

Esra BOZGEYİK<sup>35</sup>

### PANKREAS KANSERİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Pankreas kanseri dünya genelinde en sık görülen kanserler arasında yer almaktadır ve 5 yıllık sağ kalım süresi %5 olarak tanımlanmıştır. Amerika Birleşik Devletlerinde, 2019 yılı tahmin edilen kanser istatistikleri verilerine göre, 56.770 yeni pankreas kanseri vakası teşhis edileceği ve 45.750 kişinin bu hastalıktan hayatını kaybedeceği ön görülmüştür. Kadınlarda ve erkeklerde tüm kanserler arasında pankreas kanserinin yeni teşhis edilecek vakalarda %3 oranında olduğu, ancak kansere bağlı ölümlerde tüm kanserler arasında %7 oranında dördüncü sırada yer aldığı görülmektedir (1). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Kanser İstatistikleri 2014 yılı verilerine göre pankreas kanserinin görülme sıklığı hakkında net bir bilgi yoktur. Ancak klinik tanı ve görüntüleme yöntemleriyle en sık pankreas, karaciğer ve diğer endokrin bezi kanserlerine tanı konulduğu gösterilmiştir (2).

Pankreas kanseri dünya genelinde tanısı geç konulan ve ölüm oranı oldukça yüksek olan bir kanser çeşididir. Pankreas kanserinin ölüm oranının bu denli yüksek olmasının nedenleri arasında erken tanının zorluğunun yanı sıra, hızlı metastaz kabiliyetinin olması, gerek radyoterapi gerekse kemoterapiye cevap vermemesi veya

komplikasyonların gelişmesi sıralanabilir. Bu nedenle, oldukça ölümcül olan bu kanseri erken evrede yakalamak, metastaz yapmadan saptayabilmek ve uygun tedavi yöntemleri geliştirebilmek için moleküler belirteçlere ihtiyaç vardır. Bu moleküler belirteçlerin eksikliğinden kaynaklı olarak pankreas kanseri geç evrede teşhis edilmekte ve genel sağ kalım oranı oldukça düşük seviyelerde seyretmektedir.

Pankreas kanseri için bir dizi risk faktörü tanımlanmıştır. Risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, sigara, alkol tüketimi, dengesiz beslenme, et ve yağ oranı yüksek diyetler, düşük serum folat seviyeleri, obezite, uzun süredir devam eden diyabet ve kronik pankreatit sayılabilir. Pankreas kanseri genellikle 40 yaşını aşmış bireylerde daha sık görülmektedir, tanıdaki ortalama yaş 73 civarındadır. Dünya genelinde, pankreas kanseri görülme oranı erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir (1). Pankreas kanserinde diğer bir risk faktörü olan sigara, kanserin önlenabilir en önemli nedenlerindedir. Sigara içen bireylerde, pankreas kanseri görülme oranı yaklaşık iki kat artmıştır. Bunun yanı sıra, bazı çalışmalar yüksek kalori tüketiminin veya obezitenin pankreas kanseri için risk faktörü olabileceğini ortaya koymuştur(3).

Pankreas kanserinin yaklaşık %10'luk kısmını ailesel genetik yatkınlık oluşturmaktadır. Pankreas kanseri olan kişilerin büyük çoğunluğu KRAS, p16/CDKN2A, SMAD4, TP53 veya DNA tamir genlerinde oluşan germline mutasyonları-

<sup>35</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ebozgeyik@nku.edu.tr, gyk.esra@gmail.com

modeldir. Organoidler, pankreas tümörlerinden elde edilen küçük biyopsi örneklerinden kolaylıkla oluşturulabildiğinden, prensip olarak, bireysel hastalar için etkili terapötik yaklaşımların özgün moleküler özelliklerini karakterize etmek ve tanımlamak için kullanılabilir (30).

## Sonuç

Pankreas kanseri, klinik bir sorun olmaya devam etmektedir ve teşhis konan hastalar için elde edilen sonuçlar oldukça kötüdür. Bu hastalık için tedavi seçenekleri son 5 yılda değişmiş olmasına rağmen, bu ilerlemelerin çoğu önceden oluşturulmuş ve bilinen kemoterapötiklerin yeni kombinasyonları ile olmuştur. Bugüne kadarki en iyi tedavi ajanı FOLFIRINOX'tur ve metastatik hastalık için gemsitabine kıyasla ortalama sağ kalımı dört ay (6.8 ile 11.1 ay arasında) arttırmaktadır. Bunun yanı sıra, KRAS'ın downstream aktiviteyi aydınlatılmış olmasına rağmen, tümörün özgün metabolik ihtiyaçları ve stroma ve immun sisteminin nasıl etkilediği hakkında klinik uygulamaya geçilmemiştir. Son olarak, genetik olarak tasarlanmış fare pankreas kanseri ve organoid modellerinin, bu ölümcül hastalıkta moleküler mekanizmalarının daha da açıklanması adına iyi bir potansiyel taşımaktadır. Gelişimdeki farklı tedavilerin sayıları ve bu sistemlerin prelinik ve klinik olarak nasıl değerlendirileceği konusunda artan bilgiler göz önüne alındığında, bunun ölümlerdeki 5 yıl içinde önemli ölçüde ve daha iyi bir şekilde değişmesi bekleniyor.

## KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2019;69(1):7-34.
2. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye kanser istatistikleri. *Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu*, 2014;43.
3. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, et al. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *Jama*, 2001;286(8):921-9.
4. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer research*, 2014;74(11):2913-21.
5. Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *The American journal of surgical pathology*, 2001;25(5):579-86.
6. Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nature Reviews Cancer*, 2003;3(6):459.
7. Witkiewicz AK, McMillan EA, Balaji U, et al. Whole-exome sequencing of pancreatic cancer defines genetic diversity and therapeutic targets. *Nature communications*, 2015;6:6744.
8. Klimstra DS, Longnecker DS. K-ras mutations in pancreatic ductal proliferative lesions. *The American journal of pathology*, 1994;145(6):1547.
9. Harada T, Okita K, Shiraishi K, et al. Interglandular cytogenetic heterogeneity detected by comparative genomic hybridization in pancreatic cancer. *Cancer research*, 2002;62(3):835-9.
10. Bardeesy N, Aguirre AJ, Chu GC, et al. Both p16Ink4a and the p19Arf-p53 pathway constrain progression of pancreatic adenocarcinoma in the mouse. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006;103(15):947-52.
11. Ijichi H, Chytil A, Gorska AE, et al. Aggressive pancreatic ductal adenocarcinoma in mice caused by pancreas-specific blockade of transforming growth factor- $\beta$  signaling in cooperation with active Kras expression. *Genes & development*, 2006;20(22):3147-60.
12. Campbell PJ, Yachida S, Mudie LJ, et al. The patterns and dynamics of genomic instability in metastatic pancreatic cancer. *Nature*, 2010;467(7319):1109.
13. Jones S, Zhang X, Parsons DW, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *science*, 2008;321(5897):1801-6.
14. Biankin AV, Waddell N, Kassahn KS, et al. Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes. *Nature*, 2012;491(7424):399.
15. Seymour AB, Hruban RH, Redston M, et al. Allelotype of pancreatic adenocarcinoma. *Cancer research*, 1994;54(10):2761-4.
16. Clark CE, Hingorani SR, Mick R, et al. Dynamics of the immune reaction to pancreatic cancer from inception to invasion. *Cancer research*, 2007;67(19):9518-27.
17. Lutz ER, Wu AA, Bigelow E, et al. Immunotherapy converts nonimmunogenic pancreatic tumors into immunogenic foci of immune regulation. *Cancer immunology research*, 2014;2(7):616-31.
18. Apte MV, Wilson JS, Lugea A, et al. A starring role for stellate cells in the pancreatic cancer microenvironment. *Gastroenterology*, 2013;144(6):1210-9.
19. Xu Z, Vonlaufen A, Phillips PA, et al. Role of pancreatic stellate cells in pancreatic cancer metastasis. *The American journal of pathology*, 2010;177(5):2585-96.
20. Vonderheide RH, Bayne LJ. Inflammatory networks and immune surveillance of pancreatic carcinoma. *Current opinion in immunology*, 2013;25(2):200-5.
21. Sanford DE, Belt BA, Panni RZ, et al. Inflammatory monocyte mobilization decreases patient survival in pancreatic cancer: a role for targeting the CCL2/

- CCR2 axis. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2013;19(13):3404-15.
22. Dunne RF, Hezel AF. Genetics and Biology of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Hematology/oncology clinics of North America*, 2015;29(4):595-608.
  23. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011;144(5):646-74.
  24. Commisso C, Davidson SM, Soydaner-Azeloglu RG, et al. Macropinocytosis of protein is an amino acid supply route in Ras-transformed cells. *Nature*, 2013;497(7451):633-7.
  25. Yang S, Wang X, Contino G, et al. Pancreatic cancers require autophagy for tumor growth. *Genes Dev*, 2011;25(7):717-29.
  26. Guerra C, Schuhmacher AJ, Canamero M, et al. Chronic pancreatitis is essential for induction of pancreatic ductal adenocarcinoma by K-Ras oncogenes in adult mice. *Cancer cell*, 2007;11(3):291-302.
  27. Hingorani SR, Petricoin EF, Maitra A, et al. Preinvasive and invasive ductal pancreatic cancer and its early detection in the mouse. *Cancer cell*, 2003;4(6):437-50.
  28. Bardeesy N, Cheng KH, Berger JH, et al. Smad4 is dispensable for normal pancreas development yet critical in progression and tumor biology of pancreas cancer. *Genes Dev*, 2006;20(22):3130-46.
  29. Hingorani SR, Wang L, Multani AS, et al. Trp53R172H and KrasG12D cooperate to promote chromosomal instability and widely metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma in mice. *Cancer cell*, 2005;7(5):469-83.
  30. Boj SF, Hwang CI, Baker LA, et al. Organoid models of human and mouse ductal pancreatic cancer. *Cell*, 2015;160(1-2):324-38.