

PANKREAS KANSERİ

Moderatörler: Caitlin C. Chrystoja ve Eleftherios P. Diamandis

Uzmanlar: Randall Brand, Felix Rückert, Randy Haun ve Rafael Molina

Pankreas kanseri (PK)⁸ en yaygın onuncu kanser tipidir ve kanserle ilişkili en yaygın dördüncü ölüm nedenidir. PK'lerin büyük çoğunluğu pankreas adenokarsinomlarıdır. Erken evredeki küçük tümörlerin tanısı veya cerrahi olarak çıkarılabilecek displastik premalign lezyonlar, hastaya sağkalım için en iyi olasılığı sunar ve uzmanlaşmış tedavi merkezlerinde beş yıllık sağkalım oranını yaklaşık olarak %5 ila %20–%30 arasında veya daha da fazla artırır. PK'nin erken evreleri genelde asemptomatiktir ve bu hastalığın agresif yapısı, bizim erken tespiti için sınırlı kabiliyetimizle birlikte, hastaların çok düşük bir yüzdesine (yaklaşık %20) rezekte edilebilen hastalık tanısı konulmasına katkıda bulunur. Çok sayıda erken tanı, abdominal görüntüleme prosedürleri esnasında tesadüfen konulmaktadır.

PK için en yaygın olarak kullanılan tanı prosedürleri, bilgisayarlı tomografi (CT), endoskopik ultrason ve manyetik rezonans görüntülemeyi (MRI) içeren görüntüleme teknolojilerine dayanmaktadır. Diğer, daha invaziv prosedürler doku biyopsisine olanak sağlayan endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografiyi (ERCP) içermektedir. Ne yazık ki, bu yöntemlerin kullanımının endikasyonu, hastanın semptomları göstermesinden sonradır ve bu noktada hastalık muhtemelen geç evrededir. Bu kanserin görece olarak seyrek olduğu göz önüne alındığında (Birleşik Devletlerde insidans yılda yaklaşık 100.000'de 12 vakadır), genel popülasyonu bu hastalık için taramak önerilmez, çünkü bu uygun maliyetli değildir. Yaşam boyu riski > %10–%15 olan yüksek risk popülasyonlarını taramak uygun olabilir. Çok sayıda genetik sendrom, yüksek pankreas karsinomu insidansıyla ilişkilidir fakat çoğu vaka sporadiktir.

Şu anda PK için klinik olarak kullanılan tek belirteç, yaklaşık olarak 30 yıl önce keşfedilmiş bir biyobelirteç olan karbonhidrat antijen 19.9'dur (CA 19.9). CA 19.9, esas olarak PK hastalarının serumlarındaki müsinlerin yüzeyinde bulunan siyalikleşmiş bir Lewis A-aktif pentasakkarittir. Her ne kadar yükselmiş CA 19.9 konsantrasyonları hastalığın ileri evreleriyle ilişkilendirilmişse de, aynı zamanda, gastrointestinal sistemin diğer malignitelerinin yanı sıra tıkanma sarılığı ve pankreatit (ve) gibi iyi huylu ve inflamatuvar hastalıklarla da

ilişkilendirilmiştir. CA 19.9'un erken evre hastalık için düşük tanısal özgüllüğü ve duyarlılığı(yaklaşık %50) ve Lewisgenotip negatif olan popülasyonun yaklaşık %10'unda antijenin bulunmaması, bu hastalık için yeni kanser biyobelirteçlerinin keşfinin gerekliliğini vurgulamaktadır.

Bu Soru-Cevap'ta PK'nin çeşitli yönlerini alandaki 4 uzmanla tartışıyoruz. Bu yönler arasında risk faktörleri, tanısal prosedürler, yeni biyobelirteçlere olan ihtiyaç, mevcut tedaviler ve gelecekte beklenenler bulunmaktadır.

Pankreas adenokarsinomunun gelişimi için bilinen genetik veya çevresel risk faktörleri var mıdır?



Randall Brand: Evet. Aralarında obezite, diyabet, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve erkek olmanın da bulunduğu çoğu risk faktörü düşük bir risk teşkil eder (< 2 katı). En büyük çevresel risk faktörü sigara içmektir (yaklaşık 3kat risk). PK gelişimi için en büyük risk faktörleri genetik faktörlerdir. Bunlar arasında Peutz-Jeghers veya familyalatipik çoklu ben melanomu (FAMMM) gibi bilinen genetik sendromların mutasyon taşıyıcıları veya bilinen bir mutasyonu olmayan ama (en az bir çift birinci dereceden akrabası olan) ailelerinde 2 veya daha fazla PK vakası olan bireyler (bu, familyal PK olarak bilinir) vardır.



Felix Rückert: Kronik inflamasyon PK için bir risk faktörü gibi görünmektedir. Kalıtsal pankreatiti olan hastalar ve kronik pankreatiti olan hastalarda yüksek PK riski vardır. Diğer risk faktörlerinin arasında sigara içmek, erkek olmak ve yaşlılık vardır.



Randy Haun: PK yaşlı bireylerde daha sık gelişir ve erkeklerde kadınlara kıyasla biraz daha yüksek PK insidansı vardır. Her ne kadar cinsiyet ve ırka dayanan bu farklılıkların altında yatan nedenler çok net değilse de, Afrikalı Amerikalılardaki risk beyazlardan fazladır. Hem dumanlı hem de dumanlı tütün kullanımı, yüksek göreceli bir PK gelişmesi riskiyle açık bir şekilde ilişkilendirilmiştir ve davranış değişiklikleriyle doğrudan azaltılabilecek bir risk faktörünü temsil eder. Benzer şekilde, obez bireyler normal kilolu bireylere (ayrıca uzun süreli diyabet ve kronik pankreatiti olan bireylere) kıyasla daha yüksek bir riske sahiptirler. Dolayısıyla tütün tüketiminden sakınmak ve sağlıklı bir kiloyu muhafaza etmek kişinin bu bilhassa ölümcül kanser biçimini geliştirme riskini azaltabilir. Kahve tüketimi, aşırı alkol

kullanımı, yağ veya işlenmiş et miktarı fazla olan beslenme düzenleri bazı çalışmalarda PK ile ilişkilendirilmiştir, fakat bu ilişkiler tüm çalışmalar tarafından desteklenmemiştir.

Bazı genetik sendromlarla birlikte ailedeki PK öyküsü, PK riskini artırabilir. Kalıtsal bu gen mutasyonları arasında *p16/CDKN2A*⁹ (sikline bağımlı kinaz inhibitörü 2A) (familyal melanom), *PRSSI* [proteaz, serin 1 (tripsin 1)] (familyal pankreatit), *BRCA2* (meme kanseri 2, erken başlangıçlı) (kalıtsal meme veya rahim kanseri), *STK11* (serin/treoninkinaz 11) (Peutz-Jeghers sendromu) ve kalıtsal polip dışı kolorektal kanserde (HNPCC) (Lynch sendromu olarak da bilinir) bozuk olan DNA uyumsuzluk tamirinde içerilen birçok gen vardır.



Rafael Molina: PK, PK hastalarının yaklaşık %3–%10’undan sorumlu olan yerleşik kalıtsal bir tümördür. Diğer faktörler, kalıtsal pankreatiti olan hastalar veya *BRCA2*, *p16*, veya Peutz-Jeghers sendromunda belli germ hattı mutasyonları olan hastalar olabilir. Sigara içmek PK ile ilişkili bir diğer önemli risk faktörüdür (göreceli risk, 3.7).

PK neden bu kadar ölümcüldür?

Randall Brand: PK erkenden, hatta primer tümör küçükken (boyutu <2 cm iken) yayılır. PK vakalarının çoğunda ileri bir öncül lezyonu belirlemek mümkün değildir. Bunun tek istisnası müsinöz kistik lezyonlarından ortaya çıkan PK vakalarının altkümüsi içindir.

Felix Rückert: Bana göre iki gerçek önemlidir. İlk olarak, PK, rezeksiyon sonrası sık görülen rezidüel hastalık ile birlikte agresif, infiltratif bir tümör büyümesi sergiler. Hatta bundan dolayı bazıları PK’yi “sistemik hastalık” olarak tanımlarlar. İkinci olarak, PK kemoterapiye yüksek direnç göstermektedir. Bunun sebebi güçlü desmoplastik reaksiyon ve nadir tümör

dokusu vaskülarizasyonudur. Bu, tümör dokusunun içinde yetersiz kemoterapötik konsantrasyonuna neden olur. İlâveten PK hücreleri apoptoza dirençlidir.

RandyHaun: PK tanısı konmuş hastaların düşük sağkalımı büyük oranda, tedavi opsiyonlarının sınırlı ve temelde palyatif olduğu, hastalığın bölgesel olarak ilerlemiş veya metastatik bir evrede tespit edilmesine atfedilebilir. PK'nin semptomları belirsiz olabilir (örneğin sırt ağrısı) veya diğer minör rahatsızlıklar olarak algılanabilir (örneğin hazımsızlık) ve hastanın zamanında tıbbi yardım almasını geciktirebilir. Hastalık tespit edildikten sonra ameliyat en iyi tedavi seçeneğidir. Fakat bu durum, lokalize hastalığı olan hastaların%20'sinden daha azı için söz konusudur. Dolayısıyla PK hastalarının çoğu için kemoterapi (radyasyon tedavisi ile birlikte ya da radyasyon tedavisi olmadan) tek tedavi opsiyonudur. Fakat böyle bir tedavi, tümörün etrafında gelişen yoğun fibrotik stromadan (dezmoplazi) dolayı ilaçların yetersiz verilmesinin yanısıra, tümörlerin sitotoksik ajanlara karşı kemo dirençlerini yansıtan yalnızca sınırlı terapötik yanıtı neden olur. **RafaelMolina:** PK'li hastalar sıklıkla spesifik olmayan semptomlarla başvururlar, uzmanlaşmış tanısall hizmetlere sevk edilmede gecikmeler yaşarlar veya küçük kitleleri belirlemek için yetersiz duyarlılığı olan görüntüleme testlerinden geçerler. PK'nin prognozu kötüdür, çünkü tanı aşamasında çoğu hasta hâlihazırda ilerlemiş hastalığa sahiptir ve küratif tedavi (ameliyat) hastaların yalnızca %20'sinde mümkündür.

Günümüzde PK nasıl teşhis edilir?

RandallBrand: Çoğu vakada PK abdominal görüntülemeyle teşhis edilir. Çoğu zaman bu, abdominal bilgisayarlı tomografi taramasından oluşur. Endoskopik ultrason tartışmalı vakalarda faydalıdır ve ince iğne aspirasyonu ile doku tanısını elde edebilme avantajına sahiptir.

FelixRückert: Tanısal ilk adım daima abdominal ultrason olmalıdır. Ultrason, PK şüphesini doğrulamak ve karaciğer metastazını teyit etmek için hızlı ve etkili bir görüntüleme metodudur. Ne var ki Almanya'da teşhis için altın standart, abdomina İBT ve/veya manyetik rezonans kolanjiyopankreatografili (MRCP) MRI'dir. Endoskopik ultrasonun da etkili olmasına rağmen, genelde uzmanlaşmış merkezlerde uygulanır ve bu yüzden hastaların çoğu için mevcut değildir. Daha sonra açıklanacağı üzere, kanser şüphesi olduğunda tümör belirteçleri de yardımcı olur.

RandyHaun: Hastanın öyküsünü almanın yanı sıra, karnın fiziksel bir muayenesi, bloke olmuş bir safra kanalının sonucu olarak genişlemiş bir safra kesesini veya kanser bu organlara yayılmışsa genişlemiş bir karaciğeri ortaya koyabilir. Pankreasın büyük oranda retroperitoneal olan pozisyonu kitlelerin doğrudan palpasyonunu engeller. Pankreas malignitesi şüphesi olan hastalarda, abdominal ultrasonografi, endosonografi, ERCP, MRI ve/veya BT taraması kullanılarak yapılan görüntüleme çalışmaları pankreatik lezyonları ve dilate kanalları belirlemede kullanılabilir. Kesin tanı genelde doku biyopsisinin patolojik olarak incelenmesine dayanır (örneğin, endoskopik ultrasonla yönlendirilmiş biyopsi veya ince iğne aspirasyonu, ERCP aspirasyonu veya fırçalama).

RafaelMolina: Şüpheli belirtileri olan hastalarda tanı için görüntüleme teknikleri kullanılır. Bu teknikler arasında şunlar vardır: transkutanöz ultrason, BT taraması, MRI ve endoskopik ultrason.

Genel popülasyonu taramak, erken ve potansiyel olarak tedavi edilebilir hastalığı tespit etmenin etkili bir yolu mudur? Değilse, neden? Kimler taranmalıdır?

RandallBrand: PK'nin düşük insidansı dolayısıyla genel popülasyonu bu kanser için taramak imkânsızdır. Gözetim (yüksek riskli bir popülasyonda tarama), yaşam boyu PK gelişmesi riski en az %10 oranında yükselmiş olan hastalarla sınırlandırılmalıdır. Şu anda bu sadece, PK gelişimine kalıtsal bir yatkınlığı olan hastalardan oluşmaktadır.

FelixRückert:PK'nın Almanya'da yaklaşık 100.000'de 6 oranında, göreceli olarak düşük bir insidansı vardır. Bir tümör belirtecinin duyarlılığı %100, özgüllüğünde %99 olsaydı bile, 100.000 kişilik bir popülasyonda 1006 pozitif test çıkardı ve bunların yalnızca 6'sı gerçek pozitif olurdu, kalan 1000'i yanlış pozitif olurdu (pozitif tahmin değeri = %0,6). Bu sorun,PK insidansının daha yüksek olduğu alt gruplar (örneğin yüksek risk faktörlü veya pankreatik lezyonlu hastalar) seçilerek önlenir.

RandyHaun: PK'yi tespit etmek için duyarlı ve spesifik bir biyo-belirtecin olmamasından dolayı, genel (asemptomatik) popülasyonu taramanın maliyet açısından uygun bir yolu yoktur. Yüksek PK gelişme riski olan hastalar – kalıtsal faktörleri (PK'si olan birinci dereceden 2 veya daha çok akrabalı hastalar) veya genetik sendromları olanlar (örneğin, kalıtsal pankreatit, HNPCC sendromu)– PK taraması ve gözetimi için aday olabilirler. Buna, yüksek PK riskiyle ilişkilendirilmiş mutasyonların genetik testleri ve/veya görüntüleme çalışmaları dâhil olabilir (örneğin, endoskopik ultrason, BT taraması, ERCP ve MRI). Yakın

tarihli kanıtlar, yeni başlangıçlı diyabeti olan daha yaşlı bireylerin (> 50 yaş) yüksek PK riskine sahip olduklarını ve daha ileri taramalar için değerlendirilmeleri gerektiğini göstermektedir.

Rafael Molina: PK tarama programları bulunmaktadır, fakat göreceli olarak düşük insidansından dolayı, mevcut çabalar, yalnızca hastalığın gelişmesi açısından yüksek risk altında bulunan hastalardaki erken tespite odaklanmıştır.

Bu hastalığın şu anki biyobelirteçleri klinik olarak nasıl kullanılmaktadır? Kılavuzlar ne önermektedir? Bunlar hastalığın sonuçlarında bir fark yaratıyor mu? Bunları rutin olarak kullanıyor musunuz?

Randall Brand: Pankreasın kistik neoplazmalarını bir kenara bırakırsak, PK için ticari olarak mevcut olan tek biyobelirteç CA 19.9'dur. Bildiğim kadarıyla CA 19.9, herhangi bir resmi kılavuzda yer almamaktadır, fakat pek çok uzman CA 19.9 konsantrasyonlarının izlenmesinin, terapiye verilen yanıtın bir belirteci olarak faydalı olabileceğini veya aşırı derecede yükselmiş konsantrasyonların hastanın tümörünün rezektabl olmadığını yansıtabildiğini (bizim merkezimizde bu amaçla kullanılmaktadır) öne sürmektedir. PK taramasında CA 19.9 konsantrasyonları için bir rol yoktur.

Felix Rückert: Geçtiğimiz 20 yılda 18'den fazla tümör belirteci klinik olarak test edilmiştir. Ne var ki yalnızca CA 19.9'un yeterli duyarlılığı ve özgüllüğü vardır. CA 19.9, Almanya "Ekzokrin Pankreas Kanseri" S3 yönergesi tarafından, pankreatik lezyonların ayırıcı tanısı ve rezeksiyon sonrası veya kemoterapi esnasında takip için tavsiye edilmektedir. CA 19.9'un, tümör yüküyle korelasyon gösterdiği görünmektedir; tümörün rezeksiyonundan önce peritoneal metastazı elemek için yüksek CA 19.9'lu hastalarda laparoskopi önerilmektedir. Bölümümüzde CA 19.9 rutin olarak kullanılmaktadır. Özellikle, kronik pankreatitli hastalarda kanser şüphesi olduğunda faydalıdır.

Randy Haun: Şu anda serum CA 19.9, PK'nin yönetilmesi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesinin (FDA) onayladığı, klinik kullanımdaki tek biyobelirteçtir. Serum CA 19.9 konsantrasyonları, PK tedavisi esnasında tümör reküransını veya gelişimini izlemek için rutin olarak kullanılmaktadır. CA 19.9 aynı zamanda, PK olduğundan şüphelenilen semptomatik hastalarda prelininer bir tanı yöntemi olarak, fakat yalnızca daha bilgilendirici görüntüleme çalışmalarının bir öncülü olarak kullanılmaktadır. Tedaviye veya hastalık yüküne verilen yanıtı izlemek için diğer serum antijenleri de kullanılır, fakat FDA tarafından PK için

onaylanmamışlardır. PK'yi erken, tedavi edilebilir bir evrede tespit etme yeteneklerinin olmaması ve mevcut PK tedavi rejimlerinin genel olarak yetersiz etkinlikleri nedeniyle, bu belirteçlerin hastalığın akıbetinde hissedilir bir etkisi olmamıştır.

Rafael Molina: CA 19.9 günümüzde klinik uygulamalarda tercih edilen tümör belirteçidir. CA 19.9'un kullanımıyla ilgili ana sorun, %60 ila %90 arasında değişen özgüllüğüdür. İlâveten, çok sayıda iyi huylu hastalıkta, özellikle CA 19.9'un 1000 U/mL değerine ulaşabildiği sarılıkta, anormal CA 19.9 seviyeleri gözlemlenebilir.

Avrupa Tümör Belirteçleri Grubu (EGTM), özellikle hastalığın erken evrelerinde CA 19.9'un çok az tanısal değerinin olduğunu düşünmektedir, fakat bu biyobelirteç radyolojik yöntemlere ek olarak, özellikle sarılık olmayan durumlarda ilgi çekebilir. Ulusal Gelişmiş Kanser Ağı, negatifliğin maligniteyi dışlamamasına rağmen, CA 19.9 sonuçlarının inflamatuvar pankreas hastalıkları olan hastalarla pankreas adenomu olan hastaları ayırt etmeye yardım etmek için kullanılabileceğini (özellikle Lewis A genotipli hastalar) ve sarılıklı hastalardaki yanlış pozitiflerin dikkate alınması gerektiğini ileri sürmektedir.

Ulusal Klinik Biyokimya Akademisi ve EGTM, CA 19.9'un, seri tayinlerinin görüntüleme teknikleriyle birlikte, (özellikle palyatif tedavi vakalarında) terapötik yanıtı ölçmek için kullanılabileceğini önermektedir. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği, tedaviye verilen tepkiyi ölçmek için tümör belirteçlerinin rutin olarak kullanımı önermek için yeterli veri olmadığını, fakat ileri veya metastatik vakalarda tedavinin başında ve tedavi esnasında her 1 ila 3 ayda tümör belirteçlerinin seviyelerinin belirlenebileceğini ileri sürmektedir. CA 19.9'daki artışın tespiti, hastalığın ilerlediğine işaret eder ve bu da diğer tekniklerle konfirme edilmelidir.

Biz CA 19.9'yi, şüpheli PK belirtileri olan hastalarda tanıya yardımcı olması için kullanıyoruz. Şüphe kriteri olarak farklı kesim noktalarını kullanıyoruz: karaciğer hastalığı olmayan hastalarda > 100 U/mL, karaciğer hastalığı olan hastalarda > 300 U/mL ve sarılıklı hastalarda > 1000 U/mL. CA 19.9 aynı zamanda PK ve nöroendokrin tümörlerin, iyi huylu tümörlerin veya pankreastaki intraduktalpapiler müsinöz tümörlerin ayırıcı tanısında faydalı olabilir (daha önce belirtilen kesim noktasının altındaki seviyeler).

Yeni ve iyileştirilmiş biyobelirteçler üzerinde çalışılıyor mu?

Randall Brand: Daha invaziv veya masraflı çalışmalarla, PK'nin agresif olarak değerlendirilmesinden fayda sağlayacak hastaları tespit etmek için, diğer bir biyobelirteç

kümesi mevcuttur. Biyobelirteçlerin ilk ticari uygulamalarının arasında semptomatik hastalar için bir tanısal biyobelirteç ve tedaviyi daha iyi hedeflemek için kullanılabilir biyobelirteçler (kişiselleştirilmiş tıp) vardır. Bu son iki uygulamaya ilişkin çok sayıda aktif araştırma vardır.

FelixRückert: Ucuz ve güvenilir bir tümör belirteciye sahip olmak kullanışlı olurdu. “Mükemmel” bir tümör belirteciyle normal popülasyonun taranması mümkün olurdu ve rezektabl bir evrede daha çok hasta teşhis edilebilirdi ve böylece pek çok hastanın sağkalımı uzardı. Umarım böyle bir belirteç yakında bulunur.

RandyHaun: Kötü huylu hastalığı, iyi huylu pankreas hastalığından ve/veya normal dokudan ayırabilen belirteçleri belirlemek için çok sayıda teknoloji kullanılmıştır. Bunların arasında (fakat bunlarla sınırlı olmayacak şekilde) protein, rRNA, DNA, microRNA profillemesi ve doku, serum, ve pankreas sıvısından alınan metabolitler ve kistler vardır. Her ne kadar bu çalışmalardan ortaya çok sayıda ilginç belirteç adayı çıktıysa da, şu ana dek hiçbiri klinik kullanım için geçerlilik kazanmamıştır. Biyobelirteç keşfindeki sınırlı ilerleme moral bozucudur, fakat tekil belirteçlere (örneğin, tek başına CA 19.9’a) kıyasla iyileştirilmiş performanslı biyo-belirteç panellerinin üretilmesiyle, görünüm gelişebilir. Karmaşık biyolojik numunelerdeki çoklu hedeflerin miktarlarının belirlenmesi için yeni teknolojiler (örn., kütle spektrometresi kullanarak çoklu reaksiyon gözlenmesi) geliştirilmektedir ki bu durum, hâlihazırda çoğu serum protein biyo-belirtecini doğrulamada kullanılan “bir belirteç, bir test” paradigmasına kıyasla, biyobelirteç panellerinin tanınması, miktarlarının belirlenmesi ve doğrulanmasını hızlandıracaktır. Benzer şekilde, geçmişteki biyobelirteç çalışmaları sıklıkla dikkatlerini, genel protein veya mRNA seviyelerindeki değişimleri belirlemeye yöneltmiştir ve proteinlerin post-translasyonel modifikasyonlarındaki (örneğin, hastalığa özgü glikosilasyon varyantları) ve mRNA yapılarındaki (örneğin, belli bir hastalığa özgü uç birleştirme varyantları) hassas fakat belki de önemli değişimleri incelememiştir. Araştırmacılar şimdi bu yapısal varyantları derinlemesine araştırmakta ve çekici yeni bulgular elde etmektedirler. Spesifik ve duyarlı bir PK testinin, serum proteinler ve metabolitlerin bir panelinin seviyelerinin belirlenmesini, diğer serum proteinlerinin spesifik glikosilasyon paternlerinin tespitiyle birlikte içerebilmesi mantıksız görünmüyor. Farklı biyobelirteç-keşif platformları boyunca böylesi karmaşık tanısal paternleri tanımlamak zorlu bir görev olabilir, fakat klinik olarak son derece faydalı sonuçlar doğuracaktır.

Rafael Molina: Kolay tespit edilebilen, yüksek duyarlılık ve özgüllüğü olan ve erken tanı ve tümör rezektabilitesi açısından bilgilendirici olan yeni tümör belirteçlerini aramak önemlidir. Dolayısıyla ideal bir belirteç kanda, dışkıda veya safrada tanınabilir olmalıdır, fakat sonuncusu daha az erişilebilirdir. Bildiğim kadarıyla bu özelliklere sahip yeni bir tümör belirteci yoktur. Ne var ki pek çok çalışma, PK'nin ince iğne biyopsisiyle erken tanısı için faydalı olabilecek microRNA profillerini rapor etmiştir.

Tüm genom dizilimi, hastalığın patojenezi veya ilerlemesine bir ışık tutmuş mudur? Örneğin, bu hastalıkta bozulduğu bilinen yollar var mıdır?

Randall Brand: PK'nin moleküler biyolojisi hakkında pek çok şey bilinmektedir. Jones ve meslektaşlarının yaptıkları önemli bir çalışmada, 12 hücresel sinyal yolak ve süreçte, dizilenen tümörlerin en az %70'inde genetik olarak değişmiş en az 1 genin olduğunu göstermişlerdir. Ne var ki şu anda, tüm genom dizilimi performansının kısıtlı klinik etkisi olmuştur.

Felix Rückert: Tüm genom dizilimi, yüksek girdi-çıkıtlı gen ekspresyon analizinin kapılarını açmıştır. Biz bu tekniği PK'deki apoptoz yolağındaki bozuklukları belirlemek için kullandık. Çok ilginç bir çalışma S. Jones (*Science*, 2010) tarafından gerçekleştirilmiştir. Kapsamlı bir genetik analiz aracılığıyla, PK'deki farklı çekirdek sinyal yolları belirlenebilmiştir, bu da tümör patofizyolojisini daha iyi anlamamıza neden olmuştur. Ne var ki yakın tarihli veriler, karsinogenezin yalnızca hücre içi mutasyonlara bağlı olmadığını öne sürmektedir. Dokuya dayalı karsinogenez kuramları (örneğin bizim “geri bildirim modelimiz”), stromal hücrelerin büyük oranda, PK'deki kötü huylu dönüşüme katkıda bulduklarını ve böylece bu süreci daha da karmaşık kıldıklarını iddia etmektedirler.

Randy Haun: Son zamanlarda, hasta tümörlerinin tüm genom ve tüm ekzom dizilim çalışmaları, PK'nin gelişimi esnasında değişen hücre sinyal yollarına dair değerli bilgiler sunmuştur. PK'de mutasyona uğradığı daha önceden farkına varılan 4 gene ilaveten [*KRAS* (v-Ki-ras2 Kirstenrat sarkoma viralonkojen homolog), *TP53* (tümör protein p53), *p16/CDKN2A* ve *SMAD4* (SMAD aile üyesi 4)], incelenen kanserlerin çoğunda mevcut olan diğer gen mutasyonları da belirlenmiştir. Bu genetik değişimlerden sorumlu olan genler, aralarında G_1/G_S hücre döngüsü geçişinin düzenlenmesi ve *KRAS* içinden sinyal vermek, büyüme faktörü β 'yi dönüştürmek (TGF- β), hedgehog, integrin, c-jun N-terminal kinaz (JNK) ve Wnt/Notch yollarının da bulunduğu 12 hücresel sinyal yolağı kümesine ayrılabilir.

Bilhassa dikkate değer olan, her ne kadar bu sinyal yollarındaki tümörlerin çoğunluğu disfonksiyonlara sahiplerse de, bu yollar içinde tam olarak mutasyona uğrayan genlerin, bireysel tümörler arasında son derece farklılık arz ettikleri gözlemdir. Bu durum yeni terapötiklerin gelişimini, yolak üzerindeki belli bir bileşenin faaliyetini durdurmaktan ziyade, bu anormal şekilde regüle edilmiş yolların genel fonksiyonlarını bozmak yönünde bilgilendirmelidir (örneğin, farklı sinyal yollarının kesişimindeki bileşenleri veya bir yolak üzerinde sinyal veren çok sayıdaki molekülü engelleyen bileşenleri hedefleyerek). Tüm Genom ve tüm ekzom diziliminden elde edilen bilgiler, terapötik olarak hedeflenebilir olan mutasyonların belirlenmesi için de faydalı olacaktır.

Ufukta umut vaat eden yeni terapiler veya diğer gelişmeler var mı?

RandallBrand: Hastanın kendi tümörünü kullanarak PK tedavisine olan yaklaşımımızı kişiselleştirmek umut vaat eden yaklaşımlardan biri olabilir. PK kök hücreleri ve immün yanıtının rolü hakkında giderek artan bilgilerimiz de, ileride yapılacak araştırmaları destekleyen diğer iki alandır.

FelixRückert: Yukarıda da bahsedildiği üzere, tümör stromanın desmoplastik reaksiyonu tümör perfüzyonunun ve dolayısıyla kemoterapötiklerin birikmesinin önüne geçmektedir. Benim fikrime göre çok umut vaat eden bir yol, **hedgehog** inhibitörleriyle desmoplastik reaksiyonun gelişimini antagonize etmektir. Ne var ki bu **hedgehog** inhibitörlerini kullanan yakın tarihli klinik çalışmalar moral bozucuydu. Şu anda metastazlı hastalığı olan hastalarda, oksaliptatin, irinotekan, floroürasil ve lökovorinden (FOLFIRINOX) oluşan bir kombinasyon kemoterapi rejimi kullanılmaktadır. Sağkalım 11 ay, tepki oranı %31'dir ve bu da gemcitabinden iyidir. Fakat bu hastalar için oldukça zor bir rejimdir ve amaç hala palyatiftir. Şu ana kadar PK için sihirli bir çözüm yok gibi duruyor.

RandyHaun: Tüm genom ve ekzom dizilimi teknolojileri, maliyet açısından uygun bireyselleştirilmiş hasta genomu dizilimi olanağı sağlayan platformlara doğru geliştikçe, kişiselleştirilmiş tıbbın potansiyeli farkedilebilir. Bölgesel olarak ilerlemiş veya metastatik hastalıkları olan hastalar için, hedeflendirilmiş tedavi stratejileri, hastaların mutasyonal profilleriyle yönlendirilebilir; spesifik tedavi rejimleri yalnızca, belli terapötiklerin hedefinde disfonksiyonu olan hastalarda kullanılır [Herseptin'i (transtuzumab) yalnızca HER2-pozitif meme kanserinin tedavisinde kullanmaya benzer şekilde]. Benzer şekilde, potansiyel olarak

rezektabl hastalıkları olan hastalar için cerrahi değerlendirmeler, düşük rekürans riski ve yüksek sağkalım oranı olan hastaları seçen mutasyonların belirlenmesini içerebilir.

Hem bölgesel olarak ilerlemiş ve metastatik hastalıkların primer tedavisi olarak hem de standart kemoterapötik rejimanların (yani, gemitabinin) başarısız olmasının ardından, veya neoadjuvan tedaviler olarak, çok sayıda kombinasyon tedavisi incelenmiştir. Araştırılan bu ilaçların bazıları, PK'de anormal bir şekilde regüle edildiği gözlenen sinyal yollarını hedeflemektedir (örneğin, Notch veya kirpi sinyallerinin inhibitörleriyle gemitabinin kombinasyon terapisi). Bu deneylerin başarısı kısmen hasta popülasyonuna (diğer bir deyişle, çalışmaya alınan hastaların, ilaç tarafından hedeflenen sinyal bileşeninde mutasyon sergileyip sergilemediklerine) ve/veya ilacın, hangi upstream bileşenin mutasyona uğradığına bakmaksızın, sinyal yolağının downstream medyatörünü hedefleyip hedeflemediğine bağlıdır.

Pankreatik tümörün mikro çevresine dair anlayışımız geliştikçe, sadece tümörün kendisini hedef alan terapötikler geliştirilmesinin, PK'yi tedavi etmek için yeterli olamayabileceği bariz hale gelmektedir. Tümör hücrelerini gemitabinle hedef almanın yanı sıra, ilacın tümöre verilmesini stromayı hedef alarak (örneğin, hedgehog sinyalini inhibite ederek veya stromayla ilişkili olan hücre dışı matriks proteinlerini hedef alarak) iyileştirmeyi amaçlayan yakın tarihli araştırmalar, ortaya umut vaat eden sonuçlar çıkarmışlardır. Benzer şekilde, hızla bölünen tümör hücrelerini yok etmek tümörün küçülmesine neden olabilir, fakat geride kendi kendilerini yenileme ve asimetrik bir şekilde bölünme kapasitesine sahip uzmanlaşmış bir kanser hücresi bırakabilir. Bu varsayımsal kanser kök hücreleri böylelikle tümör reküransına neden olurlar; bu yüzden orijinal terapötiklerin gelişimi için hedef haline gelmişlerdir.

Rafael Molina: PK'deki tedavi seçenekleri hala kısıtlıdır. Ne var ki, rezektabl tümörlü hastalarda adjuvan kemoterapi gibi (gemitabin), beş yıllık sağkalım oranını iki katına, %10'dan yalnızca ameliyatla %25'e çıkaran yeni stratejiler ve yeni ilaçlar vardır. Neoadjuvan kemoterapi, sınırdaki rezektabl hastalığın seviyesini düşürebilir ve rezeksiyonu mümkün kılabilir ve bu da bir sağkalım kazancına dönüşebilir. Daha kapsamlı ve daha az invaziv cerrahi tekniklerle, kanser için pankreatik rezeksiyonun iyileştirilmiş yönetimi, efektif cerrahi tedavi için aday olan hastaların sayısını artırmıştır.