

PANKREAS TÜMÖRLERİNDE HISTOPATOLOJİK VE İMMUNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

Dr. Gökhan ERSOY, Dr. Gülen DOĞUSOY, Y. Bio. Selda GÖÇENER, Dr. Süha GÖKSEL

ÖZET: Pankreasın en sık rastlanan tümörleri duktal adenokarsinomlar olup, bunlar genellikle pankreas başından kaynak alır ve tanı konduğunda pankreas dışında yaygın dirlar. Pankreas tümörlerinin bir tipi de endokrin tümörlerdir. Bunlar adacık hücrelerinden kaynaklanır, fonksiyonel veya nonfonksiyonel, selim veya habis olabilirler. Çalışmamızda son 10 yıl içinde tanı almış, pankreas tümörleri yeniden değerlendirildi. Adenokarsinom ve endokrin tümörlerdeki morfolojik ve immunohistokimyasal özellikler karşılaştırıldığında, adenokarsinomların hepsinin infiltratif iken, endokrin tümörlerin büyük kısmının (4/5) ekspansif, adenokarsinomların daha çok pankreas başında (9/13) lokalize, endokrin tümörlerin hepsinin korpus veya kuyruk yerleşimli olduğu saptandı. Perinöral (8/13), lenf damarı (4/13), kan damarı (4/13) invazyonu yalnızca adenokarsinom grubunda görüldü. Adenokarsinomlarda p53 (%69) ve PCNA (%84) pozitifliği yüksek iken endokrin tümörlerde (0 ve %40) düşüktü. Sonuç olarak adenokarsinomların daha invaziv ve agresif davranışlı olduğu anlaşıldı.

ANAHTAR KELİMELEER: Pankreas, adenokarsinom, endokrin tümör

SUMMARY: HISTOPATHOLOGIC AND IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES IN PANCREATIC TUMORS. The aim of this study was to investigate and compare histopathologic features in pancreatic ductal adenocarcinoma and endocrine tumors. Adenocarcinoma is the most common type which is located in the head of the pancreas and generally extends beyond the pancreas at the time of diagnosis. In our study, adenocarcinomas were all infiltrative, whereas endocrine tumors were expansive; adenocarcinomas were mostly located in the head but endocrine tumors mostly in body and the tail. Perineural, lymphatic and blood vessel invasion were mostly found in adenocarcinomas. p53 and PCNA were positive in most of the adenocarcinomas but not in endocrine tumors.

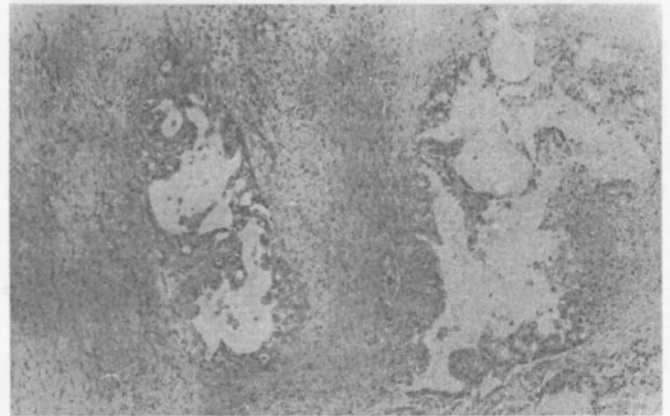
KEY WORDS: Pancreas, adenocarcinoma, endocrine tumors

GİRİŞ

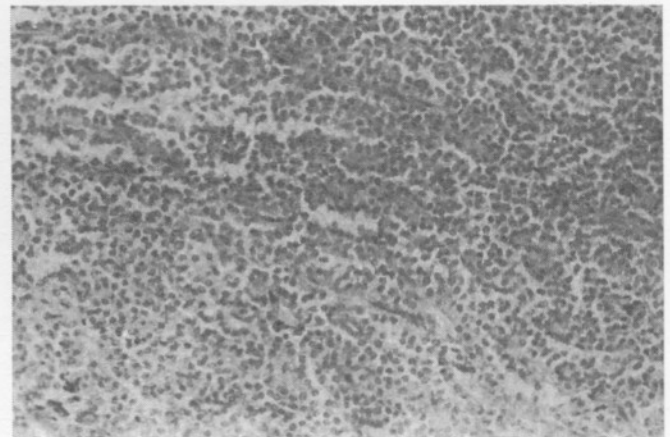
Pankreas tümörlerinin geniş bir spektrumu vardır. Bunların içinde en sık olan (%85) adenokarsinom olup, sessiz bir klinik gidiş gösterdiğinden tanı konduğunda genellikle pankreas dışında yaygındır (1,2). Özellikle, korpus ve kuyruk tümörleri farkedildiğinde metastaz yapmışlardır, ancak pankreas kanserlerinin çoğunluğu pankreas başından kaynaklanır (Olguların 2/3'ü). Pankreas kanserli hastalar genellikle yaşlı olup, hafif bir erkek üstünlüğü görülür (1,6/1)(1-5)

Pankreas adenokarsinomlarının mikroskopik olarak, iyi, orta derecede ve az diferansiye tipleri vardır. Olguların yalnızca küçük bir kısmında papiller büyüme paterni görülür (5). Önemli bir tanı kriteri olan perinöral invazyon olguların %90'ında saptanır; ancak, pankreas içi sinirlerde selim epitelial inklüzyonların görülebileceği ve karsinomla karışabileceği unutulmamalıdır (3,6,7)

Pankreas tümörlerinin bir diğer tipi de endokrin tümörlerdir. Bunlar adacık hücrelerinden kaynaklanır ve fonksiyonel veya nonfonksiyonel, selim veya habis olabilir (8,9). Fonksiyonel tümörler, adacık hücre kökenine göre pankreas hormonlarından birini veya birkaçını (beta hücreleri: insulin, alfa hücreleri: glukagon, G hücreleri: gastrin, diğerleri somatostatin, VIP, pankreatik polipeptid) bir arada salgılayabilirler (9, 10, 11). Hatta human chorionic gonadotropin (HCG)'nin alfa veya beta alttipini sekrete edenler de vardır (12). Endokrin tümörlerde malignite kriterleri bölgesel invazyon ve metastazdır (9). Metastaz potansiyeli gösterenler ise belirgin stromal invazyon, pankreas damarlarında tümör embolisi, glan-dular ve solid patern gösterenler ve beta hücre kaynaklı olmayanlar ile alfa HCG pozitif olan tümörlerdir. (8) Tümör hücrelerinin endokrin hücre orijini, immunohistokimyasal boyama yöntemiyle tüm nöroendokrin hücreleri boyayan Chromogranin A (Chr A), Synaptophysin (Syn) ve Nöron Spesifik Enolaz (NSE) dan biri veya birkaçı ile ve spesifik hormonlardan insulin, glukagon, somatostatin, pankreatik polipeptid,



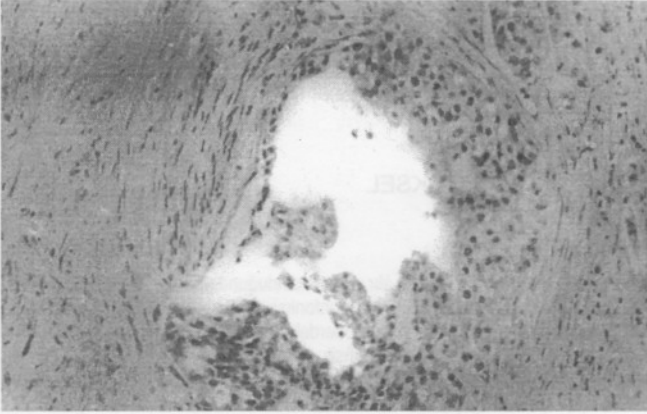
Resim 1. Pankreasta duktal adenokarsinom (HE x100)



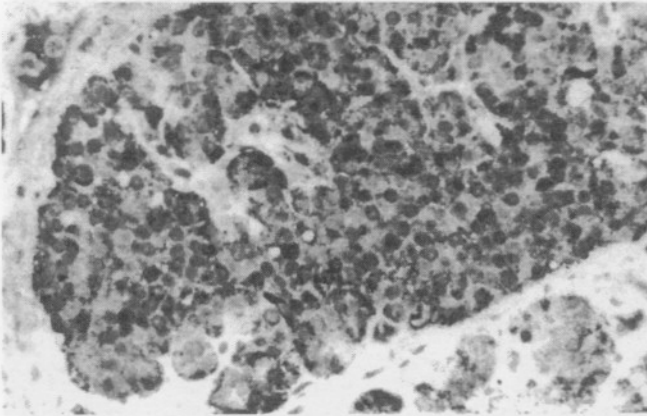
Resim 2. Pankreasta endokrin hücreli tümör (HE x200)

gastrin ve HCG'den biri ile pozitif boyanması ile göstermek mümkündür (8,10,13).

Pankreas tümörlerinin gelişiminde onkogenlerin muhtemel rolü henüz araştırma aşamasındadır. Bcl-2, p53, c-erb



Resim 3. Perinöral invazyon gösteren adenokarsinom (HE x200)



Resim 4. Endokrin hücreli tümörde Kromogranin A pozitifliği (Chr A x400)

B-2, ki-ras genleri çeşitli pankreas tümörlerinde gösterilmekle birlikte prognostik önemi kesin değildir (3,8,13-26)

Bu çalışmada, bölümümüzde son 10 yıl içinde tanı almış pankreas tümörleri yeniden değerlendirildi. Adenokarsinom ve endokrin tümörlerdeki morfolojik ve immunohistokimyasal özellikler karşılaştırıldı. Bcl-2 ve p53 onkogen ekspresyonu ve Proliferating Cell Nuclear Antigen pozitifliği immunohistokimyasal yöntemle araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

1987-1996 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında incelenerek tanı almış 18 pankreas tümörü histopatolojik açıdan yeniden gözden geçirildi. Arşivden bulunan 10 duktal adenokarsinom ve 8 endokrin tümör olgusuna ait Hematoksilen Eozin boyalı kesitler ışık mikroskobu ile incelendi. Morfolojik özellikler saptanarak, adenokarsinom ve endokrin tümör gruplarında bu özelliklerin oranı karşılaştırıldı.

Ayrıca, endokrin tümörlere ait parafin bloklardan hazırlanan kesitlere immunohistokimyasal yöntemle pankreatik endokrin antikorlar; Kromogranin A, Sinaptofizin ve NSE (DAKO) ile boyama uygulandı. Bu boyama, üretici firmanın (DAKO) önerdiği yöntem ışığında, LSAB kit kullanılarak yapıldı. Boyama sonuçları ışık mikroskobunda değerlendirildi. Ayrıca parafin kesitlere aynı yöntemle bcl-2 ve p53 onkogen proteinleri ve Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) (DAKO)

için boyama uygulandı. Boyanma sonuçları ışık mikroskobunda değerlendirildi. %10'dan fazla tümör hücresinin orta ya da kuvvetli pozitif boyanması pozitif olarak kabul edildi.

Gerek histopatolojik bulgular gerekse immunohistokimyasal bulgular bilgisayar yardımıyla, Fischer's exact test ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

Hastaların her iki grupta yaş, cinsiyet dağılımı ve histopatolojik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

18 hastanın yaşı, 17- 76 arasında olup, yaş aralığı adenokarsinom grubunda 39-76 (ortalama 52), endokrin tümör grubunda ise 17-23 (ortalama 21) idi. Adenokarsinomda erkek kadın oranı birbirine yakın (7/6) iken, endokrin tümörlerde kadın üstünlüğü gözlemlendi (1/4). Ortalama tümör çapı açısından belirgin bir fark yoktu (adenokarsinomda 3-10 cm, endokrin tümörde 2-8 cm). Büyüme paterni, adenokarsinomların hepsinde infiltratif iken, endokrin tümörlerin büyük kısmında (4/5) ekspanziv idi.

Adenokarsinomların 2'si grade I, 10'u grade II, 1'i grade III idi. Bu tümörlerde, belirgin desmoplazi ve hafif stromal iltihabi yanıt gözlemlendi. Endokrin tümörlerde desmoplazi yoktu. Adenokarsinomların büyük kısmı pankreasın başında (9/13) lokalize iken, endokrin tümörlerin hepsi korpus veya kuyruk yerleşimliydi. Perinöral (8/13), lenf damarı (4/13), kan damarı (4/13) invazyonu yalnızca adenokarsinom grubunda görüldü. Belirgin pleomorfizm adenokarsinomların 7/13'ünde görülürken, endokrin tümörlerin birinde mevcuttu. Kistik degenerasyon iki tip tümörde de gözlemlendi (sırasıyla 5/13 ve 2/5). Tümör nekrozu, adenokarsinomlarda 11/13 olguda, endokrin tümörlerde 3/5 olguda görüldü ancak endokrin tümörlerde nekroz oranı %20'nin altındaydı.

Adenokarsinom grubunda komşu tümörsüz pankreasda olguların çoğunda kronik pankreatit, atrofi, fibrozis, duktal dilatasyon ve bir olguda duktal papillomatozis izlendi. Endokrin tümör grubunda kronik pankreatit ve fibrozis hakimdi.

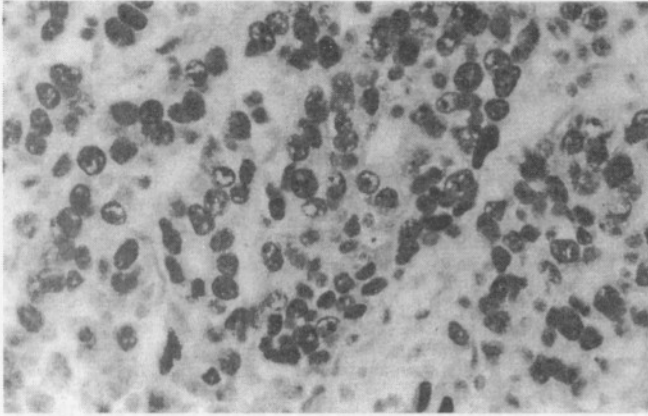
İmmunohistokimyasal boyama sonucunda (Tablo 2), endokrin tümörlerin tümünde Chr A, 3/5'inde ise Syn ve NSE ile pozitif boyanma saptandı.

Duktal adenokarsinom olgularından ancak 13'ünde p53 ve bcl-2 sonucu değerlendirilebildi. Bunlardan 10'unda zayıf ya da orta derecede p53 pozitifliği görüldü. Hiçbirinde bcl-2 ile boyanma saptanmadı. Endokrin tümörlerin ise hepsinde bcl-2 ve p53 negatifti. Proliferasyon hızını göstermek amacıyla yapılan PCNA 13 adenokarsinom olgusundan 11'inde, endokrin tümörlerin ise 5'inden 2'sinde orta ya da kuvvetli derecede boyanma gösterdi.

Adenokarsinom ve endokrin tümör gruplarında, histopatolojik bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, adenokarsinomlarda infiltratif büyüme paterninin ($p = 0.016$), pankreas başı lokalizasyonunun ($p = 0.0294$) fazla oluşu ve kapsül olmayışı ($p = 0.0123$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. İmmunohistokimyasal bulgulardan p53 ekspresyonu ise, adenokarsinomlarda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p = 0.0065$). bcl-2 ekspresyonu ile PCNA skorları açısından, muhtemelen olgu sayısı az olduğu için anlamlı sonuç bulunamadı.

TARTIŞMA

Pankreasın en çok görülen tümörü, genellikle pankreas başından kaynak alan adenokarsinomdur. Bu tümörler daha çok yaşlılarda görülmekte olup, erkek/kadın oranının



Resim 5. Endokrin hücreli tümörde PCNA pozitifliği (PCNA x400)

1,6/1 olduğu bildirilmektedir (1,3,4). Çalışmamızda adenokarsinomlar, yaş ve cinsiyet dağılımı açısından literatürle uyumlu bulunmuştur. Endokrin tümörlerde 1:4 gibi bir kadın üstünlüğü görülmesine karşın, olgu sayısı az olduğundan yaş ve cinsiyet dağılımı açısından yoruma gidilememektedir.

Duktal adenokarsinomların daha çok pankreas başı yerleşimli olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda adenokarsinomlu 13 olgunun 9'unda pankreas başında, endokrin tümörlerin hepsinde ise korpus ve kuyruk yerleşimi saptanmıştır. Bu yerleşim özelliği, istatistiksel olarak anlamlı olup, literatürle uyumludur (1,3).

Histopatolojik bulgular incelendiğinde, pankreas başı adenokarsinomlarında tümör çapının prognostik önemi olduğu belirtilmektedir (2). Bizim olgularımızda, adenokarsinomlarda tümör çapı, 3-10 cm (ortalama 5,5 cm) olup, adenokarsinomlarla ortalama tümör çapı 6 cm (2-8 cm) olan endokrin tümörler arasında, belirgin bir fark yoktur. Büyüme paternine gelince, endokrin tümörler 4 olguda ekspansif büyüme gösterirken, adenokarsinomların tümünde infiltratif büyüme paterni izlenmiştir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulun-

muştur. Bu bulgu, adenokarsinomların agresif davranışını, çevreye kolay yayılmasını ve endokrin tümörlerin çoğunlukla selim davranışlı oluşunu destekler niteliktedir (8, 9, 11, 13).

Literatürle uyumlu bir başka histopatolojik bulgu da adenokarsinomların tümünde şiddetli desmoplastik reaksiyonun izlenmesidir. Damar invazyonu bizim olgularımızda, literatürde bildirilen oranlardan daha düşük (%31) bulunmuştur.

Histopatolojik bulgular ile grade arasında ilişki olup olmadığı araştırıldığında, tümör çapı, perinöral tutulum, hücre atipisi ve nükleol belirginliğinin tümör grade'i ile doğru orantılı olarak arttığı gözlenmiş ancak olgu sayısı az olduğu için istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Pankreas dahil olmak üzere çeşitli organlardaki nöroendokrin tümörlerin bu orijinlerini kanıtlamak için immunohistokimyasal olarak pannoendokrin markerlar ile pozitif boyanmalarını göstermek gerekli bir yöntemdir. (10,13) Bunlardan NSE ile homojen ve diffuz bir boyanma elde edilir ve Chr A gibi spesifik granül içeriğine bağlı olmadığı için, genel dağılım gösterir (10). Ancak, NSE'nin pek çok nöroendokrin olmayan tümörde de örneğin pankreasın solid kistik papiller tümöründe saptanması, tanıda bu markera dikkat edilmesini gerektirir (10,13). Chr A ise, polipeptid salgılayan endokrin tümörlerde, sekretuar granüllerde bulunur. Chr A nöroendokrin tümörlerin spesifik subtipleri ile ilişkili olup, glukagonomalarda pozitif, insulinomalarda ise negatiftir. (10) Syn ise, nöroendokrin hücrelerin küçük berrak vesiküllerinde ve nöronların presinaptik vesiküllerinde bulunur ve diğer nöroendokrin markerlardan bağımsız olarak eksprese edilir. (13) Bizim çalışmamızda, endokrin tümörlerin tümünde pan nöroendokrin belirleyiciler NSE, Syn ve Chr A ile pozitif boyanma saptanmıştır. Bu bulgu da endokrin tümörlerin genel özellikleri ile uyumludur (10,11,13). Pankreasın endokrin tümörlerinde, spesifik hormonlardan insulin, glukagon, somatostatin, pankreatik polipeptid, gastrin ve HCG'den biri ile pozitif boyanmayı göstermek de mümkündür (8,10,13). Ekonomik nedenlerle bu spesifik hormon ürünleri panel olarak tüm olgulara uygulanamadığından tek tek boyanma sonuçları verilmemiştir.

Son yıllarda kanserin moleküler genetiğini anlamadaki yeni gelişmelerle birlikte, çeşitli tümörlerde c-myc, ki-ras, c-erb B-2 gibi hücrel onkogenler ve p53 gibi tümör süpressör genler üzerine pek çok çalışma yapılmaktadır. (13-26) Programlanmış hücre ölümünü düzenleyen bcl-2 de bu onkogenler arasındadır. Ancak onkogenlerin pankreatik tümörlerde ekspresyonu, patogeneze ve gelişimdeki rolleri henüz çok detaylı araştırılmamıştır. Bir çalışmada, pankreasın endokrin tümörlerinden %45'inde bcl-2 pozitifliği heterojen yoğunlukta saptanmış olup, normal duktus epitel hücrelerinde de immunreaktif olduğu gösterilmiştir (14). Bizim olgularımızda, bcl-2 onkoproteini pozitifliğinin, gerek adenokarsinom gerek endokrin tümörlerde hiç görülmemiş olması ilginçtir.

Pankreas karsinomlarında p53 tümör süpressör geni üzerinde biraz daha fazla durulmuştur. (15-23) Bu araştırmalarda duktal adenokarsinomlarda p53 pozitifliği oranı %40-80 arasında bulunmuştur (15-23). Bu çalışmalardan bir kısmında p53 pozitifliğinin tümör prognozu ve prognoz ile ilişkisi gösterilirken (17, 18, 21, 22), bir kısmında anlamlı ilişki bulunamamıştır (19, 20) Endokrin tümörlerde az

TABLO 1: PANKREAS TÜMÖRLERİNDEKİ BULGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Bulgular	Adenokarsinomlar	Endokrin tümörler
Yaş	39-76 (ort: 52)	17-23 (ort: 21)
Cinsiyet	7 Erkek/6 Kadın	1Erkek/4 Kadın
Çap	3-10 cm (ort: 5,5)	2-8 cm (ort: 6)
Lokalizasyon		
Pankreas başı	9/13	0/5
Korpus ve kuyruk	4/13	5/5
Büyüme paterni		
infiltratif	13/13	1/5
ekspansif	0/13	4/5
Grade		
I	2/13	-
II	10/13	-
III	1/13	-
Kapsül varlığı	0/13	3/5
Perinöral invazyon	8/13	0/5
Lenfatik invazyon	4/13	0/5
Venöz invazyon	4/13	0/5
Pleomorfizm		
Hafif	1/13	2/5
Orta	5/13	1/5
Belirgin	7/13	2/5
Kistik degenerasyon	5/13	2/5
Nekroz	1/13 (%20-40)	3/5 (%20)

TABLO 2. PANKREAS TÜMÖRLERİNDEKİ İMMUNOHİSTOKİMYASAL BULGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Marker	Adenokarsinom	Endokrin tümör
NSE	-	3/5
Kromogranin A	-	5/5
Sinaptofizin	-	3/5
P53 pozitifliği	10/13	0/5
Bcl-2 pozitifliği	0/13	0/13
PCNA pozitifliği	11/13	2/5

sayıda araştırma yapılmış olup, bunlardan birinde insulino-maların %12.5'inde, gastrinomaların %50'sinde p53 ekspresyonu izlenirken (24), bir başka çalışmada insulino-maların yalnızca malign olanlarında p53 ekspresyonu görülmüştür (25). p53 ekspresyonu adenokarsinom olgularımızın %69'unda saptanırken endokrin tümörlerin hiçbirinde görülmemiştir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olup, adenokarsinomların endokrin tümörlere göre daha agresif biyolojik davranışını gösterir özelliğidir.

Pankreas endokrin tümörlerinde, %52'den yüksek PCNA indeksinin, yüksek mitoz, anöploid, yüksek AgNOR değeri gibi bir malignite kriteri olduğu belirtilmektedir (13). Bir çalışmada, pankreas endokrin tümörlerinin %59'unda PCNA ile nükleer pozitiflik tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında gösterilmiştir. Selim ve habis tümörler arasında da PCNA ile boyanma oranında belirgin bir fark olduğu saptanmıştır (14). Yine bir çalışmada DNA ploidi ile birlikte PCNA skoruna göre selim ve habis endokrin tümörler ayrılabilirken (26), bir diğerinde PCNA sonuçlarına göre kesin ayırimim mümkün olmadığı belirtilmektedir. (24) Bizim olgularımızda, adenokarsinomların %85'inde, endokrin tümörlerin %40'ında %10'un üzerinde hücrede pozitif boyanma görülmüştür. Ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Sonuç olarak, pankreasın en çok görülen tümörlerinden duktal adenokarsinomlar daha çok pankreas başı yerleşimli ve invaziv davranışlı, endokrin tümörler ise, korpus ve kuyruk yerleşimli, kapsüllü ve ekspansif büyüyen daha selim davranışlı tümörlerdir.

KAYNAKLAR

1. Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Cancer of the endocrine pancreas. The pathologic aspects. *Cancer* 1985; 35: 2-18.

2. Nix GAJJ, Dubbelman C, Wilson JHP, et al. Prognostic implications of tumor diameter in carcinoma of the head of the pancreas. *Cancer* 1991; 67: 529-535.
3. Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *New Engl J Med* 1992; 326 (7): 455-465.
4. McMahon B. Risk factors for cancer of the pancreas. *Cancer* 1982; 50: 2676-2680.
5. Chen J, Baihun SI. Morphological study of 391 cases of exocrine pancreatic tumors with special reference to the classification of exocrine pancreatic carcinoma. *J Pathol* 1985; 146: 17-29.
6. Nagakawa T, Kayahara M, Ueno K, et al. A clinicopathologic study on neural invasion in cancer of the pancreatic head. *Cancer* 1992; 69: 930-935.
7. Costa J. Benign epithelial inclusions in pancreatic nerves. *Am J Clin Pathol* 1977; 67: 306-307.
8. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology* 8th ed. St Louis, 1997: 975-999.
9. Venkatesh S, Ordonez NG, Ajani J, et al. Islet cell carcinoma of the pancreas. A study of 98 patients. *Cancer* 1990; 65: 354-357.
10. Nash S, Said JW. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Pathol* 1986; 86: 415-422.
11. Asa SL. The endocrine pancreas and its tumors. *Endoc Pathol* 1993; 4: 120-130.
12. Kahn CR, Rosen SW, Weintraub BD, et al. Ectopic production of chorionic gonadotropin and its subunits by islet cell tumors. *Hum Pathol* 1982; 3: 263-271.
13. Capella C, Heitz PU, Höfler H, et al. Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut. *Digestion* 1994; 55(suppl 3): 11-23.
14. Wang DG, Johnston CF, Buchanan KD. Oncogene expression in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 1997; 80: 668-675.
15. Rall CJ, Yan YX, Graeme-Cook F, et al. Ki-ras and p53 mutations in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 1996; 12(1): 10-17.
16. Wanebo HJ, Vezzeridis MP. Pancreatic carcinoma in perspective. A continuing challenge. *Cancer* 1996; 78(3 Suppl): 580-91.
17. Yokoyama M, Yamanaka Y, Friess H, et al. p53 expression in human pancreatic cancer correlates with enhanced biological aggressiveness. *Anticancer Res* 1994; 14(6B): 2477-2483.
18. Boschman CR, Stryker S, Reddy JK, et al. Expression of p53 protein in precursor lesions and adenocarcinoma of human pancreas. *Am J Pathol* 1994; 145(6): 1291-1295.
19. DiGiuseppe JA, Hruban RH, Goodman SN, et al. Overexpression of p53 protein in adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Clin Pathol* 1994; 101(6): 684-688.
20. Dergham ST, Dugan MC, Kucway R, et al. Prevalence and clinical significance of combined K-ras mutation and p53 aberration in pancreatic adenocarcinoma. *Int J Pancreatol* 1997; 21(2): 127-143.
21. Sato Y, Nio Y, Song MM, et al. P53 protein expression as prognostic factor in human pancreatic cancer. *Anticancer Res* 1997; 17(4A): 2779-2788.
22. Dergham ST, Dugan MC, Joshi US, et al. The clinical significance of p21 (WAF1/CIP-1) and p53 expression in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 1997; 80 (3): 372-381.
23. Ruggeri BA, Huang L, Berger D, et al. Molecular pathology of primary and metastatic ductal pancreatic lesions: analyses of mutations and expression of the p53, mdm-2, and p21/WAF-1 genes in sporadic and familial cases. *Cancer* 1997; 79(4): 700-716.
24. Tomita T. p53 and proliferating cell nuclear antigen in endocrine tumors of pancreas and intestinal carcinoids. *Pathology* 1997; 29(2): 147-153.
25. Pavelic K, Hrascan R, Kapitoanovic S, et al. Molecular genetics of malignant insulinoma. *Anticancer Res* 1996; 16(4A): 1707-1717.
26. Tomita T. DNA ploidy and proliferating cell nuclear antigen in islet cell tumors. *Pancreas* 1996; 12(1): 36-47.