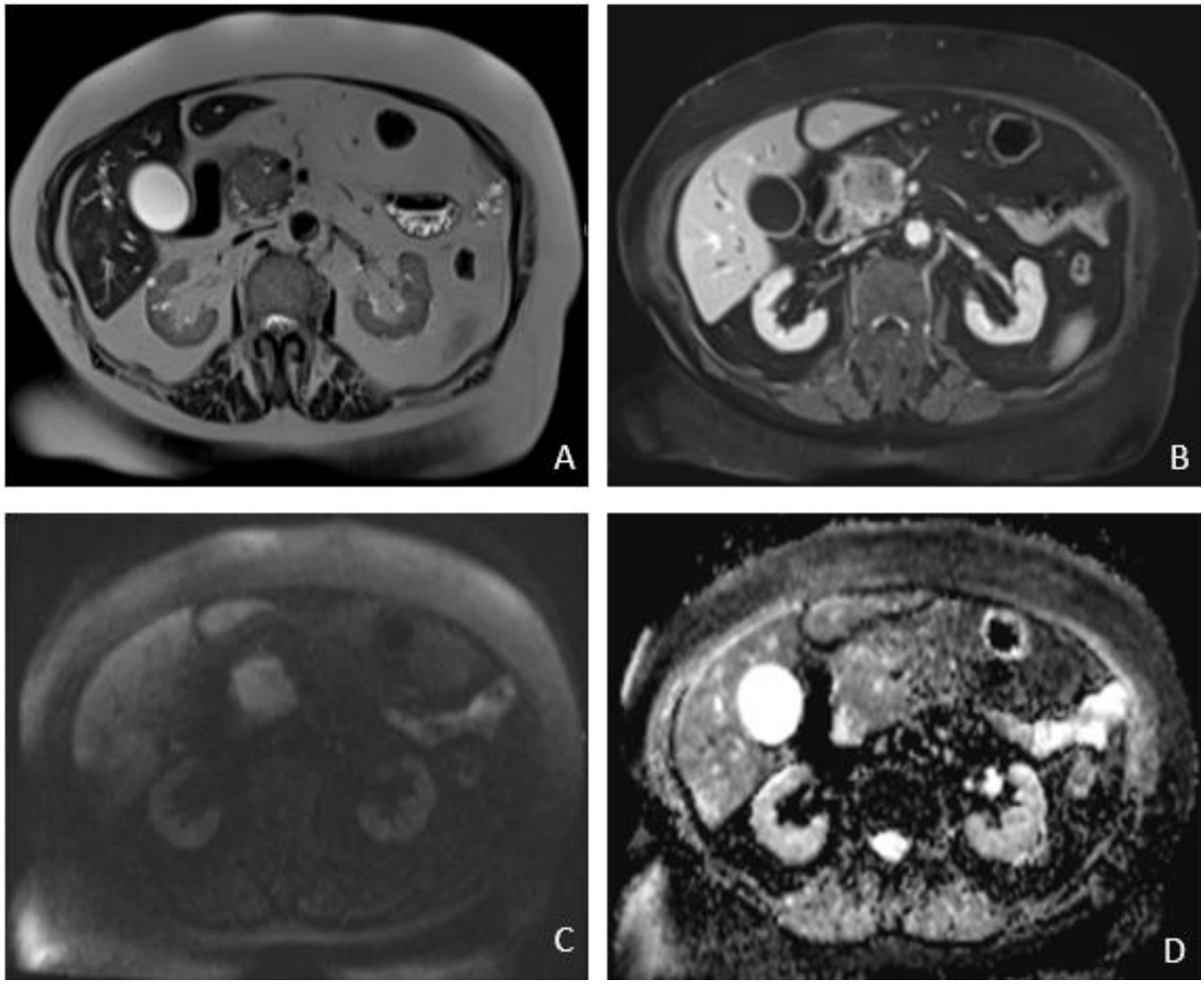
GA: Güven Aralığı. RO: Risk Oranı

Çalışmaya dahil edilen ileri evre kemoterapi alan hastaların XRCC1 399 kodon gen polimorfizmi ADCmin değerine göre gruplandırıldığında AG ya da AA genotipi ve yüksek ADCmin değerine sahip olguların medyan sağkalım süresi 8,88 ± 2,9 ay, GG genotipi ve yüksek ADCmin değerine sahip olguların medyan sağkalım süresi 8,25 ± 2,2 ay bulunurken, AG ya da AA genotipi ve düşük ADCmin değerine sahip olguların medyan sağkalım süresi 2,83 ± 0,7 ay, GG genotipi ve düşük ADCmin değerine sahip olguların medyan sağkalım süresi 3,4 ± 1,4 ay bulundu (Tablo 13). XRCC1 399 kodon gen polimorfizmi ile ADCmin değerinin yüksek ya da düşük olmasının medyan sağkalım süresine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,069). Evre 3 ve 4 kemoterapi alan hastalarda XRCC1 gen polimorfizmi ve ADCmin değerlerinin genel sağkalım süreleri arasındaki ilişki Kaplan- Meier analizi Şekil 8'da gösterilmiştir.

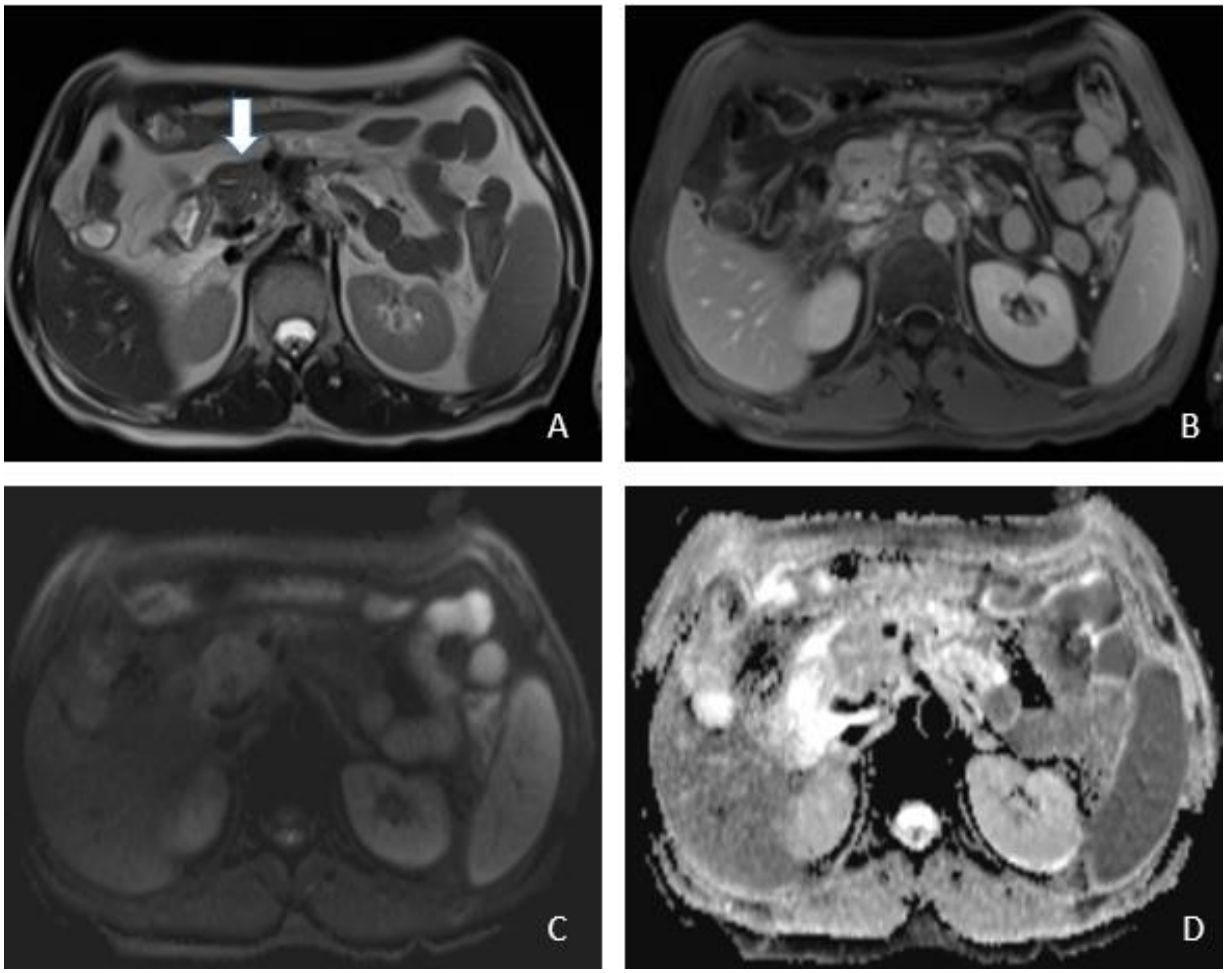


Şekil 8. Cerrahi uygulanmayan hastalarda XRCC1 gen polimorfizmi ve ADCmin değerlerinin genel sağkalım süreleri.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 2 olguya ait manyetik rezonans görüntüleri ile DAG ölçümleri Şekil 9, 10'da gösterilmiştir.



Şekil 9. 84 yaşında US incelemede safra yollarında genişleme tanımlanan kadın olguda, CA19-9 düzeyi 1800 U/ml olduğu belirtilmektedir. Hastada XRCC1 gen çalışmasında GG genotipi izlenmektedir. Olguda tanı anından itibaren 2 aylık survi izlenmiştir. A) Aksiyel T2 ağırlıklı görüntüde pankreas baş kesiminde ara sinyal intensitesinde kitle lezyon görülüyor. B) Lezyon geç fazda heterojen kontrast tutulumu göstermektedir. C) Diffüzyon ağırlıklı görüntülemede (b-800) lezyonda diffüzyon kısıtlılığı izlenmektedir. D) ADC haritalamasında, lezyonun 3 ayrı yerinden yapılan ADCmin değerleri ortalaması 1,069 x 10^{-3} mm^2/s olduğu saptandı.



Şekil 10. 49 yaşında erkek olguda kilo kaybı nedeniyle başvurusunda, CA19-9 düzeyinin 490 U/ml olduğu belirtilmektedir. Hastada XRCC1 gen çalışmasında AG genotipi izlenmektedir. Olguda tanı anından itibaren 27 aylık survi izlenmiştir. A) Aksiyel T2 ağırlıklı görüntüde pankreas baş kesiminde ara sinyal intensitesinde kitle lezyon (ok) görülmektedir. B) Lezyon geç fazda yoğun kontrast tutulumu göstermektedir. C) Diffüzyon ağırlıklı görüntülemede (b-800) lezyonda diffüzyon kısıtlılığı izlenmektedir. D) ADC haritalamasında, lezyonun 3 ayrı yerinden yapılan ADCmin değerleri ortalaması 1,514 x 10^{-3} mm^2/s olduğu saptandı.

TARTIŞMA

Pankreas kanseri günümüzde kadın ve erkekler için dördüncü sıklıkta görülen bilinen tüm kanserler içinde en kötü prognoza sahip, beş yıllık survisi %5'in altında saptanan kanser türüdür. Yılda 124.000 yeni tanı alan hastası bulunmaktadır. Pankreas kanserinde cerrahi, tek küratif tedavi yöntemidir fakat hastaların birçoğunda, cerrahi tedavilerinin 1. yılında metastaz saptanmaktadır (147).

Tanısında, görüntüleme modalitelerinden MRG'nin önemli bir yeri bulunmaktadır. MRG'de pankreatik kitle lezyonlar genellikle T1 ağırlıklı sekanslarda hipo, T2 ağırlıklı sekanslarda ise hiperintens görünmektedir. Gadolinyumlu postkontrast serilerde kitle lezyonlarda erken fazlarda düşük kontrast tutulumu, ilerleyen fazlarda artan kontrast tutulumu izlenir ve özellikle boyutsal küçük olanlarda daha belirgin olmak üzere pankreatik kitleleri saptamada MRG, BT'ye üstündür. Lezyonlar diffüzyon ağırlıklı serilerde diffüzyon kısıtlılığı göstermekte ve bu özellikleri tanıya katkı sağlamaktadır (99). XRCC1 bir DNA tamir geni olup polimorfizmi sonucunda pankreas da dahil olmak üzere birçok organda adenokanser gelişimine neden olmakla birlikte hastalarda surviyi de etkilediği bilinmektedir (148).

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak olguların çoğunluğu 60 yaş üstü olup ortalama yaş 66,2 idi ve çoğunluğunu erkek hastalar oluşturmaktaydı (%60,4). Pankreas duktal adenokanser tanılı hastalarda median sağkalım süresi literatürde 4,6 ay olarak belirtilmiştir (146). Bizim çalışmamızda takip sırasında hayatını kaybeden olguların %37,5'i (n= 18) 4,6 aydan az yaşadı. 2021 yılında yapılan Huang ve ark. (149) yaptığı metaanalizde 2018 yılında

dünya geneli toplam 485,918 yeni vaka bildirilmiş ve bu olgularda erkek: kadın oranı 1.4:1.0 bulunmuş. Çalışmamızda ise erkek: kadın oranı 1.5:1.0 bulunmuş olup literatür ile benzerdi.

Çoğunlukla geç evrede tanı alan pankreas adenokanseri hastalarında çalışmaya dahil edilen olguların yalnızca 6'sında (%12,5) cerrahi tedavi uygulanabilecek erken evrede olduğu görüldü. Bu oran literatürde de benzer bildirilmiş olup Cress ve ark.'nın (150) yaptığı çalışmada 10,612 pankreas adenokanseri tanılı olguların yalnızca 1674'üne (%15,8) cerrahi tedavi uygulanabilmiş. Çalışmamızda cerrahi tedavi uygulanan olgularda ortalama survi 27,7 aydı. Aynı çalışmada ise bu ortalama 13.3 ay olarak bulunmuş. Bu farklılığın sebebinin çalışmamızdaki hasta sayısının azlığına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmaya dahil edilen %89,6 olgunun (n=43) tanı sırasında CA19-9 düzeyi labaratuvarca belirtilen referans aralığı üstündeydi (>37 U/ml) . Evre 3 ve 4 olgularda CA19-9 düzeyleri Evre 1 ve 2'lere göre daha fazlaydı. Forsmark ve ark. (151) çalışmalalarında 558 pankreas adenokanseri tanılı olgularda CA19-9 düzeyi 300 U/ml üzerinde olan olgularda tanıda cerrahi evrenin daha yüksek olduğunu ve rezektabilitenin daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda da benzer şekilde CA 19-9 düzeyi yüksek olanlarda rezektabilitenin daha düşük olduğunu gördük. CA19-9 düzeyleri ile MR bulguları karşılaştırıldığında; MR görüntülemede kitle lezyonlarda nekroz, metastaz ve diffüzyon ağırlıklı serilerde diffüzyon kısıtlılığı gösteren olgularda CA19-9 düzeyinin daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Ayrıca bölgesel lenfadenopati varlığının CA19-9 düzeyi yüksek olan olgularda daha fazla olduğu gösterildiği halde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Van Den Bosch ve ark.'nın (152) çalışmasında metastaz saptanan olgularda CA19-9 düzeyinin bizim çalışmamızdakine benzer şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiş. Çalışmamızda ADC değerleri düşük olgularda, CA19-9 düzeylerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterildi. Kurosawa ve ark.'nın (153) çalışmasında rezektabl PDAK olguları incelenmiş ve diffüzyon ağırlıklı MR görüntülerde kitle ADC değeri ile CA19-9 arası anlamlı ilişki saptanmamış. Bu farklılığının nedeninin, bahsedilen çalışmada yalnızca rezektabl kitlelerin, bizim çalışmamızda ise hem rezektabl hem de rezektabl olmayan kitlelerin de dahil edilmiş olması kuvvetle muhtemeldir.

Çalışmaya dahil edilen 48 PDAK olgusunda lezyonlar çoğunlukla pankreas baş bölgesinde yerleşim göstermekteydi (%64,6). Lezyonların büyük bir kısmının boyutu tanı anında 20 mm üstündeydi (%79,2). Vasküler invazyon, bölgesel lenfadenopati, metastaz

mevcuttu. Olguların büyük bir kısmı ileri evre olarak kabul edilen evre 3 ve 4 grubundaydı (%81.2). Zhang ve ark.'nın (154) çalışmasında 302 hastanın 189'unda kitle lezyonun pankreas baş kesiminde, 110 hastada korpus ve kuyruk, 3 hastada ise tüm pankreas ve toplam 260 hastada (%86) tanı anında evre 3 ve 4 iken, 42 hastada evre 1 ve 2 olduğu gösterilmiş. Bulgular bizim çalışmamız ile benzerlik göstermekteydi.

XRCC1 geni, serbest oksijen radikallerinin, iyonize radyasyonun, UV ve alkilleyici mutajenlerin yaptığı baz değişimi sonucu oluşan DNA tek zincir kırılmalarının onarılmasında rol alan proteini kodlar. İnsanlarda XRCC1 geni kromozom 19q13.2'de lokalize olur ve 633 aminoasitlik bir proteini kodlar. Bu protein BER ve tek zincir kırıklarında önemli bir role sahiptir. Duell ve ark.'nın (155) yaptıkları çalışmada Arg399Gln gen polimorfizmi izlenen bireylerde pankreas kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir. Ancak bu konuda literatürde çelişkili ifadeler bulunmaktadır. Örneğin; Shen ve ark. (142) yaptıkları çalışmalarında bu ilişkiyi gösterememişlerdir. XRCC genleri polimorfizmleri adenokanser gelişimini etkiledikleri gibi surviyi de etkileyebilmektedir. Bu konuda Li ve ark.'nın (144) yaptıkları çalışmalarında XRCC1 R194W polimorfizmli olgularda survinin istatistiksel anlamlı derecede etkilendiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada 270 PDAK olgusunda XRCC1 399. kodonda 90 olguda (%33) AA genotipi, 150 olguda AG (%55), 40 olguda ise (%22) GG genotipi olduğu belirtilmiş. Bizim çalışmamızda ise 48 olguda XRCC1 Arg399Gln %25 (n=12) GG , %68,7 (n=33) AG ve %6,2 (n=3) AA olarak tespit edildi. AG genotipi diğerlerinden daha sık görülmekle birlikte istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Genetik polimofizm ile survi karşılaştırıldığında ise çalışmamızda anlamlı farklılık bulamadık ($p>0.05$). Li ve ark.'nın (144) çalışmasında da XRCC1 399. kodonda bu konuda benzer sonuçlar izlenmekteydi. Literatürde benzer şekilde akciğer adenokanserleri ile XRCC1 gen polimorfizmlerinin araştırıldığı Yin ve ark. (156) çalışmasında AA ve AG polimorfizmi içeren içeren olgular birlikte incelendiğinde survinin GG genotipli olgulara göre belirgin daha kötü etkilendiği gösterilmiş. Bizim çalışmamızda ise ileri evre olgularda (Evre 3 ve 4) AA ve AG genotipi içerenlerde ortalama survi 5,4 iken, GG genotipli olgularda 5,5 olduğu bulundu. Akciğer adenokanserinde XRCC1 polimorfizmine bağlı anlamlı etkilendiği belirtilen surviyi, çalışmamızda pankreas adenokanserinde gösteremedik. Literatüre baktığımızda Li ve ark.'nın (144) çalışmasında da pankreas duktal adeokarsinomunda bizim sonuçlarımıza benzer şekilde XRCC1 polimorfizminin surviyi etkilemediği gösterilmiş. Çalışmamızda GG genotipli olgularda tanı

yaşının AA ve AG genotipli olgulara göre daha geç olduğunu gördük ($p<0,05$). Çalışmamızda survi üzerine etkisini göremediğimiz XRCC1 Arg399Gln polimorfizminin PDAK olgularında tanı yaşını etkileyebileceğini düşünmekle birlikte bu konuda literatürde benzer bir başka çalışmaya rastlamadık. Bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına gereksinim olduğu kanaatindeyiz. Bunlar dışında XRCC1 Arg399Gln polimorfizmi ile hastalara ait prognostik faktörler karşılaştırıldığında cinsiyet, tümör lokalizasyonu, vasküler invazyon, bölgesel lenfoadenopati, uzak metastaz varlığı, DAG serilerde difüzyon kısıtlaması ve nekroz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Hasta sayımızın kısıtlı olması bunun en temel nedeni olabilir. Bu konuda daha geniş serilerde analizlerin yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kitle lezyonların ADCmin, mean ve max değerleri ayrı olarak hesaplanmış olup yapılan analizde ADCmean ve max değerleri düzeyleri ile kitle lezyonların prognozunu öngörmede anlamlı bulgulara rastlanmadı. ADCmin değerinin vasküler invazyon ve erken-ileri evre lezyonları ayırmada istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.005$). Hayano ve ark. (157) çalışmasında bizim bulgularımız ile benzer şekilde düşük ADCmin değerlerinde vasküler invazyonun daha sık olduğunu göstermişlerdir. Rosenkrantz ve ark. (158) ADCmean değerinin T1/T2 lezyonlar ile T3 evre lezyonların ayrımında yeterli olmadığını öngörmüşlerdir. Bu sonuç bizim çalışmamızda benzerlik göstermektedir.

Pankreatik lezyonlarda benign-malign lezyon ayrımlarında diffüzyon ağırlıklı görüntülemelerde ADC değerinin belirleyici olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak aynı evredeki pankreatik malign kitlelerde surviyi karşılaştıran literatürde bir çalışma bulanmamaktadır. Carrato ve ark.'nın (146) yaptıkları metaanalizde pankreas kanseri median survisi 4,6 ay olduğu belirtilmiş. Biz de çalışmamızda bu değeri kullanarak istatistiksel analiz sonucunda ADCmin değeri cut-off'unu 0,996 x 10^{-3} mm^2/s olarak belirledik. Bu değerde 4,6 ay altı ve üstü surviyi ön görmede %83,5 sensivite, %83 spesifite olduğunu gözlemledik. Bu sayede tümör ADC değerinin sadece benign-malign kitleleri ön görmede değil, malign kitlelerde prognozu da öngörebileceği düşüncesindeyiz. Yüksek dereceli gliom olgularında yapılan Nakamura ve ark. (159) çalışmasında ADCmin değeri 0,93 x 10^{-3} mm^2/s değeri cut-off olarak belirlenmiş olup bu değerin surviyi öngörmedeki etkisinden bahsedilmiş. Rutin pratikte ADCmin değeri çoğunlukla bu şekilde kullanılmamakla birlikte

kullanılması halinde gerek tanı, gerekse prognozu öngörmede etkisinin yüksek olduğunu, bu sebeple hastaların yönetiminde yol gösterici olabileceği kanaatindeyiz.

Literatürde XRCC Arg399Gln polimorfizmleri incelendiğinde GG genotipinin en iyi prognoza sahip olduğu, AA/AG genotipli olgularda ise prognozun daha kötü olduğu belirtilmektedir (156). Bizim çalışmamızda ise AA genotipinin prognozunun kötü olduğunu, ancak AG genotipinin GG'ye göre daha iyi olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır. Bunun en temel nedeninin hasta sayımızdaki kısıtlılık olduğu düşüncesindeyiz. Bu konuda daha geniş hasta serilerinde yapılacak yeni çalışmalara gereksinim bulunmaktadır. Hastaların tanı yaşları ile XRCC1 Arg399Gln polimorfizmi karşılaştırıldığında AA ve AG genotipli olgularda tanı yaşının GG genotiplilere göre daha erken olduğunu, ancak bunun survi üzerinde etkisi olmadığı tespit edildi. Bu konuyu araştıran literatürde benzer bir çalışmaya rastlanmadık.

Çalışmamızda diffüzyon ADC değerlerinin, XRCC1 genetik polimorfizmini öngörmede yetersiz kaldığını gördük. Literatürde benzer şekilde herhangi bir maligniteye bağlı lezyon ADC değeri ile XRCC1 polimofizm arası ilişkiyi araştıran bir makaleye rastlamadık. Genetik polimorfizmler oluşturdukları farklı proteinler ile kitlelerin iç yapısını etkileyebilir ve tümörlerin görüntüleme ile tespit edilebilecek kantitatif ADC değerlerinde değişikliğe neden olabilir. Olası tedaviyi etkileyebilecek genler bu şekilde araştırılıp yüksek maliyetli genetik testler yapılmaksızın sadece tümör ADC değeri ile genetik polimorfizm öngörülebilir ve hastaların yönetiminde belirleyici olabilir. Günümüz kişiye yönelik kanser tedavi protokolünde hedef tedavileri içerisinde XRCC1 üzerine daha fazla çalışma yapılıp hedef ilaçlar ile kemoterapi duyarlılığı değiştirilerek kanser tedavisinde daha etkili sonuçlar elde edilebilir. Bu konularda aydınlatılması gereken çok sayıda çalışmaya gereksinim bulunmaktadır.

SONUÇLAR

Pankreatik duktal adenokarsinomlu olgularda kitle lezyon diffüzyon ağırlıklı MR görüntülemelerinde ADC değerleri, lezyonların özellikleri ve XRCC1 gen polimorfizminin prognoza etkilerini değerlendirmeyi amaçladığımız çalışmamızda sonuçlar aşağıda belirtilmiştir.

1- PDAK, yaşlılarda ve erkek hastalarda daha sık görülmekte olup erkek/kadın oranı 1.52 bulundu.

2- PDAK'lı olgularda tanı anında CA19-9 düzeylerinin evre ile ilişkili olduğu saptandı ($p<0,05$).

3- CA19-9 düzeyleri referans aralığı üstünde saptanan (>37 U/ml) olguların MR görüntülerinde kitle lezyonlarda daha fazla nekroz, metastaz ve diffüzyon ağırlıklı görüntülerde diffüzyon kısıtlılığı saptandı.

4- Çalışmaya dahil edilen pankreatik kitle lezyonların %72,9'unda (n=35) görsel diffüzyon kısıtlılığı mevcuttu.

5- PDAK olgularında surviyi belirleyen en önemli etkenler tanı anındaki evresi ve cerrahi tedavi uygulanmış olmasıydı ($p<0,001$).

6- Olgular çoğunlukla geç evrede tanı almakta olup lezyonların çoğunluğunun tanı anında boyutunun 20 mm üstünde olduğu, vasküler invazyon ve bölgesel lenfadenopati içerdiği ve kitle lezyonların çoğunlukla pankreas baş kesiminde yer aldığı tespit edildi.

7- Olgularda kitle lezyon ADCmean ve ADCmax değerleri ile prognoz arasında istatistiksel ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

8- PDAK'lı olgularda kitlelerin ADCmin cut-off değeri 0,996 x 10^{-3} mm^2/s bulunmuş olup bu değer üstündeki lezyonlarda survi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Bu değerle 4,6 ay altı ve üstü surviyi öngörmede %83,5 sensivite, %83,3 spesifite hesaplandı.

9- PDAK'lı olgularda kitle lezyon ADCmin değeri cut-off değeri altında kalan olgularda ortalama survi 4,4 ay, üstünde kalan olgularda ortalama survi 10,6 ay olarak hesaplandı ($p<0,001$).

10- PDAK'lı ileri evre olgularda ADCmin değerleri daha düşük saptandı ($p=0,04$).

11- Çalışmaya dahil edilen PDAK'lı olgularda aynı evrelerde XRCC1 polimorfizminin survi ve kitle lezyon diğer özelliklerine yönelik istatistiksel açıdan anlamlı etkisi saptanmadı ($p>0,05$).

12- PDAK'lı olgularda ADCmin değerleri ile XRCC1 gen polimorfizmi arası istatistiksel açıdan anlamlı ilişki izlenmedi. ($p >0.05$).

13- Diffüzyon ağırlıklı görüntülerde ADCmin değeri kitlelerin gerek tanısı, gerek prognozunu öngörmede önemli etkisi olup klinik kullanımda hasta yönetiminde ADC ölçümlerine daha fazla yer verilebilir.

14- Genetik polimorfizmler her hastada farklı olup hastaların survisinde önemli etkileri bulunmaktadır. Kişiye yönelik tedavide DNA tamir genleri üzerine daha fazla yoğunlaşılabilir ve kemoterapi duyarlılığını arttırabilmek için bu genlere yönelik hedef tedaviler geliştirilebilir.

15- Nonspesifik şikayetleri olan hastalarda gerek klinisyenlerin gerekse radyologların pankreasta olabilecek tümör konusunda dikkatli olmaları ve erken evrede tanı koymanın önemini bilmeleri hastaların prognozunu olumlu yönde etkileyecektir.

ÖZET

Çalışmamızın amacı pankreatik adenokanserlerin diffüzyon ağırlıklı MR görüntülemelerinde aşikar diffüzyon katsayısı değerleri, lezyonların özellikleri ve XRCC1 polimorfizminin prognoza etkilerini değerlendirmektedir.

Ocak 2019-2021 arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji biriminde batın manyetik rezonans görüntüleme ile tetkik edilen ve histopatolojik olarak pankreas adenokanseri tanısı alan 48 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların 1.5 Tesla manyetik rezonans görüntülerinden iş istasyonunda kantitatif aşikar diffüzyon katsayı değerleri hesaplandı. Labaratuvar için ayrılan kanlardan Trakya Üniversitesi Biyofizik biriminde XRCC1 gen polimorfizmi çalışıldı. XRCC2 polimorfizmi restriksiyon enziminin yeterli DNA kesimi sağlayamaması nedeniyle çalışılamadı.

Pankreas adenokanserli olgularda tümoral boyut, nekroz, lokalizasyon, görsel difüzyon kısıtlanması, vasküler invazyon, bölgesel lenfadenopati, metastaz özellikleri değerlendirildi. Olguların CA19-9 değerleri, tedavi öyküleri (cerrahi, kemoterapi) ve tanıdan itibaren hayatta kalma süreleri hastane otomasyon sisteminden kayıt altına alındı.

Pankreas adenokanserli olgularda tanı anından itibaren 4,6 aydan az yaşayan olgularda aşikar diffüzyon katsayı değerleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. CA19-9 düzeyi yüksek olgularda daha fazla nekroz ve metastaz saptanmıştır. Cerrahi tedavi uygulanan olgularda en

yüksek sağkalım süresi izlenmiştir. XRCC1 Arg399Gln GG genotipi izlenen olgularda tanı yaşı daha yüksek tespit edilmiştir.

XRCC1 Arg399Gln polimorfizminin surviye etkisi saptanamamıştır. Aşikar diffüzyon katsayısı maksimum ve mean değerlerinin prognozu öngörmede etkisi gösterilememiştir, ADC değerleri ile XRCC1 Arg399Gln polimorfizmleri arası ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamız pankreas duktal adenokanserli olgularda diffüzyon ağırlıklı görüntüleme verileri ile XRCC1 Arg399Gln polimorfizm ilişkisini araştıran literatürdeki bildiğimiz ilk çalışma olup, çalışmamızın ileride yapılacak çalışmalara öncü olacağı düşüncesindeyiz. Pankreas adenokanser tanısında aşikar diffüzyon katsayı minimum değerlerinin lezyonların tanısı ve prognozu öngörmede faydalıdır. CA19-9 değerleri pankreas adenokanseri tanısında önemini korumaktadır. Büyük hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Pankreatik Duktal Adenokarsinom, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme, XRCC1 Polimorfizm.

COMPARISON OF XRCC1 AND XRCC2 GENE POLYMORPHISMS WITH PANCREAS APPARENT DIFFUSION COEFFICIENT VALUES IN CASES WITH PANCREAS ADENOCANCER

SUMMARY

The aim of our study is to evaluate the effects of apparent diffusion coefficient values, characteristics of lesions and XRCC1 polymorphism on prognosis in diffusion-weighted MR images of pancreatic ductal adenocarcinoma.

Between January 2019-2021, 48 patients who were examined with abdominal magnetic resonance imaging in the Department of Radiology of Trakya University Faculty of Medicine and histopathologically diagnosed with pancreatic adenocarcinoma were included in the study.

Quantitative apparent diffusion coefficient values were calculated from 1.5 Tesla magnetic resonance images of the patients at the workstation. XRCC1 gene polymorphism was studied in Trakya University Biophysics Department from blood allocated for the laboratory. XRCC2 polymorphism could not be studied because the restriction enzyme could not provide sufficient DNA cutting.

Tumoral size, necrosis, localization, visual diffusion restriction, vascular invasion, regional lymphadenopathy, metastasis were evaluated in cases with pancreatic

adenocarcinoma. The CA19-9 values, treatment histories (surgery, chemotherapy) and survival times from diagnosis were recorded from the hospital automation system.

The apparent diffusion coefficient values were found to be significantly lower in cases with pancreatic adenocarcinoma who lived less than 4.6 months from the time of diagnosis. More necrosis and metastasis were detected in patients with high CA19-9 levels. The highest survival time was observed in patients who underwent surgical treatment. The age of diagnosis was higher in cases with XRCC1 Arg399Gln GG genotype.

The effect of XRCC1 Arg399Gln polymorphism on survival has not been determined. The effect of apparent diffusion coefficient maximum and mean values in predicting prognosis was not demonstrated, and no relationship was found between the ADC values and the XRCC1 Arg399Gln polymorphisms.

Our study is the first study we know in the literature investigating the relationship between diffusion-weighted imaging data and XRCC1 Arg399Gln polymorphism in cases with pancreatic ductal adenocarcinoma, and we believe that our study will lead to future studies. In the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma, apparent diffusion coefficient values are useful in the diagnosis of lesions and in predicting prognosis. CA19-9 values maintain their importance in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma. Further studies are needed in large patient groups.

Keywords: Pancreatic Ductal Adenocarcinoma, Magnetic Resonance Imaging, Diffusion Weighted Imaging, XRCC1 Polymorphism.

KAYNAKLAR

1. Krejs GJ. Pancreatic cancer: epidemiology and risk factors. Dig Dis 2010;28(2):355-8.

2. Miller FH, Rini NJ, Keppke AL. MRI of adenocarcinoma of the pancreas. AJR Am J Roentgenol 2006;187(4):365-74.

3. Malayeri AA, El Khouli RH, Zaheer A, Jacobs MA, Corona-Villalobos CP, Kamel IR, et al. Principles and applications of diffusion-weighted imaging in cancer detection, staging, and treatment follow-up. Radiographics 2011;31(6):1773-91.

4. Thacker J, Zdzienicka MZ. The mammalian XRCC genes: their roles in DNA repair and genetic stability. DNA Repair 2003;2(6):655-72.

5. Olmsted JM. Claude Bernard, 1813-1878; A pioneer in the study of carbohydrate metabolism. Diabetes 1953;2(2):162-4.

6. Pan FC, Wright C. Pancreas organogenesis: from bud to plexus to gland. Dev Dyn 2011;240(3):530-65.

7. Motta PM, Macchiarelli G, Nottola SA, Correr S. Histology of the exocrine pancreas. Microsc Res Tech 1997;37(5-6):384-98.

8. Steiner DJ, Kim A, Miller K, Hara M. Pancreatic islet plasticity: interspecies comparison of islet architecture and composition. Islets 2010;2(3):135-45.

9. Adler G, Kern H. Regulation of exocrine pancreatic secretory process by insulin in vivo. Horm Metab Res 1975;7(04):290-6.

10. Saisho Y, Butler AE, Meier JJ, Monchamp T, Allen-Auerbach M, Rizza RA, et al. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. Clin Anat 2007;20(8):933-42.

11. Drapiewski JF. Carcinoma of the pancreas: a study of neoplastic invasion of nerves and its possible clinical significance. Am J Clin Pathol 1944;14(11):549-56.

12. Kimura W, Nagai H. Study of surgical anatomy for duodenum-preserving resection of the head of the pancreas. Ann Surg 1995;221(4):359.

13. Regoli M, Bertelli E, Orazioli D, Fonzi L, Bastianini A. Pancreatic lymphatic system in rodents. Anat Rec 2001;263(2):155-60.

14. Cubilla AL, Fortner J, Fitzgerald PJ. Lymph node involvement in carcinoma of the head of the pancreas area. Cancer 1978;41(3):880-7.

15. Deki H, Sato T. An anatomic study of the peripancreatic lymphatics. Surg Radiol Anat 1988;10(2):121-35.

16. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. Int J Cancer 2001;94(2):153-6.

17. Poruk KE, Weiss MJ. The current state of surgery for pancreatic cancer. Minerva Gastroenterol Dietol 2015;61(2):101-15.

18. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin D, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: Globocan sources and methods. Int J Cancer 2019;144(8):1941-53.

19. Kamisawa T, Isawa T, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A. Hematogenous metastases of pancreatic ductal carcinoma. Pancreas 1995;11(4):345-9.

20. Mao C, Domenico DR, Kim K, Hanson DJ, Howard JM. Observations on the developmental patterns and the consequences of pancreatic exocrine adenocarcinoma. Findings of 154 autopsies. Arch Surg 1995;130(2):125-34.

21. Embuscado EE, Laheru D, Ricci F, Yuni KJ, Witzell SD, Seigel A, et al. Immortalizing the complexity of cancer metastasis - Genetic features of lethal metastatic pancreatic cancer obtained from rapid autopsy. Cancer Biol Ther 2005;4(5):548-54.

22. Amikura K, Kobari M, Matsuno S. The time of occurrence of liver metastasis in carcinoma of the pancreas. Int J Pancreatol 1995;17(2):139-46.

23. Cubilla AL, Fitzgerald PJ, Fortner JG. Pancreas cancer - duct cell adenocarcinoma - survival in relation to site, size, stage and type of therapy. J Surg Oncol 1978;10(6):465-82.

24. Baumel H, Huguier M, Manderscheid JC, Fabre JM, Houry S, Fagot H. Results of resection for cancer of the exocrine pancreas: a study from the french association of surgery. Br J Surg 1994;81(1):102-7.

25. Wilentz RE, Hruban RH. Pathology of cancer of the pancreas. Surg Oncol Clin N Am 1998;7(1):43-65.

26. 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 1993;80(5):619-21.

27. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. World J Oncol 2019;10(1):10-27.

28. Ezzati M, Henley SJ, Lopez AD, Thun MJ. Role of smoking in global and regional cancer epidemiology: current patterns and data needs. Int J Cancer 2005;116(6):963-71.

29. Kuzmickiene I, Everatt R, Virviciute D, Tamosiunas A, Radisauskas R, Reklaitiene R, et al. Smoking and other risk factors for pancreatic cancer: a cohort study in men in Lithuania. Cancer Epidemiol 2013;37(2):133-9.

30. Mizuno S, Nakai Y, Isayama H, Kawahata S, Saito T, Takagi K, et al. Smoking, family history of cancer, and diabetes mellitus are associated with the age of onset of pancreatic cancer in Japanese patients. Pancreas 2014;43(7):1014-7.

31. 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):535-45.

32. Wang YT, Gou YW, Jin WW, Xiao M, Fang HY. Association between alcohol intake and the risk of pancreatic cancer: a dose-response meta-analysis of cohort studies. BMC Cancer 2016;16(1):212.

33. Talamini R, Polesel J, Gallus S, Dal Maso L, Zucchetto A, Negri E, et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and pancreatic cancer risk: a case-control study in Italy. Eur J Cancer 2010;46(2):370-6.

34. Stolzenberg-Solomon RZ, Cross AJ, Silverman DT, Schairer C, Thompson FE, Kipnis V, et al. Meat and meat-mutagen intake and pancreatic cancer risk in the NIH-AARP cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16(12):2664-75.

35. Midha S, Chawla S, Garg PK. Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: a review. Cancer Lett 2016;381(1):269-77.

36. Michaud DS, Skinner HG, Wu K, Hu F, Giovannucci E, Willett WC, et al. Dietary patterns and pancreatic cancer risk in men and women. J Natl Cancer Inst 2005;97(7):518-24.

37. Lightsey D, Quackwatch NCHF. Comment on red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. Br J Cancer 2012;107(4):754-5.

38. Paluszkiewicz P, Smolinska K, Debinska I, Turski WA. Main dietary compounds and pancreatic cancer risk. The quantitative analysis of case-control and cohort studies. Cancer Epidemiol 2012;36(1):60-7.

39. Rohrmann S, Linseisen J, Nothlings U, Overvad K, Egeberg R, Tjonneland A, et al. Meat and fish consumption and risk of pancreatic cancer: results from the european prospective investigation into cancer and nutrition. Int J Cancer 2013;132(3):617-24.

40. Appleby PN, Crowe FL, Bradbury KE, Travis RC, Key TJ. Mortality in vegetarians and comparable nonvegetarians in the United Kingdom. Am J Clin Nutr 2016;103(1):218-30.

41. Li D, Morris JS, Liu J, Hassan MM, Day RS, Bondy ML, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. JAMA 2009;301(24):2553-62.

42. Aune D, Greenwood DC, Chan DS, Vieira R, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. Ann Oncol 2012;23(4):843-52.

43. Ojajarvi A, Partanen T. Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis - reply. Occup Environ Med 2001;58(1):64-.

44. Hartwig A, Kruger I, Beyersmann D. Mechanisms in nickel genotoxicity: the significance of interactions with DNA repair. Toxicol Lett 1994;72(1-3):353-8.

45. Lee YW, Klein CB, Kargacin B, Salnikow K, Kitahara J, Dowjat K, et al. Carcinogenic nickel silences gene expression by chromatin condensation and DNA methylation: a new model for epigenetic carcinogens. Mol Cell Biol 1995;15(5):2547-57.

46. Kriegel AM, Soliman AS, Zhang Q, El-Ghawalby N, Ezzat F, Soultan A, et al. Serum cadmium levels in pancreatic cancer patients from the East Nile Delta region of Egypt. Environ Health Perspect 2006;114(1):113-9.

47. Hartwig A. Mechanisms in cadmium-induced carcinogenicity: recent insights. Biometals 2010;23(5):951-60.

48. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens-part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. Lancet Oncol 2009;10(5):453-4.

49. Qin XJ, Hudson LG, Liu W, Ding W, Cooper KL, Liu KJ. Dual actions involved in arsenite-induced oxidative DNA damage. Chem Res Toxicol 2008;21(9):1806-13.

50. Yorifuji T, Tsuda T, Doi H, Grandjean P. Cancer excess after arsenic exposure from contaminated milk powder. Environ Health Prev Med 2011;16(3):164-70.

51. Brown KM, Arthur JR. Selenium, selenoproteins and human health: a review. Public Health Nutr 2001;4(2B):593-9.

52. Smith ML, Lancia JK, Mercer TI, Ip C. Selenium compounds regulate p53 by common and distinctive mechanisms. Anticancer Res 2004;24(3A):1401-8.

53. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016;66(1):7-30.

54. Bosetti C, Bertuccio P, Negri E, La Vecchia C, Zeegers MP, Boffetta P. Pancreatic cancer: overview of descriptive epidemiology. Mol Carcinog 2012;51(1):3-13.

55. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal AJCacjfc. Global cancer statistics 2018: globocsan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. 2018;68(6):394-424.

56. Brotherton L, Welton M, Robb SW. Racial disparities of pancreatic cancer in Georgia: a county-wide comparison of incidence and mortality across the state, 2000-2011. Cancer Med 2016;5(1):100-10.

57. Shavers VL, Harlan LC, Jackson M, Robinson J. Racial/ethnic patterns of care for pancreatic cancer. J Palliat Med 2009;12(7):623-30.

58. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. Gastroenterology 2013;144(6):1252-61.

59. Song MM, Nio Y, Dong M, Tamura K, Furuse K, Tian YL, et al. Comparison of K-ras point mutations at codon 12 and p21 expression in pancreatic cancer between Japanese and Chinese patients. J Surg Oncol 2000;75(3):176-85.

60. Batabyal P, Vander Hoorn S, Christophi C, Nikfarjam M. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. Ann Surg Oncol 2014;21(7):2453-62.

61. Bosetti C, Rosato V, Li D, Silverman D, Petersen G, Bracci P, et al. Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the international pancreatic cancer case-control consortium. Ann Oncol 2014;25(10):2065-72.

62. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, von Schenck H, Arnquist HJ, Larsson J. Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer. Br J Surg 1993;80(8):1047-50.

63. Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Italian Pancreatic Cancer Study G. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. N Engl J Med 1994;331(2):81-4.

64. Anand P, Kunnumakara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. Pharm Res 2008;25(9):2097-116.

65. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. Cancer Res 2004;64(7):2634-8.

66. Greer JB, Whitcomb DC, Brand RE. Genetic predisposition to pancreatic cancer: a brief review. Am J Gastroenterol 2007;102(11):2564-9.

67. Shi C, Hruban RH, Klein AP. Familial pancreatic cancer. Arch Pathol Lab Med 2009;133(3):365-74.

68. Wang L, Brune KA, Visvanathan K, Laheru D, Herman J, Wolfgang C, et al. Elevated cancer mortality in the relatives of patients with pancreatic cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18(11):2829-34.

69. Shi C, Daniels JA, Hruban RH. Molecular characterization of pancreatic neoplasms. Adv Anat Pathol 2008;15(4):185-95.

70. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins MJTl. Pancreatic cancer. 2011;378(9791):607-20.

71. Brune KA, Lau B, Palmisano E, Canto M, Goggins MG, Hruban RH, et al. Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. J Natl Cancer Inst 2010;102(2):119-26.

72. Murphy KM, Brune KA, Griffin C, Sollenberger JE, Petersen GM, Bansal R, et al. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. Cancer Res 2002;62(13):3789-93.

73. Slater EP, Langer P, Niemczyk E, Strauch K, Butler J, Habbe N, et al. PALB2 mutations in European familial pancreatic cancer families. Clin Genet 2010;78(5):490-4.

74. Klein AP. Genetic susceptibility to pancreatic cancer. Mol Carcinog 2012;51(1):14-24.

75. Risch HA. Etiology of pancreatic cancer, with a hypothesis concerning the role of N-nitroso compounds and excess gastric acidity. J Natl Cancer Inst 2003;95(13):948-60.

76. Risch HA, Yu H, Lu L, Kidd MS. ABO blood group, Helicobacter pylori seropositivity, and risk of pancreatic cancer: a case-control study. J Natl Cancer Inst 2010;102(7):502-5.

77. Chen XZ, Schottker B, Castro FA, Chen H, Zhang Y, Holleczek B, et al. Association of helicobacter pylori infection and chronic atrophic gastritis with risk of colonic, pancreatic and gastric cancer: a ten-year follow-up of the esther cohort study. Oncotarget 2016;7(13):17182-93.

78. Anstee DJ. The relationship between blood groups and disease. Blood 2010;115(23):4635-43.

79. Macafee AL. ABO blood groups and carcinoma of pancreas. Ulster Med J 1964;33(2):129-31.

80. Annese V, Minervini M, Gabbrielli A, Gambassi G, Manna R. ABO blood groups and cancer of the pancreas. Int J Pancreatol 1990;6(2):81-8.

81. Rizzato C, Campa D, Giese N, Werner J, Rachakonda PS, Kumar R, et al. Pancreatic Cancer Susceptibility Loci and Their Role in Survival. PLoS One 2011;6(11):e27921.

82. Ben QW, Wang KX, Yuan YZ, Li ZS. Pancreatic cancer incidence and outcome in relation to ABO blood groups among Han Chinese patients: a case-control study. Int J Cancer 2011;128(5):1179-86.

83. Hakomori S. Antigen structure and genetic basis of histo-blood groups A, B and O: their changes associated with human cancer. Biochimica Et Biophysica Acta-General Subjects 1999;1473(1):247-66.

84. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology 2001;120(3):682-707.

85. Yadav D, Whitcomb DC. The role of alcohol and smoking in pancreatitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010;7(3):131-45.

86. Whitcomb DC. Inflammation and Cancer V. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2004;287(2):G315-9.

87. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis international hereditary pancreatitis study group. Med Clin North Am 2000;84(3):565-73.

88. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates LK, Jr., Perrault J, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer international hereditary pancreatitis study group. J Natl Cancer Inst 1997;89(6):442-6.

89. Kanji ZS, Gallinger S. Diagnosis and management of pancreatic cancer. CMAJ 2013;185(14):1219-26.

90. Gao F, Liu Q-C, Zhang S, Zhuang Z-H, Lin C-Z, Lin X-H. PRSS1 intron mutations in patients with pancreatic cancer and chronic pancreatitis. Mol Med Report 2012;5(2):449-51.

91. Brentnall TA. Pancreatic cancer surveillance: learning as we go. Am J Gastroenterol 2011;106(5):955-6.

92. Al-Sukhni W, Borgida A, Rothenmund H, Holter S, Semotiuk K, Grant R, et al. Screening for pancreatic cancer in a high-risk cohort: an eight-year experience. J Gastrointest Surg 2012;16(4):771-83.

93. Kim JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. J Gastroenterol Hepatol 2004;19(2):182-6.

94. Fahrmann JF, Bantis LE, Capello M, Scelo G, Dennison JB, Patel N, et al. A Plasma-derived protein-metabolite multiplexed panel for early-stage pancreatic cancer. J Natl Cancer Inst 2019;111(4):372-9.

95. Goggins M. Molecular markers of early pancreatic cancer. J Clin Oncol 2005;23(20):4524-31.

96. Karlson BM, Ekbom A, Lindgren PG, Kallskog V, Rastad J. Abdominal US for diagnosis of pancreatic tumor: prospective cohort analysis. Radiology 1999;213(1):107-11.

97. Rickes S, Unkrodt K, Neye H, Ocran KW, Wermke W. Differentiation of pancreatic tumours by conventional ultrasound, unenhanced and echo-enhanced power doppler sonography. Scand J Gastroenterol 2002;37(11):1313-20.

98. Bertolotto M, D'Onofrio M, Martone E, Malago R, Pozzi Mucelli R. Ultrasonography of the pancreas. 3. Doppler imaging. Abdom Imaging 2007;32(2):161-70.

99. Miura F, Takada T, Amano H, Yoshida M, Furui S, Takeshita K. Diagnosis of pancreatic cancer. HPB (Oxford) 2006;8(5):337-42.

100. Lu DS, Vedantham S, Krasny RM, Kadell B, Berger WL, Reber HA. Two-phase helical CT for pancreatic tumors: pancreatic versus hepatic phase enhancement of tumor, pancreas, and vascular structures. Radiology 1996;199(3):697-701.

101. Prokesch RW, Chow LC, Beaulieu CF, Bammer R, Jeffrey RB. Isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at multi-detector row CT: Secondary signs. Radiology 2002;224(3):764-8.

102. Roche CJ, Hughes ML, Garvey CJ, Campbell F, White DA, Jones L, et al. CT and pathologic assessment of prospective nodal staging in patients with ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. American Journal of Roentgenology 2003;180(2):475-80.

103. Catalano C, Laghi A, Fraioli F, Pediconi F, Napoli A, Danti M, et al. Pancreatic carcinoma: the role of high-resolution multislice spiral CT in the diagnosis and assessment of resectability. Eur Radiol 2003;13(1):149-56.

104. Rulyak SJ, Kimmey MB, Veenstra DL, Brentnall TA. Cost-effectiveness of pancreatic cancer screening in familial pancreatic cancer kindreds. Gastrointest Endosc 2003;57(1):23-9.

105. Legmann P, Vignaux O, Dousset B, Baraza AJ, Palazzo L, Dumontier I, et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. AJR Am J Roentgenol 1998;170(5):1315-22.

106. Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C. Pancreatic carcinoma. N Engl J Med 1992;326(7):455-65.

107. Muller MF, Meyenberger C, Bertschinger P, Schaer R, Marincek B. Pancreatic tumors: evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging. Radiology 1994;190(3):745-51.

108. Delbeke D, Pinson CW. Pancreatic tumors: role of imaging in the diagnosis, staging, and treatment. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2004;11(1):4-10.

109. Ichikawa T, Sou H, Araki T, Arbab AS, Yoshikawa T, Ishigame K, et al. Duct-penetrating sign at MRCP: usefulness for differentiating inflammatory pancreatic mass from pancreatic carcinomas. Radiology 2001;221(1):107-16.

110. Stoupis C, Vock P, Baer H, Büchler M. Pancreatic cancer: magnetic resonance imaging. Dig Surg 1994;11(3-6):356-9.

111. Ahualli J. The double duct sign. Radiology 2007;244(1):314-5.

112. Gress F, Gottlieb K, Sherman S, Lehman G. Endoscopic ultrasonography–guided fine-needle aspiration biopsy of suspected pancreatic cancer. Ann Intern Med 2001;134(6):459-64.

113. Chun YS, Pawlik TM, Vauthey J-N. of the AJCC cancer staging manual: pancreas and hepatobiliary cancers. Ann Surg Oncol 2018;25(4):845-7.

114. Zins M, Matos C, Cassinotto C. Pancreatic Adenocarcinoma staging in the era of preoperative chemotherapy and radiation therapy. Radiology 2018;287(2):374-90.

115. Steer ML, Waxman I, Freedman S. Chronic pancreatitis. N Engl J Med 1995;332(22):1482-90.

116. Cho SG, Lee DH, Lee KY, Ji H, Lee KH, Ros PR, et al. Differentiation of chronic focal pancreatitis from pancreatic carcinoma by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy. J Comput Assist Tomogr 2005;29(2):163-9.

117. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. Lancet 2015;385(9976):1460-71.

118. Liu K, Xie P, Peng W, Zhou Z. Assessment of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the differentiation of pancreatic ductal adenocarcinoma from other pancreatic solid lesions. J Comput Assist Tomogr 2014;38(5):681-6.

119. Merkle EM, Bender GN, Brambs HJ. Imaging findings in pancreatic lymphoma: differential aspects. AJR Am J Roentgenol 2000;174(3):671-5.

120. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. N Engl J Med 2003;349(22):2117-27.

121. Picozzi VJ, Kozarek RA, Traverso LW. Interferon-based adjuvant chemoradiation therapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. Am J Surg 2003;185(5):476-80.

122. Moertel CG, Childs DS, Jr., Reitemeier RJ, Colby MY, Jr., Holbrook MA. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. Lancet 1969;2(7626):865-7.

123. Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, et al. Folfirinox for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. Lancet Oncol 2016;17(6):801-10.

124. Springfeld C, Jager D, Buchler MW, Strobel O, Hackert T, Palmer DH, et al. Chemotherapy for pancreatic cancer. Presse Med 2019;48(3 Pt 2):e159-e74.

125. Woodhams R, Ramadan S, Stanwell P, Sakamoto S, Hata H, Ozaki M, et al. Diffusion-weighted imaging of the breast: principles and clinical applications. Radiographics 2011;31(4):1059-84.

126. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. Eur J Radiol 2003;45(3):169-84.

127. Tan CH, Wang J, Kundra V. Diffusion weighted imaging in prostate cancer. Eur Radiol 2011;21(3):593-603.

128. Le Moigne F, Durieux M, Bancel B, Boublay N, Boussel L, Ducerf C, et al. Impact of diffusion-weighted MR imaging on the characterization of small hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver. Magn Reson Imaging 2012;30(5):656-65.

129. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. J Chem Phys 1965;42(1):288-92.

130. Westin CF, Maier SE, Mamata H, Nabavi A, Jolesz FA, Kikinis R. Processing and visualization for diffusion tensor MRI. Med Image Anal 2002;6(2):93-108.

131. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. J Magn Reson Imaging 2001;13(4):534-46.

132. Kele PG, van der Jagt EJ. Diffusion weighted imaging in the liver. World J Gastroenterol 2010;16(13):1567-76.

133. Le DB. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. Magn Reson Q 1991;7(1):1-30.

134. Taylor D, Bushell M. The spatial mapping of translational diffusion coefficients by the NMR imaging technique. Phys Med Biol 1985;30(4):345.

135. Gong J, Cao W, Zhang Z, Deng Y, Kang L, Zhu P, et al. Diagnostic efficacy of whole-body diffusion-weighted imaging in the detection of tumour recurrence and metastasis by comparison with 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography or computed tomography in patients with gastrointestinal cancer. Curr Gastroenterol Rep 2015;3(2):128-35.

136. Taouli B, Koh D-M. Diffusion-weighted MR imaging of the liver. Radiology 2010;254(1):47-66.

137. Ma X, Zhao X, Ouyang H, Sun F, Zhang H, Zhou C. Quantified ADC histogram analysis: a new method for differentiating mass-forming focal pancreatitis from pancreatic cancer. Acta Radiol 2014;55(7):785-92.

138. Thacker J, Zdzienicka MZ. The XRCC genes: expanding roles in DNA double-strand break repair. DNA repair 2004;3(8-9):1081-90.

139. Giachino DF, Ghio P, Regazzoni S, Mandrile G, Novello S, Selvaggi G, et al. Prospective assessment of XPD Lys751Gln and XRCC1 Arg399Gln single nucleotide polymorphisms in lung cancer. Clin Cancer Res 2007;13(10):2876-81.

140. Norjmaa B, Tulgaa K, Saitoh T. Base excision repair pathway and polymorphisms of XRCC1 gene. J Mol Pathol Epidemiol 2016;1(1):1-4.

141. Chen J, Wang H, Li Z. Association between polymorphisms of X-ray repair cross complementing group 1 gene and pancreatic cancer risk: a systematic review with meta-analysis. Pathology & Oncology Research 2019;25(3):897-904.

142. Shen W-d, Chen H-l, Liu P-f. XRCC1 polymorphisms and pancreatic cancer: a meta-analysis. Chinese Journal of Cancer Research 2011;23(3):165.

143. Ye F, Liu Z, Tan A, Liao M, Mo Z, Yang X. XRCC1 and GSTP1 polymorphisms and prognosis of oxaliplatin-based chemotherapy in colorectal cancer: a meta-analysis. Cancer Chemother Pharmacol 2013;71(3):733-40.

144. Li D, Li Y, Jiao L, Chang DZ, Beinart G, Wolff RA, et al. Effects of base excision repair gene polymorphisms on pancreatic cancer survival. Int J Cancer 2007;120(8):1748-54.

145. Taouli B, Koh DM. Diffusion-weighted MR imaging of the liver. Radiology 2009;254(1):47-66.

146. Carrato A, Falcone A, Ducreux M, Valle JW, Parnaby A, Djazouli K, et al. A systematic review of the burden of pancreatic cancer in Europe: real-world impact on survival, quality of life and costs. J Gastrointest Cancer 2015;46(3):201-11.

147. Muniraj T, Jamidar PA, Aslanian HR. Pancreatic cancer: a comprehensive review and update. Dis Mon 2013;59(11):368-402.

148. Jiao L, Bondy ML, Hassan MM, Wolff RA, Evans DB, Abbruzzese JL, et al. Selected polymorphisms of DNA repair genes and risk of pancreatic cancer. Cancer Detect Prev 2006;30(3):284-91.

149. Huang J, Lok V, Ngai CH, Zhang L, Yuan J, Lao XQ, et al. Worldwide burden of, risk factors for, and trends in pancreatic cancer. Gastroenterology 2021;160(3):744-54.

150. Cress RD, Yin D, Clarke L, Bold R, Holly EA. Survival among patients with adenocarcinoma of the pancreas: a population-based study (United States). Cancer Causes Control 2006;17(4):403-9.

151. Forsmark CE, Lambiase L, Vogel SB. Diagnosis of pancreatic cancer and prediction of unresectability using the tumor-associated antigen CA19-9. Pancreas 1994;9(6):731-4.

152. Van den Bosch R, Van Eijck C, Mulder P, Jeekel J. Serum CA19-9 determination in the management of pancreatic cancer. Hepatogastroenterology 1996;43(9):710-3.

153. Kurosawa J, Tawada K, Mikata R, Ishihara T, Tsuyuguchi T, Saito M, et al. Prognostic relevance of apparent diffusion coefficient obtained by diffusion-weighted MRI in pancreatic cancer. J Magn Reson Imaging 2015;42(6):1532-7.

154. Zhang D-X, Dai Y-D, Yuan S-X, Tao L. Prognostic factors in patients with pancreatic cancer. Exp Ther Med 2012;3(3):423-32.

155. Duell EJ, Holly EA, Bracci PM, Wiencke JK, Kelsey KT. A population-based study of the Arg399Gln polymorphism in X-ray repair cross-complementing group 1 (XRCC1) and risk of pancreatic adenocarcinoma. Cancer Res 2002;62(16):4630-6.

156. Yin Z, Zhou B, He Q, Li M, Guan P, Li X, et al. Association between polymorphisms in DNA repair genes and survival of non-smoking female patients with lung adenocarcinoma. BMC Cancer 2009;9(1):1-7.

157. Hayano K, Miura F, Amano H, Toyota N, Wada K, Kato K, et al. Correlation of apparent diffusion coefficient measured by diffusion-weighted MRI and clinicopathologic features in pancreatic cancer patients. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2013;20(2):243-8.

158. Rosenkrantz A, Matza B, Sabach A, Hajdu C, Hindman N. Pancreatic cancer: lack of association between apparent diffusion coefficient values and adverse pathological features. Clin Radiol 2013;68(4):e191-e7.

159. Nakamura H, Murakami R, Hirai T, Kitajima M, Yamashita Y. Can MRI-derived factors predict the survival in glioblastoma patients treated with postoperative chemoradiation therapy? Acta Radiol 2013;54(2):214-20.

EKLER

EK-1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2020/78	
	PROTOKOL ADI	Pankreas Adenokanserli Olgularda Pankreas Kantitatif Aşikar Diffüzyon Katsayısı Değerlei ile XRCC1 ve XRCC2 Gen Polimorfizmlerinin Karşılaştırılması	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Dr. Öğr. Üyesi Derya KARABULUT	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası

Tarih:03.02.2020

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:03/21** Fakültemiz Radyoloji Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Derya KARABULUT'un sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Muhammed GÖKTAŞ'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.
ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E H	E H	
Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr.Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E H	E H	
Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

EK-2

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 03.02.2020 tarih ve 03/21 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici (AÇIK AD…….) tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

1. **Araştırmanın bilimsel adı:** Pankreas Adenokanserli Olgularda Pankreas Kantitatif Aşikar Diffüzyon Katsayısı Değerleri ile XRCC1 ve XRCC2 Gen Polimorfizmlerinin Karşılaştırılması
2. **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** Histopatolojik olarak pankreas adenokanserli tanısı almış olgularda pankreas kantitatif aşikar diffüzyon katsayısı değerleri ile radyosensiviteyi sağlayan XRCC1 ve XRCC2 gen polimorfizmlerinin karşılaştırılması

- **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:** Derya KARABULUT Radyoloji Anabilim Dalı başkanı
- **Araştırmanın amacı:** Pankreas adenokanserli olgularda kemoradyoterapiye duyarlılığı arttırdığı kanıtlanmış XRCC1 ve XRCC2 polimofizmlerini kantitatif Diffüzyon ADC değeri ile öngörebilmek
- **Araştırmanın niteliği (klinik, laboratuvar, epidemiyolojik, tez çalışması vb.):** Tez çalışması
- **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** Çalışma retrospektif ve prospektif çalışma olarak planlanmıştır. Çalışmaya 01.01.2019 ve 01.01.2021 tarihleri arasında bilinen pankreas kanseri olan hastaların Diffüzyon MR görüntüleri

PACS sisteminden taranarak tetkik edilecektir. Tetkiklerin analizi ve istatiksel sonuçların değerlendirmesi 01.01.2019 ile 01.01.2021 tarihleri arasında yapılacaktır.

- **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:** 48
- **Araştırma sırasında uygulanacak olan invaziv yöntemler dahil olmak üzere gönüllüye uygulanacak yöntem, girişim ve tedavilerin tümü:** Hastaların yakın zamanlı rutin poliknik kontrolü nedeniyle alınan kan örneği ile çalışılacaktır.
- **Araştırmanın deneysel kısımları:** Araştırma deneysel kısım içermemektedir.
- **Farklı uygulama ve girişimler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı:** Farklı girişim uygulanmayacaktır.
- **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:**
- **Araştırmadan doğrudan gönüllü için beklenen yarar:** Hastalarda XRCC1 ve XRCC2 polimorfizmlerinin gen çalışması yapılmaksızın Diffüzyon ADC katsayısı ile öngörülebilmesi ve kemoradyoterapi duyarlılığını önceden öngörebilmek
- **Gönüllünün sorumlulukları:** Sorumluluk içermemektedir.
- **Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacaksa ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da) maruz kalabilecekleri riskler veya rahatsızlıklar:** Araştırmada hamile veya lohusa mevcut değildir.
- **Risklere karşı alınan önlemler:** Çalışma risk içermemektedir.
- **Gönüllüye alternatif olarak uygulanabilecek olan diğer yöntemler ve bunların olası yarar ve zararları:** Alternatif yöntem uygulanmayacaktır.
- **Araştırmaya bağlı olarak bir zarar oluştuğunda verilecek tazminat ve sağlanacak tedaviler:** Araştırmada hastalara ait Diffüzyon MR görüntülemeler kullanıldığından hastalara yönelik doğrudan uğrayabilecekleri zararlara ait herhangi bir risk söz konusu değildir. Kan alımı sırasında oluşabilecek minör komplikasyonların takibi hastanemiz ilgili birimlerince danışılarak yapılacaktır.
- **Gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler:** Çalışmaya dahil edilen hastalara ait MR imajları kullanılacağından ve hastalar rutin poliknik kontrollerinin olduğu günlerde kan alma işlemi gerçekleştirileceğinden ulaşım, yemek gibi masraflar söz konusu olmamaktadır.
- **Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler:** Hasta uyumsuzluğu
- **Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** Hayır
- **Gönüllülerin araştırma hakkında, kendileri hakkında ya da araştırmayla ilgili herhangi bir beklenmedik olay hakkında daha fazla bilgi edinebilmesi için temasa geçebileceği kişi ve kendisine günün 24 saatinde erişebileceği telefon numarası:** Dr.Öğr. Üyesi Derya KARABULUT
- **Gönüllülerden elde edilecek olan biyolojik materyallerin hangi amaçlarla kullanılacağı:** Gönüllülerden biyolojik materyal XRCC1 ve XRCC2 gen polimorfizmlerinin araştırılması amacıyla kullanılacaktır.

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabileceğini biliyorum.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun gerekli gördüğünde, gizliliğimin korunması ilkesine uygun olarak,araştırma konusuyla ilişkili orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimde bulunabileceğini biliyorum

İlgili yasal düzenlemeler gereğince kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanmayacağı; araştırma sonuçlarının bilimsel toplantılardasunulabileceğiya da yayınlanabileceği, ancak, bu tür durumlarda kimliğimin kesin olarak gizli tutulacağı bana açıklandı.

Araştırma konusuyla ilgili olarak, çalışmaya devam etme isteğimi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde bana ya da yasal temsilcime zamanında bilgilendirme yapılacağı bana açıklandı.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Yukarıda konusu belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun tam imzalı bir kopyasını aldım.

- ***Gönüllünün; (El yazısı ile)***

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

- ***Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)***

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

- ***Açıklamaları yapan araştırmacının***

Unvanı, Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

Görev yaptığı bölüm:

İmzası:

Tarih: