Akromegali ve pankreas adenokarsinomunun insidental birlikteliği olan nadir bir vaka: olgu sunumu

A rare case with incidental coexistence of acromegaly and pancreatic adenocarcinoma: case report

Aşkın Güngüneş[1], Şenay Arıkan Durmaz[1], Dilek Oğuz[2], Selim Yalçın[3], Nesrin Turhan[4], Aydın Çifci[5]

[1]Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye
[2]Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye
3Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye
4Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği Ankara, Türkiye
5Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Geliş Tarihi: 30.06.2016 Kabul Tarihi: 20.11.2016 Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.267479

Öz

Akromegali nadir bir endokrin hastalıktır. Akromegali, premalign tübüler adenom ve kolorektal kanser sıklığında artış ile ilişkili olup meme ve tiroid gibi diğer organ maligniteleriyle de ilişkili olabilir. Bu yazıda, tarafımızca akromegali ve pankreas adenokarsinom insidental birlikteliği ışığında nadir görülen bir vakanın bildirimi yapıldı

Elli iki yaşında erkek hasta, yaklaşık 2 yıl önce akromegali tanısı aldı. Tanı sonrası transsfenoidal cerrahi uygulandı. Cerrahi sonrası büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) düzeyleri normale dönmeyen hastaya bu nedenle somatostatin analog tedavisi başlandı. Bu tedaviyi takiben IGF-1 değeri yaş ve cinsiyete göre normale döndü. Aynı hasta 3 ay önce karın ağrısı şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Abdomen bilgisayarlı tomografide pankreas kuyruk kesiminde 44x26 mm boyutlarında kitle lezyonu ve karaciğerde çok sayıda metastatik lezyon saptandı. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve kolonoskopide sırasıyla eroziv gastrit ve kolonda polipler gözlendi. Pankreas kuyruğundaki kitle lezyonundan endoskopik ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. Patolojik inceleme pankreas kaynaklı duktal adenokarsinom ile uyumlu idi.

Akromegalisi olan hastalarda benign ve malign neoplazm riskinde artış olup bu durum dolaşımdaki artmış IGF-1 düzeyleri ile ilişkili olabilir. IGF-1, proliferatif ve anti-apoptotik etkinliğe sahiptir. Akromegali ve metastatik pankreatik tümör birlikteliği literatürde yer almakla birlikte oldukça nadirdir. Akromegali hastalarında pankreas adenokarsinomu ve diğer malign hastalıkların olabileceğini dikkate almak gerekir.

Anahtar Kelimeler: Akromegali, Duktal pankreas adenokarsinomu, GH ve IGF-1

Abstract

Acromegaly is a rare endocrine disease. Acromegaly is associated with an increased prevalence of colorectal cancer and pre-malignant tubular adenomas, and also may be associated with other organ malignancies such as breast and thyroid. In this article, we reported rare case in the light of coexistence of acromegaly and incidental pancreatic adenocarcinoma.

A 52-year-old man who was diagnosed with acromegaly about two years ago. After diagnosis, transsphenoidal surgery was performed. After surgery serum growth hormone (GH) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) levels was not return to normal, therefore somatostatin analog treatment was started. After this treatment, serum IGF-1 concentration was normal for age and gender. He was admitted to out-patient clinic with abdominal pain 3 month ago. 44x26 mm mass lesion in the tail of the pancreas and multiple metastatic lesions in the liver were detected on abdomen computed tomography (CT). Erosive gastritis and polyps in the colon were observed on upper gastrointestinal endoscopy and colonoscopy, respectively. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy was performed to the mass lesions in the tail of the pancreas. Pathological examination was consistent with ductal adenocarcinoma arising from the pancreas.

The patients with acromegaly have an increased risk of benign and malignant neoplasms, these situation may be related with increased circulating levels of IGF-1. IGF-1 have proliferative and anti-apoptotic activity. The coexistence of acromegaly and metastatic pancreatic tumor was present in the literature but it is quite rare. It is necessary to consider that pancreatic adenocarcinoma and other malignant diseases may present in acromegaly patients.

Keywords:Acromegaly, Ductal pancreatic adenocarcinoma, GH, IGF-1

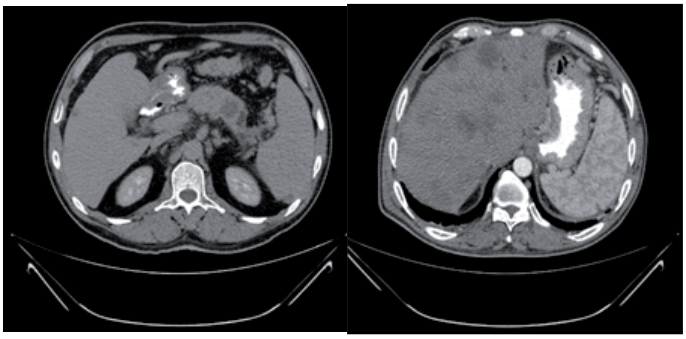
Giriş

GH ve IGF-1 fazlalığı ile tanı alan akromegali oldukça nadir gözlenen bir endokrin bozukluk olup burun, dudaklar, el ve ayaklar gibi uçlarda büyüme ile karakterizedir. Akromegali sadece fenotipik değişiklikler yapmaz aynı zamanda vasküler hastalıklar, solunum sistemi ve metabolizma ile ilişkili bozukluklar nedeniyle mortalite ve morbidite de artışa yol açar (1,2). Bununla birlikte, GH ve IGF-1 düzeylerinin normalizasyonu mortalite oranlarını normal popülasyondaki düzeylere indirir (2,3). Güncel tedavi yaklaşımları ile akromegali ile ilişkili bu komplikasyonların daha iyi bir şekilde tedavi edilebiliyor olması bu hastalıkta mortalite ile ilişkili olarak kanser riskinde artışı gündeme getirmiştir (4,5). Literatürde akromegali ile gastrointestinal sistem, tiroid, meme, akciğer, prostat, deri, yumuşak doku, beyin, kemik ve lenfo-hematopoietik sistem neoplazileri gibi çeşitli kanser tipleri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (6-10). Akromegali ve pankreas adenokarsinom birlikteliği olan insidental vakalar literatürde bildirilmiştir. Bu yazıda, nadir olan bu birliktelik nedeniyle literatüre katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

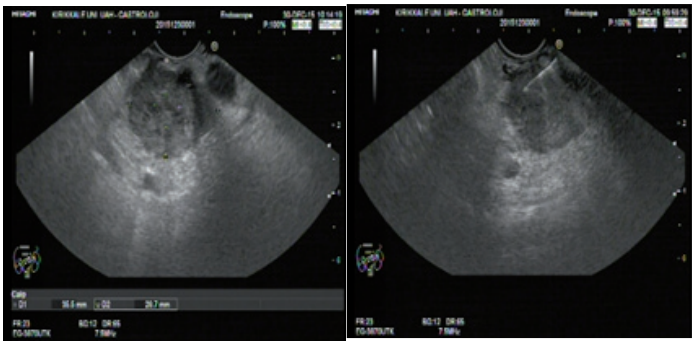
Olgu sunumu:

Elli iki yaşında erkek hasta, yaklaşık 2 yıl önce akromegali tanısı almış olup akromegali ile uyumlu klinik bulguları mevcut olan hastanın, o dönemde laboratuvar parametreleri; GH: > 40 ng/mL ve IGF-1: 1350 ng/mL, FSH:6.62 mIU/mL, LH:3.61 mIU/mL, Total testosteron:1.23 ng/mL, serbest testosteron:13.48 pg/mL, prolaktin:13.11 ng/mL, serbest T4:1.28 ng/dL, TSH:2.74µU/mL, kortizol 16.31 µg/dL, açlık kan şekeri (AKŞ):103mg/dL, kratinin: 0.69 mg/dL, ALT:15 U/L, Total bilirubin:0.75 mg/dL, Direkt bilirubin: 0.11 mg/dL, Hb:15.3 g/dL, Htc:45.8 %, BK: 5.5 103/uL, trombosit: 188 103/uL. Hipofiz MR görüntülemesinde hipofizde 22x24x28 mm boyutunda, sol karotid arteri medial, süperior ve bir miktarda sol lateralden çevreleyen ve hafif bası yapan intravenöz kontrast madde sonrasında dinamik seride bez parankimine göre homojen hipointens makroadenom ile uyumlu lezyon izlendi. Bunun üzerine tariflenen lezyona transsfenoidal cerrahi uygulandı. Post operatif 3. ayda hipofiz MR görüntülemede solda internal karotit arter (ICA) süperiorunda 8x4 mm boyutlu rezidü kitle lezyonu görüldü. Aynı zamanda post-operatif dönemde GH ve IGF-1 yüksekliği devam ettiği için Octreotid LAR 20 mg/28 gün tedavisine başlandı. Bu tedavi sonrasında IGF-1 265.8 ng/mL(%85-90) değerine geriledi. Octreotid LAR 20 mg/28 gün tedavisine yaklaşık 6 ay süreyle devam edildi. Octreotid LAR 20mg/28 gün tedavisinin 6. ayında ölçülen IGF-1 değerinin 32.7 ng/mL(<%3), bazal GH değeri 0.229 ng/mL olduğu görüldü. Aynı zamanda Hipofiz MR'da solda ICA süperiorunda görülen rezidü kitlenin boyutunda küçülme saptandı. Octreotid LAR dozu 10 mg/28 gün'e düşüldü. AKŞ değeri 103 mg/dL olan hastaya 75 gr glikoz ile oral glikoz tolerans testi yapıldı ve bozulmuş açlık glikozu ve bozulmuş glikoz toleransı tespit edildi, takiben diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte metformin tedavisi başlandı. Octreotid-LAR 10 mg/28 gün ile tedavinin 9. ayında hasta bu kez karın ağrısı şikayeti ile başvurdu. Batında özellikle sağ üst kadranda lokalize ağrısı olan hastanın abdomen ultrasonografisinde karaciğerde büyüğü 20 mm boyutunda olmak üzere dağınık yerleşimli hipoekoik lezyonlar ve safra kesesi transvers çapında artış (44 mm) ile birlikte lümen içerisinde çok sayıda kuyruklu yıldız artefaktı veren ekojenite/safra çamuru izlendi. Ayrıca lümen içerisinde ince hat şeklinde görülen ekojen görünüm izlendi, pankreas ise gaz nedeniyle optimum değerlendirilemedi. Abdomen BT'de karaciğerde büyüğü segment 6'da subkapsüler yerleşimli 17.5 mm boyutunda dağınık yerleşimli çok sayıda, dinamik serilerde belirgin kontrast tutulumu izlenmeyen, hipovasküler metastaz açısından şüphe uyandıran hipodens lezyonlar izlendi. İlaveten pankreas kuyruk kesiminde 44x26 mm boyutunda distalinde kistik alanlar içeren kitle lezyonu ile birlikte çevre mezenterde kirlenme ve büyüğü 19x10 mm boyutunda olmak üzere çok sayıda lenf nodu izlendi (Resim 1). Aynı zamanda mide rugalarında belirgin kabalaşma ve polipoid uzanımlar gözlendi. Manyetik Rezonans Kolanjiyo Pankreatografide (MRCP) pankreas kuyruk kesiminde 4.5x3 cm boyutunda kistik alanlar içeren kitle lezyonu ile birlikte karaciğer parankimi içerisinde büyüğü 24 mm çapında olmak üzere çok sayıda T2A da hiperin-

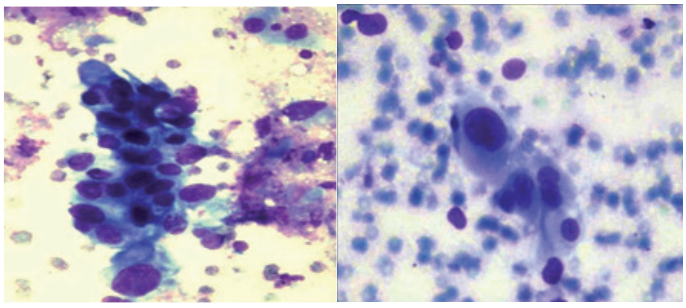
tens lezyon izlendi. Utrasonografi ile korele edildiğinde metastaz olabileceği düşünüldü. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve kolonoskopide sırasıyla antral gastrit ile inen kolon ve sigmoid kolonda birer adet dimunitif polip dışında patoloji saptanmadı. Sonrasında pankreasta tariflenen lezyondan endoskopik ulrasonografi eşliğinde ince iğne ile biyopsi alındı (Resim 2). Patolojisinde ince iğne aspirasyon materyeli oldukça selülerdi. Gland benzeri yapılar oluşturmaya çalışmış, kaba kromatinli büyük nukleuslu pleomorfik atipik hücreler görüldü. Az/orta diferansiye duktal adenokarsinom olarak yorumlandı (Resim 3). Sonrasında onkoloji bölümüne konsülte edilen hastaya folinik asit, okzaloplatin, irinotekan, 5-fluorourasil ile kemoterapi başlandı.



Resim 1. Pankreasdaki kitle lezyonunun ve karaciğerdeki çok sayıda metastatik lezyonun abdomen BT görüntüsü



Resim 2. Pankreasdaki kitle lezyonunun endoskopik ultrasonografik görüntüsü ve endoskopik ultrasonografi eşiliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) işlemi



Resim 3. İnce iğne aspirasyon materyelinin patolojik görünümü

Tartışma:

Akromegali hastalarında kanser insidansını araştıran çalışmaların sonuçları incelendiğinde total kanser insidansı % 4.8 ile % 21.3 arasındadır (10). Akromegaliye bağlı ölümlerin ortalama % 15-24 kadarının ise kanser ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (6). Aktif hastalığı olan ve GH, IGF-1 değerleri persistan olarak yüksek seyreden hastalarda kansere bağlı mortalitenin GH, IGF-1 düzeyleri normal olanlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (11,12).

İnvitro ve invivo çalışmalardan elde edilen veriler hem normal hem de tümöral dokularda GH ve IGF-1'in hücre proliferasyonunu, differansiasyonunu ve motilitesini stimule ettiğini ve apopitozisi inhibe ettiğini göstermektedir (10). Bununla birlikte, İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) molekülünün apoptozisi kolaylaştırdığı, IGF-1'i regüle ettiği ve antiproliferatif etkilerinin olduğu gösterilmiştir (13). Genel popülasyonda dolaşımdaki IGF-1 düzeyinin kolorektal, meme, tiroid ve prostat kanseri ile pozitif ilişkili olduğu, IGFBP-3 düzeyinin ise postmenopozal meme kanseri ve prostat kanseri ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (14,15). Dahası, GHRH ve GH reseptöründe mutasyonlara bağlı olarak konjenital GH ve IGF-1 eksikliği olan bireylerin kansere karşı korunduğu bildirilmiştir (16,17). Vakamıza akromegali tanısı konulduktan hemen sonra akromegaliye yönelik tedaviye (önce cerrahi tedavi ardından somatostatin analog tedavisi olmak üzere) başlandı ancak yaş ve cinsiyete göre IGF-1 düzeylerinin normalisazyonu tedavinin 6. ayında sağlanabildi. Akromegali hastalığında temel sorunlardan biri geç tanıdır. Semptomların başlaması ile tanı arasında geçen süre bazen 10 yıla kadar uzayabilir. Hastamızın tanı esnasında GH ve IGF-1 düzeylerinde belirgin düzeyde yükseklikler mevcut olup tanıdan önce ne kadar süreyle bu yüksek GH ve IGF-1 fazlalığına maruz kaldığını bilmemekteyiz. Bu nedenle pankreas adenokarsinom tanısı aldığı dönemde her ne kadar hastalık remisyonda olsa da (yaş ve cinsiyete göre IGF-1 düzeyleri normal) pankreas adenokarsinom gelişiminde GH ve IGF-1 fazlalığının rolü olabilir.

Diğer taraftan, Almanya'da 446 akromegali hastasının kayıtlarından elde edilen verilere göre total kanser insidansı ve kolorektal, meme, tiroid, prostat ve akciğer kanser insidansı genel popülasyona göre benzer bulunurken hastalık süresi ve hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki bulunmadı (18). Bu veri tümorogenezde GH ve IGF-1 yüksekliğinin rolünün aslında çok belirgin olmayabileceğini akla getirmektedir. GH ve IGF-1 dışında genetik/epigenetik faktörler, yaşam beklentisinin artması, obezite ve diyabet gibi komorbid durumlar akromegali kanser ilişkisinde sorumlu diğer olası faktörler arasındadır (10). Akromegali hastalarının yeni tedavi yöntemleriyle daha etkin bir şekilde tedavi edilmesi, kanserlerin bu hastalardaki mortalite nedenleri arasında daha ön plana çıkmasına neden olmuştur (19,20). Akromegalinin multiple endokrin neoplazi (MEN) tip 1 (MENİN geni) ile ilişkisi (21) ve akromegalide hem benign tiroid nodullerinde hem de papiller tiroid kanser insidansındaki artış olduğu bilinmektedir. Akromegalili hastalarda renal hücreli karsinoma ile ilgili MEN tip 4 fenotipi de görülmektedir. Obezite ve diyabet genel popülasyonda çeşitli kanser tiplerinin insidansında ve kansere bağlı mortalitede artış ile ilişkilidir. İnsulin direnci, hiperinsülinemi, hiperglisemi, dislipidemi ve barsak mikro-

biomundaki anormallikler obezite, diyabet ve kanser ilişkisini açıklayabilir (22). Olgumuzda hem bozulmuş açlık glikozu hem de bozulmuş glikoz toleransı mevcuttu. Bizim vakamıza benzer olarak akromegali sıklıkla GH sekrete eden hipofiz adenomuna bağlı ortaya çıkar. Bununla birlikte çok nadiren ektopik GH ve GHRH sekresyonu da akromegali gelişimine neden olabilir. Ektopik GH üretimi sonucu akromegali gelişimine neden olan metastatik pankreas tümörü literatürde mevcuttur (23).

Pankreasın duktal adenokarsinomları ve varyantları tüm pankreas tümörlerinin %90'nından fazlasını oluşturmaktadırlar (24). Oldukça agresif bir tümör olup hastaların ilk tanı aldıktan sonraki 1 yıllık yaşam oranı %20'lerin altında olup 5 yıllık yaşam beklentisi % 3 kadardır (25). Pankreas kanserlerinin çoğunluğu tanı anında organ dışına metastaz yapmıştır (26). Bizim hastamızda da tanı anında karaciğerde çok sayıda metastatik lezyon mevcuttu. Pankreas kanseri ile ilişkili en önemli risk faktörü sigaradır (27,28). Diabetes mellitus, gastrik ülser cerrahisi, kronik pankreatit, N-nitorozo bileşiklerine maruziyet sigara dışında etyopatogenezde suçlanan diğer faktörlerdir (27,29,30).

Henüz tam bir moleküler patogenez ortaya konulamamakla birlikte p53 ve MTS-1 tümör supresor genleri ile ras ve Rb-1 onkogenlerinde mutasyonlar ve HER-2/neu onkogeninde amplifikasyon olduğu bildirilmiştir (31-33). Ayrıca, insülin/IGF-1 reseptör ve G protein bağlı reseptör sinyal yolağının pankreasın duktal adenokarsinomlarının patogenezinde rolü olabileceği düşünülmektedir (34). Bu ilişki akromegali ve pankreas karsinomu birlikteliğini açıklamada yardımcı olabilir. Metformin, tip 2 DM'nin tedavisinde kullanılan, biguanid grubu insülin duyarlılığını arttıran bir ilaçtır. Epidemiyolojik çalışmalarda diyabetik hastalarda metformin kullanımının azalmış kanser riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (35). Dahası diyabeti olan ve metfromin kullanan hastalarda metformin kullanmayan hastalara kıyasla düzeltilmiş pankreas kanser insidansının % 62 daha düşük olduğu bildirilmiştir (36). İnsülin/IGF-1 reseptörüne bağlandıktan sonra inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3) /AKT sinyal yolağının önemli hedeflerinden birisi mammalian target of rapamycin (mTOR) molekülü olup mTOR hücrenin büyümesini ve proliferasyonunu regüle eder. Metformin AMP-aktive protein kinaz (AMPK) enzimini aktive ederek mTOR'un fonksiyonlarını farklı düzeylerde inhibe ederek pankreas kanser hücresinin büyümesini inhibe ediyor olabilir (34).

Akromegali tanısı ile takip edilen hastalarda pankreas karsinomu göz ardı edilmemeli ve bu açıdan dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Capatina C, Wass JA. 60 years of Neuroendocrinology: acromegaly. Journal of Endocrinology 2015; 226: 141-60. (doi: 10.1530/JOE-15-0109)
2. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. European Journal ofEndocrinology 2008; 159: 89-95. (doi: 10.1530/EJE-08-0267)
3. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, et al. Mortality in patients with pituitary disease. Endocrine Reviews 2010; 31: 301-42. (doi: 10.1210/er.2009-0033)
4. Ezzat S, Melmed S. Clinical review 18: are patients with acromegaly at increased risk for neoplasia? J Clin Endocrinol Metab 1991;72: 245–9.
5. Jenkins PJ, Besser M. Clinical perspective: acromegaly and cancer: a problem. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:2935-41.
6. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of Acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. Endocrine Reviews 2004; 25: 102-52.
7. Loeper S, Ezzat S. Acromegaly: re-thinking the cancer risk. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders 2008; 9: 41-58.
8. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001 86: 2929-34.
9. P. J. Jenkins, V. Frajese, A-M. Jones, C. Camacho-Hubner, D. G. Lowe, P. D. Fairclough, S. L. Chew, A. B. Grossman, J. P. Monson, and G. M. Besser. Insulin-Like Growth Factor I and the Development of Colorectal Neoplasia in Acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Sep;85:3218-21.
10. Boguszewski CL, Ayuk J. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: ACROMEGALY AND CANCER: AN OLD DEBATE REVISITED. Eur J Endocrinol. 2016 Apr 18. pii: EJE-16-0178. [Epub ahead of print] PMID:27089890.
11. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancerincidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1998 83: 2730-4.
12. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2004 89: 667-74.
13. Kopchick JJ, List EO, Kelder B, Gosney ES, Berryman DE. Evaluation of growth hormone (GH) action in mice: discovery of GH receptor antagonists and clinical indications. Molecular and Cellular Endocrinology 2014 386:34-45. (doi:10.1016/j.mce.2013.09.004)
14. Clayton PE, Banerjee I, Murray PG, Renehan AG. Growth hormone, the insulin- like growth factor axis, insulin and cancer risk. Nature Reviews Endocrinology 2011 7: 11-24. (doi: 10.1038/nrendo.2010.171)
15. Chi F, Wu R, Zeng YC, Xing R, Liu Y. Circulation insulin-like growth factor peptides and colorectal cancer risk: an updated systematic review and meta-analysis. Molecular Biology Reports 2013 40: 3583-90. (doi: 10.1007/s11033-012-2432-z)
16. Aguiar-Oliveira MH, Oliveira FT, Pereira RM, et al.Longevity in untreated congenital growth hormone deficiency due to a homozygous mutation in the GHRH receptor gene. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2010 95: 714-21. (doi: 10.1210/jc.2009-1879)

17. Guevara-Aguirre J, Balasubramanian P, Guevara-Aguirre M, et al. Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer and diabetes in humans. Science Translational Medicine 2011;3: 70ra13. (doi: 10.1126/scitranslmed.3001845)
18. Petroff D, Tönjes A, Grussendorf M, et al. The incidence of cancer among acromegaly patients: results from the German Acromegaly Registry.Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2015; 100: 3894-902. (doi:10.1210/jc.2015-2372)
19. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2014;99: 4438-46. (doi: 10.1210/jc.2014-2670)
20. Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, et al. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. European Journal of Endocrinology 2012; 167: 189-98.
21. Creutzfeldt W, Arnold R, Creutzfeldt C, Feurle G, Ketterer H. Gastrin and G-cells in the antral mucosa of patients with pernicious anaemia, acromegaly and hyperparathyroidism and in a Zollinger-Ellison tumour of the pancreas. Eur J Clin Invest. 1971 Sep;1:461-79.
22. Gallagher EJ, LeRoith D. Epidemiology and molecular mechanisms tying obesity, diabetes, and the metabolic syndrome with cancer. Diabetes Care 2013;36: Suppl 2:S233-9. (doi: 10.2337/dcS13-2001).
23. Ezzat S, Ezrin C, Yamashita S, Melmed S Recurrent acromegaly resulting from ectopic growth hormone gene expression by a metastatic pancreatic tumor. Cancer 1993; Jan 1;71:66-70.
24. Klöppel G, Maillet B. Classification and Staging of pancreatic NonendocrineTumors. Radiologic Clinics of North America 1989;27/1: 105-11.
25. Lillemoe KD. Current management of pancreatic carcinoma. Ann Surg 1995; 221: 133-48.
26. Vezeridis MP, Wanebo HJ. Pancreatic cancer in 1994: Diagnosis and treatment. R I Med 1994; 77: 115-8.
27. Warshaw AL, Fernandez-Del Castillo C. Pancreatic carcinoma. N Engl J Med 1992; 326: 455-64.
28. Norell SE, Ahlbom A, Erwald R, et al. Diet and pancreatic cancer: A case control study. Am J Epidemiol 1986; 124: 894-903.
29. Gold EB. Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. Surg Clin North Am 1995; 75: 819-43.
30. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. N Engl J Med 1993; 328: 1433-7.
31. Hahn SA, Kern SE. Molecular genetics of exocrine pancreatic neoplasms. Surg Clin North Am 1995; 75: 857-69.
32. Barton CM, Staddon SL, Hall PA, et al. Abnormalities of the p53 tumour suppressor gene in human pancreatic cancer. Br J Cancer 1991; 64: 1076-82.
33. Sakorafas GH, Tsiotou AG. Genetic basis of cancer of the pancreas: Diagnosis of therapeutic applications. Eur J Surg 1994; 160: 529-34.
34. Enrique Rozengurt, James Sinnett-Smith, Krisztina Kisfalvi. Crosstalk between Insulin/Insulin-like Growth Factor-1 Receptors and G Protein-Coupled Receptor Signaling Systems: A Novel Target for the Antidiabetic Drug Metformin in Pancreatic Cancer. Clin Cancer Res 2010;16:2505-11.
35. Chong CR, Chabner BA. Mysterious Metformin. Oncologist 2009;14: 1178–81.
36. Li D, Yeung S-CJ, Hassan MM, Konopleva M, Abbruzzese JL. Anti- diabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. Gastroenterology 2009;137:482–8.

Sorumlu Yazar: Aşkın Güngüneş

Adres: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

E-Mail: askn79@yahoo.com