PANKREAS KANSERİNİN TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Demet KAÇAROĞLU

- Kurum Bilgisi: Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-6260-6196
- Mail: demet.kacaroglu@lokmanhekim.edu.tr

Berzan EKMEN

- Kurum Bilgisi: Lokman Hekim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Tıbbi Laboratuvar Programı, Ankara/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-4920-0516
- Mail: berzan.ekmen@lokmanhekim.edu.tr

Pankreas Kanserinde Güncel Tedaviler

Pankreas kanseri tedavisini; cerrahi tedaviler, sistemik tedaviler, radyasyon terapileri ve kombine tedaviler olmak üzere temel olarak dört yöntem oluşturmaktadır. Sistemik tedavileri; kemoterapiler, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiler oluşturmaktadır. Pankreas kanserinde evreye göre bazı durumlarda sadece bir tedavi yöntemi kullanılırken; bazılarında ise birden çok tedavi modalitesinin kombinasyonları gerekebilir. Cerrahi rezeksiyon tedavisi erken evrelerde küratif bir tedavi sunmuş olsa da, cerrahi geçiren hastaların yaklaşık %80'inde kanser nüks etmektedir. Spesifik semptomlar göstermediği için de Pankreatik Duktal Adenokarsinoma'nın (PDAK) tipik olarak geç evrelerde ortaya çıkması bu süreçleri zorlaştırmaktadır. Erken evrede tespit edildiğinde ise iyi sonuçlar elde edilebilmektedir. Ayrıca, PDAK bu klasik tedavi modalitelerine karşı oldukça dirençli olduğu için yeni tedavi stratejileri araştırılmaya devam etmektedir. Özellikle son yıllarda, immünoterapi ve hedefe yönelik terapi alanındaki gelişmeler, pankreas kanseri tedavisi için de klasik tedavi paradigmalarında radikal bir değişikliğe yol açmıştır. Pankreas kanserinin tedavisi mümkün olduğunca multidisipliner bir ekip ile kanserin evresine göre kişinin genel sağlık durumu da göz önüne alınarak planlanmalıdır (Anderson ve ark., 2021).

Rezektabl durumdaki pankreas kanserinde, cerrahi yöntem uygulanmalıdır. Fakat, PDAKta tümör cerrahi ile tamamen çıkarılsa da çoğu zaman kanser tekrarlayabilmektedir. Bölgesel ilerlemiş pankreas kanserinde ise tümör etrafındaki kan damarları ve dokulara invaze olmuştur. Ancak pankreas dışındaki organlara yayılım olmamıştır. Bölgesel ilerlemiş kanserler, rezeksiyon açısından cerrahiye uygun değillerdir. Metastatik pankreas kanserinde ise uzak organlara yayılım mevcuttur. Genellikle karaciğer, akciğer, kemik ve beyin gibi organlara metastaz yapar. Bu durumda kemoterapi, radyoterapi ve palyatif tedavi tercih edilir. Nüks etmiş pankreas kanseri ise ameliyat veya tedavi sonrasında pankreas veya pankreasa yakın anatomik lokalizasyonda tekrarlamasıdır. Bu durumda tedavi planı metastatik kanser gibi değerlendirilerek çizilir (Koçatakan & Ataseven, 2021). Bu kitap bölümünde pankreas kanseri tedavisinde mevcut, güncel olarak kullanılmakta olan ve faz çalışmaları aşamasında olan tedaviler ele alınacaktır.

Cerrahi Tedaviler

Cerrahi öncesi incelemede detaylı anamnez, klinik muayene, toraks BT, kontrastlı batın tomografisi, CEA ve CA 19-9 belirteçleri dahil klinik

laboratuvar parametreleri, komplikasyonlar ve komorbid hastalıkların varlığı detaylıca araştırılmalıdır (Evans, 2018). Pankreas kanserindeki temel ameliyat yöntemi, cerrahi operasyon ile tümör dokusunun çıkartılmasıdır. Tümörün pankreas içindeki anatomik yerleşimi, rezeksiyonun tipini belirler. Pankreas başı ile sınırlı bir lezyon pankreatikoduodenektomi cerrahisi gerektirirken, pankreas gövdesi veya kuyruğundaki lezyonlar distal pankreatektomi için uygun olabilir. Günümüzde, multiloküler veya büyük pankreas tümörü olan hastalar için total pankreatektomi uygulanmaktadır ancak diabetes mellitus gibi yüksek postoperatif komplikasyonlara neden olduğu için nadiren uygulanmaktadır (Bachmann ve ark., 2006). Tümör dokusu cerrahi olarak çıkartılmaya uygun değilse önce kemoradyoterapi ile tümör boyutlarında küçülme sağlanır daha sonra ise cerrahi operasyon yapılabilir. Eğer hastanın klinik durumu ameliyata uygunsa Pankreatikoduodenektomi (Whipple ameliyatı) uygulanır. Whipple ameliyatında; pankreasın başı ile birlikte, safra kesesi, ana safra kanalının bir kısmı, duodenum, midenin bir kısmı ve komşu lenf nodları blok halinde çıkarılır (Koçatakan & Ataseven, 2021). Pankreatikoduodenektomi operasyonu için çeşitli teknikler uygulanmaktadır. Standart Whipple operasyonu veya piloru koruyan pankreatikoduodenektomi eşit derecede komplikasyon oranına, operatif ölüm oranına ve genel uzun süreli sağkalıma sahiptir (Diener ve ark., 2011). Pankreas kalıntısı jejunum veya mide ile birleştirilebilir. Son verilere göre pankreatikogastrostomi pankreatikojejunostomiye göre daha güvenli bir alternatif olabilir, pankreatik fistül oluşumu insidansında azalma ile ilişkilidir (Liu ve ark., 2015). Ancak mevcut kanıtlara göre bir teknik diğerine göre üstün değildir. Bu süreçte lenf nodu diseksiyonunun boyutu tartışma konusu olmuştur. Geniş retroperitoneal lenfadenektominin ve genişletilmiş pankreatikoduodenektominin sağkalımı iyileştireceği umuluyordu. Fakat, mevcut veriler genişletilmiş lenfadenektomi sonrası uzun süreli sağkalımda bir fayda göstermemektedir (Jang ve ark., 2014).

Radyasyon Terapileri

Radyasyon tedavisi, tarihsel olarak onkolojik tedavide tekil bir kategori olarak tanımlanırken, gerçekte çok çeşitli tedavi prosedürlerini ve yöntemlerini içeren geniş bir tedavi sınıfını temsil eder. Radyasyon tedavisi gün geçtikçe hızla gelişmektedir ve büyük umut vaad etmeye devam eden oldukça hassas bir yöntemdir. Radyoterapi, özellikle rezeksiyon uygulanamayan durumlarda tek başına veya kemoterapi ile kombine uygulanır. Şu anda, modern radyoterapi teknikleri kullanılarak adjuvan tedavi kullanımını değerlendiren kesin verilerin olmaması nedeniyle, rezeke

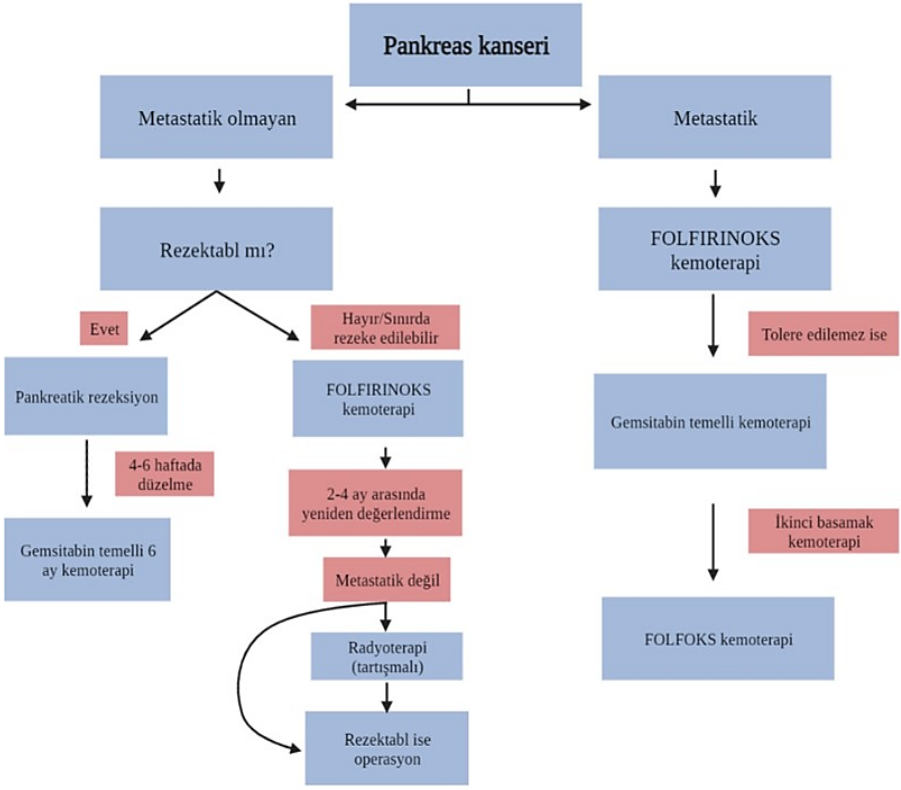
edilebilir pankreas kanseri hastalarında radyasyon tedavisinin rolü tartışmalıdır. Bazı durumlarda da ameliyat sonrası nüksleri engellemek amacıyla da uygulanabilmektedir. Adjuvan radyoterapi ve kemoterapinin pankreas kanserli hastaların hayatta kalma sonuçlarını oldukça iyileştirdiği gösterilmiştir. Neoadjuvan radyoterapinin yanı sıra intraoperatif radyoterapi de prognozu iyileştirmeye katkıda bulunmuştur (Hall & Goodman, 2019).

Son olarak, sistemik tedaviler geliştikçe; hastalar daha uzun yaşadıkça ve uzak metastazların daha iyi kontrol altına alınmasıyla, birincil bölgenin lokal kontrolü daha kritik hale gelir. Bu nedenle, radyasyon tedavisinin rolü, rezeke edilemeyen hastalar için bir seçenek olarak önerilebilir. Pankreas kanserinde neoadjuvan tedavi olarak ilerlemeye devam edebilir. Ayrıca, pankreas kanseri için cerrahi rezeksiyondan sonra son derece yüksek lokal nüks oranları ve sınır pozitifliği göz önüne alındığında, bu yıkıcı malignitede sonuçları iyileştirmek için önemli derecede kritik bir modalite olarak radyasyon tedavisi dikkate alınmalıdır (Luo ve ark., 2021).

Sistemik Tedaviler

Kemoterapi

Kemoterapi, kanser hücrelerini öldürmek için pankreas kanserinin herhangi bir aşamasında kullanılabilir. Kemoterapi ilaçları genellikle değişen tedavi ve iyileşme dönemleri ile döngüler halinde uygulanır. Tek başlarına veya radyasyon tedavisi veya cerrahi ile birlikte verilebilirler. Amerikan Kanser Derneği'ne göre, pankreas kanserini tedavi etmek için Gemsitabin, 5-fluorourasil(5-FU), İrinotekan, Oksaliplatin, Albümine bağlı paklitaksel, Kapesitabin, Sisplatin, Paklitaksel, Dosetaksel ve İrinotekan lipozomu ilaçları kullanılabilir. Hastanın sağlık durumu yeterince iyiyse, pankreas kanseriyle savaşmak için iki kemoterapi ilacı birlikte kullanılabilir. İntravenöz veya ağızdan verilebilirler. Kemoterapi ilaçlarının sitotoksisitesi çok güçlüdür ve saç dökülmesi, mide bulantısı, kusma, iştahta değişiklik ve yorgunluk gibi çok çeşitli yan etkilere yol açabilir (Springfeld ve ark., 2019).



Şekil 1. Pankreas kanseri olan hastalar için bir tedavi algoritmasını gösteren akış şeması (Gall ve ark. yaptıkları çalışmadan uyarlanmıştır.)

Yüksek R0 rezeksiyon oranlarına rağmen, ortalama sağkalım süresi 2 yıldır ve bu nedenle, en yaygın olarak gemsitabin ile adjuvan kemoterapi önerilir. Kemoradyoterapi kullanılabilir, fakat bu terapi'nin tedavi için kanıtları daha az ikna edicidir. Rezeke edilemeyen kanser hastalarına FOLFIRINOX veya gemsitabin kullanılan kemoterapi de önerilir ve klinik yanıtı iyileştirebilir ayrıca sağkalımı da birkaç ay uzatabilir. FOLFIRINOX'taki ilaçların her biri, hücrelerin proliferasyonlarını durdurarak kanser hücrelerini öldürmek veya kanser hücrelerinin büyümesini yavaşlatmak için tasarlanmıştır. FOLFIRINOX; FOL-folinik asit, F-fluorourasil,IRIN-irinotekan ve OX-Oxaliplatin ilaçlarının kısaltmalarının birleşmesinden oluşmaktadır. FOLFIRINOX en sık, bölgesel olarak ilerlediği için ameliyat edilemez veya 4. evre (metastatik) pankreas kanseri tedavisinde uygulanır. Hastalığı geriletme, hastalığa bağlı belirti ve şikayetlerin azaltması ve yaşam süresinin uzatılması amaçlanır. Bazı vakalarda neoadjuvan

kemoterapi, sınırda rezeke edilebilir vakaların rezeke edilebilir hale gelmesi için yani PDAK'nın evresinin düşürülmesine izin verir, böylece hastanın sağkalımını önemli ölçüde artırır. Bununla birlikte, bu metastatik durumun prognozunu değiştirebilecek bir terapötik ajan henüz tanımlanmamıştır. Bu nedenle PDAK tümör biyolojisini anlamak için moleküler araştırmalar devam etmektedir. Pankreas kanseri olan hastalar için bir tedavi algoritması Şekil 1'de gösterilmiştir. Bu agresif kanser için henüz kesin bir tedavi yolu olmadığından, metastatik veya rezeke edilemeyen kanserli hastaların klinik araştırmalara girmesi düşünülmelidir. Tüm hastalar tedaviye başlamadan önce multidisipliner bir toplantıda tartışılmalı ve cerrahi ve/veya kemoterapiyi tolere edebilir düzeyde olmalıdır (Gall ve ark., 2015).

İmmünoterapi

İmmün sistem kontrol noktası inhibitörleri; melanoma, akciğer kanseri, renal hücreli karsinom, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu gibi çeşitli kanser türleri için onaylanmıştır. Buna karşılık, pankreas kanseri için henüz hiçbir immünoterapötik yöntem klinik kullanıma sunulmamıştır. Pankreas kanseri, immünojenik olarak zayıf bir kanser türü olarak kabul edilir. Pankreas kanserinde tümör mikroçevresi'nin, immünoterapi'nin başarısına engel olan bir immünosüpresif ortam oluşturduğu düşünülmektedir. CTLA-4 veya PD1 inhibitörleri ile monoterapi, pankreas kanserinde büyük ölçüde etkisizdir. Kontrol noktası inhibitörleri ile birlikte kemoterapi, aşılar, radyoterapi ve sitokin antagonistleri gibi kombinasyonlarını test eden klinik çalışmalar devam etmektedir. Teorik olarak, gemsitabin ve/veya kapesitabin gibi klinikte kullanılan kemoterapötikler, immün yanıtı azaltmalıdır. Ancak yapılan klinik çalışmalar, immün yanıtın büyük ölçüde korunduğunu göstermektedir. Günümüzde immünoterapi ile tedavi edilebilen küçük bir pankreas kanseri hastası alt grubu vardır. Pembrolizumab, kanser türünden bağımsız olarak mikrosatellit instabilitesi olan kanserlerin tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Fakat bu dönüm noktası niteliğindeki ilaç pankreas kanseri olan hastaların sadece %1'ine karşı etkili olabilmektedir (Springfeld ve ark., 2019).

Hedefe yönelik tedaviler

Geleneksel tedaviler, çeşitli hücresel süreçleri hedef alan ilaçlardır; onkojenik hücreler ile normal hücreler arasında ayrım yapamazlar ve bu nedenle istenmeyen yan etkilere neden olurlar. Sonuç olarak, küçük molekül inhibitörleri ve monoklonal antikorlar hedefe yönelik tedavilerden bazılarıdır. Bu bileşikler, tümör hücre yüzeyindeki reseptörleri, büyüme faktörlerini veya

hastalık gelişimi ve ilerlemesi ile ilgili diğer proteinleri hedefler. Hedefe yönelik tedavinin, geleneksel kemoterapide olduğu gibi hızla bölünen hücrelere müdahale etmek yerine, kanser gelişimi için hücrelerdeki önemli moleküllerle etkileşime girer. Tümöre özgül etkileşime giren ilaç molekülü kanser hücresi proliferasyonunu inhibe eder. Hedefe yönelik kanser tedavisinin gelecekte sistemik kemoterapinin yerini alacağı düşünülmektedir. Bu sebeple hedefe yönelik ilaçlar birçok araştırmacının dikkatini çekmiştir. Araştırmacılar ve klinisyenler, sistemik kemoterapiden daha az toksisite ile daha iyi terapötik sonuca ulaşılacağını düşünmektedir. Hedefe yönelik tedavi, tümör hücrelerinin apoptoz mekanizmaları aracılığıyla kanserli hücrelerin çoğalmasını destekleyen belirli yolları inhibe eder. Bu apoptotik yolakla birlikte onkojenik hücrelerin büyümesi amacıyla gerekli büyüme faktörü reseptörleri ve büyüme için gerekli enzimlerin inhibisyonuna yol açar. Hedefe yönelik ilaç stratejileri ile sistemik kemoterapinin birçok yan etkisini azaltabilir (Nwaefulu ve ark., 2022).

Pankreas kanserinde hedefsel tedavileri temel olarak beş bölümde sınıflandırabiliriz (Tablo 1). DNA tamir mekanizmalarının eksikliğini ve mikrosatellit kararsızlığını hedefleme, epigenetik değişiklikleri hedefleme, temel sinyal yollarını hedefleme, tümör mikroçevresinin hedeflenmesi (stromal hücreler, ekstrasellüler matriks, immün hücreler), ilgili metabolik yolu/yolları yeniden programlama ve immün sistemi düzenleyici yolları hedefleme (aşı tedavileri, monoklonal antikorlar, immün sistem kontrol noktası inhibitörleri, adaptif hücre transfer tedavisi) olarak tanımlanmıştır (Leroux ve ark, 2021).

Tablo 1. Hedefe yönelik tedavi mekanizmalarının özeti (Leroux ve ark., 2021)

Hedef mekanizma	Hedef sinyal yolakları
DNA Onarımı Eksikliği ve Mikrosatellit Kararsızlığı	PARP ATM ATR DNA-PK CHK1/2 Wee1
Epigenetik Değişiklikler	miRNAlar DNA metil transferaz 1 Histon asetil transferazlar (HAT) ve histon deasetilazlar (HDAC) Bromo bölgesi proteinleri

Temel Sinyal Yolları	KRAS PI3K mTOR TP53 SMAD4 Tirozin kinaz sinyali (EGFR, HER2, FAK, BTK)
Tümör Mikroçevresi ve ilişkili Metabolik Yeniden Programlama	Hyaluronik asit (HA) Hedgehog VEGF Glikoliz Monokarboksilat taşıyıcıları Otofaji
İmmün sistemi düzenleyici sinyal yolakları	GM-CSF KRAS mutasyonlu peptid (T hücre cevabı) hTERT peptidi (T hücre cevabı) Survivin peptidi (T hücre cevabı) Dendritik hücre (WT1) CD40 CTLA-4 PD-1/PD-L1 CD73 CD3/EGFR PSCA (devam ediyor) CEA+ (devam ediyor) CD133 (devam ediyor) Nectin 4/FAP (devam ediyor) CSF1/CSF1R (devam ediyor) CXCR-4 (devam ediyor) Pluripotent kök hücre kökenli NK hücreleri (devam ediyor)

DNA Onarımı Eksikliğini ve Mikrosatellit Kararsızlığını Hedefleme

Genomik instabilite, neredeyse tüm kanserlerin önemli bir özelliğidir. İnstabiliteye; gen kopya sayısının artması, yeniden genetik düzenlemelerin olması ve çeşitli mutasyonların gerçekleşmesi neden olur. Bu tip hasarlar ve/veya değişimler genellikle antikanser tedaviler için kullanılabilecek hedefleri oluştururlar. Pankreas kanseri hastalarının önemli bir kısmında, BRCA1/2 ve ATM gibi DNA hasarı onarımında (DDR) rol oynayan genlerde mutasyonlar barındırırlar. Bu tipte hastaların kişiselleştirilmiş hedefe yönelik tedavilerden yararlanabileceği düşünülmektedir. PDAK, KRAS mutasyonları

içerdiğinden dolayı DDR inhibitörlerine seçici olarak duyarlı olabilir (Perkhofer ve ark., 2021).

PoliADP-riboz polimeraz (PARP) enzimleri, tek zincir DNA kırıklarını tespit edip bunlara bağlanarak DNA onarım proteinlerini aktive eder. Tek zincir kırıkları onarılmazsa hücreler için oldukça sitotoksik olan çift zincir kırıklarına sebep olurlar. Böylece kanser hücreleri BRCA1/2 fonksiyon kaybı mutasyonları gibi mutasyonlarla homolog rekombinasyon onarımını önler. Germ hattı BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu olan metastatik hastalarda olaparib ile yapılan faz III klinik çalışmada, olaparib grubunda plasebo grubuna kıyasla 3.8 aylık sağkalıma karşı 7.4 aylık medyan progresyonsuz sağkalım ile sonuçlandı. Bu nedenle, germline BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu olan pankreas kanserli (pca) hastalarda PARP inhibitörlerinin kanıtlanmış etkinliği, pankreas kanserli tüm hastalar için germline testinin önemini göstermektedir (Leroux ve ark., 2021).

Ataksi-telanjiektazi mutasyona uğramış kinaz (ATM), DDR sinyal yolağında yer alan bir serin/treonin kinazdır. Pankreas kanserinde tanımlanmış bir dizi somatik veya germ hattı mutasyonu ile en sık mutasyona uğramış DDR genlerinden biridir. İlerlemiş solid tümörleri olan hastalarda olaparib, irinotekan veya fluorourasil ile kombinasyon halinde AZD0156 gibi ATM inhibitörleri şu anda faz I klinik deneylerindedir (NCT02588105). Kanser hücreleri, ATR'nin ifadesini arttırarak ATM kaybını telafi edebilir. Bu da ATR inhibitörlerinin ATM eksikliği olan tümörlerde etkinlik gösterebileceğini düşündürmüştür. Bu nedenle, ATM eksikliği olan pankreas kanserli hastalar, PARP ve ATR'yi hedefleyen kombinasyon terapilerinden fayda görebilir. FRAP ile ilişkili protein 1 (ATR), hem tek hem de çift sarmallı DNA kırıklarını tanıyan ana düzenleyicilerden olduğundan, DDR inhibitörlerinin birincil hedeflerinden biridir. Şu anda ATR hedefleme bileşiklerini değerlendiren beş devam eden klinik çalışma vardır: AZD6738 (NCT02630199, NCT03669601), M6620 (NCT03718091), M4344 (NCT02278250) ve BAY1895344 (NCT03188965).

DNA'ya bağımlı protein kinaz (DNA-PK), homolog olmayan uç birleştirme rekombinasyonunda (NHEJ) yer alır. DNA-PK inhibitörleri ilaç sınıfı, iyonlaştırıcı radyasyon ile kombinasyon halinde özellikle önemlidir. NHEJ, iyonlaştırıcı radyasyon kaynaklı DNA çift sarmal kırıkları için baskın onarım mekanizmasıdır (Willers ve ark., 2004). Oldukça güçlü ve seçici bir DNA-PK inhibitörü olan M3814 (peposertib), in vivo pankreas kanserinde tam tümör gerilemesi sağladığı gözlenmiştir. Klinik ortamda M3814, faz I

klinik çalışmasında (NCT02316197) test edilmiştir. Son klinik öncesi veriler, PARP ve ATR inhibitörleri ile DNA-PK inhibitörlerinin eklenmesinin hem ATM eksikliği olan hem de ATM yeterliliği olan hücrelerde sinerjistik antitümör etkiler sağladığını göstermiştir. Bu yaklaşımın klinikte uygulanabilir olduğu ortaya çıkarsa, bu tür kombinasyon tedavilerinden yararlanabilecek hedef hasta popülasyonu önemli ölçüde genişleyecektir.

Hücre döngüsünün ilerlemesi, sessiz (durağan) fazdan (G0), proliferasyona geçişi kontrol eden ve genetik transkript doğruluğunu sağlayan mekanizmalar tarafından izlenir. Kontrol noktası kinaz 1 (CHK1) ve CHK2, DNA hasarının tanınmasının bir parçası olan serin/treonin protein kinazlarıdır. CHK1, önemli bir sinyal dönüştürücüdür ve mitoz G2 kontrol noktası aktivasyonunun tetikleyicisidir. CHK2 ise DDR'de DNA onarımında, hücre döngüsünde ve apoptozun düzenlenmesinde yer alır. *CHK2 gen mutasyonları, pankreas kanseri* dahil olmak üzere çok çeşitli kanserlerde tanımlanmıştır. Bir CHK1/2 inhibitörü, AZD7762, tek başına veya gemsitabin ile kombinasyon halinde, pankreas kanseri hücrelerini radyasyona karşı önemli ölçüde duyarlı hale getirmiştir. Genel olarak, belirgin klinik etkinliğin olmaması ve bildirilen artmış kardiyotoksisite, CHK1 inhibitörlerinin pankreas kanseri tedavisi için kullanılıp kullanılamayacağını net bir şekilde değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Wee1 protein kinaz, CDK1 Tyr15'i fosforile ederek G2/M kontrol noktası aktivasyonuna yol açar. Böylece Wee1 inhibisyonu, G2 kontrol noktalarının başlatılmasını önleyerek hasarlı DNA'ya sahip hücrelerin ölümüne sebep olur (Hu ve ark., 2016).

Epigenetik Değişiklikleri Hedefleme

DNA'daki gen ekspresyon hızı, oldukça karmaşık mekanizmalar tarafından düzenlenir. Özellikle epigenetik değişikliklerin, pankreas kanseri'nin başlaması, ilerlemesi ve tedaviye direnç durumunda önemli olduğu bilinmektedir.

MikroRNA'lar, mRNA ile etkileşerek gen ifadesi'nin düzenlenmesini sağlayan kodlayıcı olmayan RNA'lardır. miRNA'lar, hücre farklılaşması, proliferasyonu ve apoptozu içeren bir dizi anahtar yolu düzenler ve bunlar tarafından düzenlenir. Pankreas kanserinde birçok miRNA sağlıklı pankreas dokusuna kıyasla sürekli olarak düzenlenir. Birçok çalışma KRAS, PI3K/AKT, TP53, NF-κB ve Hedgehog sinyali gibi hedefleri modüle ederek miRNA'ların PDAK'nın kemoterapiye direnci ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Genel olarak, miRNA'ların yeniden ekspresyonu veya inhibisyonu, pankreas kanseri tedavisi için etkili bir strateji gibi

görünmektedir, ancak miRNA'ların pankreas kanseri tedavisi için modülasyonunun potansiyelini daha iyi anlamak için daha ileri klinik öncesi ve klinik çalışmalar gerekmektedir (Gurbuz & Ozpolat, 2019).

DNA metiltransferaz 1(DNMT1), replikasyon sırasında DNA metilasyonu için gereklidir. Pankreas kanseri kök hücrelerindeki hipermetilasyonun DNMT1lerin farmakolojik veya genetik olarak hedeflenmesi, tümörijenik potansiyelleri azaltmıştır. Desitabin (bir DNMT1 inhibitörü), dirençli PCa'nın tedavisi için gemsitabin ile kombinasyon halinde test ediliyor ve çalışmanın 2021'in başlarında tamamlanması bekleniyor (NCT02959164).

Histon asetilasyon modelini histon deasetilaz (HDAC) veya histon asetil transferazlar (HAT) inhibitörleri ile hedeflemek, sırasıyla histon asetilasyonunun artmasına veya azalmasına neden olur. HDAC inhibitörleri, histonların hiperasetilasyonunu indükler ve böylece tümör baskılayıcı gen ekspresyonunu yeniden aktive ederek hücre proliferasyonunu, hücre farklılaşmasını ve apoptozu baskılar. HAT inhibitörleri hala klinik öncesi aşamalarda olmasına rağmen, HDAC inhibitörleri klinik değerlendirmeye doğru ilerlemiştir ve yıllar içinde birçok klinik faz I/II denemesi yapılmıştır. HDAC inhibitörlerinin dikkatli klinik değerlendirme gerektiren ciddi yan etkileri var gibi görünmektedir. Bu hedefe yönelik tedavilerin doğru değerlendirilmesi için transkriptom veya epigenetik profile dayalı hasta sınıflandırması esastır. HDAC inhibitörlerinin solid tümörlere karşı klinik deneylerdeki başarısı, özellikle bromodomain (BRD) ve ekstra terminal alan (BET) protein ailesi üyeleri olmak üzere histon asetilasyonunu hedeflemeye olan ilgiyi artırdı. Bu proteinler, asetillenmiş lizin kalıntılarını tanır ve transkripsiyonel kontrolle ilgili olarak moleküler etkileşimleri düzenler. Pankreas kanserinde BRD4'ün hücre proliferasyonunu teşvik ettiği, gemsitabin direncini arttırdığı ve üç boyutlu kollajende PDAK hücrelerinin proliferasyonunu bloke ettiği bulunmuştur (Tian ve ark., 2013).

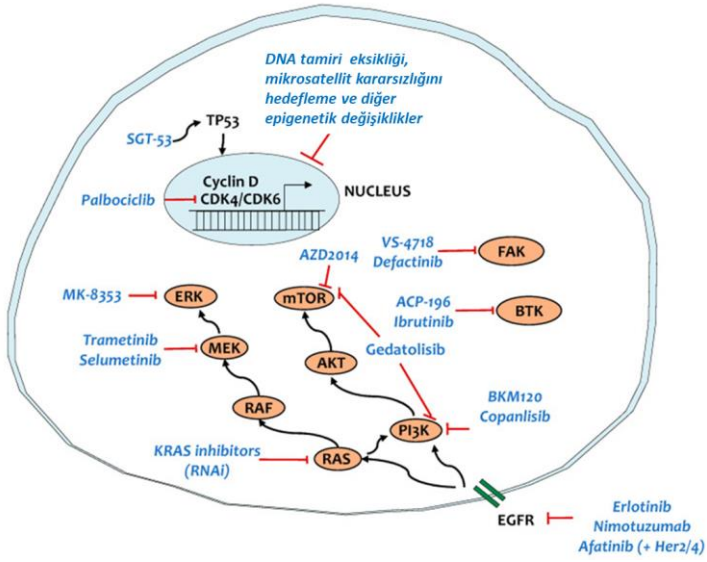
Temel Sinyal Yollarını Hedefleme

KRAS, PDAK>%90'ında mutasyona uğramıştır. Bu yüksek prevalans, seçici olarak mutasyona uğramış KRAS'ı hedef alan terapilere olan büyük ilgiye katkıda bulunmuştur. KRAS G12C'yi hedef alan inhibitörler şu anda klinik geliştirme aşamasındadır (yani ARS-1620 ve AMG 510), kolorektal ve akciğer kanserlerinde ümit verici sonuçlar göstermektedir. KRAS'ı doğrudan hedeflemenin zorluğu göz önüne alındığında, son kırk yıl boyunca çabalar, RAS-RAF-MEK-ERK ve PI3K-AKT-mTOR sinyal yolları

dahil olmak üzere ana aşağı akış efektör yollarını hedeflemeyi amaçlayan tedaviler geliştirmeye odaklandı (Waddell ve ark., 2015).

Preklinik araştırmalar, yabanıl tip p53'ü yeniden aktive etmeye veya mutant p53'ü inaktive etmeye odaklanmıştır. Statinler yakın zamanda, mevalonat yolağının inhibisyonu yoluyla mutant p53'ü inhibe etmede umut verici bir potansiyel göstermiştir. Bununla birlikte, p53'ü hedeflemenin ya etkisiz ya da yavaş klinik çevirisi elde edildiği bildirilmiştir. SMAD4 mutasyonları pankreas kanseri hastalarında yaygındır. SMAD4'ün kaybı, kanserin ilerlemesini hızlandırır ve metastaz ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Son kanıtlar, metforminin pankreas kanseri progresyonunu engellediğini ve SMAD4 eksikliği olan pankreas kanseri hastalarının sağkalımını iyileştirdiğini öne sürmektedir (Knudsen ve ark.,2016).

Tirozin kinazlar, malignitede önemli bir rol oynar. Proliferasyonu, hücre sağkalımını, transformasyonu, farklılaşmayı, göçü ve metastazları yöneten bir dizi hücre içi sinyali başlatabilirler. Bu yüzden tirozin kinaz reseptörlerinin hedeflenmesi üzerinde birçok çalışma vardır (Resim 1). Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) inhibitörü erlotinib, metastatik pankreas kanseri hastaların tedavisi için onay alan ve klinikte önemli sağkalım faydası olan tek hedefli ilaçlardan biridir (Leroux ve ark., 2021).



Resim 1. Pankreas duktal adenokarsinomu olan hastalarda anahtar sinyal yollarını hedefleme (Leroux ve ark. yaptıkları çalışmadan uyarlanmıştır.)

Tümör Mikroçevresi ve ilişkili Metabolik Yeniden Programlama

Pankreas kanseri'nin mikroçevresini stromal hücreler, yoğun bir ekstrasellüler matriks ve immün sistem hücrelerinden oluşur. Bu stroma, tümör büyümesini, vaskülarizasyonunu, ilaç yanıtını, bağışıklık yapısını ve metastazı düzenleyen çok önemli bir özelliktir. Gerçekten de, stromal fibroblastlar, ilerlemesini desteklemede ve kemoterapötik yanıtı azaltmada önemli bir rol oynarlar. Kapsamlı klinik öncesi araştırmalar, rekombinant insan hiyalüronidazı 20'nin (PEGPH20) toplam intratümöral basıncı ve anjiyogenezi azalttığı için daha ileri klinik araştırmaların yolunu açmıştır.

Pankreas kanserindeki desmoplastik ortam, kanser hücrelerinde besinlerin ve oksijenin ulaşımını sınırlar. Gerçekten de ortalama pO2'nin 24.3–92.7 mmHg'ye ulaştığı çevredeki normal pankreas dokusuna kıyasla medyan pO2 < 5.3 mmHg ile oldukça hipoksiktir. Ayrıca, pankreas kanseri'nin halihazırda oldukça hipoksik ortamı nedeniyle anti-anjiyojenik tedavi, tümör hipoksisini kötüleştirerek kemoterapi direnci, kanser kök hücre proliferasyonunu, invazyonunu ve metastazı teşvik ettiği için bir seçenek değildir. Oksijen ve besinlerin yokluğunda, kanser hücreleri hayatta kalmak için oksidatif fosforilasyondan glikolize geçiş, yağ asidi oksidasyonunun inhibisyonu, lipitlerin ve proteinlerin daha fazla atılması gibi metabolik yeniden düzenlemelere gider. Hipoksinin akut etkisi, hipoksi ile indüklenebilir faktör 1α (HIF-1α) stabilizasyonuna bağlı olarak oksidatif fosforilasyondan glikolize geçiştir (Özbalcı ve ark., 2020). Hipoksik tümörlerin glikolitik geçişi, glikolitik yolu hedef alacak inhibitörler geliştirmek için girişimlerde bulunulmuştur; 2-deoksi-D-glukoz (2DG) sentetik bir glikoz analoğudur ve katı tümörlerde yapılan faz I klinik deneyleri, 2DG'nin dosetaksel ile güvenli bir şekilde birleştirilebileceğini, çünkü yan etkilerin tolere edilebilir olduğunu kanıtlamıştır (NCT00096707). Başka bir ümit verici yaklaşım, laktat taşıyıcıları (monokarboksilat taşıyıcılar: MCT'ler) hedeflemek olacaktır. MCT1/2 seçici inhibitörler (AZD3965) şu anda ilerlemiş tümörlerde test edilmektedir (NCT01791595).

Otofaji, otofagozomların makromolekülleri ve spesifik organelleri yuttuğu ve daha sonra hücreye metabolizma ve enerji için geri dönüştürülmüş yapı taşları ve substratlar sağlamak üzere lizozomlarla birleştiği katabolik bir bozunma sürecidir. Pankreas kanser hücrelerinin, hayatta kalmak ve çoğalmak için aktif olarak otofaji kullandığı gösterilmiştir. Klorokin, otofajiyi inhibe eder ve hücrelerin in vitro proliferasyonunu baskılayarak, ksenogreft fare

tümörü gerilemesini göstermiştir (Sönmez ve ark., 2020).. Ameliyat öncesi ortamda, hidroksiklorokin (HCQ) ile gemsitabin/nab-paklitaksel kombinasyonu, tek başına gemsitabin/nab-paklitaksel ile karşılaştırıldığında tümör ve serum biyobelirteç yanıtını (CA 19-9) ve tümör immün hücre infiltrasyonunu iyileştirdiğini kanıtladı. Bu umut verici denemelere rağmen, metastatik pankreas kanseri hastalarında devam eden benzer bir çalışmanın ön sonuçları (NCT01506973), gemsitabin/nab-paklitaksel'e HCQ eklenmesinin 12 aylık genel sağkalımın birincil sonlanım noktasını iyileştirmediğini gösterdi, bu da daha rasyonel yaklaşımların izlenmesi gerektiğini düşündürdü.

İmmün sistemi düzenleyici sinyal yolakları

Birçok ileri evre kanserde tümörlere karşı bir bağışıklık tepkisinin uyarılmasının son derece etkili olduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, diğer antitümör stratejilerinde olduğu gibi, pankreas kanseri oldukça dirençlidir. Bunun nedeni, pankreas kanseri tümör mikroçevresi'nin tümör ilişkili makrofajlar, miyeloid türevli baskılayıcı hücreler, nötrofiller ve düzenleyici T hücreleri gibi etkileyici sayıda yüksek düzeyde immünosüpresif hücre popülasyonu olmasıdır (Özbalcı ve ark., 2020). Pankreas kanserinde çeşitli immünoterapötik stratejiler (aşılama, adoptif hücre transferleri ve bağışıklık kontrol noktaları) değerlendirilmektedir. Birçok kemoterapötik ilaç, immün aktivasyonu baskıladığından, immünoterapi ile birleştirilecek kemoterapötik ilacın seçimi dikkatle düşünülmelidir. Oksaliplatin, siklofosfamid ve gemsitabin gibi immünojenik hücre ölümünü indükleyebilen kemoterapi tercih edilir.

Aşılar, hastanın kendi T hücrelerini kansere özgü antijenlere karşı hazırlayarak etkili antikanser bağışıklığını destekler. Tüm hücre, peptid-, dendritik hücre (DC)- veya DNA bazlı olabilen kanser aşıları, T hücre yanıtında kalıcı artışı tetiklemede yüksek potansiyel göstermiştir, kişiselleştirilmiş hedef geliştirme için kolayca değerlendirilebilir ve en önemlisi tolerasyonu oldukça iyidir (GVAX - NCT02004262, Peptid aşıları CTN-97004 CTN-98010, UMIN000012146, Dendritik hücre temelli aşı UMIN00004063).

Monoklonal antikorlar da bu grupta incelenmektedir. CD40 aktivasyonu, bağışıklık baskılanmasını tersine çevirebilir ve antitümör T hücre yanıtlarını arttırabilir. Kemoterapi almamış, cerrahi olarak tedavi edilemeyen pankreas kanserli küçük bir hasta kohortunda bir CD40 agonist antikorunun gemsitabin ile kombinasyonu, iyileştirilmiş OS ve PFS'yi

kanıtlamıştır (CP-870,893-NCT00711191). CD40 agonistlerinin immün kontrol noktası inhibitörleri ile birleştirildiğinde daha önce bildirilen antitümör etkinliği ve bunların tümörlerde tümörisidal makrofaj infiltrasyonunu uyarma kapasiteleri, göz önüne alındığında bu kombinasyonlar pankreas kanseri tedavisi için umut vericidir.

İmmün sistem kontrol noktası inhibitörlerilerinin amacı, kanser hücrelerinin yok edilmesine izin vermek için bağışıklık sistemi düzenleyicilerinin uyarıcı veya bloke edici aktivitesini iyileştirerek mevcut anti-kanser tepkilerini yoğunlaştırmaktır. Lokal ileri ve metastatik pankreas kanserinde ipilimumab (anti CTLA-4) ile monoterapi herhangi bir fayda göstermemiştir (NCT00112580). Ayrıca ipilimumabın gemsitabin ile kombinasyonunun, tek fazlı Ib çalışmasında ileri pankreas kanserinde tek başına gemsitabinden daha etkili olduğu da kanıtlanmamıştır.

Adoptif hücre transferi tedavisi, ex vivo genişletilmiş tümör infiltre edici lenfositleri kullanır ve B-hücresi malignitelerinde ve metastatik melanomlu hastaların %20-25'inde etkileyici sonuçlarla en belirgin immünoterapi şeklidir. Gemsitabine dirençli ileri pankreas kanserinde ex vivo-genişletilmiş, sitokin kaynaklı öldürücü hücreleri değerlendiren iki araştırmada tedavi sadece hastaların yaşam kalitesini iyileştirdi (Panchal ve ark., 2021).

Pankreas kanseri kritik ve artan bir küresel sağlık sorunudur, bu nedenle mevcut terapötik seçeneklerin etkinliğini artırmak son derece önemlidir. RAS sinyallerinin karmaşıklığı ve sinyal yolu'nun aşırı aktivasyonu, klinik düzeyde RAS aracılı onkojen bağımlılığının başarılı bir şekilde hedeflenmesini azaltmıştır. Bu nedenle, RAS mutant tümörleri tedavi etmek için tek seçenek kombinasyon tedavileridir. Son deneysel kanıtlar, pankreas kanseri ilerlemesinin tümör mikroçevresi ile ilgili olarak daha iyi anlaşılmasına yönelik önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Moleküler kanser biyolojisi araştırmalarıyla daha fazla bilgi edildikçe bu hedeflerin kliniğe yansıması beklenmektedir. Bu kitap bölümümüzün, pankreas kanseri ile ilişkili alanlarda çalışan hekim, farmakolog ve moleküler kanser biyoloğu gibi multidispliner ekiplerin güncel durumu analizi açısından faydalı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

Anderson EM, Thomassian S, Gong J, Hendifar A, Osipov A. (2021). Advances in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Treatment. Cancers (Basel), 13(21), 5510. doi: 10.3390/cancers13215510.

Bachmann J, Michalski CW, Martignoni ME, Buchler MW, Friess H. (2006) Pancreatic resection for pancreatic cancer. HPB (Oxford),8(5), 346-35.

Christoph Springfeld, Dirk Jäger, Markus Büchler et.al. (2019), Chemotherapy for pancreatic cancer, La Presse Médicale, 48(3),159-174.

Diener MK, Fitzmaurice C, Schwarzer G, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma (2011). Cochrane Database Syst Rev.16;2(2)CD006053.

Evans DB. (2018) What makes a pancreatic cancer resectable? Am Soc Clin Oncol Educ Book, 23(38),300-305. doi: 10.1200/EDBK_200861.

Gall Tamara, Tsakok Maria, Wasan Harpreet et. al. (2015). Pancreatic cancer: Current management and treatment strategies. Postgraduate medical journal.August(0),1–7. doi: 10.1136/postgradmedj-2014-133222.

Ghelli Luserna di Rora, Cerchione A, Martinelli G, Simonetti, G.(2020) A WEE1 family business: Regulation of mitosis, cancer progression, and therapeutic target. J. Hematol. Oncol. 13(126)1-17.

Gurbuz N, Ozpolat B. (2019) MicroRNA-based Targeted Therapeutics in Pancreatic Cancer. Anticancer Res. 39(2),529-532.

Hall WA, Goodman KA. (2019).Radiation therapy for pancreatic adenocarcinoma, a treatment option that must be considered in the management of a devastating malignancy. Radiat Oncol, (14),114.

Hu C, Hart SN, Bamlet WR. et. al. (2016) Prevalence of Pathogenic Mutations in Cancer Predisposition Genes among Pancreatic Cancer Patients. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 25 (1): 207–211.

Jang JY, Kang MJ, Heo JS et al. A prospective randomized controlled study comparing outcomes of standard resection and extended resection, including dissection of the nerve plexus and various lymph nodes, in patients with pancreatic head cancer. (2014). Ann Surg, 259(4),656-64.

Knudsen ES, O Reilly EM, Brody JR, Witkiewick AK. (2016). Genetic Diversity of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Opportunities for Precision Medicine. Gastroenterology, 150(1),48-63.

Koçatakan P, Ataseven H. (2021). PANKREAS KANSERİ. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, 54(1),59-65.

Leroux C, Konstantinidou G. (2021) Targeted Therapies for Pancreatic Cancer: Overview of Current Treatments and New Opportunities for Personalized Oncology. Cancers (Basel). 13(4),799.

Liu FB, Chen JM, Geng W et. al.Pancreaticogastrostomy is associated with significantly less pancreatic fistula than pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of seven randomized controlled trials (2015). HPB (Oxford),17(2),123-30.

Luo Y. (2022) The role of radiotherapy for pancreatic malignancies: a population-based analysis of the SEER database. Clin Transl Oncol. 24(1),76-83.

Ngozi Nwaefulu O, Rao Sagineedu S, Kaisarul Islam M et.al.(2022) Pancreatic cancer treatment with targeted therapies: are we there yet? Eur Rev Med Pharmacol Sci.26(2),367-381.

Özbalcı F , Kaçaroğlu D , Gürbüz N. (2020) Pankreatik Duktal Adenokarsinomada Ekstrasellüler Matriks Degradasyonu Hedefli Tedavi Yaklaşımları. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 11(2), 260-265.

Panchal K, Sahoo RK, Gupta U, Chaurasiya A. (2021) Role of targeted immunotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) treatment: An overview.Int Immunopharmacol. Jun(95)107508.

Perkhofer L, Gout J, Roger E.(2021).DNA damage repair as a target in pancreatic cancer: State of the art and future perspective, Gut (70), 606–617.

Sönmez H, Öztürk O , Gürbüz N.(2020) Pankreatik Duktal Adenokarsinoma Hücrelerinde miR-196a'nın, Otofajinin Kontrolü Üzerindeki Rolü ve Terapötik Etkinliği. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.11(4), 450-459.

Tian X, Zhang S, Liu HM et. al. (2013) Histone lysine-specific methyltransferases and demethylases in carcinogenesis: New targets for cancer therapy and prevention.Curr Cancer Drug Targets,13(5):558-79.

Waddell N, Pajic M, Patch AM et al.(2015) Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. Nature (518),495–501.

Willers H, Dahm-Daphi J, Powell SN. (2004). Repair of radiation damage to DNA. Br. J. Cancer,90(7),1297-301.

www.clinicaltrials.gov